

Artículo original

Análisis de 511 casos de linfomas en Uruguay **Analysis of 511 cases of lymphoma in Uruguay**

Dra. Gabriela Gualco

Servicio de Patología

Hospital Central de las Fuerzas Armadas
Laboratorio de Patología y Citología
"Dr. Ardao". Montevideo.

Dra. M. Virginia Ortega

Servicio de Patología

Hospital Central de las Fuerzas Armadas
Laboratorio de Patología y Citología
"Dr. Ardao". Montevideo.

Dra. M. Luisa Musto

Servicio de Patología

Hospital Central de las Fuerzas Armadas
Laboratorio de Patología y Citología
"Dr. Ardao". Montevideo.

Dr. Gonzalo Ardao

Servicio de Patología

Hospital Central de las Fuerzas Armadas
Laboratorio de Patología y Citología
"Dr. Ardao". Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2007; XXIX (2-3): 37-41

En el Uruguay el registro existente de linfomas aporta datos generales de incidencia y mortalidad en relación a los dos grandes grupos reconocidos de linfomas, Linfomas No-Hodgkin (LNH) y Linfoma de Hodgkin (LH). Pero se carece de información acerca de la frecuencia de los distintos subtipos dentro de cada grupo incluyendo, en los LNH, cuantos casos corresponden a linfomas de línea B o línea T. Para conocer esta información estudiamos en forma descriptiva 511 casos de linfomas, pertenecientes a pacientes del sector público hospitalario y del sector privado de la salud, tanto de Montevideo como del interior del país. Resultaron 422 casos de LNH, la mayoría de ellos de inmunofenotipo B (92.2%), con predominio en el sexo masculino. Los subtipos histológicos más comunes fueron el linfoma B Difuso de células grandes (LBDCG) y el linfoma Folicular. La presentación extranodal se observó en casi el 21% de los casos y también el LBDCG fue el subtipo dominante, seguido del Linfoma de Zona Marginal. Los LNH de línea T se observaron con una frecuencia similar a la de países occidentales. Los casos de LH fueron el 17.8%, mostrando predominio masculino y pico de distribución etaria bimodal. El linfoma de Hodgkin clásico correspondió al 95.5% y su distribución por subtipos mostró un franco predominio de Esclerosis Nodular seguida por Celularidad Mixta. La asociación con EBV fue semejante a la observada en países desarrollados. En este estudio no epidemiológico las cifras de frecuencia encontradas en la población estudiada son similares a las reportadas en publicaciones occidentales principalmente europeas, lo que esta acorde con el origen étnico de nuestra población. Si bien esos datos no pueden extrapolarse a la población del país en forma global, aportan una idea de la distribución de los distintos subtipos histológicos de linfomas. Actualmente esta cada vez mas claro que estas neoplasias del sistema linfohemático son un grupo ampliamente heterogéneo en términos de biología molecular, genética, comportamiento y eventualmente aproximación terapéutica.

Palabras clave– Linfomas , Uruguay, Linfoma no Hodgkin, Linfoma de Hodgkin

SUMMARY: Arch Med Interna 2007; XXIX (2-3): 37-41

The current Uruguayan lymphoma registry provides general data on the incidence and mortality of the two large groups of lymphomas: Hodgkin (HL) and Non-Hodgkin (NHL). However, there is scarce information available on the frequency of the various subtypes, including how many of the NHLs correspond to the B- or the T-lines. We therefore conducted a descriptive study of 511 cases of lymphoma in patients receiving care at public and private hospitals, both in Montevideo and in the interior of the country. We found 422 cases of NHL, most of which were immunophenotype B (92.2%), prevailing in males. The most common histological subtypes were Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma. The extranodal presentation was observed in almost 21% of the cases, and the DLBCL was also the most common subtype, followed by the Marginal Zone Lymphoma. The frequency of T-NHLs was similar to that of Western countries. HL accounted for 17.8% of the cases, showing male predominance and a bimodal peak of age distribution. The clas-

sical Hodgkin's Lymphoma accounted for 95.5% and subtype distribution showed a frank predominance of Nodular Sclerosis, followed by Mixed Cellularity. Association with EBV was similar to that observed in developed countries. The frequency found in the population addressed in this non epidemiological study is similar to the rates reported in Western publications, most of them European. This is consistent with the ethnic origin of our people. Although these data cannot be extrapolated to the country's global population, they give an idea of the distribution of the various histological subtypes of lymphomas. There is currently more and more evidence suggesting that these malignancies of the lymphohemetic system are a very heterogeneous group in terms of their molecular biology, genetics, behavior, and eventually, their therapeutic approach.

Key words Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, Non Hodgkin Lymphoma, Uruguay

INTRODUCCION

Los linfomas son las neoplasias malignas donde las herramientas terapéuticas del oncohematólogo son la principal modalidad de tratamiento y resultan frecuentemente con la curación del paciente. En el mundo en general los registros de cáncer muestran una tendencia creciente en la incidencia de los linfomas no Hodgkin (LNH), en la segunda mitad del siglo XX^(1,2,3). Los datos referentes a Linfoma de Hodgkin (LH) son mucho más variables. Los linfomas constituyen no una, sino múltiples entidades, con una biología muy heterogénea y aspectos etiológicos muy variados, como la relación con agentes infecciosos, sobre todo virales, que determinan una variación importante en los aspectos epidemiológicos. Esto es particularmente evidente en los estados de inmunodeficiencia asociados al HIV, que determinó un incremento epidémico de linfomas en un determinado momento. Así también las terapias anticancerosas o los trasplantes de órganos han determinado variaciones epidemiológicas de las neoplasias hematolinfoides^(4,5).

En nuestro país el registro de linfomas es realizado por la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC)⁽⁶⁾, el cual constituye un registro general basado en lectura retrospectiva de informes anatómo-patológicos y certificados de defunción. Los datos se refieren a Linfomas en general o a la distribución global entre LNH y LH, sin especificar las frecuencias de los subtipos dentro de cada grupo.

Con el objetivo de conocer la frecuencia con la que los distintos subtipos de LNH y de LH se observan en una población mixta (hospitalaria y no hospitalaria) de pacientes uruguayos, se realizó este estudio descriptivo no epidemiológico.

MATERIAL Y METODOS

Del archivo de Anatomía Patológica del Hospital Central de las Fuerzas Armadas se extrajeron todos los casos de linfomas diagnosticados en el periodo 1988-2005. Del archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica "Dr. Ardao" se extrajeron todos los casos de linfomas estudiados en el periodo 2001- 2005. De estos se incluyeron en el estudio los casos de pacientes nacidos en Uruguay, con material disponible para revisión, láminas y bloques de parafina. En todos los casos se revisaron las láminas coloreadas con hematoxilina y eosina, así como las técnicas de Inmunohistoquímica, completándose el panel de marcadores en caso de ser necesario. Los casos previos al 2001 fueron reclasificados de acuerdo a la clasificación de la OMS

(7) que fue utilizada como estándar. Los anticuerpos primarios utilizados se seleccionaron del siguiente grupo: CD1^a, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD15, CD20, CD23, CD30, CD34, CD38, CD43, CD45, CD45RO, CD57, CD68, Cd79^a, DBA44, MPO, ð, ð, Ki67, bcl-2, bcl-1, ALK, lisozima, EBV y tdt, para técnicas de Inmunohistoquímica, con controles negativos y positivos apropiados. Se utilizó el sistema Estreptoavidina –biotina peroxidasa o el sistema de polímero conjugado. Se reveló con diaminobenzidina.

Se analizó el valor de p entre las variables pertinentes.

RESULTADOS

Se estudiaron 511 casos de linfomas, 204 casos hospitalarios y 307 casos de la red privada de salud, que incluye mutualistas de Montevideo e Interior. Correspondieron a 422 casos de LNH (82.2%) y 89 casos de LH (17.8%). La mayoría fueron hombres 296 (57.9%). Este predominio se mantuvo tanto en LNH, 245 casos (58.1%), como en LH, 51 casos (57.3%).

La distribución por sexo global y dentro de los dos grandes grupos se muestra en la figura 1.

La edad media fue 60 años para los LNH y 37.7 años para los LH. Cuando se separa por sexos las mujeres tuvieron una media de edad mayor 62.8 años para los LNH y 45.5 años en los LH versus una media en el sexo masculino de 58 años para los LNH y 31.5 años en el grupo de LH. La diferencia de la media etaria entre hombres y mujeres mostró significancia estadística solo en el grupo de Linfoma de Hodgkin.

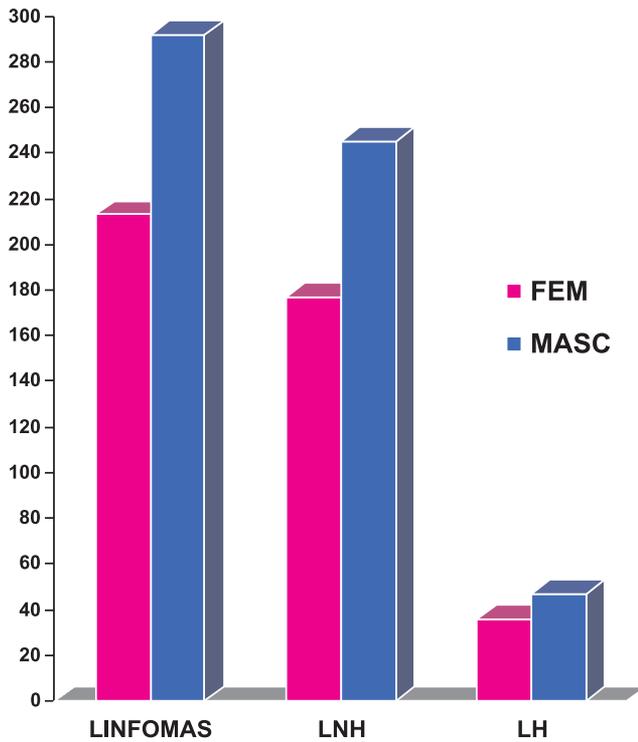
De los 422 casos de **Linfomas No Hodgkin**, la distribución por inmunofenotipo mostró que la mayoría de los casos eran linfomas de células B, 391 casos (92.7%) y los restantes 31 casos eran LNH de células T (7.3%). En ambos grupos predominó el sexo masculino 224 casos (57.2%) en los LNH-B y 21 casos (67.7%) en los LNH-T.

El rango etario para los LNH fue amplio 2 a 93 años. La distribución global por edad y por edad y sexo se muestra en la figura 2, observándose el pico de máxima incidencia en hombres muy anterior al de mujeres.

Los **LNH de células B** mostraron una media de edad de 60.8 años. La relación hombre/mujer fue 1.3/1.

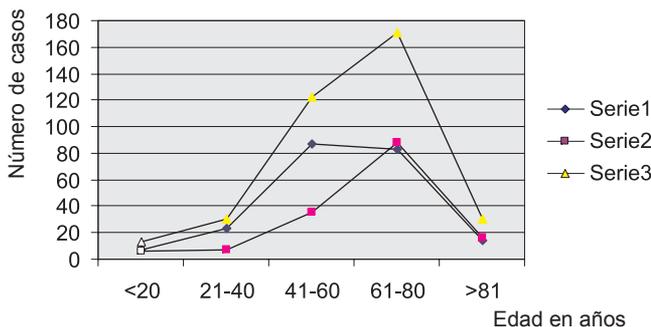
Los subtipos histológicos predominantes fueron el Linfoma difuso de células grandes que correspondió a la mayoría de los linfomas B, con 148 casos (45.8%), seguido del Linfoma folicular con 112 casos (28.2%). La distribución se muestra en la figura 3. Los linfomas foliculares fueron mayoritariamente grado 1 (86 casos).

Los **Linfomas no Hodgkin de células T** mostraron una media etaria de 50.1 años y una relación Hombre/Mujer de



LNH- Linfoma No Hodgkin, LH – Linfoma de Hodgkin

Fig. 1. Distribución de los linfomas por sexo.

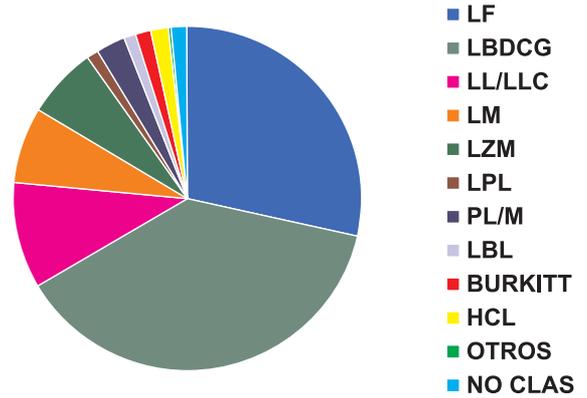


Serie 1 – Sexo masculino.
Serie 2- Sexo femenino.
Serie 3- Todos los LNH.

Fig. 2. Linfomas No Hodgkin: distribución etaria y según el sexo

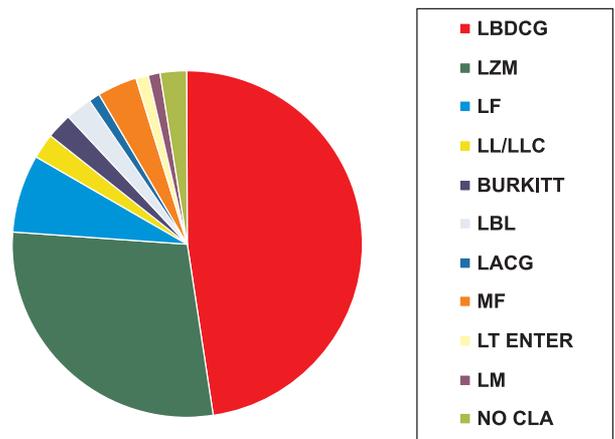
2/1. La distribución por subtipos histológicos mostró que 295 de los casos fueron LT sin otra especificación (LTNOS), seguidos por Linfoma linfoblástico T y Linfoma Anaplásico de células grandes con 22.6% cada grupo respectivamente. Los demás subtipos fueron muy infrecuentes. Se destaca que en este grupo de pacientes hay una subrepresentación de linfomas cutáneos ya que, a nivel tanto hospitalario como privado, las biopsias de estas lesiones son frecuentemente derivadas a dermatólogos.

Cuando se analiza la presentación **extranodal** de los linfomas, estos corresponden al 20.3% del total de LNH. El tracto gastrointestinal fue la topografía más frecuente con casi el 60% de los casos, distribuidos en estómago, intestino delgado, intestino grueso y otros en orden decreciente de frecuencia. Las topografías no gastrointestinales fueron



LF- Linfoma folicular; LBDCG- Linfoma difuso B de células grandes; LL/LLC- Linfoma linfocítico/ Leucemia linfoide crónica; LM- Linfoma del Manto; LZM-Linfoma de zona marginal; LPL- Linfoma linfoplasmocítico; PL/M- Plasmocitoma /Mieloma; LBL-Linfoma linfoblástico; HCL- Leucemia de células pilosas.

Fig. 3. LNH de células B: distribución por Subtipos Histológicos.



LF- Linfoma folicular; LBDCG- Linfoma difuso B de células grandes; LL/LLC- Linfoma linfocítico/ Leucemia linfoide crónica; LM- Linfoma del Manto; LZM-Linfoma de zona marginal; LPL- Linfoma linfoplasmocítico; PL/M- Plasmocitoma /Mieloma; LBL-Linfoma linfoblástico; HCL- Leucemia de células pilosas.

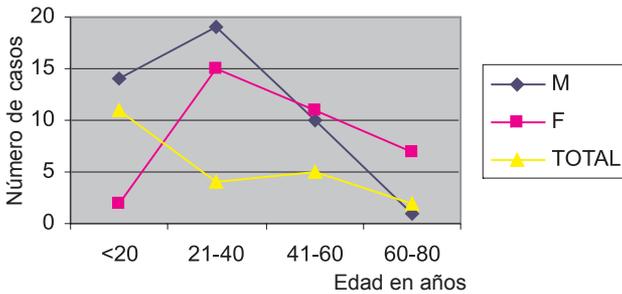
Fig. 4. Linfomas Extranodales, distribución de subtipos histológicos.

piel, naso-faringe, pulmón y otras también en orden decreciente de frecuencia.

Los linfomas extranodales fueron todos LNH y la mayoría fueron Linfomas de células B (94.1%), los de inmunofenotipo T fueron solo el 5.9%. Dentro de los subtipos histológicos predominó francamente el Linfoma B difuso de células grandes (46.5%), seguido por el Linfoma de Zona Marginal (MALT) (27.9%) (Figura 4).

El diagnóstico de **Linfoma de Hodgkin** correspondió al 17.8% de los casos. El rango etario fue de 6 a 87 años, variando de 6 a 70 años para hombres y 14 a 87 para sexo femenino. La relación hombre/mujer fue 1.2/1. La distribución etaria se muestra en la figura 5, destacándose en la curva global la clásica distribución bimodal, con un pico alrededor de los 20 años y otro entre los 40 y 60 años (Figura 5).

De los dos grandes grupos reconocidos en la clasificación de la OMS, el Linfoma de Hodgkin Clásico (LHC) fue el

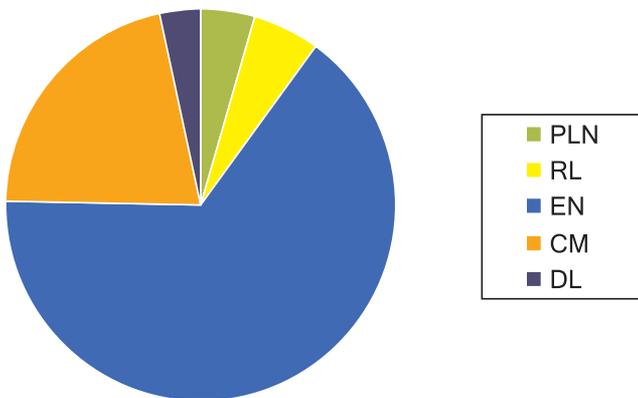


M- masculino
F- femenino

Fig. 5. Linfoma de Hodgkin: Distribución etaria global y según el sexo.

mas frecuente (95.5%) y el LH predominio linfocitario (LHPLN) correspondió al 4.5%.

Dentro del grupo de LHC el 62.5% correspondieron al subtipo histológico Esclerosis Nodular, seguido por Celularidad Mixta en el 21.3% de los casos. Los subtipos Rico en Linfocitos y Depleción Linfocitaria fueron 4.5% respectivamente (figura 6).



EN- Esclerosis Nodular.
CM- Celularidad Mixta.
RL- Rico en linfocitos.
DL- Depleción linfocitaria.
PLN- Predominio linfocitario nodular.

Fig. 6. Distribución de subtipos histológicos en los casos de Linfoma de Hodgkin.

Dentro de la Esclerosis Nodular el 62% de los casos fueron grado I, los restantes (38%) grado II estos últimos con un predominio leve femenino.

La determinación de coinfección del **Virus de Epstein Barr** se realizó mediante la detección de proteína latente de membrana LMP-1. Se identificó positividad en el 71.1 % de los casos de Celularidad mixta y en el 12% de los casos de Esclerosis Nodular, mayoritariamente en los Grado II.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Cuando se compara la frecuencia global de linfomas obtenida en esta serie de casos, 82.2% de LNH y 17.8% de LH, con datos de la WHO, 70 y 30% respectivamente, que

son básicamente los datos publicados por el SEER, basándose en la población de Estados Unidos (2, 7), y con los datos de publicaciones Europeas con 76.4 y 24.6% respectivamente (3, 4), vemos que nuestros resultados son comparables con los de estudios realizados en países occidentales, fundamentalmente europeos (8-10). Es francamente distinto al perfil asiático publicado en numerosos trabajos de diferentes regiones y países (11-14).

La similitud con la población europea sobre todo italiana se acentúa más cuando se comparan los subtipos de linfomas no Hodgkin de línea B, siendo los dos subtipos histológicos más frecuentes el LBDCG y luego el LF, en ese orden y con cifras muy similares a las encontradas por nosotros, lo que es inverso a lo observado en la población de EEUU (2,7, 15-21), aunque con una tendencia a homogenizarse como se esbozó en trabajos recientes (22). No se observó la tendencia de predominio femenino para el linfoma folicular, que contrariamente a lo observado en la mayoría de las series, en nuestra población estudiada mostró un neto predominio masculino (15, 23).

En relación a los linfomas, las únicas cifras existentes de nuestro país provienen del registro de cáncer y adolecen de muchas fallas, fundamentalmente no se conoce los valores de frecuencia de los subtipos histológicos, causado en parte por la forma de obtención de la información, muchas veces proveniente del certificado de defunción donde sólo se constata el diagnóstico de linfoma sin especificar tipo ni subgrupo.

La tasa de incidencia ajustada por edad (TA), para LNH presentada por la CHLCC para el bienio 2002-2003, fue 9.09 para hombres y 5.97 para mujeres, corresponde a 185 y 157 casos respectivamente, de todo el país.

Para LNH la TA en referencias de Europa es 9.2 para hombres y 5.6 para mujeres, diferente a la observada en EEUU y Asia, que es 15.6 para hombres y 10.1 para mujeres en EEUU así como 1.3 y 0.9 respectivamente en China o 7 y 4 en Japón como ejemplos asiáticos.

Para el LH los números absolutos son muy bajos, 30 hombres y 20 mujeres lo que hace una TA 1.73 y 1.07 respectivamente, para el mismo período.

El predominio en el sexo masculino que encontramos es igual al que se reporta a nivel mundial, con una edad francamente menor para hombres respecto a mujeres, tanto para LH como LNH, siendo la diferencia de edad significativamente menor en hombres para el LH.

Con respecto a la distribución de los subtipos de LH clásico fue también similar a la observada en países occidentales, siendo la Esclerosis nodular el subtipo predominante. La frecuencia de los casos de EN grado II fue algo mayor que la reportada en la mayoría de las series.

Cuando se analiza la tendencia a la presentación extranodal las cifras son también coincidentes con las publicaciones occidentales, tanto en frecuencia global como en relación a la topografía y a los subtipos histológicos (24-26). En las series asiáticas, el porcentaje de presentación extranodal es mucho más alto (27). La frecuencia de LNH de línea T es algo menor que la observada en la mayoría de las series europeas (13). Cabe destacar nuevamente la consideración efectuada anteriormente respecto a la subrepresentación de los linfomas de células T cutáneos por las razones ya expuestas.

Las clasificaciones son ordenamientos de entidades y son completamente dinámicas. A medida que el conocimiento avanza, la aplicación del mismo va determinando las variaciones de estas, siendo la patología linfomática un buen

ejemplo de esto. En el momento actual la clasificación de la OMS ha demostrado internacionalmente tener un buen nivel de reproducibilidad, con una separación de entidades con impacto pronóstico y terapéutico, por lo que se recomienda su uso. Sin embargo no escapa que existen grupos como el de los LBDCG, donde ya se ha demostrado que se agrupan entidades con perfiles genéticos diferentes⁽²⁸⁻³²⁾, por lo que es probable que a corto plazo se hayan de incorporar cambios en esta clasificación, con reconocimiento de nuevas entidades. Este concepto se asocia además a los posibles roles etiológicos de factores conocidos como, infecciones virales, EBV, HIV, entre otros. Las cifras que se obtuvieron de la valoración indirecta por IHQ del EBV en nuestros casos muestran frecuencia similar a la de países desarrollados⁽⁷⁾.

Por último pensamos que nuestro estudio, a pesar de no tener un viso epidemiológico ya que no es una muestra azarosa ni representativa de toda la población de nuestro país, aporta cifras de frecuencia de subtipos histológicos, con diferente pronóstico y aproximación terapéutica, datos de los cuales carecíamos.

BIBLIOGRAFIA

- Hartge P, Devesa S. Quantification of the impact of known risk factors on time trends in NHL incidence. *Cancer Res* 1992; 52:5566s-5569s.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results. <http://www.seer.cancer.gov/> accessed 2006
- Cancer incidence en five continents. Lyon, France. International agency for research on cancer, 1997
- Clarke C, Glaser S. Epidemiologic trends in HIV- associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:354-359.
- Harris N, Jaffe E, Stein H, et al. A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1984; 84: 1361-1392.
- Vasallo JA, Barrios E, De Stefani E, Ronco A. III Atlas de Incidencia de Cancer en Uruguay, 2002-2003. CHLCC
- Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J ed. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of tumours. IARC Press, 2001, 109-252.
- Anderson J, Armitage J, Weisenburger D. Epidemiology of the non Hodgkin 's lymphomas: distribution of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol* 1998; 9: 717-720.
- Armitage J, Weisenburger D. -new Approach to classifying non-Hodgkin 's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non Hodgkin Lymphomas Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16: 2780-2795.
- Brich J, Alston R, Kelsey A, Quinn M, Babb P, McNally R. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979-1997. *Br J Cancer* 2002; 87: 1267-1274.
- Lymphoma Study Group of Japanese Pathologist. The WHO classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 2000; 50: 696- 702.
- Feller A, Diebold J. Histopathology of Nodal and Extranodal Non Hodgkin 's Lymphomas. Springer, NY, 2004,1-19.
- Naresh K, Srinvas V, Soman C. Distribution of various subtypes of non-Hodgkin 's lymphoma in India: a study of 2773 lymphomas using REAL and WHO Classification. *Ann Oncol* 2000; 11S1: 63-67.
- Ohshima K, Suzumiya J, Kikuchi M. The WHO classification of malignant lymphoma: incidence and clinical prognosis in HTLV-1 endemic area of Fukuoka. *Pathol Int* 2002; 52: 1-12.
- Brincker H, Pedersen N, Bendix-Hanse K, Johansen P. Non-Hodgkin 's lymphoma subtypes over time in an unselected population of 646 patients: a study of clinico- pathological data and incidence based on a review using the REAL classification. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 531-541.
- Cartwright R, Brincker H, Carli P, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985- 1992. *Eur J Cancer* 1999; 35: 627-633.
- Harris N. REAL and WHO Classifications of Non Hodgkin 's Lymphomas. En *Non Hodgkin 's Lymphomas*. Mauch P, Armitage J, Coiffier B, Dalla-Favera, Harris N. Lippincott-Williams&Wilkins, New York, 2004, 3-155.
- Harris N, Jaffe E, 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.
- Harris N, Jaffe E, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue: report of the clinical advisory committee meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835- 3849.
- Isaacson P. The current status of lymphoma classification. *Br J Haematol* 2000; 109: 258-266.
- Lennert K, Feller A. Histopathology of Non Hodgkin 's Lymphomas. Springer, Berlin, 1992.
- Nathwani B, Anderson J, Armitage J et al.. Clinical significance of follicular lymphoma with monocytoid B cells. Non Hodgkin 's Lymphoma classification project. *Hum Pathol* 1999; 30: 263-268.
- Leoncini L, Delsol G, Gascoyne R, Harris N, Pileri S, Piris M, Stein H. Aggressive B-cell lymphoma. *Histopathology* 2005; 46: 241-255.
- Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa S. The epidemiology of non Hodgkin 's Lymphoma: Comparison of nodal and extranodal sites. *Int J Cancer* 1997; 72: 923-930.
- Ries LG, Kosary C, Hankey B et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute: Bethesda, 1999.
- Samuelsson B, Ridell B, Rockert L, Gustafsson G, Marky I. Non Hodgkin 's Lymphoma in children: a 20 year population-based epidemiologic study in Western Sweden. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 103-110.
- Sukpanichnant S. Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization Classification. *Hum Pathol* 2004; 35:224-230.
- Gualco G, Ardao G, Costa V, Martinez L. Reclasificación de linfomas. *Arch Med Int* 2005; 27(1): 12-21.
- Gualco G, Ardao G. Inmunofenotipaje de neoplasias sólidas hematopoyéticas. Valor de la inmunohistoquímica. *Arch Med Int* 2001; 23(4): 195- 205.
- Zett A, Meister S, Katzenberger T, et al. Immunohistochemical analysis of B-cell lymphoma using tissue microarrays identifies particular phenotypic profiles of B-cell lymphomas. *Histopathology* 2003; 43: 209-219.
- Pileri S, Dirnhofer S, Went Ph, et al. Diffuse large B-cell lymphoma ; one or more entities?. Present controversies and possible tools for its subclassification. *Histopathology* 2002; 41: 482-509.
- Alizadeh A, Eisen M, Davies R, et al. Distinct types of diffuse large B cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.