

# ¿Qué información hay que suministrarle al clínico para el tratamiento de los linfomas y qué puede aportar la citología con técnicas complementarias?

Guillermo Debén Ariznavarreta

Servicio de Hematología Hemoterapia

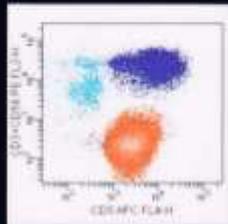
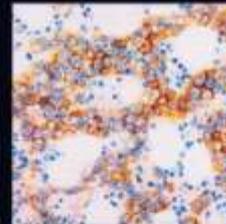
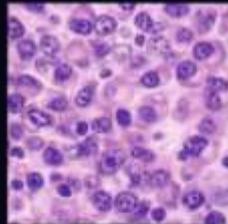
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Zaragoza, 19 de mayo de 2011

¿Qué información hay que suministrarle al clínico para el tratamiento de los linfomas.....?

# WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,  
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



International Agency for Research on Cancer. Lyon 2008

From [bloodjournal.hematologylibrary.org](http://bloodjournal.hematologylibrary.org) at MEDITE X SL - AEHH on May 15, 2011. For personal use only.

## Perspectives

### The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications

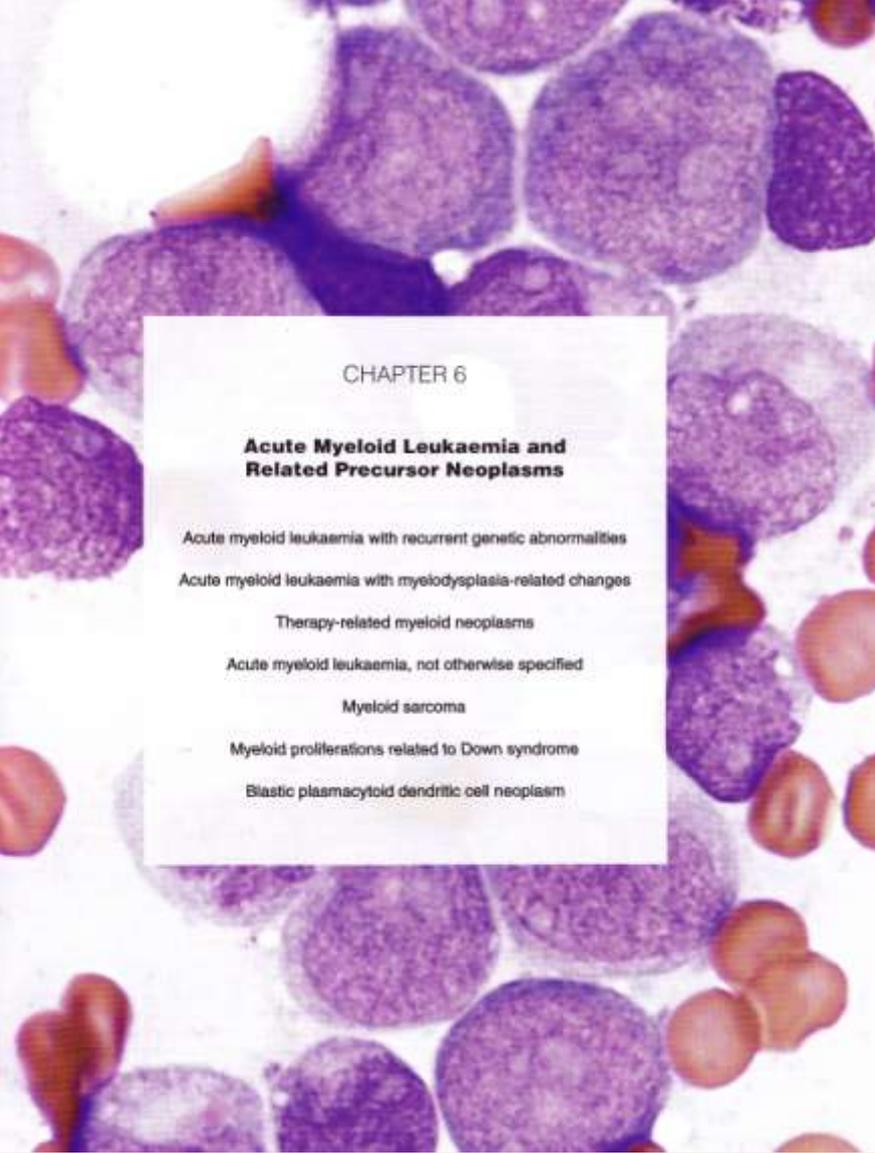
Elias Campo,<sup>1</sup> Steven H. Swerdlow,<sup>2</sup> Nancy L. Harris,<sup>3</sup> Stefano Pileri,<sup>4</sup> Harald Stein,<sup>5</sup> and Elaine S. Jaffe<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hematopathology Section, Department of Anatomic Pathology, Hospital Clinic, Institute of Biomedical Research August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Division of Hematopathology, Department of Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA; <sup>3</sup>Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; <sup>4</sup>Department of Hematology and Oncological Sciences, "Seragnoli" St Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy; <sup>5</sup>Pathodiagnostik Berlin, Reference Center for Lymphoma and Hematopathology, Berlin, Germany; and <sup>6</sup>Hematopathology Section, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, Bethesda, MD

*Blood* 2011; 119: 5019-5032

# Hematólogo

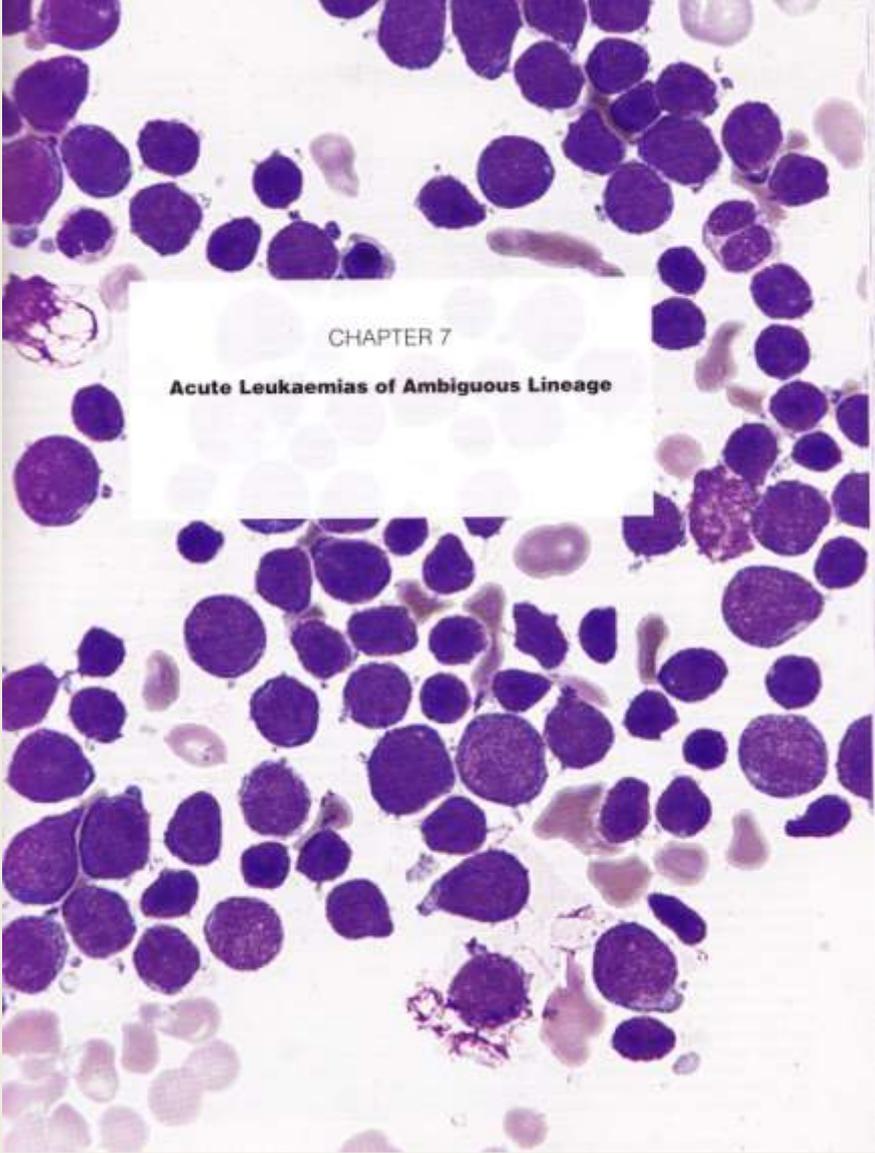
- Clínico
- Laboratorio
- Citología
- Hemostasia y Trombosis
- Hemoterapia

A microscopic view of a bone marrow smear stained with Wright-Giemsa. The field is dominated by large, immature myeloid cells with high nuclear-to-cytoplasmic ratios, hyperchromatic nuclei, and scant cytoplasm. Some cells show characteristic Auer rods. Numerous small, mature red blood cells are scattered throughout the field.

CHAPTER 6

**Acute Myeloid Leukaemia and  
Related Precursor Neoplasms**

- Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities
- Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes
  - Therapy-related myeloid neoplasms
  - Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified
  - Myeloid sarcoma
- Myeloid proliferations related to Down syndrome
- Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

A microscopic view of a bone marrow smear stained with Wright-Giemsa. The field is filled with a mixture of cells, including many large, immature cells with high nuclear-to-cytoplasmic ratios and hyperchromatic nuclei, characteristic of acute leukaemia. There is also a significant population of small, mature red blood cells.

CHAPTER 7

**Acute Leukaemias of Ambiguous Lineage**

# Leucemias Agudas:

## Diagnóstico y seguimiento

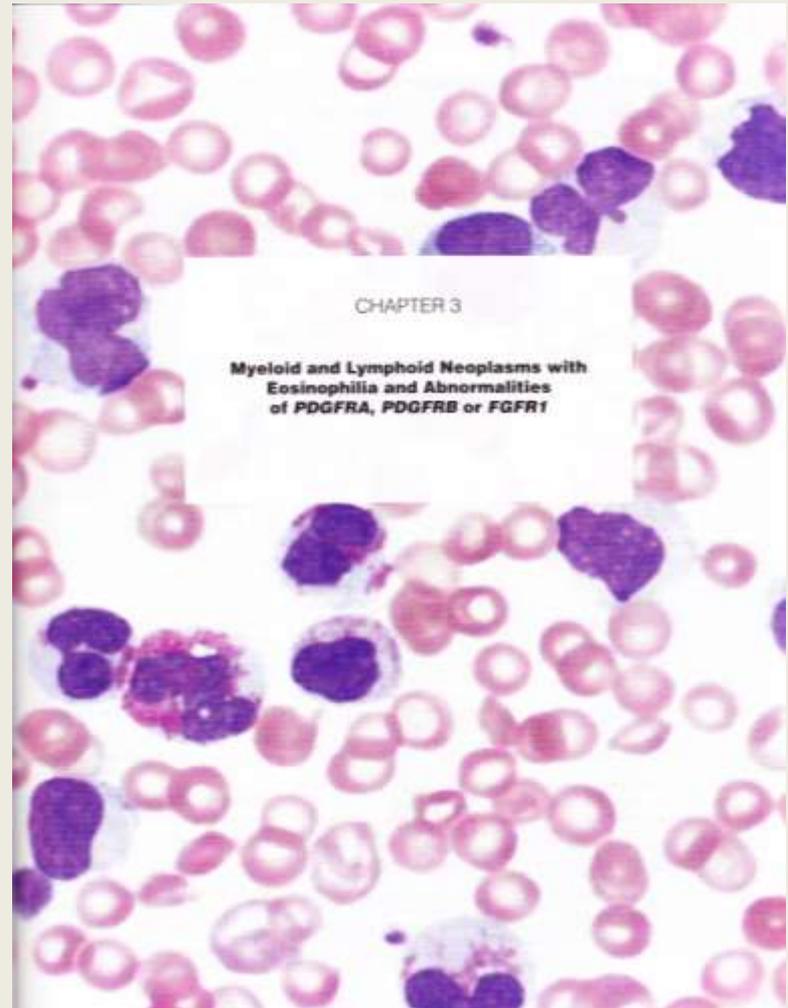
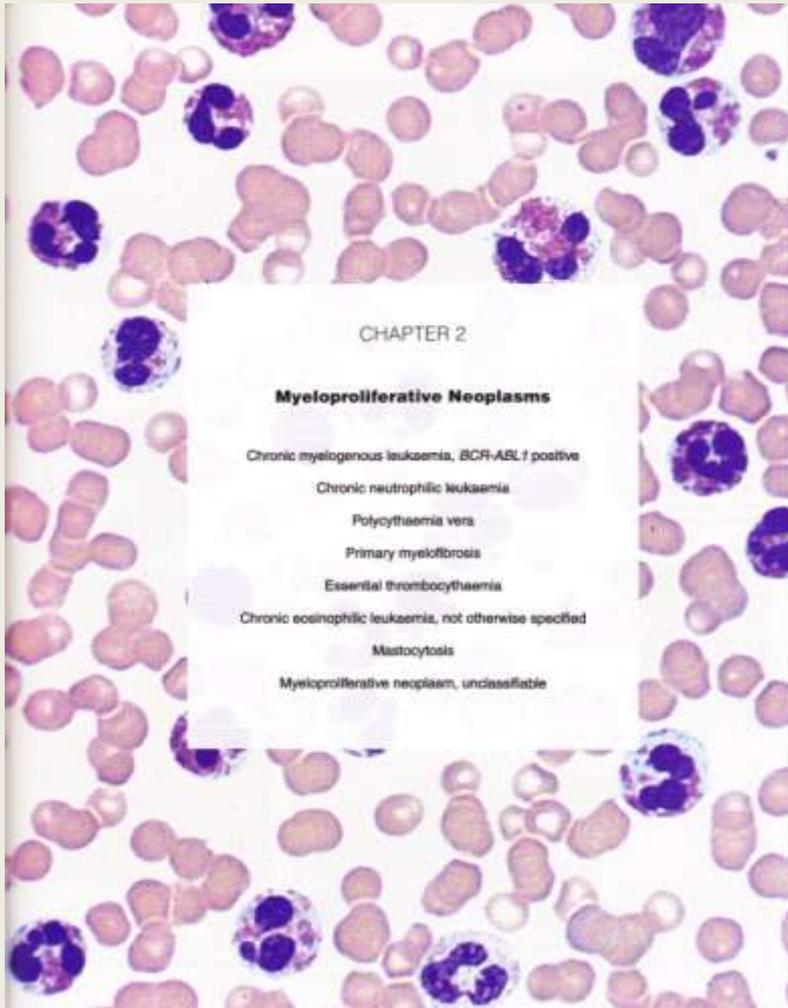
- Citología, generalmente por el hematólogo
- Citometría de Flujo: Generalmente hematólogo
- Citogenética y FISH, dependiendo de la organización:
  - Hematólogo
  - Anatomopatólogo
  - Genética

# Leucemia Aguda Mieloblástica: seguimiento

- Citología: Hematólogo
- Enfermedad Mínima residual: Citometría de Flujo, en discusión

# Leucemia Linfoblástica: Diagnóstico y Seguimiento

- Citología: hematólogo
- Citometría de Flujo
- Genética
- FISH
- Estudio LCR: **CITÓLOGO**
- Enfermedad Mínima Residual: Citometría
- En Ph+: PCR



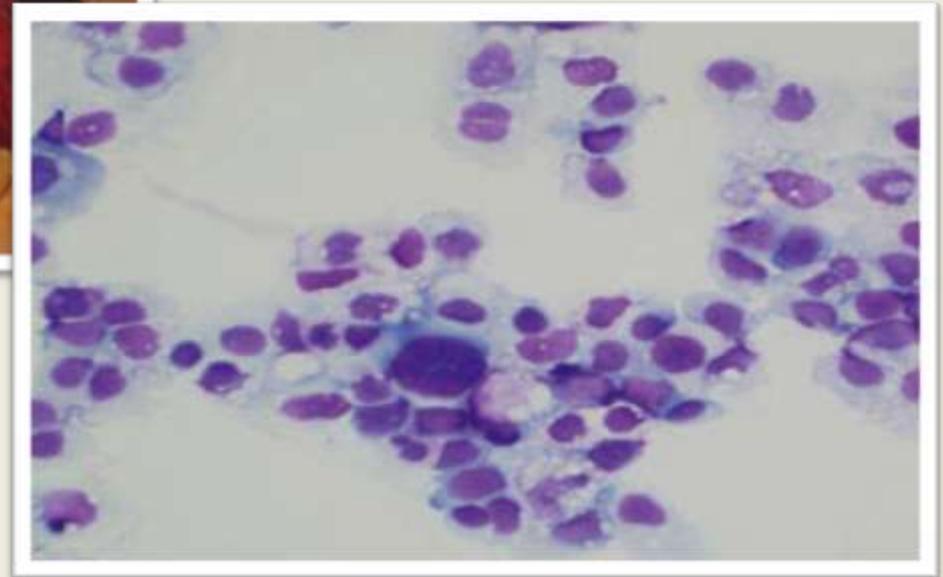
# Leucemia Mieloide Crónica

- Citología: Hematólogo
- Cromosoma Filadelfia: Genética
- FISH bcr-abl
- PCR cuantitativa



Seguimiento

# Síndromes Mieloproliferativos Crónicos



*Knoll B et al. Am J Hematol. 2008 Feb;83(2):171*

Hematopoyesis en el Líquido pleural

# Hematología No oncológica: Anemias

- Masa renal solitaria<sup>(1)</sup>
- Compresión medular en<sup>(2)</sup>
- Tumor paravertebral similar a Schwannoma<sup>(3)</sup>
- Puede evitar actuaciones innecesarias debido a sospechas diagnósticas <sup>(4)</sup>

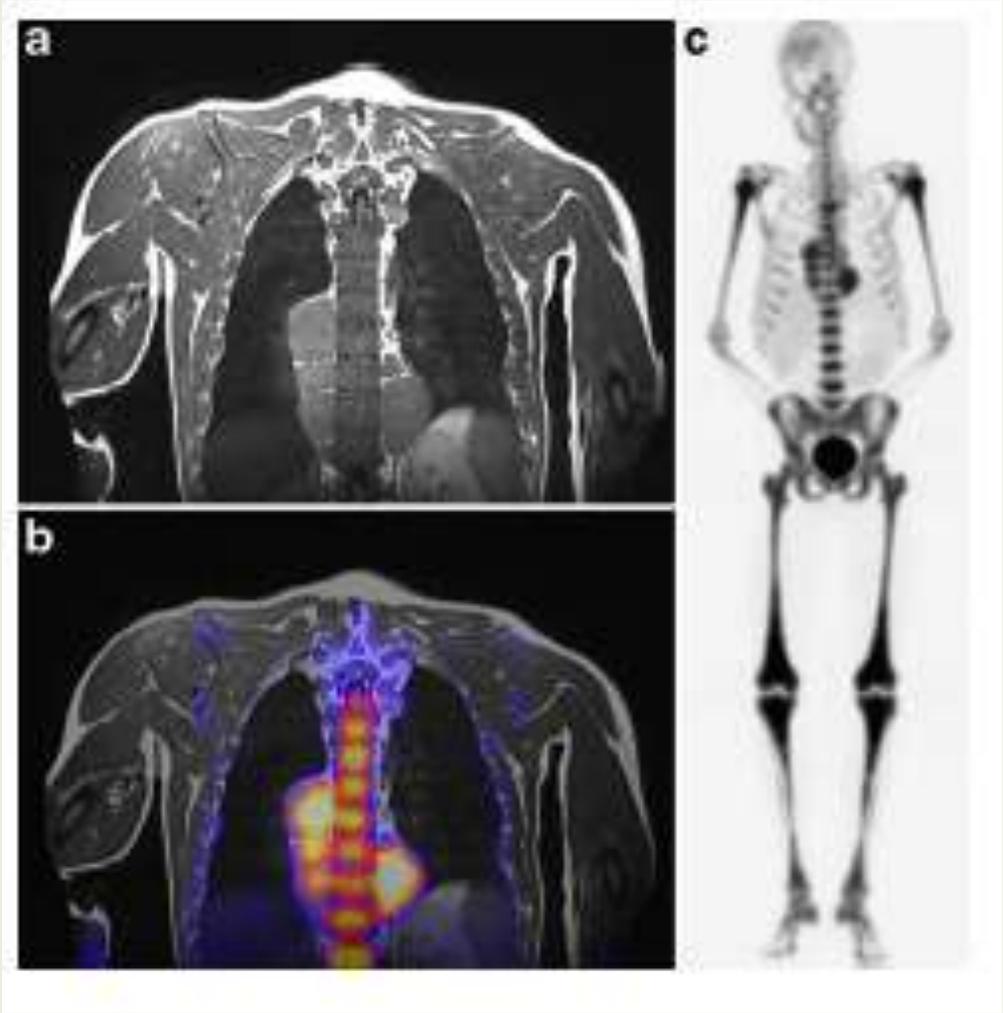
*(1) Ahuja S et al. Diagn Cytopathol. 2010 Oct 14. [Epub ahead of print]*

*(2) Esfanbod et al. CMAJ. 2010 Nov 23;182(17):E798. Epub 2010 Jul 26*

*(3) Oermann E et al J Neurosurg Spine. 2010 Jul;13(1):78-81.*

*(4) Agool A et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37: 1620*

Agool A. Et al: Extramedullary haematopoiesis imaging with 18F-FLT PET.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37: 1620



# Hematología No oncológica: Anemias

- Hematopoyesis extramedular:
  - Masa renal solitaria<sup>(1)</sup>
  - Compresión medular en Talasemia<sup>(2)</sup>
  - Tumor paravertebral parecido a Schwannoma<sup>(3)</sup>
  - Puede evitar actuaciones innecesarias <sup>(4)</sup>
  - Masa mediastínica anterior: Puede evitar intervenciones innecesarias <sup>(5)</sup>

*(1) Ahuja S et al. Diagn Cytopathol. 2010 Oct 14. [Epub ahead of print]*

*(2) Esfanbod et al. CMAJ. 2010 Nov 23;182(17):E798. Epub 2010 Jul 26*

*(3) Oermann E et al J Neurosurg Spine. 2010 Jul;13(1):78-81.*

*(4) Agool A et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37: 1620*

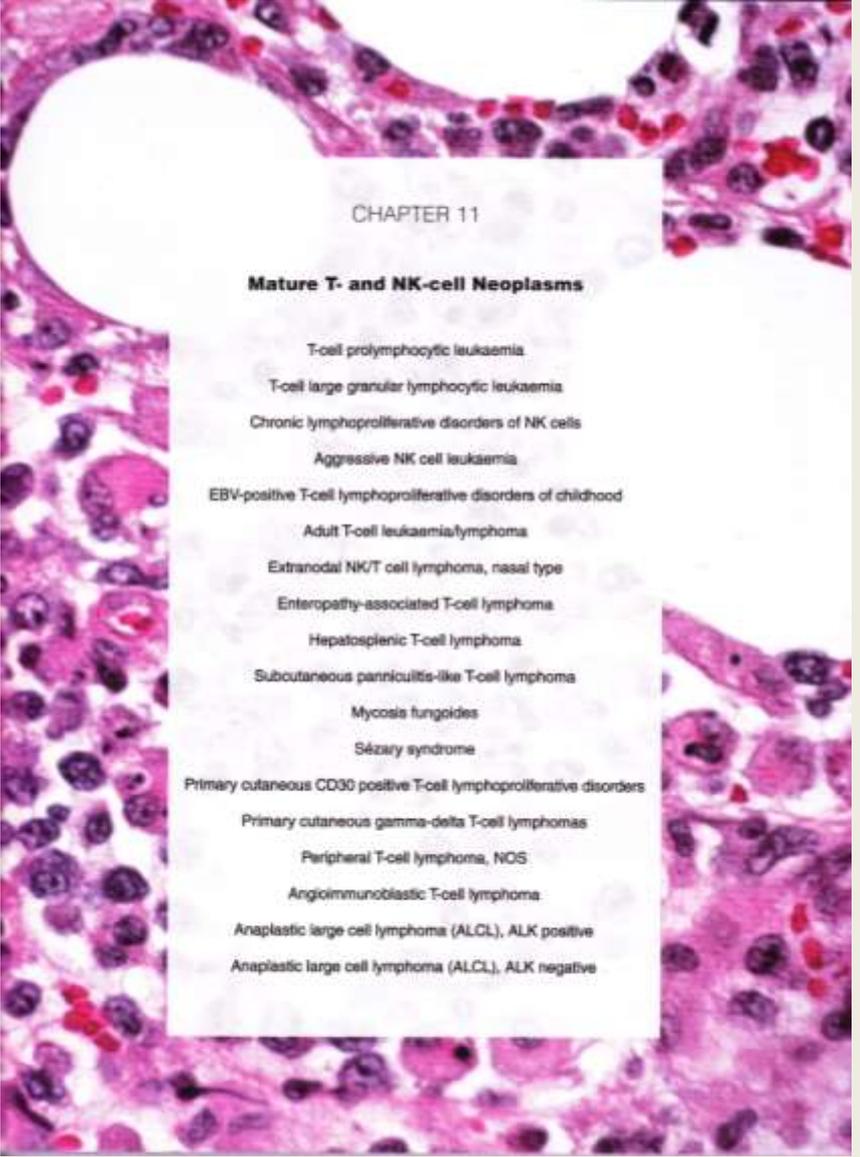
*(5) Santini M eta al. Ann Thorac Surg. 2009 Dec;88(6):2001-4.*



CHAPTER 10

**Mature B-cell Neoplasms**

Chronic lymphocytic leukaemia /small lymphocytic lymphoma  
B-cell prolymphocytic leukaemia  
Splenic marginal zone lymphoma  
Hairy cell leukaemia  
Splenic lymphoma/leukaemia, unclassifiable  
Lymphoplasmacytic lymphoma  
Heavy chain diseases  
Plasma cell neoplasms  
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)  
Nodal marginal zone lymphoma  
Follicular lymphoma  
Primary cutaneous follicle centre lymphoma  
Mantle cell lymphoma  
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS  
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma  
Primary DLBCL of the CNS  
Primary cutaneous DLBCL, leg type  
EBV positive DLBCL of the elderly  
DLBCL associated with chronic inflammation  
Lymphomatoid granulomatosis  
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma  
Intravascular large B-cell lymphoma  
ALK positive large B-cell lymphoma  
Plasmablastic lymphoma  
Large B-cell lymphoma arising in HIVB-associated multicentric Castleman disease  
Primary effusion lymphoma  
Burkitt lymphoma  
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma  
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma



CHAPTER 11

**Mature T- and NK-cell Neoplasms**

T-cell prolymphocytic leukaemia  
T-cell large granular lymphocytic leukaemia  
Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells  
Aggressive NK cell leukaemia  
EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood  
Adult T-cell leukaemia/lymphoma  
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type  
Enteropathy-associated T-cell lymphoma  
Hepatosplenic T-cell lymphoma  
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma  
Mycosis fungoides  
Sézary syndrome  
Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders  
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphomas  
Peripheral T-cell lymphoma, NOS  
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma  
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK positive  
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK negative

# Linfomas

- Diagnóstico por biopsia, sobre todo ganglionar
  - Menos, pero a veces, biopsia de otro tejido: médula ósea, estómago....
- Histología complementado con diferentes técnicas: Inmunohistoquímica, genética, biología molecular
- Diagnóstico de extensión: generalmente por biopsia

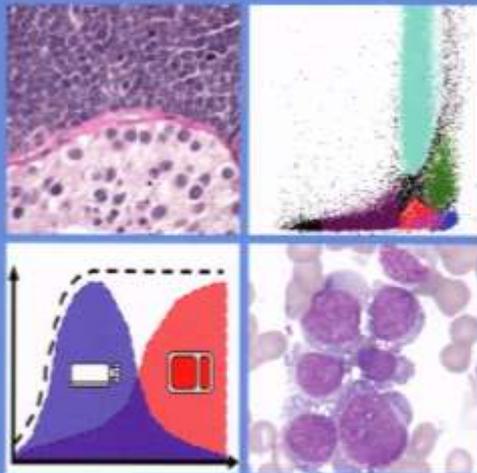
Contemporary Hematology

# NEOPLASTIC HEMATOPATHOLOGY

Experimental and Clinical Approaches

Edited by

Dan Jones



 Humana Press

2010

ISBN 978-1-60761-383-1

# Inicio de estudios

- En pacientes VIH, dada la multiplicidad de posibles diagnósticos (1)
- En área nasal, paranasal, sinusal (2)
- En área orbital y anejos oculares(3)
- Glándulas submandibulares (4)

(1) *Sarma PK et al. Cytopathology 2010; 21: 234-239*

(2) *Gupta N et al. Acta Cytol 2011; 55: 135-141*

(3) *Gupta N et al. Diagn Cytopathol 2011. doi:10.1002/dc.21586.[Epub ahead of print]*

(4) *Taylor MJ et al. ANZ J Surg 2011; 81: 70-74*

- Elección<sup>(1)</sup>
  - Generalmente pre-OMS y elección “obligada”
- Lugares de difícil acceso<sup>(2)</sup>
  - retroperitoneo
- Comorbilidades<sup>(3)</sup>
  - Obstrucción vía aérea por Tumor tiroideo
- Disponibilidad de recursos<sup>(4)(5)</sup>

(1) Young NA et al. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 1766-1771

(2) Gangopadhyay M et al. *J Cytol* 2011; 28: 20-24

(3) Joshi A et al. *Int J Clin Pathol* 2009; 63: 1647-1652

(4) Hirachand et al. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2009; 7: 139-142

(5) Alam K et al. *Diagn Cytopathol* 2010 Sep 20[Epub ahead of print]

# Hallazgos o sorpresas

- Tiroides <sup>(1)</sup>
  - En bocios previamente conocidos
- Testículo<sup>(2)</sup>
  - Recaídas de Leucemia
- Extremidades<sup>(3)</sup>
  - Diagnostico diferencial de lesiones poco frecuentes
- Páncreas<sup>(4)</sup> <sup>(5)</sup>
  - Diagnostico de linfoma pancreático
- Masas endobronquiales<sup>(6)</sup>
  - Lesiones (Linfomas) endobronquiales

(1) Camera A et al. *Thyroid* 2010; 20: 1033-1036

(2) Kulkarni KP et al. *Indian J Cancer* 2010; 47: 134-138

(3) Jakowsky JD et al. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 224-231

(4) Naito Y et al. *Diagn Cytopathol* 2011; Mar 17. doi: 10.1002/dv.21662.  
[Epub ahead of print]

(5) Gimeno García AZ et al. *Gastroentrol Hepatol* 2010; 33: 638-642

(6) Natu S et al. *J Clin Pathol* 2010; 63: 445-451

# Especialmente Útil

- Lugares extranodales
- Fluidos corporales
- Sistema Nervioso Central

# Sistema Nervioso Central

- Leucemias
- Linfomas
- Estudios de extensión
- Estudio de recaída ?

# El problema del SNC

- Las leucemias linfoblásticas y el Linfoma de Burkitt, infiltran el SNC en el 7% y 13%<sup>(1)</sup>
- En el Linfoma de Célula Grande B difuso, alrededor del 2%<sup>(2)</sup>
- Generalmente afectación leptomeníngea, con manifestaciones clínica iniciales generales, seguidas de afectación de pares craneales.
- Poca expresión radiológica en TAC; mejor en RNM

*(1) Sandlund JD et al J Clin Oncol 2000; 18: 3018-3024*

*(2) Bashir RM et al Am J Clin Oncol 1991; 14: 478-482*

# El problema del SNC

- Se sospecha clínicamente e imagen
- Se confirma con citología
- Baja sensibilidad con 20-60% de falsos negativos debido
  - Escasa población tumoral en el LCR<sup>(1)</sup>
  - Similitud morfológica entre células benignas y malignas<sup>(2)</sup>

*(1) Hedge U et al. Blood; 2005; 105: 496-502*

*(2) De Angelis LM, et al. Neurology 2002; 58: 339-40*

....y qué puede aportar la  
citología con técnicas  
complementarias?

From the Servicio General de Citometría, Department of Medicine and Centro de Investigación del Cáncer IDIC, USA/CSIO, Universidad de Salamanca, Salamanca; Servicio de Hematología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol Badalona, Universidad Autónoma de Barcelona; Servicio de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Servicio de Hematología, Hospital Juan Carlos I, La Coruña; Servicio de Hematología, Hospital Morales Meseguer, Murcia; Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gatafe; Servicio de Hematología, Fundación Hema.

## Identification of Leptomeningeal Disease in Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Improved Sensitivity of Flow Cytometry

Sandra Quijano, Antonio López, Juan Manuel Sancho, Carlos Panizo, Guillermo Debén, Cristina Castilla, José Antonio García-Vela, Antonio Salar, Natalia Alonso-Vence, Eva González-Barca, Francisco Javier Peñalver, Josefa Plaza-Villa, Marta Morado, José García-Marco, Jesús Arias, Javier Briones, Secundino Ferrer, Javier Capote, Concepción Nicolás, and Alberto Orfao

### 123 CASOS DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULA GRANDE B DIFUSO

27 / 123 (22%) INFILTRACIÓN POR CITOMETRÍA DE FLUJO (CMF)

7 / 123 (6%) INFILTRACIÓN POR CITOLOGÍA CONVENCIONAL (CC)

3 / 123 (2%) "SOSPECHOSO"

CASOS CMF+/CC+: > 20% cel anormales y/o > 1 célula neoplásica/ $\mu$ L

CASOS CMF+/CC-: Menor grado de infiltración

P<.0001

# Linfoma Intraocular

- Asociado o no a linfoma del SNC o manifestación única del mismo.
- Diagnóstico oftalmológico, radiológico..
- Identificación de células malignas en el humor vítreo: Escasa celularidad<sup>(1)</sup>
- Precisa de técnicas complementarias<sup>(2)</sup>

*(1) Kinoshita et al. Diagn Cytopathol 2010 Dec 31 [Epub ahead of print]*

*(2) Lobo A et al . J Mol Diagn 2007; 9: 113-121*

# Respuestas

- La información de la Citología sigue siendo imprescindible en toda la patología hematológica, no solo en el diagnóstico y tratamiento de los Linfomas
- Debemos incorporar nuevas técnicas (CMF, PCR...) para complementar lo anterior (sin sustituirlo) en campos en las que la sensibilidad es insuficiente, para un mejor tratamiento de nuestros pacientes

**MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN**

