

El clínico ante la clasificación REAL. Aproximación entre el clínico y el patólogo a través de la biología

Prof. Javier García-Conde, Dra. Isabel Benet



CONFERENCIA

Departamento de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. España

HEMATOLOGIA, Vol. 1 N° 3: 95-103
Setiembre - Diciembre, 1997

1. INTRODUCCION

La clasificación *REAL* de las neoplasias linfoides (Revised European-American-Classification)¹ combina criterios morfológicos, inmunológicos, citogenéticos y de biología molecular, los cuales permiten una descripción biológica con ciertos rasgos característicos de su proyección clínica de los 34 tipos diferentes de linfomas (Tabla 1).

Estas formas anatomoclínicas permiten una clasificación sustancialmente diferente a la WF y más próxima a la de Kiel. Es una sistematización que intenta aproximarse a las características correctas de una buena clasificación (Tabla 2).

El conocimiento detallado de cada tipo celular tumoral permite localizar el origen del tumor en el proceso de la linfomagénesis y en ciertos casos aproximarse a la causa, conocer los mecanismos de crecimiento y transformación del tumor e identificar los tratamientos útiles, los ineficaces y las nuevas vías de desarrollo terapéutico sobre bases cada vez más específicas y eficaces.

El estudio clínico de un linfoma requiere conocer el "grado" y la "agresividad". El grado hace referencia a criterios histopatológicos relacionados con la diferenciación y proliferación tumoral. La agresividad representa un factor pronóstico que establece criterios terapéuticos y supervivencia diferentes.

2. FACTORES PRONOSTICOS

El tipo de tumor y el factor pronóstico representan los criterios fundamentales de la indicación terapéutica. Los factores pronósticos suelen representar procesos de relación respecto a características

inespecíficas del tumor, a sus consecuencias o en relación con el huésped. En raras ocasiones los factores pronósticos proceden o expresan la naturaleza tumoral y por este motivo representan aproximaciones útiles pero poco específicas. Por otra parte, es importante que los factores pronósticos procedan de la propia expresión de la historia natural de cada tipo homogéneo de linfoma. La aplicación de factores pronósticos² de un tipo de linfoma a otro desajusta la realidad de las proporciones y del proceso evolutivo.

En los linfomas foliculares los criterios de mal pronóstico corresponden a la dimensión de la masa tumoral y al sexo masculino³. En los grupos de buen pronóstico la SG oscila entre 8 y 10 años y la SLR puede superar los 4-5 años. Sin embargo, en los grupos de mal pronóstico el tiempo libre a la progresión es de 15 meses y la SG de 42 meses, muy similar a la LMC o al mieloma.

Los factores pronósticos⁵ implicados en los linfomas difusos de células grandes (I.P.I.) separan diversos grupos con pronósticos diferentes en cuanto a su curabilidad (Tabla 3). El "tumor score"⁶ propuesto por el grupo de M.D. Anderson separa 2 grupos de bajo y alto riesgo de recaída, según el número de factores pronósticos y utiliza a diferencia del IPI la tasa de β -2 microglobulina que es un parámetro en relación con la masa tumoral. La LDH establece un criterio de proliferación y es más útil que la β -2 microglobulina para el seguimiento de estos linfomas. En la fig. 1 se indican los factores pronósticos que pueden tener relación con la respuesta al tratamiento y con la evolución de los linfomas.

Recientemente se ha podido precisar la importancia pronóstica peyorativa del fenotipo T sobre el B en

TABLA I
NEOPLASIAS LINFOIDES RECONOCIDAS POR EL GRUPO INTERNACIONAL PARA EL ESTUDIO DE LOS LINFOMAS

* Neoplasias B

- I. Precursores de células B: Leucemia linfoma de precursores B linfoblásticos.
- II. neoplasias B periféricas:
 1. LLC-B, Linfoma linfocítico de células pequeñas.
 2. Linfoma linfoplasmocitoide, Inmunocitoma.
 3. Linfoma de células de Manto.
 4. Linfoma del centro folicular, folicular
Grados citológicos provisionales; I (cel. pequeñas), II (mixto cel. pequeñas y grandes), III (células grandes).
Subtipo provisional: difuso, con predominio de cel. pequeña.
 5. L. B de zona marginal
Extranodal (tipo MALT ± cel. B monocitoides).
Subtipo provisional: Nodal (± células B monocitoides).
 6. Entidad provisional: L. esplénico de zona marginal (± linfocitos vellosos)
 7. Leucemia de células Hairy.
 8. Plasmocitoma / Mieloma.
 9. L. difuso de células grandes. Subtipo: L. B primario mediastínico (tímico).
 10. L. Burkitt
 11. Entidad provisional: L. B de alto grado, Burkitt like

* Neoplasias de células T y supuestas NK

- I. Neoplasias de precursores T: Leucemia/Linfoma de precursores linfoblásticos.
- II. Neoplasias de células T periféricas y NK.
 1. LLC-T/LP.
 2. Leucemia linfocítica de células grandes granulares: Tipo T, tipo NK.
 3. Micosis fungoide/S. de Sezary.
 4. L. de células T periféricas, no especificadas:
Categoría citológica provisional: cel. tamaño medio, mixto del. grandes y medianas, cel. grandes, cel. linfoepitelioides.
Subtipo provisional: Hepatoesplénico ($\gamma\delta$) Linfoma T.
Subtipo provisional: L. subcutáneo paniculítico T.
 5. L. Células T angioinmunoblástico
 6. L. angiocéntrico
 7. L. T intestinal (± enteropatía asociada).
 8. Leucemia / Linfoma T del adulto.
 9. L. de cel. grandes anaplásico, CD30+, tipo T y nulo.
 10. Entidad provisional: L. de cel. grandes anaplásico, tipo Hodgkin.

TABLA 2
CARACTERISTICAS DE UNA CLASIFICACIÓN

- * Debe ser cierta
- * Debe ser reproducible
- * Debe ser generalizable
- * Debe ser aplicable
- * Debe ser útil

¡Pero las clasificaciones son siempre transitorias!

cada uno de los grupos diferenciados por el sistema IPI.

Los factores pronósticos y los tipos histopatológicos condicionan el tratamiento y la evolución. El diagnóstico de un linfoma debe ser preciso, rápido y completo. El anatomopatólogo debe distribuir, desde la

TABLA 3
FACTORES PRONOSTICOS EN LDCC

| Tumor Score MD Anderson | Indice Pronóstico Internacional |
|--|--|
| Estadios III y IV elevación LDH | |
| Elevación β 2microglobulina Masa tumoral ≥ 7 cm Síntomas B | Edad > 60 años Performance status $\neq > 2$ Lugares extraganglionares $\neq > 2$ |

El score en cada grupo de factores pronósticos está en función de la existencia en los enfermos de cada uno de estos criterios. Peor pronóstico en relación con el número de factores.

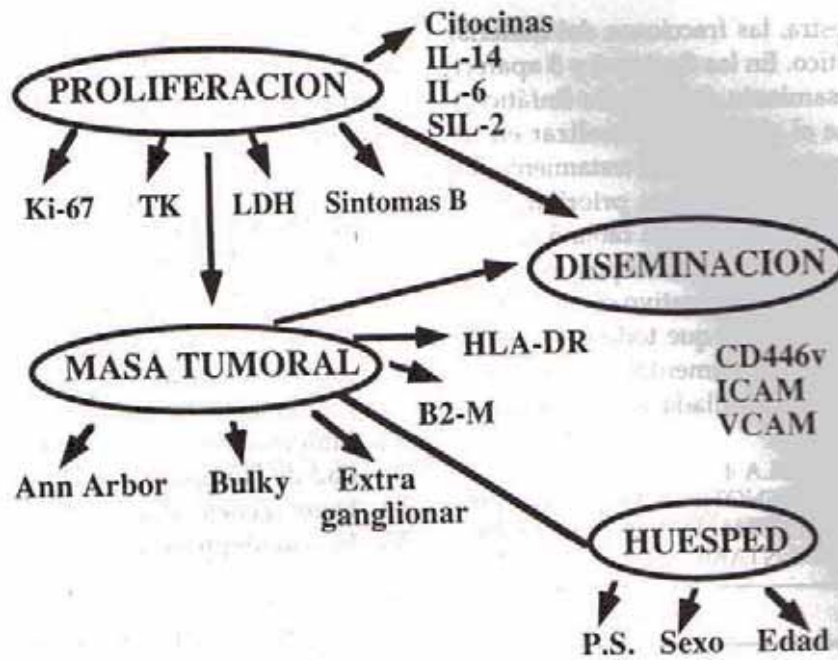


Figura 1.- Factores pronósticos en relación con la respuesta al tratamiento y evolución de los linfomas.



Figura 2.- Procesamiento y estudio del ganglio linfático

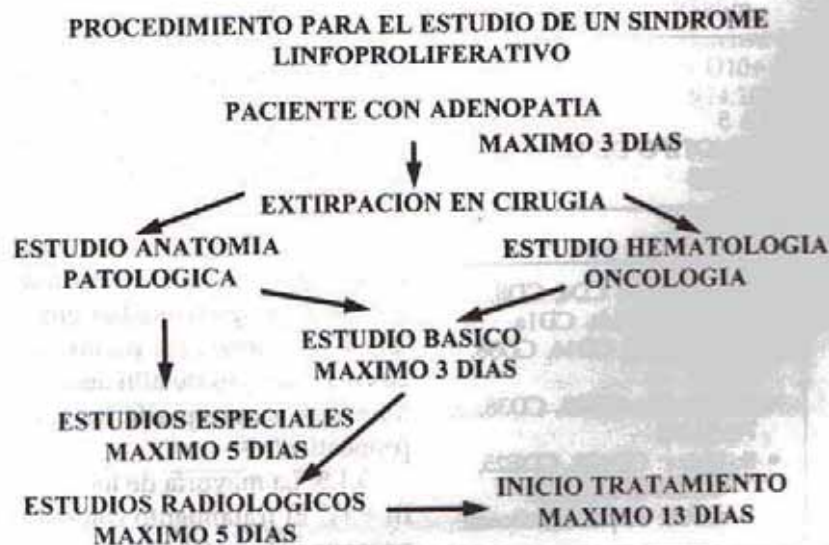


Figura 3.- Procedimiento para el estudio de un síndrome linfoproliferativo.

extracción de la muestra, las fracciones del material destinado al diagnóstico. En las figuras 2 y 3 aparece el esquema de procesamiento del ganglio linfático y las exploraciones que el clínico debe realizar en un tiempo determinado antes de iniciar el tratamiento. En la tabla 4 se encuentran las técnicas prioritarias de estudio inmunohistoquímico y en la tabla 5 las que corresponden al estudio por anticuerpos monoclonales de un síndrome linfoproliferativo con expresión leucémica. No se debe olvidar que todo diagnóstico comienza por dos hechos fundamentales, una buena preparación HxE y una detallada historia y explo-

TABLA 4
ESTUDIO DEL INMUNOFENOTIPO CON PANEL DE ANTICUERPOS MONOCLONALES BÁSICO Y COMPLEMENTARIO

| Objetivo | 1° Línea | 2° Línea |
|----------|--|---|
| 1 | ALC (CD45)* Filamentos intermedios* EMA* | |
| 2 | bcl-2*, Inmunoglobulinas | |
| 3 | CD15*, CD30*, CD68 lisozima, S-100* | CD13, CD14, CD33 |
| 4 | CD20*/CD79a*, CD3*, CD45RO CD5* | CD19, CD22, CD45RA* CD2, CD3, CD7, CD4, CD8 |
| 5 | | CD1, CD10, TdT* CD23*, CD43*, CD5* EMA* CD21* CD11c/CD25 CD16, CD56*, CD57* $\gamma/\delta/\beta$ * Ebstein/Barr* Ciclina D1* p53(?)* mib(?)* |
| 6 | | *parafina |

(Club Español de Linfomas)

TABLA 5
ESTUDIO DEL INMUNOFENOTIPO DE LOS SLP LEUCÉMICOS

| Panel-1 | Panel-2 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • CD2 • CD20 o CD19 • CD5 • $\kappa\lambda$ • CD23, FMC7, CD22 | <ul style="list-style-type: none"> • T: CD3, CD7, CD4, CD8, inmaduros: Tdt, CD1a • NK: CD11B, CD16, CD56, CD57 • Activación: CD25, CD38, HLA-DR • B:-Hairy: CD103, CDE25, -CD10: L. folicular -CD38: L. plasmocitoide |

ración clínica que perfile la forma de comienzo, la localización, la evolución y matices importantes que siempre ofrecen, cuando las hay, las adenopatías periféricas.

3. IMPORTANCIA CLÍNICA Y TERAPEUTICA DE LA CLASIFICACION REAL

Las consideraciones más relevantes comprenden los siguientes grupos de linfomas:

- 3.1. Importancia diagnóstica del linfoma del manto.
- 3.2. Linfomas de la zona marginal.
- 3.3. Linfoma anaplásico de célula grande y enfermedad de Hodgkin.
- 3.4. Heterogeneidad de los linfomas T.
- 3.5. Inmunodepresión, virus de EBV y linfomas.

3.1. Importancia diagnóstica del linfoma del manto (L.M.)

Los aspectos más importantes de su identificación y comprensión son los siguientes:

3.1.1. El LM procede de las células del manto que rodean el folículo e histopatológicamente se reconocen 4 variantes^{8,9}: manto zona, manto nodular, manto difuso y manto "blastoide".

3.1.2. Se caracteriza por presentar t(11; 14) (q13 q32) con un reordenamiento del gen PRAD1/Ciclina D1. Inmunofenotípicamente coexpresa CD5+/CD20 y es CD23- (tabla 6), a diferencia de la LLC que es CD23+, expresando este antígeno una actividad de anidamiento (homing). Las células T en el ganglio son muy escasas < 5-10%.

3.1.3. La ciclina D1 se produce como consecuencia del reordenamiento del gen PRAD-1/Ciclina D1¹⁰. Se une a ciclinas dependientes de quinasas (CDKs) especialmente a CDK4 cuyo complejo se une y fosforiliza la proteína del gen del retinoblastoma (Rb) que libera E2F el cual es un factor de transcripción que induce en el ciclo la progresión de G0/G1 a fase S estimulando proliferación celular (Fig. 4). Las mutaciones de p53 o unas alteraciones cuantitativas se observan en formas de mal pronóstico particularmente en la variante "blastoide"^{11, 12}.

3.1.4. La variante zona tiene un curso indolente¹³. La mediana de supervivencia de las formas nodular y difusa es aproximadamente 3 años. La variante "blastoide" tiene peor pronóstico. El PS > 1, mitosis > 20 en 10 campos de alto aumento y la leucemización inicial en sangre periférica son otros signos de mal pronóstico^{14, 15}.

3.1.5. La mayoría de los casos de LM son estadios III y IV. El tratamiento con CHOP no es curativo. El programa HyperCVAD obtiene buenos resultados con

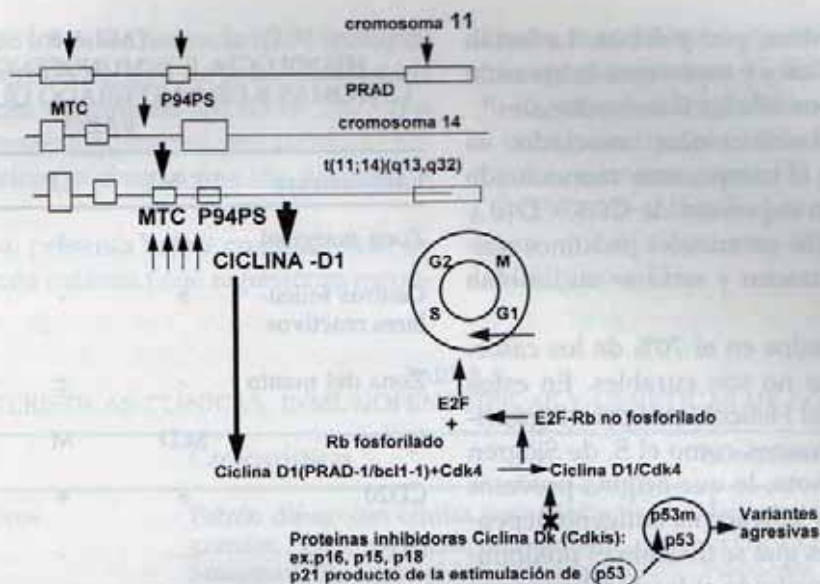


Figura 4.

una expectativa entre los que obtienen RC (70%), de 70% de los pacientes libres de enfermedad.

3.2. Linfomas de la zona marginal

Son linfomas indolentes que derivan de la zona marginal de linfocitos B que se encuentra fuera de la zona del manto.

3.2.1. Forman parte de este grupo de linfomas los siguientes:

- * MALTomas asociados a mucosas.
- * Linfoma B-monocitoide en ganglios.
- * Linfoma marginal esplénico.

3.2.2. Los MALTomas: se originan en órganos epiteliales, particularmente en tracto GI, glándulas

TABLA 6
LINFOMAS B NO-HODGKIN
CRITERIOS MORFOLOGICOS E INMUNOFENOTIPICOS

| Linfoma | Características | Fenotipo y genotipo morfológicas |
|--------------------|---|--|
| LLC/LLCP | Linfocito pequeño, cromatina en grumos En ocasiones prolinfocitos | Débil Ig5, CD19->CD20+ CD19+ CD5+ CD23+ RlgH, trisomia 12, 13q, 11q, bcl-3 |
| L. folicular | Linfocitos grandes y pequeños hendidos en los folículos. | Intensa Ig, CED20+>CD19+ CD10+ t(14;18)bcl-2+ |
| L. malt | Linfocitos pequeños e irregulares. Lesiones linfoepiteliales. Crecimiento zona marginal | Intensa Ig CD19+ CD20+ CD5-CD10-CD23- trisomia 3, 7, 12 |
| L. B-monocitoide | Linfocitos pequeños con citoplasma claro. Crecimiento sinusoide confluyente. | Intensa Ig CD19+CD20+ CD11c+CD5-CD10-CD23- |
| L. del manto | Linfocitos pequeños medios ligeramente irregulares, cromatina dispersa | Intensa Ig, CD19+ CD5+ CD23-t(11;14) PRAD-1(Ciclina D1) |
| L. tricoleucocitos | Células pequeñas en sinusoides, con citoplasma abundante y microvellosidades | Intensa ig (ig M+ D-) CD19+ CD25+ (intensa) CD11c (intensa) CD103 TRAP+ |

salivares, mama, conjuntiva, piel y órbita. La lesión linfocitopitelial es característica y representa la invasión de la mucosa epitelial por células B monoclonales¹⁶.

El componente plasmocelular asociado es monoclonal en el 40% y el componente monocitoide es CD11c, fenotipo B sin expresión de CD5, CD10 y CD23 (tabla 6). Los centros germinales próximos normales pueden ser colonizados y semejar un linfoma folicular.

Son procesos localizados en el 70% de los casos. Las formas diseminadas no son curables. En estos linfomas está implicado el *Helicobacter pylori* (gástrico)¹⁷, o procesos autoinmunes como el S. de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto, lo que origina procesos inflamatorios en el tejido subyacente antígeno dependiente. En los MALTomas que se diseminan predomina el componente monocitoide y las localizaciones ganglionares o esplénicas. Las formas gástricas localizadas con implicación de *H. pylori* responden en un 60-70% de los casos a los antibióticos.

3.2.3. *El linfoma B monocitoide (LBM) se origina en los ganglios linfáticos. Las células tienen citoplasma claro y núcleo uniforme pareciendo monocitos, con patrón sinusoidal confluyente e invasión folicular secundaria. El fenotipo es pan B, CD11c (monocito/histiocito) e Ig monotípica pese al polimorfismo celular.*

La diferenciación con la leucemia a tricoleucocitos con la que comparte pan B y CD11c, se realiza por la positividad en esta última de CD25, PA-1 y TRAP que son negativos en LBM.

En el LBM son frecuentes las formas compuestas, sobre todo con los L. foliculares, e incluso se considera que son L. foliculares con componente monocitoide y por lo tanto serían muy escasos los LBM típicos con este criterio. Se asocia con el S. de Sjögren, infiltra GI en muy pocos casos, la evolución es indolente y CHOP no es curativo (tabla 7). La supervivencia media es alrededor de 12 años.

3.2.4. *El linfoma esplénico de zona marginal ("linfoma B de la pulpa esplénica"), está formado por un infiltrado nodular de linfocitos pequeños de la pulpa esplénica blanca sobre folículos preexistentes. La ar-*

TABLA 7
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LCM Y LZM

| | WF A-E | LCM | LZM |
|-------------------|------------|------------|------------|
| Edad media (años) | 55 (18-81) | 55 (18-76) | 51 (23-76) |
| Sexo masculino % | 54 (48-61) | 81 (64-92) | 51 (35-67) |
| PS > 2% | 8 | 3 | 5 |
| Médula ósea % | 46 | 53 | 49 |
| Enfermedad GI% | 4(23-7) | 19(8-36) | 23(12-39) |

Fisher et al. *Blood* 1995; 85: 1075-1079.

TABLA 8
HISTOLOGÍA E INMUNOFENOTIPO DE LOS
LINFOMAS B DE BAJO GRADO QUE APARECEN EN
BAZO

| Característica | LZ ME | LF | LCM | MALT |
|-------------------------------|-------|----|-----|------|
| Zona marginal | + | ± | ± | + |
| Centros foliculares reactivos | ± | - | ± | + |
| Zona del manto | - | ± | - | + |
| Ig | M,D | M | M,D | M |
| CD20 | + | + | + | + |
| CD5 | - | - | + | - |
| CD43 | - | - | ± | ± |
| Ciclina D1 | | | | |

P.G. Isaacson and M.A. Piris. *Advances in Anat. Path.* 1997; 4: 191-201

quitectura folicular está borrada preservándose los senos dilatados¹⁸. En la biopsia de médula ósea aparece un infiltrado intersticial con nódulos de linfocitos pequeños y blastos diseminados. En la tabla 8 figuran las características histológicas e inmunofenotípicas de los linfomas de bajo grado que aparecen en el bazo.

La histología del bazo en el linfoma esplénico de células vellosas es idéntico al LZME, pero no en todos los casos las células de sangre periférica tienen aspecto vellosos^{19, 20}.

La supervivencia media es del 78% a 5 años. Tiene escasa respuesta a la quimioterapia, siendo la esplenectomía el tratamiento de elección. La transformación a formas de alto grado existe pero es reducida.

3.3. Linfoma anaplásico (ALCG) y enfermedad de Hodgkin (EH)

El ALCG Ki+ (CD30) está formado por células grandes que crecen con un patrón sinusoidal cohesivo, que puede confundirse con un carcinoma, seminoma o melanoma. Se distinguen 2 variantes:

- Variante clásica: patrón sinusoidal.
- Variante Hodgkin-like similar a la EH: patrón de crecimiento nodular y sincitial rodeado por bandas de fibrosis.

Inmunofenotipo: CD30, más del 70% son CD3+ CD4+, CD25, con antígenos asociados tipo BNH9, EMA y CBF78. Ocasionalmente en lugar de ser un linfoma T es B o nulo. En el 60% de los casos existe reordenamiento TCR II y 40% son TCR silente.

Entre 12-50% de los casos tienen la t(2;5) (p23;q35) que resulta de la fusión del gen de la nucleofosmina en 5q35 con un gen de quinasa (ALK) en 2p23 con expresión de la proteína quimérica p80 NPM/ALK²¹⁻²². En casos pediátricos se observa una alta proporción de t(2;5).

Clínicamente se presenta bajo 2 cuadros: cutáneo y sistémico. La forma cutánea tiene regresiones espon-

táneas, es indolente y curable. La forma sistémica es más agresiva y curan 35-40% de los casos^{23, 24}.

La variante Hodgkin-like afecta el mediastino pero el inmunofenotipo es CD30+ CD15- CD45+ y Pan B+ ó Pan T+, mientras que la EH presenta CD30+, CD15+, CD45- Pan B- y Pan T-. Los antígenos asociados aparecen en LACG y no en EH. La t(2,5) se asocia a LACG y no a EH.

TABLA 9
CARACTERÍSTICAS CLINICAS, INMUNOFENOTÍPICAS Y GENÉTICAS DE LOS LINFOMAS T

| Linfoma | Características | Inmunofenotipo/Genotipo |
|--------------------------------------|---|--|
| Linfomas T periféricos inespecíficos | Patrón difuso con células pequeñas y grandes. Núcleos irregulares. Adultos. Síntomas B, secreción citocinas, eosinofilia; hemofagocítico. Agresivos. | Antígenos T variables CD3±, CD2±, CD5±, CD7± CD4>CD8 o CD4- CD8- Frecuente reordenamiento TCR pero no constante. |
| Linfoma angioinmunoblástico | Infiltración de la cápsula por linfocitos pequeños y grasa, senos dilatados, ganglio de apariencia depleccionado, vascularización, inmunoblastos. Enfermedad sistémica, con alteración est. general. | CD4+, grupos de FDC alrededor de las venas. Reordenamiento TCR en 75% e IgH 10%. EBV, trisomía 3 ó 5. |
| Linfoma angiocéntrico | Infiltrado angiocéntrico y angioinvasivo de linfocitos pequeños y algunos atípicos. Oclusión celular de la ley vascular con lesiones isquémicas y necróticas. Localización en nariz, paladar y piel. S. hemofagocítico. | CD2+ CD7± CD3- CD5-, CD56+ CD4 ó CD8. TCR-, EBV. Casos pulmonares relacionados con EBV (granulomatosis linfomatoide de línea B). |
| Linfoma T intestinal | Precedido o no de enfermedad celíaca. Dolor abdominal y perforación. Lesiones intestinales intraepiteliales. | CD3+, CD7+, C4-, CD8-, CD103+. TCR β M1B1(proliferación) |
| Linfoma γδ Hepatoesplénico | Adultos jóvenes. Hepatoesplenomegalia sin adenopatías. Trombocitopenia, anemia. Agresivos, supervivencia 1 año. Células intermedias con infiltración sinusoidal de bazo, hígado y M.O. | CD2+, CD3+, CD7+, CD16+, CD56 (NCAM) T1A-1+, Perforin ± TCR γδ EBV- S-100- |
| Linfoma/Leucemia T del adulto | Originada por HTLV-1 (zonas endémicas en Caribe) Celularidad grande y pequeña. Células multinucleadas e hiperlobuladas. Infiltración medular. Hepatoesplenomegalia, hipercalcemia y lesiones óseas líticas. Adultos. | CD2+, CD3+, CD5+, CD4+ frecuente TCR integrando genomas HTLV-1 |
| Paniculitis subcutánea | Infiltración subcutánea y dermis profunda y eritrofagocitosis. S. hemofagocítico por citocinas. Cariorrhexis y frecuentes mitosis. Lesiones amplias con necrosis en tejido conectivo. Ganglio no infiltrado por linfoma, histiocitosis sinusal y eritrofagocitosis. | CD43+, UCHL-1+ CD4+>CD8+TCR β en algunos casos. |
| Linfoma nasal NK angiocéntrico | Linfocitos de tamaño medio, pequeños o grandes transformados. Necrosis e invasión vascular. Evolución agresiva. | CD2+, CD56+, CD3+ citoplásmico. No reordenamiento TCR. EBV+ |

3.4. Heterogeneidad de los linfomas T

Constituyen el 15% de los LNH, mientras que el 85% son linfomas B. Tienen una gran heterogeneidad histopatológica y clínica²⁵ y peor pronóstico que los linfomas B con similar riesgo en la I.P.I. El peor pronóstico, entre los linfomas T, corresponde a los linfomas T angioinmunoblástico, angiocéntrico nasal y hepatoesplénico T $\gamma\delta$ ^{26,27}, y el mejor pronóstico al LACG CD30+.

En la tabla 9 se detallan las características más relevantes de las diversas formas de linfomas T.

3.5. Inmunodepresión, virus de Epstein-Barr y linfomas

La linfomagénesis parece cada vez más relacionada con los déficits inmunitarios y con el carácter oncogénico de ciertos virus, como el de EBV adquieren en estas condiciones. El desarrollo de linfomas en el SIDA y en situaciones postrasplante y con la presencia del EBV en la biopsia del tejido procedente de ciertos linfomas permiten sugerir su carácter patogénico en estos procesos.

FUNCIONES DE LOS GENES DEL EBV

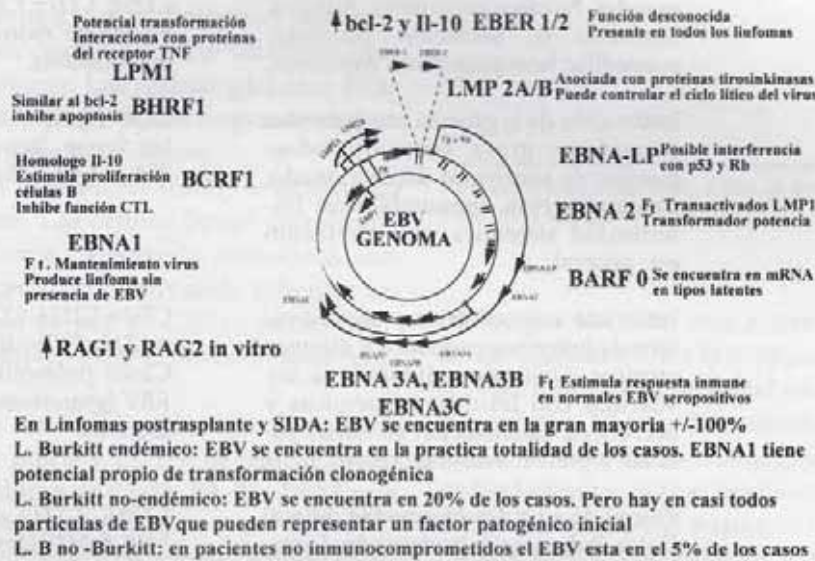


Figura 5.- Estructura y funciones de los genes del EBV

EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN LA PATOGENIA DE LOS LINFOMAS B



Figura 6.- El virus de EBV en la patogénesis de los linfomas B. Mecanismos de defensa frente al EBV. Situación de la infección latente. Proceso oncogénico del EBV: a) Predicción de los mecanismos inmunes, b) Inhibición apoptosis, c) Aumento de EBV de proliferación y crecimiento tumoral

La estructura del EBV²⁸ muestra la actividad celular y oncogénicas de las (Fig. 5) diversas estructuras del genoma, las cuales permiten sugerir una hipótesis patogénica, junto con los fenómenos de inmunosupresión en el desarrollo de los linfomas B (Fig. 6).

BIBLIOGRAFIA

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
- Bastion Y, Coiffier B. Is the International Prognostic Index for aggressive lymphoma patients useful for follicular lymphoma patients? *J Clin Oncol* 1994; 12: 1340-1342.
- Romaguera JE, McLaughlin P, North L, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: a risk model. *J Clin Oncol* 1991; 9: 762-769.
- López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* (submitted).
- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
- Rodríguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the "tumor score". *Ann Oncol* 1992; 3: 711-717.
- Melnik A, Rodríguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the revised European-American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 4514-4520.
- Majlis A, Pugh WC, Rodríguez MA, et al. Mantle cell lymphoma: Correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1664-1671.
- García-Conde J, Cabanillas F. Mantle cell lymphoma: a lymphoproliferative disorder associated with aberrant function of the cell cycle. *Leudemia* 1996; 10: S78-S83.
- Bosch F, Jares P, Campo E, et al. PRAD-1/Cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: A highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2726-2732.
- Hernandez L, Fest T, Cazorla M, et al. p53 Gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood* 1996; 87: 3351-3359.
- Greiner TC, Moynihan MJ, Chan WC, et al. p53 Mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood* 1996; 87: 4302-4310.
- Fisher RI, Dahlborg S, Nathwani BN, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1995; 85: 1075-1082.
- García-Conde J, Cabanillas F. Mantle cell lymphoma: A new lymphoproliferative entity with definite histopathological patterns, clinical characteristics and prognostic factors, and an investigational therapeutic approach. *Ann Oncol* 1995; 6: 305-307.
- Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: A clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997; 89: 2067-2078.
- Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after irradiation of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J med* 1994; 330: 1267-71.
- Isaacson PG, Piris MA. Splenic marginal zone lymphoma. *Advances in Anatomic Pathology* 1997; 4: 191-201.
- Matutes E, Morilla R, Owusu-ankomah K, et al. The immunophenotype of splenic lymphoma with villous lymphocytes and its relevance to the differential diagnosis with other B-cell disorders. *Blood* 1994; 83: 1558-1562.
- Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *British Journal of Haematology* 1996; 93: 731-736.
- Sarris AH, Luthra R, Papadimitracopoulou V, et al. Amplification of genomic DNA demonstrates the presence of the t(2;5) (p23;q35) in anaplastic large cell lymphoma, but not in other non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease, or lymphomatoid papulosis. *Blood* 1996; 88: 1771-1779.
- Lamant L, meggetto F, Saati TA, et al. High incidence of the t(2;5) (p23;q35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and P-80 immunostaining. *Blood* 1996; 87: 284-291.
- Shulman LN, Frisard B, Antin JH, et al. Primary Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma in adults: Clinical characteristics and therapeutic outcome. *J Clin Oncol* 1993; 11: 937-942.
- Romaguera JE, Manning JT Jr, Tornos CS, et al. Long term prognostic importance of primary Ki-1 (CD 30) antigen expression and anaplastic morphology in adult patients with diffuse large-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 317-322.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the Cutaneous Study Group of the European Organization for research and treatment of cancer. *Blood* 1997; 90: 354-371.
- Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: A distinct clinicopathologic entity of cytotoxic δ T-cell origin. *Blood* 1996; 88: 4265-4274.
- Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. *Blood* 1996; 87: 1207-1210.
- Oudejans JJ, Jiwa NM, Van den Brule AJC, et al. Epstein-Barr virus and its possible role in the pathogenesis of B-cell lymphomas. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 1997; 25: 127-138.