



ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización clínico morfológica e inmunohistoquímica del linfoma no Hodgkin

Clinical morphological and immunohistochemical characterization of non-Hodgkin lymphoma

Nely Díaz-Rodríguez ¹  , Magali Rodríguez-Concepción ¹ 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio. Pinar del Río. Cuba.

Recibido: 13 de diciembre de 2023

Aceptado: 29 de enero de 2024

Publicado: 01 de marzo de 2024

Citar como: Díaz-Rodríguez N, Rodríguez-Concepción M. Caracterización clínico morfológica e inmunohistoquímica del linfoma no Hodgkin. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6257. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6257>

RESUMEN

Introducción: linfoma es un grupo de cáncer de la sangre que se divide en: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, constituyendo la novena causa de cáncer en incidencia y mortalidad en el mundo.

Objetivo: caracterizar de forma clínica morfológica e inmunohistoquímica a los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio de enero de 2017 a diciembre de 2021.

Métodos: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal; el universo lo constituyeron 66 pacientes diagnosticados con Linfoma No Hodgkin, coincidiendo con la muestra, puesto que todos los casos cumplían con los criterios de inclusión establecidos, utilizándose un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Resultados: el grupo de edades más afectado fue de 69 a 78 años (26,2 %), incidencia máxima de 70 años, promedio de 63 años, con predominio del sexo masculino (75,4 %), relación hombre/mujer de 3:1. Los pacientes más afectados eran de raza blanca (90,8 %). El 44,6 % no referían antecedentes de enfermedad. La región de cabeza y cuello (38,5 %) fue la localización más frecuente. El 54 % mostró un comportamiento clínico agresivo. Predominio del fenotipo de células B (81,5 %), y mayor frecuencia del subtipo linfoma difuso de células B grandes (40,0 %).

Conclusiones: el linfoma no Hodgkin continúa siendo la neoplasia de su tipo más frecuente en nuestro medio, por lo que el diagnóstico precoz es el pilar fundamental que garantiza el manejo terapéutico oportuno.

Palabras clave: Linfoma No Hodgkin; Histología; Inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Introduction: lymphoma is a group of blood cancer that is divided into: Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma, constituting the ninth cause of cancer in incidence and mortality in the world.

Objective: to characterize clinically morphologically and immunohistochemically the patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma at the León Cuervo Rubio Hospital from January 2017 to December 2021.

Methods: observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study; the universe was constituted by 66 patients diagnosed with Non-Hodgkin's Lymphoma, coinciding with the sample, since all cases met the established inclusion criteria, using a non-probabilistic sampling by convenience.

Results: the most affected age group was 69 to 78 years (26,2 %), maximum incidence of 70 years, average of 63 years, with predominance of male sex (75,4 %), male/female ratio of 3:1. The most affected patients were white (90,8 %). The 44,6 % reported no history of disease. The head and neck region (38,5 %) was the most frequent location. Fifty-four percent showed aggressive clinical behavior. Predominance of B-cell phenotype (81,5 %), and higher frequency of diffuse large B-cell lymphoma subtype (40,0 %).

Conclusions: non-Hodgkin's lymphoma continues to be the most frequent neoplasm of its type in our environment, so early diagnosis is the fundamental pillar that guarantees timely therapeutic management.

Keywords: Lymphoma, Non-Hodgkin; Histology; Immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El origen del concepto moderno de los Linfoma No Hodgkin se remonta a las décadas centrales del siglo pasado, pero la primera descripción de la enfermedad fue en 1666, por Malpigio. Las siguientes descripciones esporádicas, se produjeron en los últimos años del siglo XVIII y en la primera mitad del siglo XIX, por Cruickshank, Wunderlich, y Trousseau.⁽¹⁾

En 1832 Thomas Hodgkin describió la enfermedad tras analizar a varias personas con síntomas de un cáncer que afectaba los ganglios linfáticos.⁽²⁾ A lo largo de estos años se usaron diversos términos descriptivos, en Inglaterra se extendió el uso de enfermedad de Hodgkin, en Francia l'Adenie y en Alemania Pseudoleukämie.⁽³⁾ En 1858 Virchow utilizó por primera vez el término linfoma, refiriéndose al linfosarcoma, para clasificar a las enfermedades malignas que comprometen de manera primaria a los ganglios linfáticos, bazo y médula ósea.⁽¹⁾

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la proliferación monoclonal maligna de células linfoides (linfocitos B, linfocitos T y células NK) en localizaciones linforreticulares, como ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y aparato digestivo.^(3,4)

Es el séptimo cáncer más frecuente en hombres y el sexto cáncer más frecuente en mujeres. La enfermedad se puede diagnosticar a cualquier edad, incluso en niños, adolescentes y adultos jóvenes,⁽⁵⁾ sin embargo, el riesgo aumenta con la edad, es más frecuente en personas mayores de 30 años, edad media al diagnóstico de 65 años y mayor frecuencia en el sexo masculino.

La incidencia anual de los Linfoma No Hodgkin está en torno a los cinco y siete casos por 100 000 habitantes, aumentando en un 3 % anual desde el año 1990,⁽³⁾ constituyendo la novena causa de cáncer en incidencia y mortalidad en el mundo.⁽⁵⁾

Cuba reportó en el año 2017, 1 002 fallecimientos por Linfoma No Hodgkin, que representaron aproximadamente el 2,1 % de las muertes por cáncer, estimándose que es cinco veces más frecuente que la enfermedad de Hodgkin. Según fuentes del registro nacional de cáncer del año 2021, la incidencia del Linfoma se ha mantenido estable en los últimos 18 años. El promedio de casos reportados al año es alrededor de 480, de los cuales la cuarta parte pertenece a La Habana.⁽³⁾

La sintomatología del Linfoma No Hodgkin puede ser muy variada y dependerá del subtipo histológico concreto, la rapidez de crecimiento del tumor, la localización inicial, la edad del paciente y sus circunstancias particulares.⁽⁶⁾

En los últimos años ha existido en Pinar del Río un incremento en el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, muchos de ellos en estadíos avanzados, sin que existan estudios previos en adultos acerca de esta problemática; por lo cual se propone caracterizar de forma clínica morfológica e inmunohistoquímica a los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin en el Hospital León Cuervo Rubio en el período de enero de 2017 a diciembre de 2021.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente "León Curvo Rubio" durante el período de enero de 2017 a diciembre de 2021. El universo estuvo constituido por los 66 pacientes diagnosticados con Linfoma No Hodgkin, coincidiendo con la muestra a estudiar, puesto que todos los casos cumplían con los criterios de inclusión establecidos (diagnóstico de linfoma no Hodgkin confirmado con estudios inmunohistoquímicos), utilizándose un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Las variables estudiadas incluyen: edad, sexo, raza, localización topográfica de la lesión primaria, forma de aparición de los síntomas, subtipo histológico y perfil inmunohistoquímico.

Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de los modelos de biopsias individuales y bases de datos del Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras. En todo momento se respetó la privacidad de los pacientes, ya que para el estudio no fue necesario tomar datos identificativos de las personas involucradas, respetando lo dispuesto en la Declaración de Helsinki. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética y el Consejo Científico de la institución donde se llevó a cabo.

RESULTADOS

En esta investigación, se analizó un período de cinco años, donde la incidencia de casos diagnosticados con linfoma no Hodgkin aumentó el doble en el segundo y tercer año, con respecto al primer año analizado; sin embargo, los dos últimos años, hubo una disminución de la incidencia, en parte propiciado por el aislamiento social debido a la pandemia de la Covid-19 y el temor de las personas a salir de sus hogares.

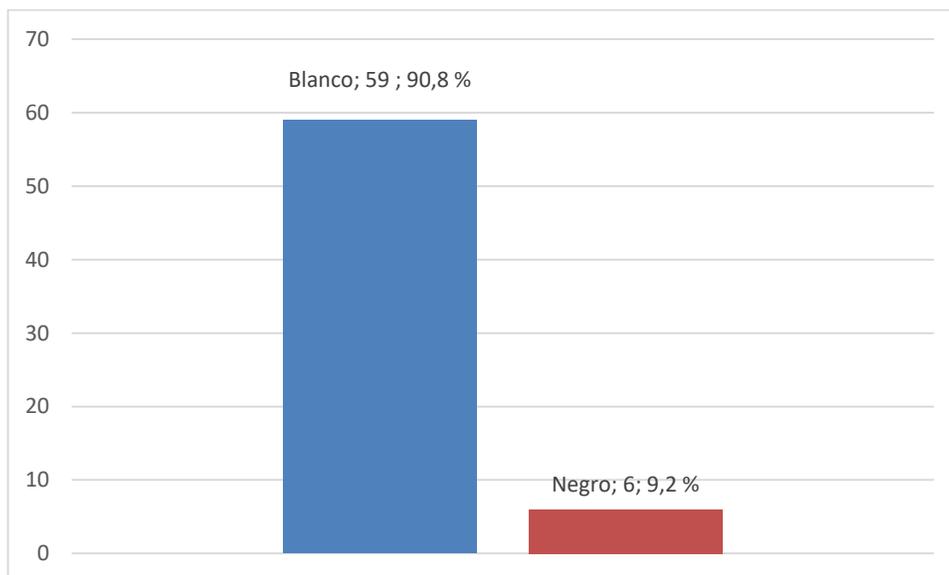
Las edades más frecuentes de diagnóstico de la enfermedad están en el rango de 69 a 78 años con un 26,2 %, una incidencia máxima a los 70 años y un promedio de edad de 63 años. Existe un predominio del sexo masculino los cuales representan el 75,4 %, con una relación hombre/mujer de 3:1 (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes diagnosticados con linfomas no Hodgkin según edad y sexo.

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	%	No.	%	No.	%
19-28	0	0	3	4,6	3	4,6
29-38	2	3,1	2	3,1	4	6,2
39-48	1	1,5	3	4,7	4	6,2
49-58	5	7,7	7	10,8	12	18,5
59-68	2	3,1	12	18,4	14	21,5
69-78	5	7,7	12	18,4	17	26,2
79-88	1	1,5	9	13,9	10	15,4
89-98	0	0	0	0	0	0
+ 99	0	0	1	1,5	1	1,5
Total	16	24,6	49	75,4	65	100

Fuente: Modelo de biopsias individuales.

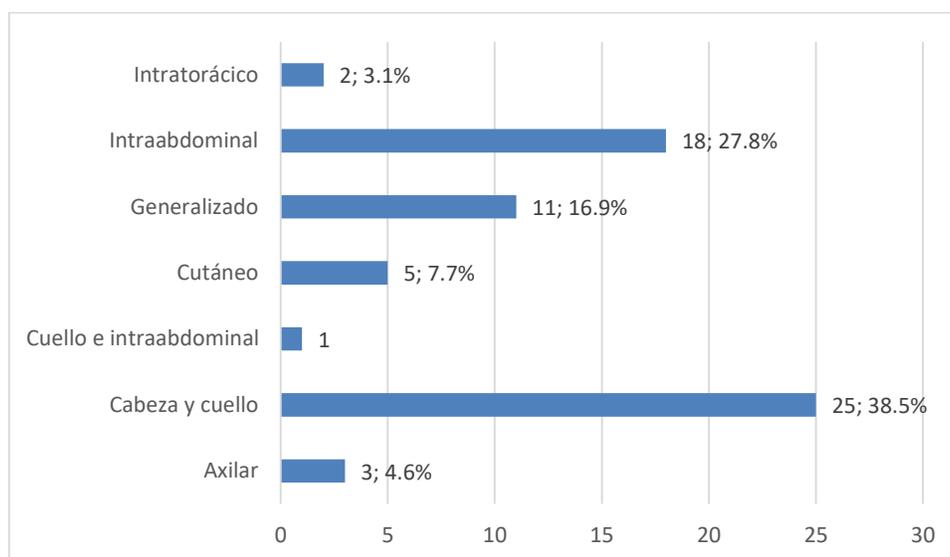
Existió una gran superioridad de pacientes de raza blanca con 59 casos para un 90,8 % (Figura 1).



Fuente: Modelo de biopsias individuales.

Fig. 1 Raza

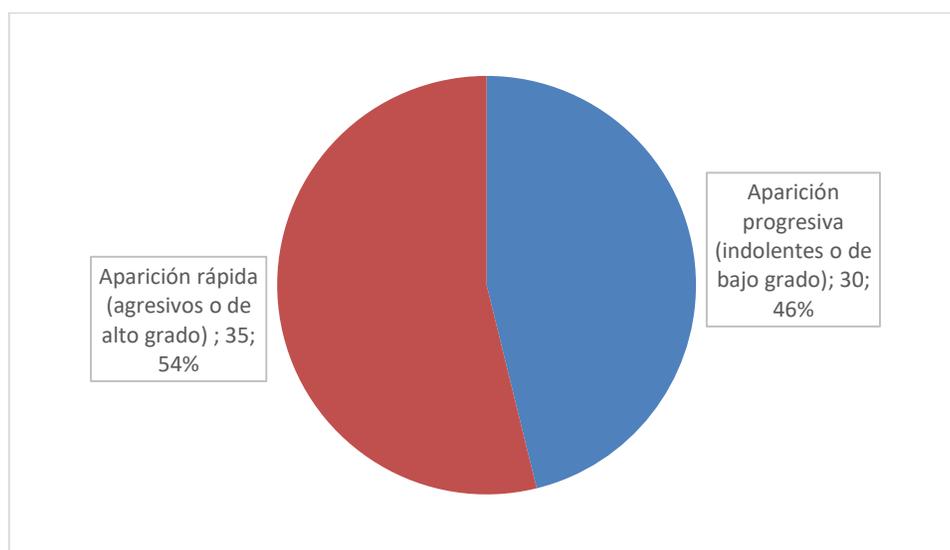
Hubo un predominio de aparición de la lesión primaria en las cadenas ganglionares correspondientes a cabeza y cuello con un 38,5 % de los casos estudiados (Figura 2).



Fuente: Modelo de biopsias individuales.

Fig. 2 Localización topográfica de la lesión primaria.

Se observó un ligero predominio de la aparición rápida de los síntomas, con un 54 %, frente a un 46 % de los casos donde la enfermedad tuvo un curso indolente (Figura 3).



Fuente: Modelo de biopsias individuales.

Fig. 3 Forma de presentación de los síntomas.

Predominó el fenotipo de células B con un 81,5 %, siendo el subtipo histológico más frecuente el linfoma difuso de células B grandes con un 40 %. En el fenotipo de células T el subtipo más frecuente fue el linfoma de linfocitos T periféricos no específico con un 9,2 % (Tabla 2).

Tabla 2. Subtipo histológico de linfoma no Hodgkin

Tipo histológico	No.	%
Fenotipo de células B		
Linfoma difuso de células B grandes	26	40,0
Linfoma de células B intermedias	5	7,7
Linfoma de células B pequeñas e intermedias	2	3,1
Linfoma linfocítico pequeño	8	12,3
Linfoma folicular	11	16,9
Linfoma de las células del manto	1	1,5
Total	53	81,5
Fenotipo de células T		
Linfoma de linfocitos T periféricos no específico	6	9,2
Linfoma de linfocitos T similar a paniculitis	1	1,5
Linfoma T tipo Lennet	1	1,5
Micosis fungoide	4	6,2
Total	12	18,5
Total general	65	100

Fuente: Modelo de biopsias individuales y bases de datos del Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras.

En los perfiles inmunohistoquímicos se pudo observar que: los marcadores CD20 y CD79A fueron predominantemente positivos en los linfomas con fenotipo de células B con un 64,2 % y 9,2 % respectivamente. El marcador BCL2 tuvo más expresión en el subtipo histológico linfoma folicular con un 45,4 %. El perfil CD10 se observó con igual número en los fenotipos de células B y de células T, con dos casos cada uno. Los marcadores CD4 y CD8 solo fueron positivos en los fenotipos de células T. El marcador Ki67 tuvo una expresión entre 20 y 59 %, en el 67,7 % de los linfomas diagnosticados, por lo que la muestra estuvo constituida predominantemente por linfoma de bajo grado de malignidad (Tabla 3).

Tabla 3. Variedad histológica de los linfomas no Hodgkin en relación con el perfil inmunohistoquímico.

Tipo	#	Perfil inmunohistoquímico												KI67			
		CD20		CD10		BCL2		CD79A		CD4		CD8		20-59		>60	
		#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Fenotipo de células B																	
LDCBG	26	16	61,5	0	0	2	7,7	2	7,7	0	0	0	0	14	53,8	12	46,2
LCBI	5	4	80	0	0	1	20	0	0	0	0	0	0	3	60	2	40
LCBPI	2	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0
LLP	8	4	50	0	0	1	12,5	1	12,5	0	0	0	0	8	100	0	0
LF	11	7	63,6	1	9,1	5	45,4	1	12,5	0	0	0	0	11	100	0	0
LCM	1	1	100	1	100	0	0	1	12,5	0	0	0	0	1	100	0	0
Total	53	34	64,2	2	3,8	9	16,9	5	9,4	0	0	0	0	39	73,5	14	26,4
Fenotipo de células T																	
LLTPNO	6	2	33,3	2	33,3	1	16,7	0	0	4	66,7	3	50	4	66,6	2	33,3
LLTSP	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0
LTL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100
MF	4	0	0	0	0	0	0	0	0	3	75	2	50	1	25	3	75
Total	12	2	16,6	2	16,6	1	8,3	0	0	7	58,3	5	41,7	5	41,7	6	50
Total general	65	36	55,4	4	6,2	10	15,4	5	7,7	7	10,8	5	7,7	44	67,7	20	30,8

LEYENDA: LDCBG: Linfoma difuso de células B grandes, LCBI: Linfoma de células B intermedias, LCBPI: Linfoma de células B pequeñas e intermedias, LF: Linfoma folicular, LCM: Linfoma de las células del manto, LLTPNOS: Linfoma de linfocitos T periféricos no específico, LLTSP: Linfoma de linfocitos T similar a paniculitis, LLP: Linfoma linfocítico pequeño, LTL: Linfoma T tipo Lennet, MF: Micosis fungoide. El – en las celdas significa que el marcador dió negativo o no se realizó en este tipo histológico.

Fuente: Bases de datos del Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras.

DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin puede presentarse a cualquier edad. Es uno de los cánceres más comunes tanto en niños, adolescentes, como en adultos jóvenes, aumentando el riesgo de aparición durante toda la vida y más de la mitad de los pacientes tienen 65 años o más en el momento del diagnóstico, según estadísticas actualizadas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica. En dicho reporte se destaca que, hasta 2019 las tasas de incidencia de linfoma no Hodgkin han disminuido un 1 %, ⁽⁷⁾ lo que no coincide con nuestro estudio puesto que en un período de cinco años se observó un aumento del doble de los casos diagnosticados en años anteriores.

En estudios realizados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en Lima, Perú, por Eugenio S,⁽⁸⁾ el mayor porcentaje fueron varones con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 62 años, coincidiendo con nuestra investigación, sin embargo, ellos presentaron una relación hombre/mujer de 1.05:1, la cual es menor que la de nuestro estudio.

Otros estudios realizados en Quito, Ecuador, por López Espín J,⁽⁹⁾ en Cuba por Areces López y col,⁽¹⁰⁾ en la Universidad de Ciencias Médicas de Artemisa, Aguilera Hernández.⁽¹¹⁾ en Villa Clara y Quintero Sierra Y. y col.,⁽¹²⁾ en La Habana, también muestran resultados similares al nuestro, con edades medias al diagnóstico en la sexta y séptima décadas de vida, y mayor predominio del sexo masculino.

En cuanto al color de piel, en estudios realizados por López Espín J,⁽⁹⁾ se detectó un predominio de la etnia mestiza con un 90,5 %, lo cual justifican por el predominio del mestizaje en la población estudiada, lo que no coincide con nuestro estudio donde el predominio es el color de piel blanca. Estudios expuestos por la American Cancer Society,⁽¹³⁾ señalan que, en los Estados Unidos, las personas de raza blanca tienen más probabilidades de padecer linfoma no Hodgkin en comparación con las personas de raza negra o de raza oriental. En La Habana el estudio realizado por Quintero Sierra Y et al.,⁽¹²⁾ evidenció un predominio de la raza blanca con un 76,8 %, datos que si coinciden con nuestro estudio.

En relación a la localización topográfica de la lesión primaria, López Espín J,⁽⁹⁾ y Ramón Vega JA,⁽¹⁴⁾ coinciden en que la mayor tendencia es la localización ganglionar de la lesión primaria, siendo la región cervical la más frecuente, resultado este que coincide con nuestro estudio. Se puede citar también el artículo de Provencio Pulla M donde señala que dos tercios de los pacientes comienzan con un ganglio aumentado de tamaño y palpable.⁽⁶⁾

En el estudio de Eugenio S,⁽⁸⁾ el 88 % de los casos fueron catalogados como linfomas agresivos. En nuestra investigación se observó escasa diferencia entre ambas formas de aparición de los síntomas, agresiva e indolente, lo que no coincide con el estudio citado anteriormente. El doctor Provencio Pulla M,⁽⁶⁾ en su artículo señala que clínicamente la aparición rápida y agresiva de los síntomas aparece en un 47 % de los linfomas agresivos y en menos del 25 % de los linfomas indolentes.

Los linfomas de curso agresivo tienen una evolución diferente a los otros linfomas, requiriendo una intervención urgente por ser de muy rápido crecimiento; los de curso lento pueden no necesitar tratamiento durante muchos años, aunque, a veces, estos linfomas de curso indolente pueden transformarse en uno de curso agresivo a lo que se denomina transformación.⁽¹⁵⁾

Para el diagnóstico definitivo de linfoma no Hodgkin tuvimos en cuenta: el diagnóstico histológico realizado por los especialistas del departamento de Anatomía Patológica del Hospital León Cuervo Rubio y la confirmación inmunohistoquímica realizada por los especialistas del Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras.

Estudios realizados por Eugenio S,⁽⁸⁾ López Espín J,⁽⁹⁾ y Ramón Vega JA,⁽¹⁴⁾ coinciden en que el fenotipo predominante es el de células B y los subtipos histológicos más encontrados son el Linfoma difuso de células B grandes y el Linfoma No Hodgkin de tipo folicular; coincidiendo estos resultados con los encontrados en nuestro estudio.

Los marcadores inmunohistoquímicos tienen gran importancia en la determinación de la naturaleza de estos procesos neoplásicos y distinguir entre enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos e infiltraciones por otros procesos linfoides, también para poder establecer factores pronósticos y de progresión en estos desórdenes linfoproliferativos.⁽¹⁶⁾ El análisis de los resultados obtenidos después de los estudios de inmunohistoquímica, nos permiten corroborar el diagnóstico histológico realizado previamente, encontrando una alta concordancia entre este último y la expresión de las moléculas estudiadas en cada caso.

Los estudios de Govind Babu,⁽¹⁷⁾ y Ospina Idárraga en Colombia,⁽¹⁸⁾ mostraron que los mayores porcentajes de sus casos presentaban índices de proliferación elevado, lo que no coincide con nuestro estudio. En cuanto a la distribución por marcadores inmunofenotípicos, en el estudio de Ospina Idárraga,⁽¹⁸⁾ el 60,7 % resultaron positivos para BCL2, y 95,4 % positivos para CD20, lo cual coincide con nuestro estudio en cuanto a que fueron los dos marcadores que tuvieron mayor expresión en los casos diagnosticados. Puche Sanz y cols.,⁽¹⁹⁾ llegó a la conclusión de que la mayoría de sus casos correspondían con Linfoma B difuso de células grandes, los que mostraron perfiles inmunohistoquímicos positivos para CD20 y BCL2 predominantemente, coincidiendo también con nuestro estudio, aunque difiere en el índice de proliferación: ki67 entre 75, 80 y 90 %, y en nuestra investigación predomina el Ki67 por debajo del 60 %.

El linfoma no Hodgkin continúa siendo la neoplasia de su tipo más frecuente en nuestro medio. Establecer correctamente las características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas permite tanto a patólogos como médicos de asistencia realizar un diagnóstico rápido y un tratamiento precoz, que aumente la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

No existen conflictos de intereses por parte de los autores, contribuyendo ambos de igual forma en la realización de la investigación, la cual se realizó sin financiación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Detección oportuna y Diagnóstico del Linfoma No Hodgkin en edad pediátrica [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2010. [citado 22/02/2020]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/sg/css/GPC/SIDSS-GPC/gpc/docs/IMSS-444-10-ER.pdf>
2. Llorente A. Qué es el linfoma, el cáncer de la sangre más común en adultos (y cómo detectarlo) [Internet]. BBC News Mundo; 2021 Sept 15 [citado 02/02/2022]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-58523986.amp>
3. Moreno Laguard Y, Laguna Salvia L, Larquin Comet JI, León Ramentol C, Hernandez Soler YF, González Basulto MJ. Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin [Internet]. 2019 Marz [citado 22/02/2020]; 23(3): 415-426. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552019000300415
4. Mayo Clinic. Linfomas No Hodgkin [Internet] Mayo Clinic; 2018 Abr [citado 13/03/2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/non-hodgkins-lymphoma/symptoms-causes/syc-20375680>

5. Cancer.Net. Guía para el Linfoma no Hodgkin [Internet]. Sociedad Americana de Oncología Clínica; 2021 Marz [citado 20/03/2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/linfoma-no-hodgkin>
6. Provencio Pulla M. Linfomas no Hodgkin [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica; 2020 Ene [citado 22/06/2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?showall=1>
7. Cancer.Net. Linfoma no Hodgkin: Estadísticas [Internet]. Sociedad Americana de Oncología Clínica; mar 2023 [citado 11/12/2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/linfoma-no-hodgkin/estadisticas>
8. Eugenio S. Clínica, epidemiología, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico de los Linfomas no Hodgkin en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, 2012-2016 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017 [citado 02/05/2021]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6140>
9. López Espín J. Caracterización clínico y sociodemográfica del linfoma no hodgkin en el hospital de especialidades Carlos Andrade Marín en el período 2016 – 2019 [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador Facultad de Medicina; 2020 [citado 12/05/2021]. Disponible en: <http://201.159.222.35/handle/22000/18649>
10. Areces-Lopez A. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con linfoma en un período de diez años en San Cristóbal. Revista 16 de abril [Internet]. 2019 [citado 28/02/2024]; 58(271): 4-8. Disponible en: https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/753
11. Aguilera-Hernández L, Alonso-Mariño O, Alonso-Mariño A. Epidemiología y subtipos de neoplasias linfoides. Acta Médica del Centro [Internet]. 2018 [citado 28/02/2024]; 12(3): 286-292. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/897>
12. Quintero Sierra Y, Concepción Fernández Y, Hernández Padrón C, Romero González A, Macia Pérez I, María Lam R. Caracterización de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2020 [citado 20/05/2021]; 36(4): e1225. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1225>
13. Acerca del linfoma no Hodgkin [Internet]. Sociedad Americana Contra El Cáncer; 2020 Jul 30 [citado 02/02/2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9079.00.pdf>
14. Ramón Vega JA, Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con linfomas en el Hospital Nacional Hipólito Unánue en el periodo 2012 al 2017 [Tesis]. Lima – Perú; 2018 [citado 23/05/2021]. Disponible en: <https://repositorio.unfv.edu.pe/handle/20.500.13084/1744>
15. Noya Chaveco ME, Moya González NL, Roca Goderich. Temas Medicina Interna. T III [Internet]. 5ta ed. La Habana: ECIMED; 2017 [citado 02/10/2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/39204537/Roca_Goderich_Temas_de_Medicina_Interna_5a_Edicion_VOL_I

16. Guerra García P, Plaza López de Sabando D. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr Integral* [Internet]. 2021 [citado 11/09/2021]; XXV(6): 308–319. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-09/linfomas-de-hodgkin-y-no-hodgkin-2021/>
17. Babu G, Lakshmaiah KC, Dasappa L, Babu S, Abraham LJ, Premalatha CS, et al. Ki-67 and subtype as prognostic and predictive markers of diffuse large B-Cell lymphoma. *Clin Cancer Investig J* [Internet]. 2017 [citado 11/09/2021]; 6(1): 97-102. Disponible en: https://ccij-online.org/storage/files/article/ccij-9onc2cdgqn-687/ClinCancerInvestigJ_2017_6_1_97_209137.pdf
18. Ospina Idárraga JA, Enciso Olivera JL. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev.Col.Hematol.Oncol* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 27/10/2021]; 4(2): 9. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/171>
19. Puche Sanz I, Flores Martín J, Vicente Prados FJ, Cózar Olmo JM, Sánchez Ramos C. Actualización de la clínica, el diagnóstico y el tratamiento del linfoma renal primario [Internet]. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; 2021 Jun [citado 26/09/2021]. Disponible en: http://www.siicsalud.com/des/casiic_profundo.php/124943