

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Células aneuploides anormales como factor pronóstico en la enfermedad de Hodgkin

Dra. Nora Ruisánchez Peón, Dra. Julia Garda Martínez, Lic. Homero Rivas Pérez, Téc. Sara Ramos González

Ruisánchez Peón, N. y otros: *Células aneuploides anormales como factor pronóstico en la enfermedad de Hodgkin.*

Se plantea que las investigaciones citogenéticas han puesto de manifiesto la asociación entre determinadas aberraciones cromosómicas y neoplasias, lo que evidencia la importancia de estas investigaciones. Se indica que en este trabajo se ha estudiado la presencia de células aneuploides anormales en la enfermedad de Hodgkin y su relación con el pronóstico. Se estudiaron ganglios de 36 pacientes con células anormales y la supervivencia de los mismos, y los comparamos con aquellos pacientes en que no se observaron cariotipos alterados, no fueron encontrados diferencias significativas en cuanto a la supervivencia tomada a 5 años.

INTRODUCCION

En la investigación oncológica es de gran importancia la búsqueda de marcadores biológicos que puedan orientar en la difícil tarea del pronóstico. Los estudios citogenéticos han puesto de manifiesto la asociación entre determinadas aberraciones cromosómicas y neoplasias, lo cual indica la enorme importancia de estas investigaciones. La asociación entre aberraciones cromosómicas constitucionales con neoplasias puede ser indirecta y debida al desbalance hormonal o a otros factores fisiológicos. Como ejemplo, podemos citar la asociación entre el síndrome de Down y leucemia² y el síndrome de Klinefelter y el carcinoma de mama³ entre otras muchas. En otros casos, las aberraciones pueden ser por sí mismas una manifestación de inestabilidad del genoma.¹ Citaremos el alto riesgo a sufrir neoplasias observado en pacientes con inestabilidad cromosómica en los linfocitos de sangre periférica y cultivo

* Miembro del Laboratorio de Citogenética. Departamento de Biología.

** Jefa del Laboratorio de Citogenética. Departamento de Biología.

*** Miembro del Centro de Cálculo.

**** Técnica del Laboratorio de Citogenética. Departamento de Biología.

de linfoblastos, como ocurre en la anemia de Fanconi,⁴ síndrome de Bloom,⁵ ataxia telangiectasia,⁶ xeroderma pigmentosa⁷ y otras.

En nuestro trabajo hemos tratado de relacionar la presencia de células aneuploides anormales en ganglios de pacientes con enfermedad de Hodgkin, como factor pronóstico, comparándolos con aquellos pacientes afectados de la misma enfermedad en los que la producción de mitosis fue nula, o con los que presentaron solamente células con cariotipos aparentemente normales.

MATERIAL Y METODO

Estudiamos citogenéticamente ganglios de 185 pacientes con enfermedad de Hodgkin, y de ellos, solamente en 36 encontramos células aneuploides anormales. Las edades de estos 36 pacientes variaron desde 4 hasta 74 años, correspondiendo 10 al sexo femenino y 26 al masculino. Sólo un paciente había recibido tratamiento específico. Se estudiaron tanto por método directo como por cultivo de 48-72 horas, haciéndose el estudio del cariotipo por el método convencional. La supervivencia de los pacientes fue estudiada a 5 años.

Para el estudio estadístico se usó la SUP actuarial para la curva de supervivencia en grupos mayores de 50, y para pocos individuos, el método Kaplan-Meier. En las comparaciones para grupos grandes, se usó el Test X^2 y para grupos pequeños, se usó Log-Rank.

RESULTADOS

En la tabla 1 hemos agrupado 36 pacientes en dos grupos: grupo I, pacientes en que se observaron células con cromosomas marcadores (15 pacientes); grupo II, los que no presentaron cromosomas marcadores (21 pacientes).

Tabla 1. *Pacientes con células aneuploides anormales*

	No. de pacientes	Cels. estudiadas	Cels. analizadas	CAA estudiadas	CAA analizadas	Cels. con marcadores
Grupo I	15	734	447	227	114	102
Grupo II	21	751	514	167	92	—
Total:	36	1 485	961	394	206	102

En el grupo I, de un total de 734 células estudiadas, 227 eran anormales y de ellas, 102 presentaron cromosomas marcadores, siendo éstos siempre del mismo tipo en cada paciente. Sólo una paciente presentó tres tipos diferentes de marcadores, encontrándose de 2-4 de estos diferentes marcadores en cada célula aneuploide.

En el estudio estadístico en cuanto a la supervivencia a 5 años, encontramos:

- No diferencia significativa entre los pacientes en que no se observaron mitosis y aquéllos que presentaron en el mismo ganglio, células anormales y células aparentemente normales.
- No diferencia significativa entre los que presentaron sólo células diploides aparentemente normales y los que presentaron conjuntamente ambos tipos de células: aparentemente normales y anormales.
- No diferencia significativa entre los pacientes con células con cromosomas marcadores y en los que no se observaron células de este tipo.

Además, también hicimos la comparación estadística entre los pacientes que presentaron sólo células diploides aparentemente normales y en los que no se obtuvieron mitosis, no encontrándose entre ellos diferencias significativas en cuanto a la supervivencia.

DISCUSION

La enfermedad de Hodgkin ha sido objeto de grandes controversias con respecto a su etiología y patogénesis: si representa una verdadera neoplasia maligna, o un proceso granulomatoso o un trastorno inmunológico.⁸ Ultimamente se ha llegado al *consensus* general de que la enfermedad de Hodgkin es una enfermedad neoplásica con un cuadro patológico excepcional.⁹ Visto desde este punto de vista, quizás pueda explicarse la presencia de poblaciones celulares de morfología tan variada que se observa en estos pacientes.

Las neoplasias malignas en su mayoría se caracterizan por grandes anormalidades del cariotipo. En la enfermedad de Hodgkin pueden encontrarse ganglios patológicos en los que no se obtienen mitosis, o sólo mitosis diploides aparentemente normales, o aquéllos en los que se combinan células cariotípicamente normales y anormales en el mismo ganglio, lo cual confirma el cuadro patológico excepcional de esta neoplasia.

El bajo índice mitótico es frecuente en los linfoganglios hodgkinianos, excepto en las formas más malignas y pleoformes,¹⁰ lo cual limita las investigaciones citogenéticas. En nuestro trabajo, de los 185 pacientes estudiados, en 84 no se observaron placas metafásicas.

Los ganglios con sólo células cariotípicamente normales encontradas, pueden compararse con aquellas pocas neoplasias con patrones cromosómicos normales. Se pudiera argumentar que estas neoplasias con patrones normales, aún con las más modernas técnicas de bandeado, tienen cambios cromosómicos que pueden quedar por debajo del nivel de resolución por estos métodos de coloración. Pero hasta el momento es razonable aceptar, que algunas neoplasias humanas tienen cromosomas normales, aun cuando las más refinadas técnicas disponibles.¹ Pudiéramos, por tanto, considerar que los ganglios hodgkinianos con células aparentemente normales encontrados, caerían en este grupo. En nuestro trabajo, en 65 pacientes encontramos solamente células diploides aparentemente normales.

Los ganglios con células aneuploides anormales presentes en esta enfermedad, pudieran ser células malignas en división que escaparon a los controles reguladores normales y que pudieran jugar un papel en la progresión neoplásica hacia la mayor malignidad. Por tanto, puede esperarse que el pronóstico de estos pacientes fuera más reservado que los de aquellos pacientes en que no se observaron células cariotípicamente anormales. Células anormales las encontramos en nuestro estudio, con excepción de la variedad depleción linfocitocitaria, en todas las variedades histológicas y etapas según la clasificación de Lukes. El mayor número de pacientes con estas células (tabla 2), los encontramos en la celularidad mixta (22 pacientes), seguido de esclerosis nodular (9 pacientes), y en menor número, en la variedad linfocitocitaria (5 pacientes). En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a 5 años entre estos pacientes y aquellos en que no se observaron mitosis, o que sólo presentaron mitosis aparentemente normales. Por tanto, nuestros resultados no permiten establecer en la enfermedad de Hodgkin, relación entre presencia de células cariotípicamente anormales y supervivencia.

Tabla 2. Distribución de pacientes según tipo histológico

Tipo histológico	No. de pacientes	
	Total	Con marc.
CM	22	5
EN	9	5
LH	5	5
Total:	36	15

CONCLUSIONES

1. Fueron observadas células aneuploides anormales con excepción de la depleción linfocitocitaria, en todas las demás variedades y etapas, según la clasificación de Lukes para la enfermedad de Hodgkin.
2. La variedad celularidad mixta presentó mayor número de células con cariotipos alterados, seguida de esclerosis nodular, y en último término, la variedad linfocitocitaria.
3. No encontramos diferencias significativas en cuanto al pronóstico entre los pacientes con células aneuploides anormales y los que presentaron solamente cariotipos aparentemente normales, o en los que no se obtuvieron mitosis para estudio.
4. No podemos considerar la presencia de células aneuploides anormales como factor pronóstico en la enfermedad de Hodgkin.

SUMMARY

Ruisánchez Peón, N. et al.: *Abnormal aneuploid cells as prognosis factor in Hodgkin's disease.*

It is stated that cytogenetic investigations have made evident association between some chromosome aberrations and neoplasias, so importance of such investigations is evident. Occurrence of abnormal aneuploid cells in Hodgkin's disease has been studied in this paper, as well as its relation to prognosis. In 36 patients with abnormal cells, ganglia were studied as well as survival of such patients, comparing them with those patients in who altered karyotypes were not observed. Non-significant differences were found with regard to survival in five years.

RÉSUMÉ

Ruisánchez Peón, N. et al.: *Cellules aneuploides anormales comme facteur pronostique dans la maladie de Hodgkin.*

Les recherches cytogénétiques ont mis en évidence l'association entre certaines aberrations chromosomiques et les néoplasies, ce qui met aussi en évidence l'importance de ces recherches. Dans ce travail on a étudié la présence de cellules aneuploides anormales dans la maladie de Hodgkin et son rapport avec le pronostic. On a étudié les ganglions de 36 malades porteurs de cellules anormales, ainsi que la survie des malades. Ils ont été comparés avec des malades dont les caryotypes n'étaient pas altérés; on n'a pas trouvé de différences significatives en ce qui concerne la survie sur une période de 5 ans.

BIBLIOGRAFIA

1. Harnden, D. G.: Cytogenetics of human neoplasia. I: Genetics of Human Cancer. Ed. por J. J. Mulvihill, R. W., Miller and J. F. Fraumeni, Jr. Raven Press, New York, 1977. Pp. 87-102.
2. Miller, R. IV.: Neoplasia and Down's syndrome. Ann N Y Acad Sci 171: 637, 1970.
3. Scheike, O.: Male breast cancer. Acta Pathol Microbiol Scand (A) (Suppl.) 251: 3, 1975.
4. Schroeder, T. M. et al.: Spontane chromosome aberrationen bei der familiärer pan- myelopathie (Typus Fanconi). Human Genetic 1: 194, 1964.
5. Germán, J.: Bloom's syndrome. The prototype of human genetic disorders predisposing to chromosome instability and cancer. In: Chromosome and Cancer. Ed. por J. Germán. Wiley, New York, 1974. Pp. 601-617.
6. Oxford, J. M. et al.: Specific chromosome aberrations in ataxiatelangiectasia. J Med Genet 12:251-2, 1975.
7. Huang, C. C. et al.: Chromosomal instability in cell lines derived from patients with xeroderma pigmentosum. Proc Soc Med 148: 1244-1248, 1975.
8. Diehl, V. et al.: Characteristic of Hodgkin's disease-derived cell lines. Cáncer Treat Rep 66: 615, 1982.
9. Ford, R. J. et al.: Growth factors in Hodgkin's disease. Cáncer Treat Rep 66: 615, 1982.
10. Kaplan, H. S.: Hodgkin's- Disease. Cambridge, M. A. Harvard Univ Press, 1972.

Recibido: 9 de abril de 1984

Aprobado: 8 de enero de 1985

Dra. Nora Ruisánchez Peón
instituto Nacional de Oncología y
Radiobiología Calle 29 y E, Vedado
Ciudad de La Habana Cuba