

Reporte de caso

Linfoma anaplásico de células grandes. Primario de hueso

Gabriel Juan Mandujano-Álvarez,* Francisco Moreno-Sánchez,** Manuel Morales-Polanco,***
José Rafael García-Ortiz,**** Carlos Ortiz-Hidalgo*,*****

Centro Médico ABC

RESUMEN. Introducción: El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es una neoplasia originada de células T o nulas que representa aproximadamente 3% de los linfomas no-Hodgkin en los adultos y 10-30% de los linfomas en niños. Afecta ganglios linfáticos así como diversos sitios extraganglionares, aunque el hueso como sitio primario o secundario de extensión es raro. **Reporte de caso:** Hombre de 47 años con un LACG con múltiples lesiones óseas en vértebras, costillas y hueso ilíaco sin otro sitio de afección. Histológicamente presentó infiltrado óseo intersticial y focal por células grandes pleomórficas en un fondo inflamatorio con fibrosis acentuada. Hubo expresión inmunohistoquímica de CD30, EMA, CD45RO, CD43, CD8, Glut-1 y ALK-1. **Discusión:** Existen 20 casos informados con LACG (T/Nulas) originados en hueso. Para el diagnóstico de linfoma primario de hueso es necesario excluir linfoma sistémico en ganglio linfático o en piel con extensión ósea. Los diagnósticos diferenciales incluyen osteomielitis, tumores de células pequeñas y redondas, principalmente sarcoma de Ewing/PNET, carcinomas metastáticos, melanoma, linfoma de Hodgkin e histiocitosis de células de Langerhans. En este caso la acumulación diferencial FDG en el PET-CT en las lesiones estuvo asociada al grado de expresión de Glut-1.

Palabras clave: linfoma, neoplasia de hueso, Glut-1, inmunología.

ABSTRACT. Introduction: Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a neoplasia of T-cell or null-cell origin accounting for approximately 3% of non-Hodgkin lymphomas in adults and 10-30% of lymphomas in children. It involves the lymph nodes as well as various extranodal sites, but the involvement of bone as either the primary or secondary site of spread, is rare. **Case report:** A 47-year-old male presented with an ALCL and multiple bone lesions involving the vertebrae, ribs, and iliac bone, with no other site of involvement. Histologic findings included interstitial and focal bone infiltrate consisting of large pleomorphic cells with an inflammatory background and marked fibrosis. There was immunohistochemical expression of CD30, EMA, CD45RO, CD43, CD8, Glut-1 and ALK-1. **Discussion:** There are 20 reported cases of ALCL (T/null cell) arising from the bone. To diagnose primary bone lymphoma it is necessary to first exclude systemic lymphoma of the lymph nodes or the skin with bone spread. The differential diagnoses include osteomyelitis, small round cell tumors, mainly Ewing sarcoma/PNET, metastatic carcinoma, melanoma, Hodgkin lymphoma and Langerhans' cell histiocytosis. In this case, the differential FDG accumulation in the lesions observed in the PET-CT was associated with the degree of Glut-1 expression.

Key words: lymphoma, bone neoplasms, Glut-1, immunology.

www.medigraphic.com

* Departamento de Patología. Centro Médico, ABC.

** Medicina Interna. Centro Médico, ABC.

*** Hematología. Centro Médico, ABC.

**** Imagenología. Centro Médico ABC, México, D.F.

***** Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana. México, D.F.

Dirección para correspondencia:
Carlos Ortiz-Hidalgo.

Departamento de Patología. Centro Médico ABC. Sur 136 Núm. 116. Col. Las Américas. México, D.F. C.P. 01120 México.
Tel/fax 52-30-81-71. Correo electrónico: cortiz@abchospital.com

Introducción

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es un grupo heterogéneo de linfoma no Hodgkin, descrito por Stein y col. en 1985.¹ Histológicamente está compuesto por células linfoides grandes anaplásicas con patrón de crecimiento cohesivo con propensión a invadir sinusoides de los ganglios linfáticos y exhibe expresión constante de CD30 (linfoma Ki-1).²

Los LACG están compuestos por células T o células nulas (Null) y se presentan más frecuentemente en las primeras tres décadas de la vida, tienen diferencias clínicas y moleculares con las neoplasias histológicamente similares que presentan inmunofenotipo B.^{1,2} Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto que el término de LACG sea restringido a los linfomas con inmunofenotipo T y nulo.^{2,3} Algunos LACG presentan la translocación t(2;5) (p23;q35) que resulta en la producción de la proteína ALK-1, que se manifiesta más en pacientes jóvenes y les confiere mejor pronóstico.

Los linfomas no-Hodgkin primarios de hueso son poco frecuentes y corresponden aproximadamente a 7% de los tumores óseos primarios. Éstos principalmente se presentan en la quinta década de la vida con predominio en hombres e histológicamente la mayoría corresponden a linfomas no-Hodgkin difusos B de células grandes. Aproximadamente la mitad de estos linfomas no-Hodgkin se originan en huesos largos; las lesiones vertebrales y en pelvis ocupan 25% de los casos.^{4,5}

Presentamos en este caso de LACG primario de hueso con inmunofenotipo T, con expresión de CD30, EMA y ALK-1 en un hombre de 47 años de edad sin afección extraósea. Esta presentación es poco frecuente, solamente hay 20 casos informados en la literatura. Además, interesantemente, la expresión inmunohistoquímica con Glut-1 en las células neoplásicas correlacionó con la positividad al PET-CT.

Presentación de caso

Hombre de 47 años de edad que se presentó al Centro Médico ABC con historia de fiebre de predominio nocturno con dolor en columna dorsal y lumbar. No refirió ninguna otra sintomatología. En el examen físico se encontró aumento de la sensibilidad a la palpación en la zona lumbar baja. Produciendo dolor, no había linfadenopatías centrales ni periféricas ni hepatoesplenomegalia. Se realizaron telerradiografías de tórax, abdomen y pelvis, así como tomografía axial simple que no mostraron alteraciones. En los resultados de los estudios de laboratorio, el TORCH y el hemocultivo fueron negativos. El examen general de orina estuvo dentro de límites normales, pero hubo elevación de la fosfatasa alcalina: 203 U/I (60-170 U/I). Por tomografía axial computarizada con emisión de positrones (PET-CT), se identificaron múltiples zonas focales con incremento de la actividad metabólica de predominio en el

esqueleto axial, algunas de las cuales se visualizaron anatómicamente como lesiones líticas, mostrando incremento intenso de la actividad metabólica con SUV (unidades estandarizadas del valor) máximo de 18.3 localizadas en columna lumbar (*Figura 1*). No había masa o adenopatías en la evaluación de cuerpo entero.

Se obtuvo tejido por medio de biopsia por punción de cuerpo de la primera vértebra lumbar. El tejido, constituido por fragmentos cilíndricos óseos (4.3 x 0.2 x 0.2 cm.), fueron fijados en formol amortiguado a 10%, con posterior descalcificación y se procesaron por medio del método de inclusión en parafina. El tejido en parafina fue cortado a 4µ de espesor y teñidos con hematoxilina y eosina. Se realizaron cortes para inmunohistoquímica, mismos que fueron expuestos a recuperación antigénica a base de calor a 95 °C, por 40 minutos con Declere (Cell Marque), en un pH de 6.0. Se incubaron los siguientes anticuerpos primarios: CD-3 (dilución 1:400, Dako); CD-8 (dilución 1:100, BioSb); CD4 (dilución 1:20, BioSb); CD-20 (dilución 1:400, Dako); CD-30 (dilución 1:30, BioSb); CD15 (dilución 1:100, BioSb); CD-43 (dilución 1:150, Dako); CD45 (dilución 1:100, BioSb); CD-45RO (dilución 1:100, BioSb); CD-56 (dilución 1:50, Cell Marque); CD-68 (dilución 1:50, Cell Marque); CD-79a (dilución 1:40, Dako); anticuerpo de cadena ligera kappa (dilución 1:2000, Cell Marque); anticuerpo de cadena ligera lambda (dilución 1:2,000, Cell Marque); ALK-1 (dilución 1:30, Dako); antígeno de membrana epitelial (EMA) (dilución 1:10, BioSb); citoqueratinas AE1-3 (dilución 1:100, BioSb) y OSCAR (dilución 1:50, Phenopath); Antígeno Prostático Específico -PSA- (dilución 1:50, Cell Marque); Glut-1 (dilución 1:200, Cell Marque); Ki-67 (dilución 1:100, Cell Marque); LMP1 (dilución 1:50, Cell Marque). El sistema de detección utilizado fue streptavidina-biotina. El cromógeno utilizado para el revelado de los sitios de unión antígeno-anticuerpo fue el 3, 3'- tetrahidroclorito de diaminobencidina. La tinción fue desarrollada usando un equipo automatizado (Autostainer Dako, Carpinteria, CA, EUA).

Histológicamente, la biopsia de la vértebra lumbar presentaba fibrosis medular acentuada con escasa hemato-poyesis residual (*Figuras 2A, 2B*). Entremezcladas con la fibrosis se identificaron escasas áreas con células neoplásicas medianas a grandes con núcleos irregulares, algunos vesiculares y abundante citoplasma eosinófilo (*Figura 2C*) y algunas otras con citoplasma claro y desplazamiento nuclear a la periferia con membranas citoplásmicas bien definidas. Había focalmente células con citoplasma claro, que semejava «anillo de sello» (*Figura 2D*) y escasas células con núcleos hendidos en «herradura» con eosinofilia paranuclear y mitosis anormales. Por inmunohistoquímica, las células neoplásicas fueron intensamente positivas para CD45 y a los marcadores «T»: CD45RO, CD43, CD3, CD4, CD8 (relación CD4:CD8, 1 a 4) (*Figura 3*). Además expresaban en membrana y acen-tuación paranuclear EMA y CD30 y positividad intensa al

ALK-1 en citoplasma y núcleos. Las células neoplásicas fueron positivas difusamente al Glut-1 (*Figura 4*) y focal al CD56. No hubo inmunorreacción con citoqueratina AE1-3, PSA, CD15, LMP-1, CD20 y a las cadenas ligeras kappa y lambda. Con lo anterior se hizo el diagnóstico de linfoma no-Hodgkin anaplásico de células grandes y el pa-

ciente fue tratado con quimioterapia sistémica a base de CHOEP-14 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona), durante 8 ciclos y se le administró 45 gray (4,500 rads) durante 20 sesiones. Actualmente a 6 meses postratamiento no hay evidencia de recurrencia del linfoma.

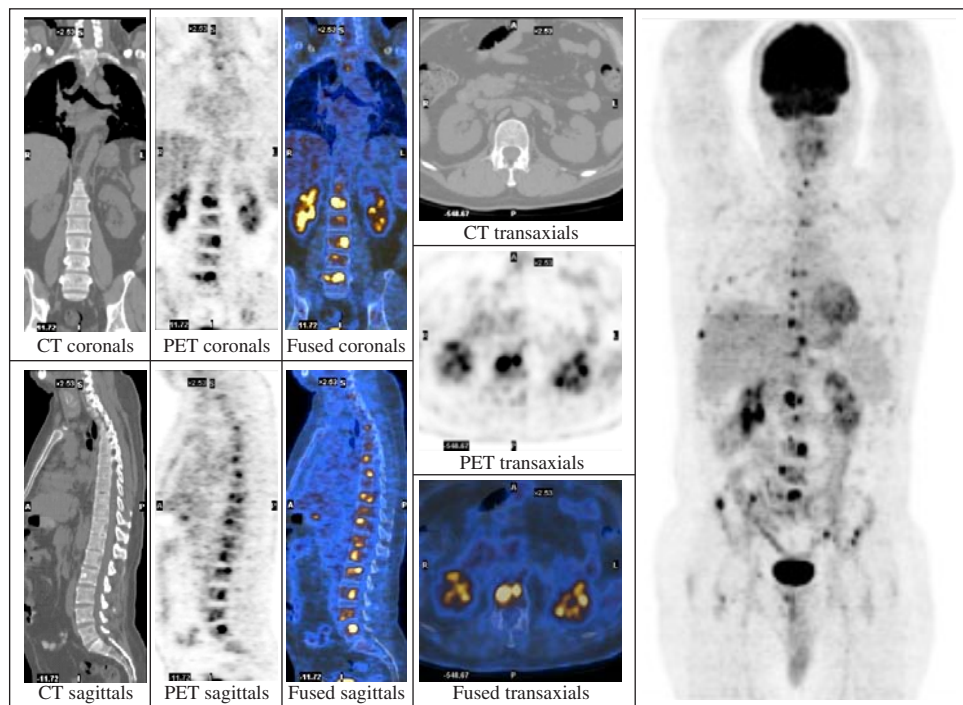


Figura 1. PET-CT muestra evaluación anatómica, metabólica e imagen de fusión con resultado positivo para múltiples zonas de actividad metabólica (SUV máximo de 18.3), en el esqueleto axial, algunas de las cuales se visualizaron anatómicamente como lesiones líticas.

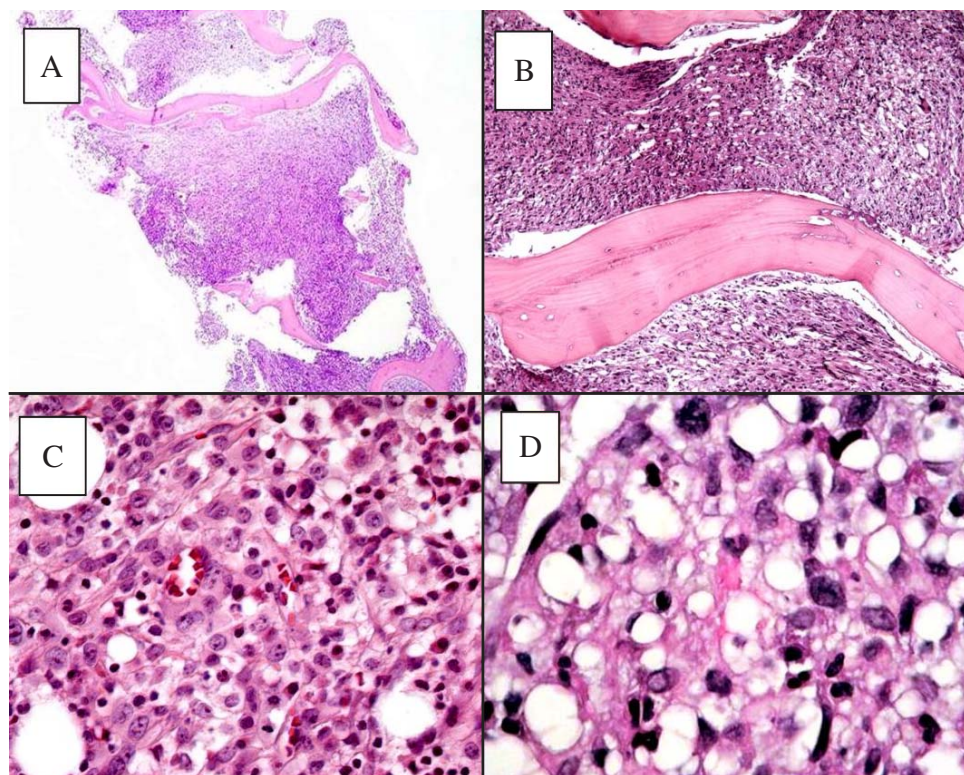


Figura 2. Biopsia de médula ósea con acentuada fibrosis entre las trabéculas óseas (A, B). Zonas con células grandes con abundante citoplasma, núcleos grandes y nucléolo prominente (C) y áreas con células con núcleos desplazados a la periferia con aspecto de «células en anillo de sello» (D).

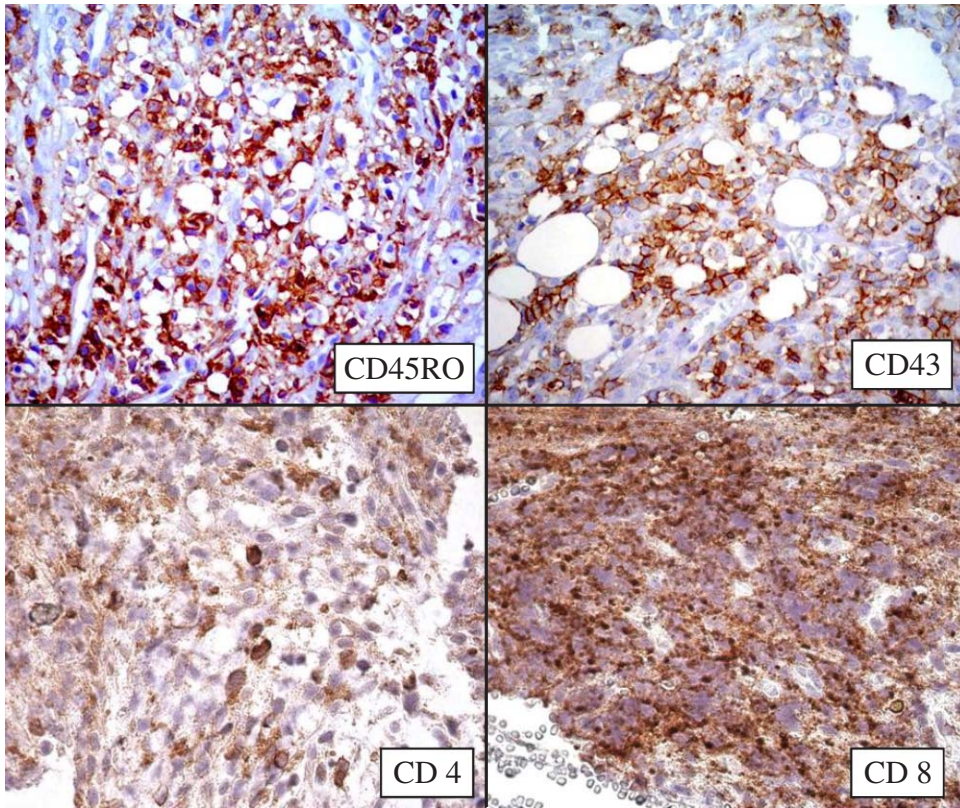


Figura 3. Inmunohistoquímica. Las células neoplásicas fueron intensamente positivas para los marcadores de linfocitos «T»: CD45 RO, CD43, CD4, CD8 (relación CD4:CD8, 1 a 4).

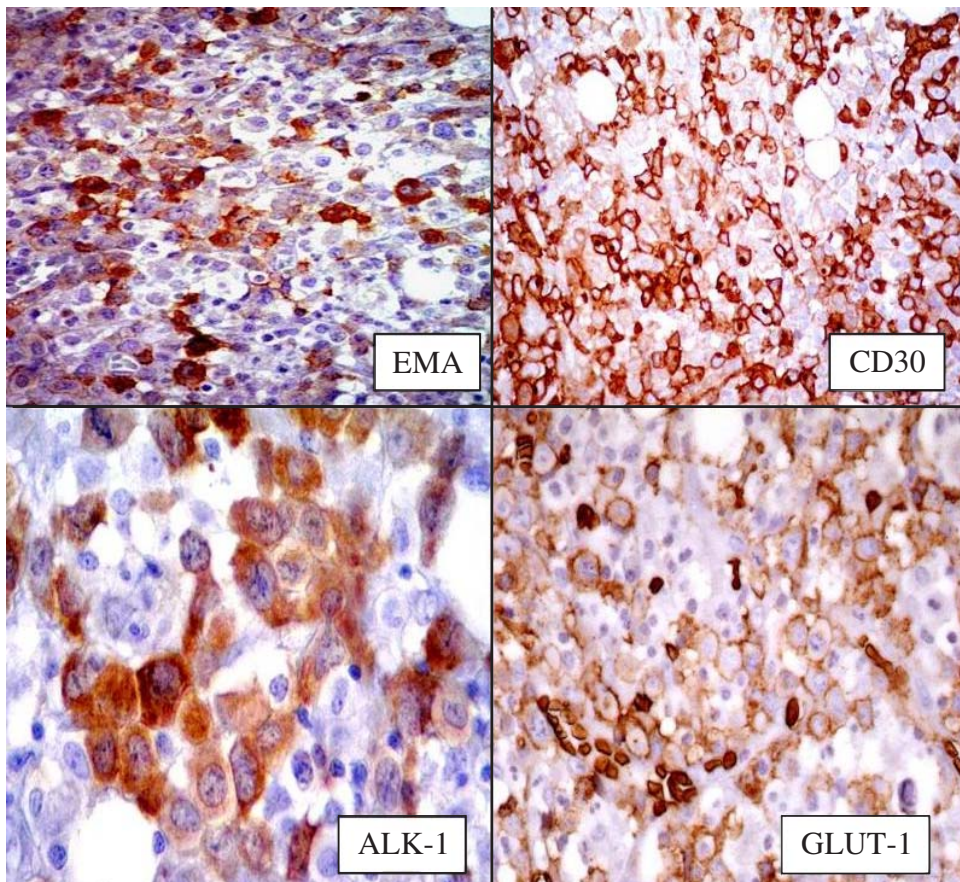


Figura 4. Inmunohistoquímica. Positividad para los marcadores del linfoma anaplásico: EMA y CD30 con expresión en membrana citoplásmica y punto paranuclear, así como ALK-1 en núcleo y citoplasma. También hay expresión de GLUT-1 en membrana citoplásmica de células neoplásicas.

Discusión

Presentamos un caso de linfoma anaplásico de células grandes (LACG) con inmunofenotipo T, ALK-1 positivo, primario de hueso. Esta variante de linfomas no-Hodgkin primarios de hueso es poco frecuente y solamente existen 20 casos informados en la literatura (Tabla 1).

Los linfomas óseos fueron descritos por Oberling en 1924 en un artículo titulado «*Les réticulosarcomes et les réticuloendothélio-sarcomes de la moelle osseus (sarcome d' Ewing)*», y posteriormente Parker y Jackson en 1939, los llamaron sarcomas de células reticulares.^{6,7} Estos tumores predominan en las primeras tres décadas con ligero predominio en hombres (hombres: 58%/mujeres: 42%).^{5,8}

Los linfomas que afectan hueso se han separado en cuatro grupos: 1) Con lesión ósea única, con o sin afección a ganglios linfáticos regionales, 2) Con afección a múltiples huesos, pero sin extensión a ganglios linfáticos ni vísceras, 3) Con tumor óseo presente pero con afección a otros sitios viscerales o múltiples ganglios linfáticos en diferentes sitios y 4) En los casos de pacientes con linfomas ya documentados, donde se realiza biopsia de hueso (para estadificación) y éste está infiltrado. Los grupos uno y dos se consideran linfoma primario de hueso;⁵ nuestro caso cumple los criterios del grupo dos.

Histológicamente los linfomas no-Hodgkin primarios de hueso corresponden, hasta en 92% a linfomas difusos de células grandes con inmunofenotipo «B». Los LACG son poco frecuentes^{5,9} y existen en base de crite-

rios clínicos y moleculares, tres entidades distintas: 1) primario sistémico ALK positivo, 2) primario sistémico ALK negativo y 3) primario cutáneo;¹⁰ el primario óseo está comprendido dentro del sistémico. Sea cual fuere el tipo de presentación, los LACG presentan un amplio espectro histológico. La variante clásica está constituida por células linfoides grandes que tienen citoplasma abundante y núcleo pleomórfico, en ocasiones con forma de «herradura» y pueden estar localizadas en sinusoides de los ganglios linfáticos.³ En la variante monomórfica, las células neoplásicas son grandes con poco pleomorfismo y lobulación con citoplasma anfófilo abundante que puede sugerir diferenciación plasmocitoide. Otras variantes menos comunes del LACG son el de células pequeñas, linfocitocítico, rico en neutrófilos, células claras, células en anillo de sello, rico en células gigantes y la variante sarcomatoide.^{1,11} Los estudios inmunohistoquímicos son indispensables para establecer el diagnóstico de LACG y éstos expresan inmunofenotipo «T» (CD2, CD3, CD4 ó CD8) o nulo (sin inmunoeexpresión para marcadores «B» ó «T») y constantemente son positivos al CD30, que es un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Otros antígenos presentes en los LACG son el EMA, el CD25 (Receptor para IL-2) y en algunas ocasiones gránulos citotóxicos (TIA-1, granzima B y perforina). El CD15 (LeuM1) y el LMP-1 (proteína latente de membrana del virus de Epstein-Barr) son negativos. Entre 60 y 80% de los casos presentan expresión de ALK

Tabla 1. Linfomas anaplásicos T/Null, originados en hueso. Informes en la literatura.

	Hueso afectado	Edad, sexo	Diagnóstico	Manejo	Estudio
1	Vértebra (L5)	Hombre, 22 años	Linfoma T, ALK NR	RX TX	Chan ¹⁵
2	Cráneo (parietal)	Niña, 8 años	Linfoma Null, ALK NR	QX TX	“ ”
3	Íliaco izquierdo	Hombre, 49 años	Linfoma T, ALK NR	QX TX	Piira ²⁴
4	Cráneo, costillas, íliaco izquierdo, vértebras	Hombre, 21 años	Linfoma Null, ALK +	QX TX, RX TX	Suzukawa ¹⁷
5	Acetábulo	Hombre, 37 años	Linfoma T, ALK NR	QX TX	Jones ¹⁸
6	Pelvis (ílion)	Hombre, 29 años	Linfoma T, ALK +	QX TX, TAMO	“ ”
7	Costilla izquierda (5ta)	Hombre, 71 años	Linfoma T, ALK +	RX TX	Lones ¹
8	Pelvis (ílion izquierdo)	Mujer, 24 años	Linfoma Null, ALK -	QX TX	Nagasaka ¹⁶
9	Pelvis (ílion derecho)	Mujer, 27 años	Linfoma T, ALK +	QX TX, RX TX	“ ”
10	Pelvis (ílion derecho), costilla derecha	Hombre, 30 años	Linfoma Null, ALK -	QX TX, TAMO	“ ”
11	Vértebras (T6, L2, L3, S1)	Hombre, 50 años	Linfoma Null, ALK -	QX TX, RX TX	“ ”
12	Vértebra (L5)	Hombre, 63 años	Linfoma T, ALK +	QX TX	“ ”
13	Médula ósea (NR)	Hombre, 60 años	Linfoma T, ALK -	QX TX	Gudgin ²⁵
14	Escápula	Hombre, NR	NR	QX TX	A Ng ²⁶
15	Sacro de lado derecho	Niño, 3 años	Linfoma T, ALK +	QX TX	Bakshi ⁹
16	Costilla (5ta)	Niño, 14 años	Linfoma T, ALK +	QX TX	“ ”
17	Médula ósea (NR)	NR	Linfoma T, ALK +	QX TX	Maruyama ²⁷
18	Médula ósea (NR)	NR	Linfoma T, ALK +	QX TX	“ ”
19	Vértebra	Hombre, 20 años	Linfoma T, ALK NR	QX TX, RX TX	Ishizawa ²⁸
20	Pelvis ósea (NR)	Hombre, 39 años	Linfoma T, ALK NR	QX TX	Gianelli ²⁹
21	Vértebras (dorsal-lumbar)	Hombre, 47 años	Linfoma T, ALK +	QX TX, RX TX	Nuestro caso

ALK, Cinasa del linfoma anaplásico. NR, No referido. QX TX, Quimioterapia. RX TX, Radioterapia. TAMO, Trasplante autólogo de médula ósea.

(Anaplastic lymphoma kinase) que es una proteína resultado de la translocación t(2;5) (p23;q35).^{3,12,13} Esta translocación altera dos genes; el ALK, localizado en el 2p23 y el NPM (nucleofosfamina, B23), en el 5q35 y crea un gen fusionado llamado NPM/ALK. La presencia de este gen resulta en la expresión de la nueva proteína de fusión quimérica NPM/ALK, conocida como p80 que tiene actividad tirosina cinasa transmembrana. La translocación t(2;5) (p23;q35) puede ser detectada mediante diversos métodos que incluyen citogenética convencional, PCR y RT-PCR de largo rango y FISH. Además la expresión de la proteína NPM/ALK, puede ser identificada por el anticuerpo policlonal anti-p80 o en anticuerpo monoclonal ALK-1, que es una evidencia presuntiva de la translocación t(2;5) (p23;q35), aunque algunas otras alteraciones citogenéticas poco frecuentes relacionadas con el 2p23, pueden regular la sobreexpresión de ALK-1.^{1,14}

En el caso que presentamos, el diagnóstico histológico se dificultó por la presencia de fibrosis extensa, que no permitía hacer adecuada valoración citológica; sin embargo, por medio de la inmunomarcación positiva al CD30, EMA y ALK-1 principalmente se pudo llegar al diagnóstico.

Los pacientes con el LACG sistémico, se presentan generalmente en estadios avanzados y aunque la afección extraganglionar es común, la extensión a hueso no es frecuente. Ocasionalmente los pacientes pueden presentar extenso infiltrado en varios huesos usualmente asociado con enfermedad ganglionar extensa.^{1,3}

Los diagnósticos diferenciales morfológicos que se plantearon en nuestro caso fueron linfoma de Hodgkin clásico, linfoma «B» difuso de células grandes y carcinoma metastásico. El linfoma de Hodgkin se descartó por la ausencia de células de Reed-Sternberg y la negatividad por inmunohistoquímica para CD15, LMP-1 y la positividad al ALK-1. Por la negatividad al CD20 y CD79a, en las células neoplásicas se descartó linfoma «B» difuso de células grandes. El diagnóstico diferencial más difícil fue con la posibilidad de carcinoma ante la presencia de células en anillo de sello y la positividad para el EMA y el Glut-1. Sin embargo por la negatividad de los marcadores epiteliales (queratina AE1-3, queratina OSCAR y PSA) y la intensa positividad de los marcadores linfoides de linfocitos T (CD3, CD4, CD8) y del linfoma anaplásico (CD30, ALK-1) fue posible hacer el diagnóstico.

En el caso de niños, los principales diagnósticos diferenciales clínicos e histopatológicos son la osteomielitis crónica, la histiocitosis de células de Langerhans y tumores del grupo de «células pequeñas y redondas», principalmente el sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo que por medio de inmunohistoquímica pueden hacerse al diagnóstico.^{8,9}

El pronóstico de estas entidades es controvertido. Chan y col.¹⁵ informaron dos casos de LACG, de células T y de células Null y los pacientes estuvieron libres de enferme-

dad después de la terapia, 42 y 30 meses, respectivamente. Sin embargo, en otros estudios han informado mal pronóstico en pacientes con LACG originados en hueso,¹⁶ en algunos casos con recaídas tempranas,¹⁷ sin haber hasta hoy explicación que resuelva estas discrepancias. En el estudio de Jones y col.¹⁸ ambos pacientes con diagnóstico de linfoma de «células T y células Null» respectivamente, murieron a los 18 meses después de terapias agresivas. Otros investigadores han informado que los LACG constituyen un grupo heterogéneo en el que las neoplasias ALK positivas son de mucho mejor pronóstico en relación a las ALK negativas,¹ sin embargo Bakshi y col. han indicado que estos linfomas ALK + en hueso, no siempre cursan con mejor pronóstico.⁹

Es interesante la positividad intensa al Glut-1 en nuestro caso, que fue directamente proporcional a la positividad del PET-CT. El Glut-1 pertenece a la familia de las proteínas transmembrana transportadoras de glucosa, cuya función es facilitar la entrada de esta hexosa a las células.^{19,20} Los fármacos que utiliza el PET-CT para su evaluación son usualmente elementos o sustancias fisiológicas, como el derivado de la glucosa, la F-18-fluorodeoxiglucosa (FDG), que refleja el metabolismo de glucosa de tumores.²¹ En el estudio de Yen y col., encontraron correlación entre la captación de FDG en PET-CT y expresión inmunohistoquímica Glut-1, en células de carcinoma epidermoide de cérvix, neoplasias de páncreas, mama y pulmón.²² Recientemente, Koga y col. informaron un caso de linfoma B difuso de células grandes con linfadenopatía generalizada e infiltración a hueso, que en el PET-CT con FDG presentaba alta captación únicamente del medio en región submandibular bilateral y cervical. Así mismo, en la evaluación de la médula ósea de este paciente se identificó infiltración por linfoma, que resultó Glut-1 negativo y no hubo captación de FDG con PET-CT.²³

Conclusión

En resumen, los LACG (T/Nulls) primarios de hueso, son poco frecuentes y para su diagnóstico correcto es necesario dirigir adecuadamente estudios de inmunohistoquímica. El caso que aquí informamos es el primero con correlación de PET-CT con FDG y análisis inmunohistoquímico con la proteína transportadora de glucosa 1 (Glut-1), en donde se identificó una semejanza de expresión en ambos estudios. En nuestro caso, identificamos por inmunohistoquímica, marcación intensa y difusa al Glut-1 en las células neoplásicas y por medio del PET-CT se demostró intensa acumulación de FDG. Estos resultados van acorde con lo previamente estudiado donde se ha demostrado que el grado de acumulación de FDG es directamente proporcional a la expresión inmunohistoquímica de Glut-1.²³ Esta información puede ser de utilidad para la evaluación diagnóstica y seguimiento en este tipo de pacientes.

Bibliografía

1. Lones MA, Sanger W, Perkins SL, Madeiros J: Anaplastic large cell lymphoma arising in bone. Report of a case of the monomorphic variant with the t(2;5) (p23;q35) translocation. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(9): 1339-43.
2. Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KSJ: Anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(5): 707-22.
3. Delsol G, Ralfkiaer E, Stein H, Wright D, Jaffe ES: Anaplastic large cell lymphoma. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds): IARC Press. Lyon, 2001: 230-5.
4. Lones MA, Perkins SL, Sposto R, Tedeschi N, Kadin ME, Kjeldsberg CR, Wilson JF, Zwick DL, Cairo MS: Non-Hodgkin's lymphoma arising in bone in children and adolescents is associated with an excellent outcome: A Children's Cancer Group Report. *J Clin Oncol* 2002; 1; 20(9): 2293-301.
5. Unni KK, Hogendoorn PCW: Malignant Lymphoma. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Fletcher CDM, Uni KK, Mertens F. (Eds): IARC Press. Lyon, 2002: 306-8.
6. Oberling C: «Les réticulosarcomes et les réticuloendothéliosarcomes de la moelle osseuse (sarcome d' Ewing)». *Bull Assoc Fr Etude Cancer* (Paris) 1928; 17: 259-96.
7. Parker F, Jackson H: Primary reticulum cell sarcoma of bone. *Surg Gynec Obstet* 1939; 68: 45.
8. Unni K, Inwards CY, Bridge JA, Kindblom L-G, Wold LE: Tumors of the bones and joint. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Series 4. American Registry of pathology Press: Silver Spring, Maryland. 2005: 231-47.
9. Bakshi NA, Ross ChW, Finn WG, Valdez R, Ruiz R, Koujok K, Schnitzer B: ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with primary bone involvement in children. *Am J Clin Pathol* 2006; 125(1): 57-63.
10. Stein H, Foss H-D, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B: CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000; 96(12): 3681-95.
11. Cortés-Aguilar D, Quintanilla-Martínez L, Ayón-Cárdenas A, Ortiz-Hidalgo C: Linfoma anaplásico, variedad de células pequeñas, positivo al marcador ALK1 [NPM-ALK / t(2;5) (p23;q35)]. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1999; 56(7): 391-6.
12. Canellos GP, Lister TA, Young B, editors: The lymphomas. Second edition. Saunders Elsevier: Philadelphia. 2006: 444-5.
13. Chu PG, Chang KL, Arber DA, Weiss LM: Immunophenotyping of hematopoietic neoplasm. *Semin Diag Pathol* 2000; 17(3): 236-56.
14. Amin HM, Lai R: Pathobiology of ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2007; 110(7): 2259-67.
15. Chan JCK, Ng CS, Hui PK, Leung WT, Sin VC, Lam TK, Chick KW, Lam WY: Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma of bone. *Cancer* 1991; 68(10): 2186-91.
16. Nagasaka T, Nakamura S, Medeiros J, Juco J, Lai R: Anaplastic large cell lymphoma presented as bone lesion: a clinicopathologic study of six cases and review of the literature. *Mo Pathol* 2000; 13(10): 1143-9.
17. Suzukawa K, Kojima H, Mori N, Mukai HY, Hori M, Komeno T, Hasegawa Y, Ninomiya H, Nagasawa T: Anaplastic large-cell lymphoma of null-cell type with multiple bone involvement. *Ann Hematol* 1998; 77(6): 287-90.
18. Jones D, Kraus MD, Dorfman DM: Lymphoma presenting as a solitary bone lesion. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(2): 171-8.
19. Ortiz-Hidalgo C, Carvajal-Dosamantes A. Perineuroma maligno (tumor maligno de vaina nerviosa periférica perineural). Estudio inmunohistoquímico de un tumor poco frecuente, utilizando EMA, GLU-1 y Claudina-1 como marcadores de diferenciación perineural. *Rev Esp Patol* 2006; 39(2): 105-11.
20. Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, Watanabe S, Suzuki K, Asamura H, Tsuchiya R, Matsuno Y: Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mo Pathol* 2007; 20(2): 215-20.
21. Vega-González IF, Graef SA, García-Reyna JC, Ornelas AM: Nuevas modalidades de imagen: PET-CT. *Méd Sur Méx* 2005; 12(1): 11-25.
22. Yen T-Ch, See L-Ch, Lai Ch-H, Yah-Huei ChW, Ng K-K, Ma Sh-Y, Lin W-J, Chen J-T, Cheni W-J, Lai Ch-r, Hsueh S: ¹⁸F-FDG Uptake in squamous cell carcinoma of the cervix is correlated with Glucose Transporter 1 Expression. *J Nucl Med* 2004; 45(1): 22-9.
23. Koga H, Matsuo Y, Sasaki M, Nakagawa M, Kaneko K, Havashi K, Kuwabara Y, Honda H: Differential FDG accumulation associated with GLUT-1 expression in a patient with lymphoma. *Ann Nucl Med* 2003; 17(4): 327-31.
24. Piira TA, Ries K, Kjeldsberg CS, Perkins SL: Anaplastic large-cell lymphoma presenting primarily in bone in patient with AIDS. *Hemat Pathol* 1994; 8(3): 111-6.
25. Gudgin E, Rashbass J, Pulford KJ, Erber WN: Primary an isolated anaplastic large cell lymphoma of the bone marrow. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(3): 461-3.
26. A Ng, Hobson R, Williams D, Morland B: Anaplastic large cell lymphoma of bone-is it a bad tumor? *Pediat Blood Cancer* 2007; 48(4): 473-6.
27. Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, Kobayashi Y, Kim SW, Tanimoto K, Makimoto A, Kagami Y, Terauchi T, Matsuno Y, Tobinai K: Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(3): 216-23.
28. Ishizawa M, Okabe H, Matsumoto K, Hukuda S, Hodohara K, Ota S: Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma with bone involvement: report of two cases. *Virchows Arch* 1995; 427(1): 105-10.
29. Gianelli U, Patriarca C, Moro A, Ponzoni M, Giardini R, Massimino M, Alfano RM, Armiraglio E, Nuciforo P, Bosari S, Coggi G, Parafoiriti A: Lymphomas of the bone: a pathological and clinical study of 54 cases. *Int J Surg Pathol* 2002; 10(4): 257-66.