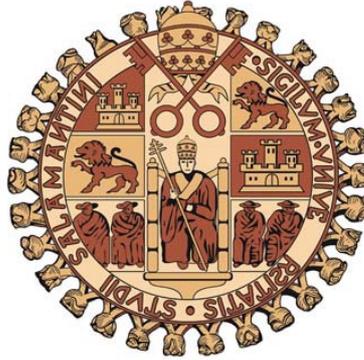


**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



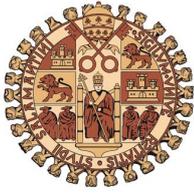
**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO DE LOS LINFOMAS  
NO HODGKIN CON AFECTACIÓN NODAL Y  
EXTRANODAL EN CABEZA Y CUELLO**

Memoria que presenta **D. Luis Alberto Guardado Sánchez** para optar al Título de  
Doctor por la Universidad de Salamanca

Salamanca, 2 de junio de 2016





**D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> DOLORES CABALLERO BARRIGÓN, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA:**

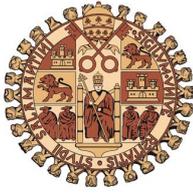
**CERTIFICA:**

Que el trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por D. Luis Alberto Guardado Sánchez, titulado “ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN CON AFECTACIÓN NODAL Y EXTRANODAL EN CABEZA Y CUELLO” reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca a 2 de junio de 2016.

Fdo: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Caballero Barrigón





**D JUAN LUIS GÓMEZ GONZÁLEZ, PROFESOR TITULAR DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA:**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por D. Luis Alberto Guardado Sánchez titulado "ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN CON AFECTACIÓN NODAL Y EXTRANODAL EN CABEZA Y CUELLO" reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca a 2 de junio de 2016.

Fdo: Dr. Juan Luis Gómez González





**D ALEJANDRO MARTÍN GARCÍA-SANCHO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA  
POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA:**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por D. Luis Alberto Guardado Sánchez, titulado “ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN CON AFECTACIÓN NODAL Y EXTRANODAL EN CABEZA Y CUELLO” reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca a 2 de junio de 2016.

Fdo: Dr. Alejandro Martín García-Sancho



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Lola Caballero, gracias por haber creído en mí y en este trabajo, por haberme iniciado y guiado en mis primeros pasos en la investigación y por regalarme su tiempo con generosidad. Por estar siempre dispuesta y ser un ejemplo constante de integridad y de trabajo constante.

El Dr. Juan Luis Gómez, mi más sincero agradecimiento por preocuparse durante mi formación como otorrinolaringólogo y por ayudarme a crecer y desarrollarme en el ámbito profesional y personal. Cada día me ha manifestado su humanidad, amabilidad y disponibilidad.

Al Dr. Alejandro Martín, por estar siempre cercano, por su ayuda constante, su disposición generosa y su apoyo incondicional.

Al Dr. Óscar Blanco, por albergar la misma ilusión que nosotros con este proyecto y porque sin él, el mismo no hubiera sido posible; gracias, de verdad.

A Elena Sebastián, a Miguel Alcoceba, a Luis Marín, a Marcos González y todo el equipo de Biología Molecular, por haberme ayudado a iniciar mis primeros pasos en el laboratorio, por su disposición generosa. Sus consejos e ideas han sido un pilar fundamental para este trabajo.

Gracias a los médicos adjuntos y a los residentes, a las enfermeras, auxiliares de clínica, celadores y a todos y cada uno de los profesionales que forman el Servicio de Otorrinolaringología y de Hematología del Hospital Clínico-Universitario de Salamanca.

A mi mujer, Alba; sin ti, nada de esto hubiera sido posible. Gracias por ayudarme, por guiarme y por creer en mí. Gracias por tu apoyo incondicional, por tus consejos, tus enseñanzas.

Gracias a ti, Javier, hijo. Eres el motor que me impulsa cada día, vivo por y para ti. Todo esfuerzo por ti, es poco. Espero que algún día seas un ejemplo para muchos.

A mis padres, a mi hermana y a toda mi familia, por haberme ayudado de una u otra manera, y por estar siempre ahí, en lo bueno y en lo malo. Gracias a todos y por todo.

Por último, a cuantos de una u otra manera han colaborado en la realización de esta tesis doctoral. Enumerarlos resultaría imposible aunque cada uno sabe el lugar que le corresponde y a todos, les debo mi gratitud.

El fin último de este trabajo es fomentar la investigación traslacional y un objetivo de este Servicio es investigar e intentar desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que permitan conseguir más respuestas con los tratamientos y alcanzar mejores supervivencias. Para mí es un auténtico privilegio poder trabajar en el estrecho margen en el que convergen la investigación básica y las aplicaciones clínicas para que redunden en el beneficio de los pacientes.

**DEDICADA A:**

Javier y Alba



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**ABC:** Perfil génico de linfocito activado

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**a-IPI:** Índice pronóstico internacional ajustado a la edad

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**BCCA:** British Columbia Cancer Agency

**BCR:** Receptor específico de antígeno de célula B

**CHOP:** ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona

**CGB:** Perfil génico Centro Germinal

**C y C:** cabeza y cuello

**CODOX-M/IVAC:** ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, altas dosis de metotrexate (CODOX-M)/ifosfamida, etopóido y altas dosis de citarabina (IVAC)

**COP:** ciclofosfamida, vincristina, prednisona

**CVP:** ciclofosfamida, vincristina y prednisona

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**EH:** enfermedad de Hodgkin

**EMA:** epitelial membrane antigen

**ESMO:** European Society for Medical Oncology

**FISH:** hidridación fluorescente in situ

**FGF:** factor de crecimiento de fibroblastos

**FLIPI:** índice pronóstico internacional para el linfoma folicular

**GELA:** Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

**GELF:** Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires

**GELTAMO:** Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea

**Hb:** hemoglobina

**HHV8:** virus herpes tipo 8

**HiperCVAD:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dexametasona, metotrexate, citarabina

**HIP-COM:** Citoxano (ciclofosfamida; Bristol-Myers Co, Evansville, IN), altas dosis de metotrexate (MTX), altas dosis de citarabina (Ara-C), y vincristina

**HLA:** Human Leukocyte Antigen

**HUS:** Hospital Universitario de Salamanca

**IC:** intervalo de confianza

**Ig:** inmunoglobulina

**IH:** inmunohistoquímica

**IPI:** índice pronóstico internacional. Se asigna una puntuación de 0-1 a cada una de las siguientes variables: edad (<60 vs ≥60 años), nº de áreas extraganglionares (0-1 vs ≥2), estadio Ann-Arbor (I-II vs III-IV), estado general (ECOG 0-1 vs ≥2) y LDH (normal vs aumentada). Las tres últimas variables forman parte del IPI ajustado a la edad (para pacientes menores de 60 años)

**L:** linfoma

**LCM:** linfoma de células del manto

**LDCGB:** linfoma difuso célula grande B

**LDH:** lactato deshidrogenasa

**LEP:** linfomas extraganglionares primarios

**LF:** linfoma folicular

**LGP:** linfomas ganglionares primarios

**LNH:** linfoma no Hodgkin.

**LTP:** linfoma T periférico

**MACOP-B:** metotrexato, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, dosis fija de prednisona, bleomicina y leucovorín

**mARN:** ácido ribonucleico mensajero

**MALT:** Tejido linfoide asociado a mucosas

**MegaCHOP:** ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona, mesnum+G-CSF

**MIPI:** LCM international prognostic index

**MTX-AraC:** metotrexate-AraC

**m-BACOD:** metotrexato, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona

**NCCN-IPI:** National Comprehensive Cancer Network IPI

**NK:** natural killer

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PAAF:** punción aspiración con aguja fina

**PEG:** perfil de expresión génica

**PET:** tomografía por emisión de positrones

**PET-TC:** tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada

**ProMACE-CytaBOM:** ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido citozar, bleomicina, vincristina, methotrexato y prednisona

**QT:** quimioterapia

**R:** rituximab

**RC:** remisión completa

**REAL:** Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms

**R-IPi:** Índice Pronóstico Internacional Revisado

**RR:** riesgo relativo

**RT:** radioterapia

**SNC:** sistema nervioso central

**SG:** supervivencia global

**SLE:** supervivencia libre de evento

**SLP:** supervivencia libre de progresión

**TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

**TC:** tomografía computarizada

**TCR:** receptor específico de la célula T

**TLPT:** trastorno linfoproliferativo postrasplante

**TNF:** factor de necrosis tumoral

**TNM:** tumor nódulo metástasis

**UICC:** Unión Internacional contra el cáncer

**VACOP:** etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona

**VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular

**VEB:** virus de Epstein-Barr

$\chi^2$ : chi cuadrado



# ÍNDICE



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	
1.1 SISTEMA LINFOIDE.....	
1.1.1 Órganos linfoides primarios.....	
1.1.2 Órganos linfoides secundarios.....	
1.1.2.1 Organización arquitectural de los órganos linfoides secundarios.....	
1.1.2.1.1 Ganglios linfáticos.....	
1.1.2.1.2 Bazo.....	
1.1.2.1.3 Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).....	
1.2. LINFOMAS NO HODGKIN.....	
1.2.1 Concepto y clasificación.....	
1.2.2 Descripción de los subtipos histológicos de LNH que afectan con mayor frecuencia a la región cervicofacial.....	
1.2.2.1 Linfoma difuso de célula grande B.....	
1.2.2.2 LNH Folicular.....	
1.2.2.3 Linfomas de la zona marginal.....	
1.2.2.4 LNH de células del manto.....	
1.2.2.5 LNH-T.....	
1.2.3 LNH de cabeza y cuello.....	
1.2.3.1 Definición de linfomas extraganglionares y ganglionares primarios.....	
1.2.3.2 Manifestaciones clínicas de los LNH de C y C.....	
1.2.3.3 Diagnóstico de los LNH de C y C.....	
1.2.3.4 Estadiaje de los LNH de C y C.....	

1.2.3.5 Factores pronósticos de los LNH de C y C en estadios localizados.....

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....**

2.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS LNH DE C Y C DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO ENTRE LOS AÑOS 2001 Y 2013.....

2.1.1. Casuística ajustada a la clasificación de la OMS 2008.....

2.1.2. Diferencias clínicas entre los pacientes en estadios localizados y avanzados.....

- Forma de presentación.....
- Localizaciones nodales y extranodales.....
- Histología.....
- Características clínicas.....

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS DE LOS LNH DE C Y C EN ESTADIO LOCALIZADO SEGÚN EL SUBTIPO HISTOLÓGICO.....

2.2.1. Linfoma Difuso de Célula Grande B.....

2.2.2. Linfoma Folicular.....

2.2.3. Linfoma MALT.....

2.2.4. Linfoma del Manto.....

2.2.5. Linfoma T Periférico.....

2.3 VÍA DE ABORDAJE Y RENTABILIDAD DE LAS MUESTRAS DE BIOPSIA.....

2.3.1. Análisis de la vía de abordaje quirúrgico.....

2.3.1.1 Anestesia locorregional vs. anestesia general.....

2.3.2. Rentabilidad de los estudios realizados en las muestras obtenidas mediante biopsia excisional vs. incisional: IH, citometría de flujo, FISH, citogenética, biología molecular.....

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS.....**

3.1 POBLACIÓN A ESTUDIO.....

3.1.1 Criterios de inclusión.....

3.1.2 Forma de obtener los casos.....

3.1.3 Forma de obtener las variables clínicas.....

3.2 DEFINICIÓN DE LINFOMAS NODALES Y EXTRANODALES.....	
3.3 DEFINICIÓN DEL TIPO DE BIOPSIA Y LA VÍA DE ABORDAJE.....	
3.3.1 Vía de abordaje: anestesia locorregional o general.....	
3.4 REVISIÓN HISTOPATOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA.....	
3.4.1 Estudios inmunohistoquímicos.....	
3.4.2 Clasificación según la célula de origen.....	
3.5 CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	

#### **4. RESULTADOS.....**

##### 4.1. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS LNH DE C Y C DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO ENTRE LOS AÑOS 2001 Y 2013.....

###### 4.1.1. Casuística ajustada a la clasificación de la OMS 2008.....

###### 4.1.2 Diferencias clínicas entre los pacientes en estadios localizados y avanzados de LNH con afectación de la C y C.....

##### 4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS LNH DE C Y C EN ESTADIOS LOCALIZADOS SEGÚN EL SUBTIPO HISTOLÓGICO.....

###### 4.2.1. Pacientes con LDCGB en C y C en estadios localizados.....

###### 4.2.1.1 Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas y el tratamiento recibido por los pacientes con estadios localizados de LDCGB en función de su localización nodal o extranodal en C y C.....

###### 4.2.1.2 Evaluación de la frecuencia de los perfiles CGB/no CGB y la expresión de proteínas por inmunohistoquímica, en función de la localización anatómica de los LDCGB en estadios localizados de C y C.....

###### 4.2.1.3 Respuesta al tratamiento: Factores pronósticos que influyen en la tasa de respuesta al tratamiento de pacientes con LDCGB de C y C en estadios localizados.....

###### 4.2.1.4 Análisis de supervivencia: Factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes con LDCGB de C y C en estadios localizados.....

4.2.2	Pacientes con estadios localizados de LF en C y C.....	
4.2.2.1	Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas y el tratamiento recibido por los pacientes con estadios localizados de LF en función de su localización nodal y extranodal en C y C.....	
4.2.2.2	Respuesta al tratamiento: Factores pronósticos que influyen en la tasa de respuesta al tratamiento de pacientes con LF de C y C en estadios localizados.....	
4.2.2.3	Análisis de supervivencia: Factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes con LF de C y C en estadios localizados.....	
4.2.3	Pacientes con estadios localizados de LNH MALT en C y C.....	
4.2.3.1	Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido, la respuesta y la supervivencia de los pacientes con estadios localizados de LNH MALT en C y C.....	
4.2.4	Pacientes con estadios localizados de LCM en C y C.....	
4.2.4.1	Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido, la respuesta y la supervivencia de los pacientes con estadios localizados de LCM en C y C.....	
4.2.5	Pacientes con estadios localizados de LNH T en C y C.....	
4.2.5.1	Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido, la respuesta y la supervivencia de los pacientes con estadios localizados de LNH T en C y C.....	
4.2.6	Pacientes con estadios localizados de LNH Burkitt en C y C.....	
4.2.6.1	Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido, la respuesta y la supervivencia de los pacientes con estadios localizados de LNH Burkitt en C y C.....	
4.3	ESTUDIO DE LA VÍA DE ABORDAJE Y LA RENTABILIDAD DE LAS MUESTRAS OBTENIDAS MEDIANTE BIOSPIA DE LOS LNH DE C Y C EN ESTADIOS LOCALIZADOS.....	
4.3.1	Vía de abordaje: Anestesia locorregional o general.....	
4.3.2	Rentabilidad de la muestra obtenida mediante biopsia.....	

**5. DISCUSIÓN.....**

5.1 PACIENTES CON LNH QUE AFECTAN A LA REGIÓN DE C Y C.....

5.2 IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LNH NODAL Y EXTRANODAL EN ESTADIOS LOCALIZADOS (I-II) QUE AFECTAN A C Y C.....

5.2.1 Pacientes con estadios localizados de LDCGB en C y C.....

5.2.2 Pacientes con estadios localizados de LF en C y C.....

5.2.3 Pacientes con estadios localizados de LNH MALT en C y C.....

5.2.4 Pacientes con estadios localizados de LCM en C y C.....

5.2.5 Pacientes con estadios localizados de LNH T en C y C.....

5.3 VÍA DE ABORDAJE Y RENTABILIDAD DE LAS MUESTRAS OBTENIDAS MEDIANTE BIOSPIA DE LOS LNH DE C Y C EN ESTADIOS LOCALIZADOS.....

**6. CONCLUSIONES.....**

**7. BIBLIOGRAFÍA.....**



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Sistema linfoide.

### 1.1.1. Órganos linfoides primarios

Las células del sistema inmunitario están distribuidas por todo el organismo en forma de células individuales. Sin embargo, también forman órganos característicos que reciben el nombre de órganos linfáticos y que pueden dividirse en órganos linfoides primarios y secundarios.

Se denominan órganos linfoides primarios aquellos en los que los linfocitos maduros se originan a partir de células precursoras; en estos órganos la linfopoyesis es antígeno independiente, y está regulada por los mecanismos que controlan la hematopoyesis. La diferenciación de las células progenitoras B hasta linfocitos B maduros está regulada a través de su interacción con las células del estroma en la médula ósea (MO) (Sachs y cols. 1987; Clark y cols. 1987; Metcalf y cols. 1989). En estadios precoces, los progenitores B deben estar en contacto directo con el estroma (Hemler y cols. 1988; Liesveld y cols. 1989), su posterior diferenciación depende de factores de crecimiento hematopoyéticos y citocinas (Clark y cols. 1987), los cuales inducen y regulan la proliferación, diferenciación y maduración de los linfocitos (Balkwill y cols. 1989). Posteriormente los linfocitos B maduros viajan a los órganos linfoides secundarios (bazo, ganglios linfáticos y tejidos linfoides asociados a las mucosas).

Los linfocitos T maduros se originan a partir de células precursoras T, que reordenan los genes que codifican el receptor de las células T (TCR).

Los linfocitos maduros generados en los órganos linfoides primarios son células que todavía no han entrado en contacto con un antígeno. En el embrión existen numerosos órganos que se comportan como órganos linfoides primarios, pero en el adulto, en condiciones normales, sólo la MO desempeña este papel.

### **1.1.2. Órganos linfoides secundarios**

Los órganos linfoides en los que se generan nuevas células linfoides a partir de linfocitos maduros reciben el nombre de órganos linfoides secundarios. En estos órganos se produce la maduración linfoide dependiente de antígeno. Dicha maduración ocurre principalmente en los centros germinales, dentro de los folículos (Tarlinton y cols. 1998; Young y cols. 1999). La respuesta inmune que se genera en los órganos linfoides secundarios requiere la presencia de macrófagos, células presentadoras de antígenos y linfocitos T y B maduros (Delves y cols. 2000). En este ambiente, se produce el contacto de los linfocitos B y los antígenos, tras el cual, los linfocitos B capaces de reconocer antígenos extraños proliferan y aumentan la afinidad de su receptor específico de antígeno (BCR) mediante el proceso de hipermutación somática (Tarlinton y cols. 1998; Kelsoe y cols. 1999).

Por el contrario, las células T no adquieren mutaciones en los genes que codifican su receptor. Tras la maduración dependiente de antígeno, los linfocitos B se diferenciarán hasta células de la memoria o bien células plasmáticas secretoras de anticuerpos (Slifka y cols. 1998).

#### **1.1.2.1 Organización arquitectural de los órganos linfoides secundarios**

##### **1.1.2.1.1 Ganglios linfáticos.**

Los ganglios linfáticos son estructuras reniformes, intercaladas formando grupos en los vasos linfáticos cuyo tamaño oscila entre escasos milímetros y un centímetro. Las regiones que presentan un mayor número de ellos son: ingles, cuello, axilas, mediastino, la región paraaórtica y los mesenterios.

Por la convexidad del ganglio penetran varios vasos linfáticos, que aportan la linfa, y en la concavidad se encuentra el hilio con un vaso linfático de drenaje y vasos sanguíneos nutricios (Figura 1).

Están rodeados por una fina cápsula de tejido conjuntivo que emite trabéculas hacia el interior de forma radial.

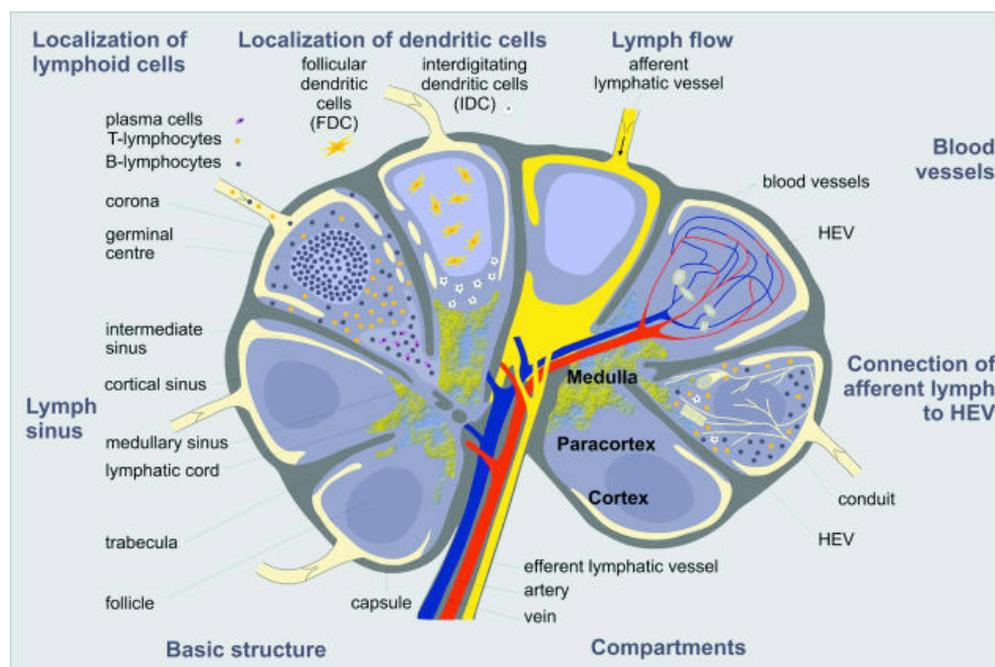
Los vasos linfáticos aferentes atraviesan dicha cápsula y desembocan en el seno marginal, un espacio subcapsular que emite prolongaciones radiadas que se sitúan alrededor de las trabéculas conjuntivas formando los senos trabeculares. Estos senos terminan convergiendo en la zona opuesta del ganglio, dando lugar a los senos medulares que desembocan en el vaso linfático eferente.

La zona de tejido linfoide situada inmediatamente por debajo de la zona convexa del seno marginal se denomina zona cortical y es de tipo B, en esta zona se concentran los folículos linfoides.

La zona que contacta con la parte cóncava del ganglio es la médula, y también es una zona B en la que se concentran las células plasmáticas resultantes de la respuesta primaria.

La zona de tejido linfoide que se encuentra entre la zona cortical y la medular es la zona paracortical, y corresponde a una zona en la que predominan las células T.

**Figura 1.** Estructura del ganglio linfático (Blum K.S, Pabst R. 2006).



- *Distribución de los ganglios linfáticos*

Las funciones primordiales del ganglio linfático son: a) Filtrar y fagocitar gérmenes o productos extraños y b) Desencadenar la respuesta inmune. Estas funciones explican la localización de los ganglios y vasos linfáticos en el tejido conjuntivo.

Hay grupos de ganglios especialmente abundantes y estratégicamente situados a nivel de cuello, axilas, mediastino, cavidad abdominal, ingles.

- *Distribución de los ganglios linfáticos cérvico-cefálicos*

En 1938, Rouvière ([Rouvière, 1938](#)) describió las vías de drenaje linfático en un círculo de Cunéo y un triángulo de Rouvière. Se han descrito otros grupos ganglionares: cadenas retrofaríngea, buccinadora, mediastínica superior, cervical anterior con ganglios prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales (recurrenciales).

El círculo de Cunéo, se sitúa bajo la base de cráneo y lo componen:

- 1) Grupo occipital: drena la parte posterior del cuero cabelludo y desemboca en las cadenas yugular interna y espinal.
- 2) Grupo mastoideo: drena la parte temporal del cuero cabelludo, el oído externo y desemboca en la yugular interna.
- 3) Grupo parotídeo: reciben los linfáticos de la región temporal y frontal del cuero cabelludo, los párpados, la raíz nasal, la oreja, el oído medio, la parótida y la mucosa nasal.
- 4) Grupo submandibular: Los nódulos linfáticos submandibulares drenan la piel de la mitad inferior de la cara, las fosas nasales y la cavidad oral.
- 5) Grupo submentoniano: drena la piel de la región mentoniana, el suelo de la boca y la parte anterior de la lengua.

El triángulo de Rouvière está formado por tres cadenas:

1) Cadena yugulocarotídea.

Su posición es vertical y forma el lado anterior del triángulo. Está constituida a su vez por varios grupos ganglionares:

- a) Grupo subdigástrico: drena los linfáticos de la orofaringe, hipofaringe y epilaringe. Contiene al ganglio de Küttner.
- b) Grupo supraomohioideo: recibe los linfáticos de la parte baja de la hipofaringe y de la laringe, así como de la glándula tiroides.
- c) Grupo infraomohioideo: drena la parte más inferior de la hipofaringe y la laringe, recibe también linfáticos de la glándula tiroides.

2) Cadena espinal.

Se sitúa por detrás del músculo esternocleidomastoideo. Recoge la linfa de los ganglios occipitales, mastoideos y los linfáticos de la parte posterior de la orofaringe.

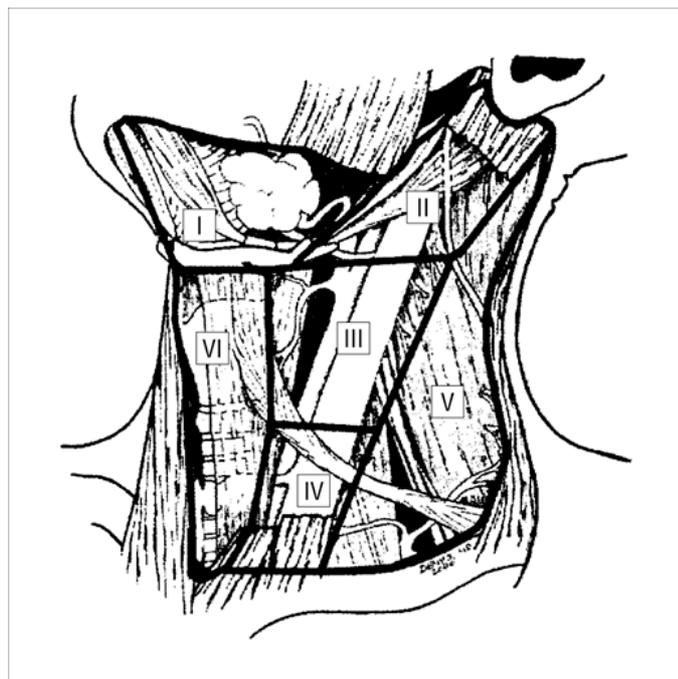
3) Cadena cervical transversa.

Se encuentra en posición horizontal, por encima de la clavícula, constituye la base del triángulo de Rouvière. Drena la cadena espinal, la piel de la región anterolateral del cuello, de la región mamaria, del miembro superior y los órganos intratorácicos.

Cada subgrupo anatómico de ganglios descritos anteriormente actúa específicamente como cadena de primer grado que drena una localización específica de la región de la cabeza y el cuello (C y C). Toda la linfa del organismo vierte hacia la base del cuello por diversos troncos colectores que terminan en los ángulos yugulosubclavios o en las venas yugulares internas y subclavias. En el lado izquierdo, en la mayoría de los casos, a través del conducto torácico y en el derecho a través de los distintos troncos colectores terminales (troncos yugulares, cervical transverso, subclavio, paratraqueal, torácico interno y broncomediastínico).

Con el fin de establecer un método coherente y fácilmente reproducible y manejable para la descripción de las distintas regiones ganglionares cervicales que determine un lenguaje común entre el clínico y el anatomopatólogo, el servicio de cirugía de C y C del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* describió un sistema de niveles anatómicos (Figura 2). Este sistema divide a los ganglios de la cara lateral del cuello en cinco grupos o niveles ganglionares y a los ganglios del compartimento central se les asignan los niveles VI y VII (Tabla 1).

**Figura 2.** Clasificación de los niveles ganglionares del cuello (Robbins y cols. 2002).



**Tabla 1.** Distribución de los ganglios linfáticos cervicales.

---

### Distribución de los ganglios cervicales

---

**Nivel I:** grupo submentoniano. Comprende los ganglios situados entre los vientres anteriores de los músculos digástricos y cefálicos al hueso hioides. Grupo submandibular, ganglios de la zona triangular limitada por los vientres anterior y posterior del músculo digástrico y el borde inferior del cuerpo de la mandíbula. Los ganglios adyacentes a la glándula submandibular y a lo largo de la arteria facial se incluyen en este grupo.

**Nivel II:** grupo yugular superior. Ganglios linfáticos alrededor de la porción superior de la vena yugular interna y de la parte superior del nervio accesorio, extendiéndose desde la base de cráneo hasta la bifurcación de la arteria carótida o el hueso hioides. El límite posterior de este nivel es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y el borde anterior lo constituye el límite lateral del músculo esternohioideo.

**Nivel III:** grupo yugular medio. Formado por los ganglios presentes alrededor del tercio medio de la vena yugular interna, desde el borde inferior del nivel II hasta el músculo omohioideo o el borde inferior del cartílago cricoides. Los bordes anterior y posterior son los mismos que en el nivel II.

**Nivel IV:** grupo yugular inferior. Ganglios linfáticos alrededor del tercio inferior de la vena yugular interna, desde el borde inferior del III nivel hasta la clavícula. Los bordes anterior y posterior son los mismos que los de los niveles II y III.

**Nivel V:** grupo del triángulo posterior. Abarca a los ganglios de la porción inferior del nervio accesorio y a lo largo de los vasos cervicales transversos. Está limitado por el triángulo formado por la clavícula, el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y el borde anterior del músculo trapecio.

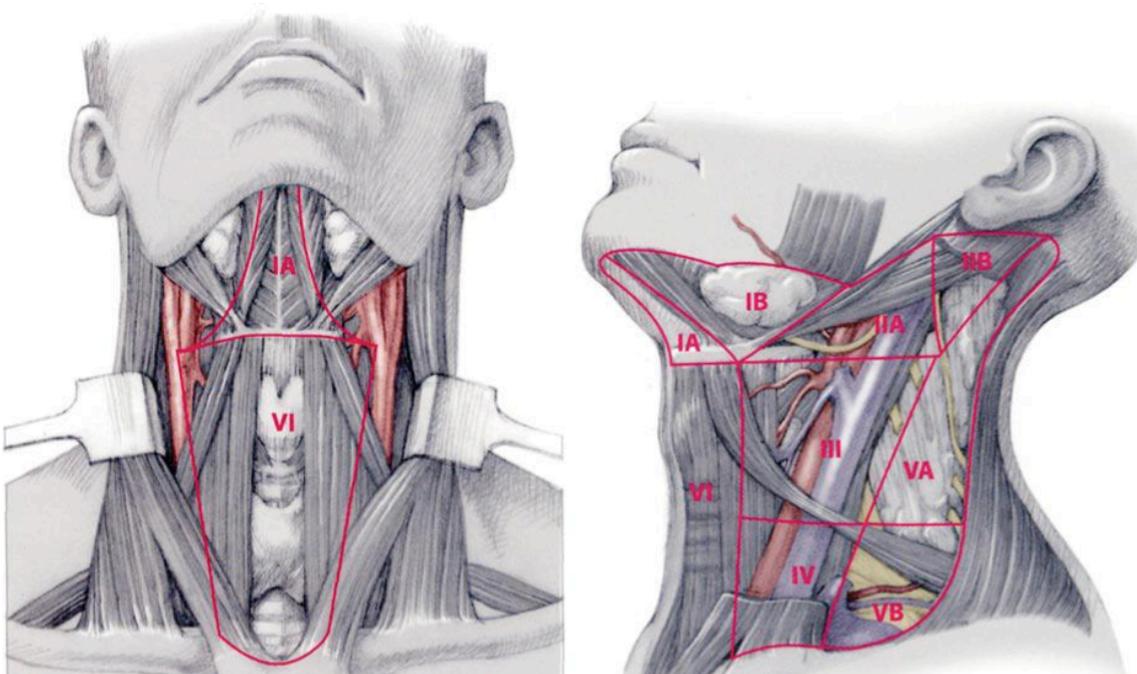
**Nivel VI:** grupo del compartimento central. En este nivel se encuentran los ganglios prelaríngeos, pretraqueal (délfico), paratraqueales y del surco traqueoesofágico. Los límites son: desde el hueso hioides hasta la escotadura supraesternal y entre los bordes mediales de las vainas carotídeas.

**Nivel VII:** grupo mediastino superior. Ganglios situados en el mediastino anterosuperior y de los surcos traqueoesofágicos, extendiéndose desde la escotadura supraesternal hasta el tronco braquiocefálico.

---

El sistema fue modificado posteriormente a propuesta de la American Head and Neck Society y la American Academy of Otolaryngology en 2002 (Robbins y cols. 2002), subdividiendo los niveles I, II y V en subniveles a y b (Figura 3). Ese mismo año, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Cancer staging Handbook from the AJCC Cancer staging Manual. 7th ed. New York: Springer 2010; pp 57-67.) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) adoptaron una clasificación común para los ganglios cervicales que suele integrarse en la clasificación Tumor-Nódulo-Metástasis (TNM).

**Figura 3.** Clasificación de los niveles ganglionares del cuello modificada (Anniko y cols. 2010).



#### 1.1.2.1.2 Bazo

Es un órgano linfoide de forma oval, que está ubicado a nivel intraperitoneal, en el hipocondrio izquierdo. Posee una cara aplanada en la que se encuentra el hilio, por él entra la arteria esplénica que da lugar a arterias de menor calibre que siguen tabiques conectivos y terminan en arteriolas que abandonan las trabéculas. La zona T del bazo corresponde a las vainas de tejido linfoide situadas alrededor de las arteriolas. Por fuera de estas vainas, se encuentran los folículos linfoides, que corresponden a las zonas B del bazo. A diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los ganglios linfáticos, estos folículos suelen tener zona marginal prominente. Las arteriolas llevan su sangre hasta sinusoides de paredes discontinuas o directamente al intersticio, por lo que el tejido linfoide esplénico se halla literalmente bañado por sangre. La sangre que circula por el interior del bazo es drenada hacia venas que convergen en el hilio y que forman la vena esplénica.

#### 1.1.2.1.3 Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

En ocasiones también llamados tejidos u órganos linfoepiteliales, debido a que en ellos los epitelios de revestimiento superficiales desempeñan un papel de importancia funcional. Se encuentran sobre todo en las mucosas de órganos que están en contacto estrecho con el ambiente y por tanto combaten los agentes patógenos de forma continua. En el interior del epitelio de revestimiento pueden observarse pequeños grupos de células B. Inmediatamente por debajo de este epitelio, se sitúan numerosas células plasmáticas y folículos linfoides, alrededor de los folículos linfoides se dispone la zona T.

#### *Distribución del MALT*

El tejido linfoide se distribuye a nivel de la lámina propia y las áreas submucosas de distintos aparatos tales como el aparato digestivo, respiratorio y genitourinario (Roitt y cols. 1998).

### *Distribución del MALT en C y C*

En la vía aerodigestiva superior podemos encontrar MALT en:

- Mucosa nasal: recubre la mayor parte de las fosas nasales y los senos paranasales. En el corion o lámina propia es frecuente encontrar células plasmáticas que segregan inmunoglobulina (Ig) A y células cebadas o mastocitos.
- Rinofaringe: a este nivel el tejido linfoide se localiza en la amígdala faríngea que está situada a lo largo de la línea media de la nasofaringe. Está formada por una serie de nódulos linfáticos tapizados por epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado.
- Orofaringe:
  - Amígdalas palatinas: en número de dos, se sitúan a ambos lados del paladar, se presentan como nódulos linfáticos cubiertos por epitelio plano poliestratificado.
  - Amígdala lingual: se localiza tras la "V" lingual, está formada por tejido linfoide con centros claros.
- Faringe, laringe y tráquea: a nivel de la lámina propia y en el tejido conectivo se encuentran también nódulos linfáticos, el drenaje linfático de la laringe se hace a los ganglios cervicales superiores y paratraqueales.

## **1.2. Linfomas no Hodgkin**

### ***1.2.1. Concepto y clasificación***

Las neoplasias linfoides constituyen un grupo heterogéneo con diferente histología, inmunofenotipo, alteraciones genéticas y moleculares, que condiciona una gran heterogeneidad conducta clínica y pronóstica. Esta diversidad determina que su diagnóstico y tratamiento sea uno de los aspectos más complejos de la hemato-oncología ([Van Bessien, 1999](#)).

Derivan de células B, células T o células natural Killer (NK) en diferentes estadios de maduración, de ahí su enorme heterogeneidad ([Mink & Armitage, 2001](#)). Las neoplasias de células B maduras representan el 85% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH), tienen una incidencia entre 3 y 6 casos por cada 100.000 habitantes y año, y son la causa del 3% de la mortalidad por procesos neoplásicos en el total de la población de nuestro medio ([Jaffe y cols. 2001](#)).

Uno de los avances más importantes en el manejo clínico de los pacientes con LNH durante la última década ha sido el desarrollo de nuevos sistemas de clasificación. Se han propuesto numerosas clasificaciones para separar estas enfermedades en entidades histopatológicas o clínicas concretas, desde la clasificación de Rappaport ([Rappaport, 1966](#)), que únicamente se basaba en la arquitectura y morfología del ganglio linfático, hasta la actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008, ([Swerdlow y cols. 2008](#)) que reconoce las distintas enfermedades de acuerdo a una combinación de su morfología, inmunofenotipo, genética, biología molecular y de sus características clínicas ([Jaffe y cols. 2008](#)) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Clasificación OMS de las neoplasias de origen linfoide (2008)

---

## Neoplasias de células B

---

### I.- Derivadas de precursores de células B:

Leucemia / Linfoma linfoblástico B

### II.- Derivadas de células B maduras:

Leucemia linfática crónica B / Linfoma linfocítico de células pequeñas

Leucemia prolinfocítica B

Linfoma linfoplasmocítico

Linfoma B de la zona marginal ganglionar (con o sin células monocitoides)

Linfoma B de la zona marginal extraganglionar tipo MALT

Linfoma B de la zona marginal esplénico (linfocitos vellosos circulantes)

Linfoma/leucemia esplénico B inclasificable (equivalente a esplénico marginal variante difusa, linfoma linfocítico simulando tricoleucemia variante, linfoma esplénico de la pulpa roja con linfocitos vellosos basófilos)

Tricoleucemia

Enfermedades de células plasmáticas e Inmunosecretoras

Linfoma folicular grado 1, grado 2 y grado 3 (A y B)

Linfoma de células del manto

Linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) (sin otras especificaciones)

*Variantes morfológicas:* Centroblastico, Inmunoblástico, Anaplásico y variantes morfológicas raras (pseudorrosetas, uniones intercelulares...)

*Subgrupos moleculares:* Centro Germinal y no Centro Germinal

*Subgrupos inmunohistoquímicos:* LDCGB ciclina D 5 (CD5) +, Centro germinal like y No centro germinal like.

Linfoma difuso de célula grande B, Subtipos

Linfoma B de células grande de ancianos asociado a VEB (virus de Epstein-Barr)

LDCGB primario de sistema nervioso central (SNC)

LDCGB primario cutáneo de la pierna

Linfoma B rico en células T.

#### Otros Linfomas Difusos de Células Grandes B

Linfoma B primario mediastínico

Linfoma de células grande asociado a virus herpes tipo 8 (HHV8) y Castleman

Granulomatosis linfomatoide (angiocéntrico, asociado a VEB)

Linfoma de células grande asociado a inflamación crónica

Linfoma de células grandes ALK positivo

Linfoma intravascular de células grandes

Linfoma plasmablástico

Linfoma de cavidades

Linfoma difuso de célula grande B inclasificable

Forma intermedia entre LDCG-B y L Burkitt

Forma intermedia entre LDCG-B y L Hodgkin

Linfoma de Burkitt

---

## Neoplasias de células T y células NK

---

### **I.- Derivadas de precursores de células T:**

Leucemia / Linfoma linfoblástico T

### **II.- Derivadas de células maduras T y NK:**

Leucemia prolinfocítica T

Leucemia linfocítica de células grandes granulares T

Trastornos linfoproliferativos crónicos de células NK

Leucemia agresiva de células NK

Linfoma de células NK / T extranodal, tipo nasal

Micosis fungoide / Síndrome de Sézary

---

Linfoma angioinmunoblástico de células T  
Linfoma de células T periféricas (sin especificar)  
Leucemia / Linfoma de células T del adulto  
Linfoma anaplásico de célula grande ALK positivo  
Linfoma anaplásico de célula grande ALK negativo  
Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T CD30 positivos  
Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta  
Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea  
Linfoma de células T asociado a enteropatía  
Linfoma hepatoesplénico de células T

---

## **Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)**

---

### **I.- Linfoma de Hodgkin tipo predominio linfocítico nodular**

### **II.- Linfoma de Hodgkin clásico**

Esclerosis nodular (grados I y II)  
Celularidad mixta  
Rico en linfocitos  
Depleción linfocitaria

---

## **Trastornos Linfoproliferativos Postrasplante (TLPT)**

---

Lesiones tempranas  
Hiperplasia plasmacítica reactiva  
Similar a la mononucleosis infecciosa  
TLPT polimórfico  
TLPT monomórfico (tipos B y T/NK)  
TLPT de tipo linfoma de Hodgkin clásico

---

## ***1.2.2 Descripción de los subtipos histológicos de LNH que afectan con mayor frecuencia a la región cervicofacial***

### **1.2.2.1 Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB)**

El LDCGB se define como una proliferación difusa de células B grandes (el núcleo es al menos dos veces el tamaño de un linfocito normal) con un núcleo vesicular y citoplasma basófilo (Gurbaxani y cols. 2009).

Representa entorno al 30-40% de todos los linfomas B (de Leval y cols. 2009) y forma parte de los denominados linfomas clínicamente agresivos (Hiddemann y cols., 1996). Afectan predominantemente a varones (ratio varón/mujer 1,3/1) con una mediana de edad de 70 años (Swerdlow y cols. 2008; Said J, 2009), si bien el espectro de edad es muy amplio; representando el 15% de los linfomas infantiles. Pueden tener presentación clínica ganglionar y/o extraganglionar. Se trata de una enfermedad potencialmente curable, por este motivo es prioritaria la identificación de factores pronósticos y clínico-biológicos que permitan adaptar tratamientos individualizados.

#### **1.2.2.1.1 Factores Pronósticos del LDCGB**

En 1993 se publicó el denominado Índice Pronóstico Internacional (IPI) (Shipp y cols. 1993), éste fue el primer instrumento que permitió la estratificación clínica en grupos de riesgo (bajo, bajo-intermedio, intermedio-alto y alto) de los LDCGB (Tabla 3), mediante la combinación de cinco parámetros clínicos (Tabla 4). Este índice es aplicable tanto para los LDCGB ganglionares como para los extraganglionares (Shipp y cols. 1993).

**Tabla 3.** Grupos de riesgo en función del Índice Pronóstico Internacional (IPI), % de Respuestas Completas y Supervivencia Global de cada Grupo (Shipp y cols. 1993).

IPI	Factores de riesgo	Respuestas Completas (RC) (%)	Supervivencia global a los 5 años (SG) (%)
Bajo	0 ó 1	87	73
Bajo/intermedio	2	67	51
Alto/intermedio	3	55	43
Alto	4 ó 5	44	26

Abreviaturas: IPI: Índice Pronóstico Internacional.

**Tabla 4.** Parámetros del IPI. Se adjudica un punto por cada factor de riesgo.

Índice Pronóstico Internacional (IPI)
1. Edad mayor de 60 años.
2. Estado general [escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)] de 2 o superior.
3. Elevación de LDH sérica.
4. Estadio de Ann Arbor (III-IV).
5. Dos o más sitios extraganglionares afectos.

Abreviaturas: LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

En pacientes menores de 60 años, el IPI puede limitarse a 3 variables (**IPI ajustado a la edad** o **a-IPI**): LDH, ECOG y estadio de Ann Arbor, estableciéndose de nuevo 4 grupos con diferente pronóstico (Shipp y cols. 1993; Shipp MA, 1994).

A pesar de que la utilidad del IPI ha sido demostrada también en aquellos pacientes tratados con inmunoterapia (rituximab (R)) (Ziepert y cols. 2010), posteriormente se publicó el IPI Revisado (**R-IPI**) (Sehn y cols. 2007; Bari y cols. 2010), donde los factores se redistribuyen sólo en 3 grupos pronósticos. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Grupos de riesgo en función del R-IPI.

R-IPI	Factores de riesgo	Supervivencia libre de progresión a los 4 años (%) (SLP)	Supervivencia Global a los 4 años (%) (SG)
<b>Muy Bueno</b>	0	94	94
<b>Bueno</b>	1, 2	80	79
<b>Pobre</b>	3, 4, 5	53	55

**Abreviaturas:** R-IPI: Índice Pronóstico Internacional Revisado.

Más recientemente se ha publicado el National Comprehensive Cancer Network IPI (**NCCN-IPI**) planteado por Zhou y cols. (Zhou y cols. 2014) Este índice utiliza las mismas variables que el IPI, pero redefine los factores de riesgo de la *edad* y los niveles elevados de *LDH* como variables continuas, además, identifica los lugares específicos de afectación extranodal por parte de la enfermedad (Tabla 6). De esta manera clasifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo: bajo (0-1 punto), bajo-intermedio (2-3 puntos), intermedio-alto (4-5 puntos) y alto ( $\geq 6$  puntos).

**Tabla 6.** Factores de riesgo en el NCCN-IPI (Zhou y cols. 2014)

<b>NCCN-IPI</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Edad</b>	
> 40 años ≤ 60 años	1
> 60 años ≤ 75 años	2
> 75 años	3
<b>LDH</b>	
> 1 ≤ 3	1
> 3	2
<b>Estadio de Ann Arbor III-IV</b>	1
<b>Afectación Extranodal*</b>	1
<b>ECOG ≥ 2</b>	1

**Abreviaturas:** NCCN, National Comprehensive Cancer Network; IPI, Índice Pronóstico Internacional; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

\*Afectación de MO, SNC, tracto gastrointestinal/hígado, pulmón.

El NCCN- IPI parece ser un índice útil y robusto para los pacientes tratados con R, con una mayor discriminación que el IPI y otras modificaciones del mismo para los pacientes con LDCGB de riesgo alto y bajo (Tabla 7).

**Tabla 7.** Comparación entre NCCN-IPI vs. IPI para la estratificación del riesgo y los resultados de SG y SLP a los 5 años en las cohortes del NCCN y del BCCA (Zhou y cols. 2014).

	Puntuación		SG a los 5 años		SLP a los 5 años	
	NCCN-IPI	IPI	NCCN-IPI	IPI	NCCN-IPI	IPI
<b>Cohorte NCCN</b>						
<b>(n = 1650)</b>						
Bajo	0-1 (19%)	0-1 (38%)	96%	90%	91%	85%
Bajo-Intermedio	2-3 (42%)	2 (26%)	82%	77%	74%	66%
Intermedio-alto	4-5 (31%)	3 (22%)	64%	62%	51%	52%
Alto	≥ 6 (8%)	4-5 (14%)	33%	54%	30%	39%
<b>Cohorte BCCA</b>						
<b>(n = 1650)</b>						
Bajo	0-1 (12%)	0-1 (33%)	96%	84%	94%	81%
Bajo-Intermedio	2-3 (37%)	2 (24%)	77%	72%	72%	66%
Intermedio-alto	4-5 (37%)	3 (22%)	56%	54%	54%	54%
Alto	≥ 6 (14%)	4-5 (21%)	38%	43%	35%	41%

**Abreviaturas:** BCCA, British Columbia Cancer Agency; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; IPI, Índice Pronóstico Internacional; SG, Supervivencia Global; SLP: supervivencia libre de progresión.

#### 1.2.2.1.3. Perfiles de expresión génica

Partiendo de la base de que la heterogeneidad en el comportamiento clínico de los LDCGB podría reflejar una heterogeneidad molecular, Alizadeh y cols. (Alizadeh y cols. 2000) analizaron los perfiles de expresión génica (PEG) en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de muestras de pacientes con LDCGB con afectación nodal. De este modo clasificaron los LDCGB en dos grupos principales en

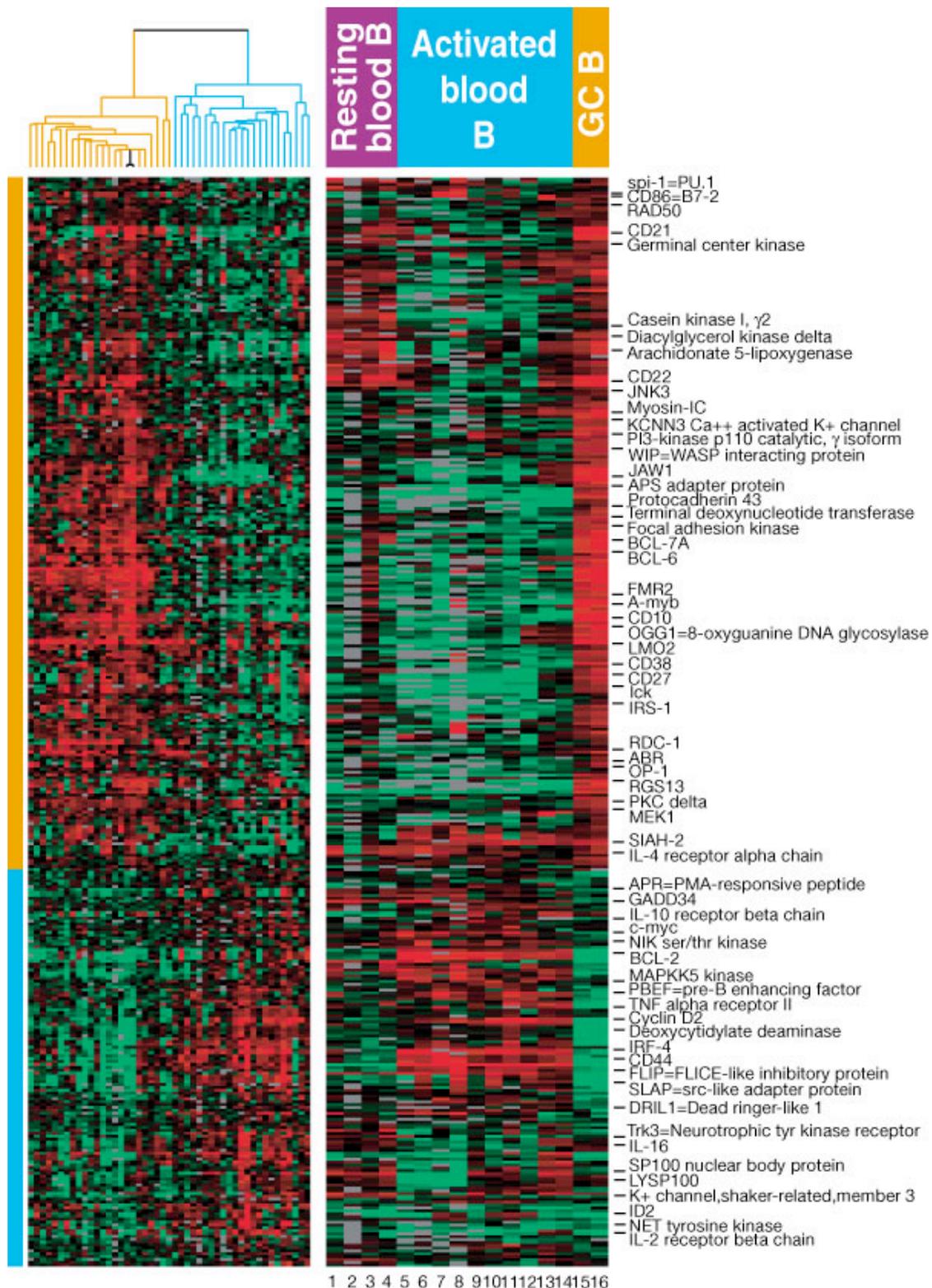
función de los genes expresados: el subtipo centro germinal (CGB) y el no centro germinal (no CGB) o célula activada (ABC) (Figura 4). También pudieron observar como el subtipo CGB presentaba una supervivencia significativamente mayor que el no CGB.

Así, los LDCGB CGB derivarían de linfocitos B en su etapa de diferenciación dentro del centro germinal. Por otro lado, el subtipo no-CGB parece derivar de células que se encuentran en estadios de diferenciación entre células del centro germinal y células plasmáticas. Lo anteriormente citado, junto con sus diferencias en cuanto al comportamiento clínico, la respuesta al tratamiento y su pronóstico soportan la idea de que cada subtipo de LDCGB debería ser tratado como una entidad patológica distinta ([Lenz y cols. 2010](#)).

Actualmente, los estudios de PEG, han puesto de manifiesto la existencia de al menos 3 tipos moleculares de LDCGB reconocidos en la clasificación de la OMS 2008: perfil de CGB, perfil no CGB o de ABC y el linfoma mediastínico primario ([Alizadeh y cols. 2000](#); [Rosenwald y cols. 2002](#); [Savage y cols. 2003](#)) quedando algunos aún como inclasificables por el perfil génico.

Otro factor a tener en cuenta es el microambiente del LDCGB. Los estudios de PEG han permitido definir dos tipos de microambientes (estroma 1 y estroma 2) ([Lenz y cols. 2008](#)), que también poseen importancia como factores predictores de supervivencia.

**Figura 4. Clasificación del LDCGB según su PEG.** En el panel de la izquierda: El color naranja señala los casos del subtipo CGB y los genes expresados por éstos, el color azul hace referencia al subtipo no CGB y los genes que expresan. En el panel de la derecha: Observamos la expresión de genes relacionados con linfocitos B activados y genes en relación con el centro germinal. (Alizadeh y cols. 2000)



#### 1.2.2.1.4. Relación entre los subtipos moleculares y los subtipos inmunohistoquímicos en el LDCGB

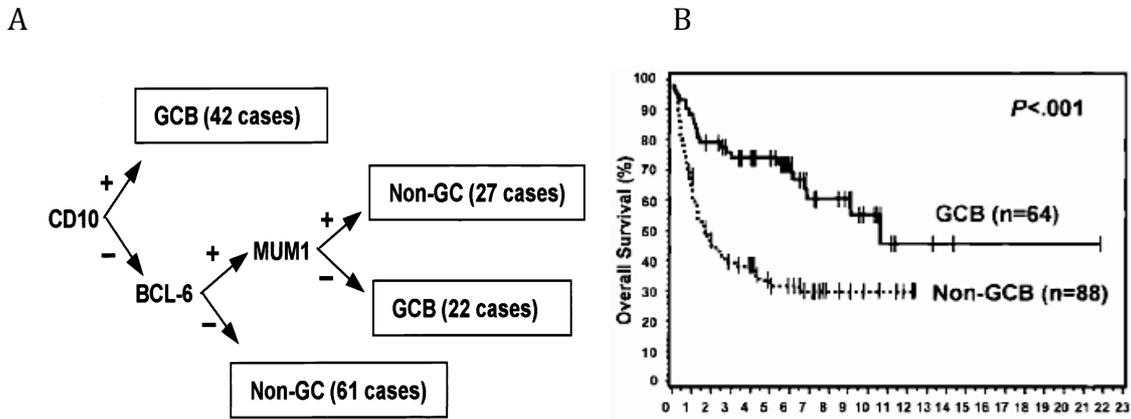
Los PEG deben analizarse en muestras de ADN extraídos de tumor fresco, no parafinado, esto las convierte en técnicas complejas, costosas, y no disponibles en la mayoría de los laboratorios; para soslayar este problema se han analizado estos perfiles genéticos mediante la expresión protéica determinada por inmunohistoquímica (IH). Con esta metodología se han definido varios algoritmos.

El algoritmo de Hans ([Hans y cols. 2004](#)) (Figura 5 A) es probablemente el más usado,. Utilizando un panel de IH con tres anticuerpos (CD10, Bcl-6 y MUM-1) pudieron dividir los LDCGB nodales en dos grupos: tipo CGB y tipo no CGB. Observaron que esta clasificación IH predecía de forma significativa la supervivencia de los LDCGB de forma similar a como lo hacía la clasificación mediante PEG de Alizadeh, pues los subtipos CGB tenían mayor supervivencia que los no CGB. (Figura 5 B)

Estudios posteriores han analizado el algoritmo de Hans en series de LDCGB con afectación nodal y en casos con afectación nodal y extranodal. Algunos de estos trabajos han reproducido el valor pronóstico de este algoritmo ([Berglund y cols. 2005](#); [Muris y cols. 2006](#); [Sjo y cols. 2007](#); [de Leval y cols. 2012](#)), pero otros no han encontrado una asociación significativa entre esta clasificación y la supervivencia ([Amen y cols. 2007](#); [Nyman y cols. 2009](#)), sobre todo a raíz de la introducción del R en el tratamiento del LDCGB ([Lossos y cols. 2008](#); [Gutiérrez-García y cols. 2011](#)).

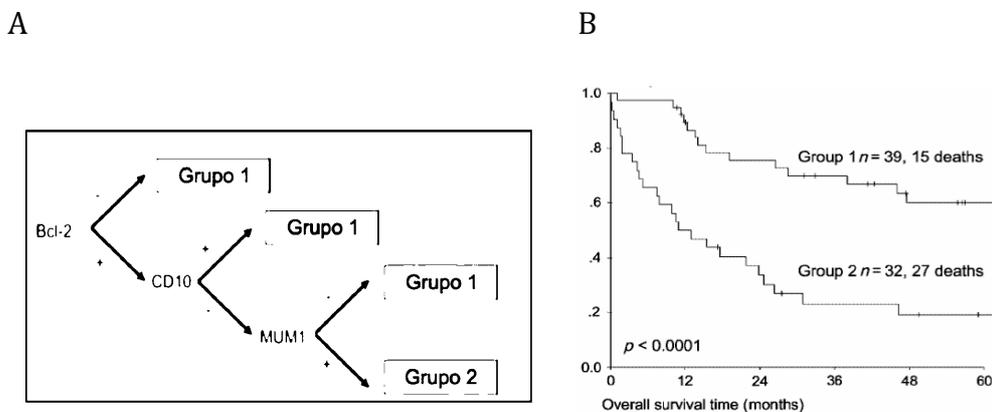
A continuación exponemos el algoritmo de Hans que ha sido el utilizado para la clasificación de los subgrupos moleculares en este trabajo. ([Hans y cols. 2004](#)).

**Figura 5. A:** Algoritmo inmunohistoquímico descrito por Hans y cols. **B:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el algoritmo de Hans. Los pacientes con el subtipo GCB tienen una supervivencia mayor que los del subtipo no GCB. (Hans y cols. 2004).



El algoritmo de Muris (Muris y cols. 2006) divide a los pacientes con LDCGB nodales en función de la expresión de CD10, MUM-1 y Bcl-2 (Figura 6). Este algoritmo establece dos grupos pronósticos con distinta supervivencia (Figura 6).

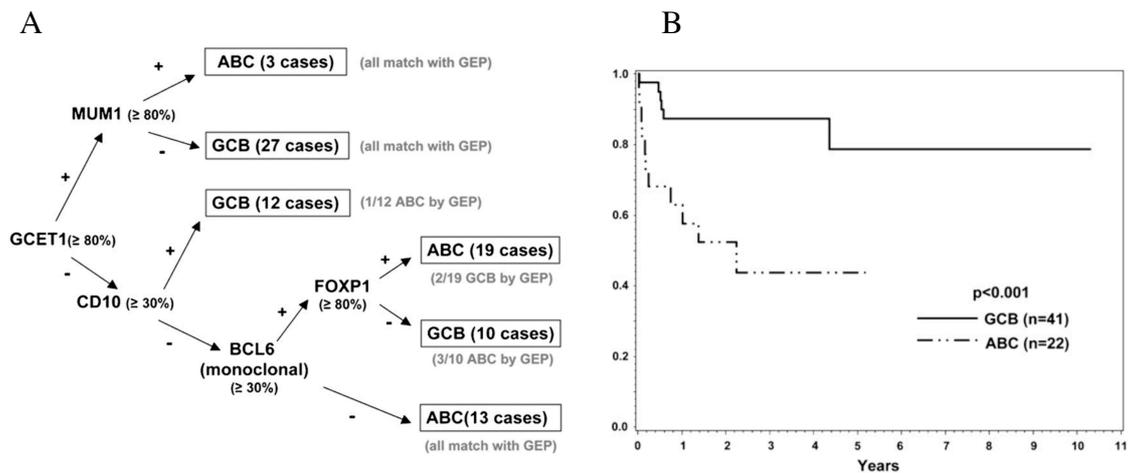
**Figura 6. A:** Algoritmo inmunohistoquímico descrito por Muris y cols. **B:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el algoritmo de Muris. Los pacientes incluidos en el grupo 1 tienen una supervivencia mayor que los del grupo 2. (Muris y cols. 2006).



Este algoritmo ha sido validado por otros grupos (Sjo y cols. 2007; Nyman y cols. 2009; Chen y cols. 2010). Sin embargo, su valor pronóstico no está claro en los LDCGB extraganglionares.

Respecto al algoritmo de Choi (Choi y cols. 2009), utiliza los marcadores CD10, Bcl-6, MUM-1, GCET1 y FOXP1 (Figura 7). De acuerdo con estos autores, existe una alta concordancia con la expresión génica (93%), y posee factor pronóstico independiente del IPI tanto en los pacientes tratados con R como en los que no (Supervivencia global (SG) a los 3 años del 87% y 44% en perfiles GCB y no GCB respectivamente,  $p < 0,001$ ).

**Figura 7: A:** Algoritmo inmunohistoquímico descrito por Choi y cols. **B:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el algoritmo de Choi (Choi y cols. 2009).



El algoritmo de Visco (Visco y cols. 2012) utiliza tres o cuatro marcadores (CD10, FOXP1, Bcl-6 ± GCET1), con una concordancia del 92-93% con el PEG y manteniendo el valor pronóstico de los distintos subtipos.

La concordancia entre los diferentes algoritmos inmunohistoquímicos no es elevada, por lo que es necesario una estandarización de estas técnicas antes de que puedan considerarse una alternativa real a las técnicas genéticas de microarrays para determinar el subtipo de LDCGB (Coutinho y cols. 2013)

Aunque hay autores que aconsejan el uso de la IH en la práctica clínica habitual, en aquellos lugares donde los estudios del PEG no puedan ser realizados, (Vaidya y cols. 2014), fuera de ensayos clínicos, éstos no deben utilizarse para aplicar diferentes tratamientos a los pacientes.

#### 1.2.2.1.5 Otros factores pronósticos moleculares

La presencia de **translocación o de sobreexpresión en el oncogén MYC** se asocia a peor pronóstico en el LDCGB (Barrans y cols. 2010) (Supervivencia libre de progresión (SLP) 31% vs. 66%;  $p= 0,006$  y SG 33% vs. 72%;  $p= 0,016$ ) (Savage y cols. 2009). El pronóstico de la translocación del oncogén MYC empeora cuando simultáneamente se asocia a translocaciones en BCL-2 y/o en BCL-6 determinadas por hibridación in situ (HIS). A este grupo de linfomas se les denomina de “doble hit”, constituyen el 5-10% de todos los LDCGB y tienen un comportamiento más agresivo y peor respuesta a R-CHOP, con supervivencias inferiores (Vaydia y cols. 2014).

**Bcl-2** es una proteína antiapoptótica. Su sobreexpresión se asoció con un pronóstico desfavorable (Hermine y cols. 1996; Barrans y cols. 2002). Tras tratamiento con R se sugiere que sólo tendría carácter pronóstico en los LDCGB del tipo no CGB (Iqbal y cols. 2006; Mounier y cols. 2006). A pesar de ello, estudios recientes han puesto de manifiesto que la sobreexpresión de Bcl-2 y la translocación del oncogén MYC simultáneamente (doble hit inmunohistoquímico, presente en el 20-30% de pacientes con LDCG-B) se asocia con un peor pronóstico (Johnson y cols. 2012).

**Bcl-6** es un factor de transcripción relacionado con la proliferación y diferenciación celular y es esencial para la formación de los centros germinales en los folículos linfoides. El valor pronóstico de su reordenamiento es controvertido. En un principio, se consideró como un factor pronóstico favorable en los linfomas CGB (Barrans y cols. 2002), pero no siempre Bcl-6 está asociada al subtipo CGB (Shutstik y cols. 2010). Su valor pronóstico se pierde en la era del R, cuando en determinados estudios se ve que el R sólo beneficia a los LDCGB con reordenamiento de Bcl-6 (efecto citotóxico directo del anticuerpo monoclonal) por

lo tanto, el reordenamiento o la expresión únicamente de Bcl-6 no pueden definir un subtipo génico ni probablemente, actuar como marcador pronóstico independiente (Lossos y cols. 2006). Pese a ello, algunos trabajos consideran la asociación de Bcl-6 y MYC (doble hit) o Bcl-6, Bcl-2 y MYC (triple hit) como factores de mal pronóstico (Barrans y cols. 2010; Horn y cols. 2013).

El impacto pronóstico de estos marcadores (MYC, Bcl-2 y Bcl-6), determinados mediante FISH e IH junto con el PEG es también un tema de debate (Visco y cols. 2013; Valera y cols. 2013). Tres trabajos recientes (Johnson y cols. 2012; Green y cols. 2012; Horn y cols. 2013) han investigado la relación entre la expresión de MYC por IH y los resultados clínicos. En estos estudios la expresión de Bcl-2 y MYC (Double hit) se asoció con un peor pronóstico tras el tratamiento con R-CHOP. En el estudio de Horn y cols. (Horn y cols. 2013) se identificó además un subgrupo de pacientes ancianos con peor pronóstico que presentaban una alta expresión de MYC, Bcl-2 y baja expresión de Bcl-6. La capacidad de la IH como predictor del resultado clínico se mantuvo en los tres trabajos mencionados, incluso, en ausencia de translocaciones detectadas por FISH.

A día de hoy, es razonable la determinación de *MYC* y *Bcl-2* mediante FISH en todos los pacientes diagnosticados de LDCGB debido a su implicación en el pronóstico. El estudio de la sobreexpresión de MYC y Bcl-2 por IH no se aconseja en la práctica diaria, pues todavía no está bien definido su papel como factor pronóstico (Vaidya y cols. 2014).

**LMO2.** Es un factor de transcripción que está en relación con el centro germinal. Su sobreexpresión se asocia con una mayor SG y SLE en pacientes tratados con R-CHOP, independientemente del valor del IPI (Natkunam y cols. 2008).

- Moléculas reguladoras del ciclo celular:
  - **CD:** actúan durante la fase G1 y en la transición de G1-S. En estudios realizados en pacientes con LDCGB con afectación nodal y extranodal, la expresión de la ciclina D 10 (**CD10**) ha sido descrita entorno al 20-40% de los casos (Hans y cols. 2004; Muris y cols. 2006; Sjo y cols. 2007; Nyman y cols. 2009). Algunos de estos

estudios han encontrado relación entre la expresión de CD10 y mayor supervivencia (Hans y cols. 2004; Muris y cols. 2006; Sjo y cols. 2007), otros sin embargo no han llegado a esta conclusión (Amen y cols. 2007; Peh y cols. 2008).

Otras ciclinas que se han asociado con mal pronóstico son las ciclinas D2 y D3 (Lossos y cols. 2004). La expresión de **CD5** también se asocia con mal pronóstico en los LDCGB (Yamaguchi y cols. 2008; Ennishi y cols. 2008), la adición de R al tratamiento ha mejorado la SLP de estos pacientes pero no la SG que sigue siendo pobre (Niitsu y cols. 2010; Miyazaki y cols. 2011).

- EL antígeno **Ki67**: una proteína nuclear que se expresa en aquellas células que están en división. La expresión de Ki67 en porcentajes elevados determinada mediante IH se relaciona con peor pronóstico (Rosenwald y cols. 2002; Li y cols. 2012).
- La proteína **p53** tiene por función detener el ciclo celular e inducir la apoptosis cuando existe un daño irreparable en el ADN. Antes de la inmunoterapia con R, la expresión de p53 determinada mediante IH tenía importancia en el pronóstico (Lossos y cols. 2006), posteriormente, esto no se ha confirmado, probablemente a consecuencia de que la mutación TP53 no se correlaciona con la detección IH de la proteína p53; la presencia de mutaciones de TP53, sí se han asociado con un peor pronóstico (Gisselbrecht y cols. 2012; Jardin y cols. 2013).

A pesar de que toda esta información acerca de la biología del tumor es útil, su complejidad, la falta de reproductibilidad, el elevado coste y la ausencia de terapias alternativas para estos subtipos de linfomas, hacen que el IPI, y sus variantes (a-IPI, R-IPI, NCCN-IPI), pese a sus conocidas limitaciones, sigan siendo las variables pronósticas más empleadas.

El objetivo final de los marcadores pronósticos no es otro que el de identificar a aquellos pacientes con una escasa probabilidad de respuesta al tratamiento y/o una corta duración (Bari y cols. 2010; Huang y cols. 2013) que puedan beneficiarse de tratamientos alternativos como las nuevas moléculas, que actúan sobre vías de

señalización concretas, en función del tipo molecular ([Abramson y cols. 2005](#); [Friedberg JW, 2011](#); [Vaydia y cols. 2014](#)). No hay que olvidar que el factor pronóstico más importante es la obtención de la respuesta completa (RC) al tratamiento y la rapidez con que ésta se alcanza ([Armitage y cols. 1986](#); [Guglielmi y cols. 1991](#); [Kasamon y cols. 2007](#)).

#### 1.2.2.1.7 Tratamiento de los LDCGB

Actualmente, independientemente de la localización del LDCGB, el tratamiento suele consistir en quimioterapia (QT) con antraciclinas asociado a inmunoterapia con R (R-CHOP). Aunque el efecto de este anticuerpo monoclonal anti CD20 no está demostrado específicamente en los LDCGB extranodales, se añade al tratamiento debido a su probado beneficio terapéutico en los LDCGB nodales.

La cirugía, aunque no tiene papel en los linfomas nodales, es fundamental en el diagnóstico, ya que la biopsia escisional sigue siendo el estándar en el diagnóstico de los linfomas; la radioterapia (RT) puede ser útil como tratamiento en los LDCGB localizados, sola o asociada a la inmunoquimioterapia, sobre todo cuando no se alcanza RC tras 3 o 4 ciclos de R-CHOP; también se utiliza cuando existen lesiones voluminosas; para algunos grupos sin embargo no existen diferencias entre el tratamiento exclusivo con QT y el tratamiento con QT y RT ([Fillet y cols. 2002](#); [Mian y cols. 2013](#)).

#### 1.2.2.1.8 Tratamiento de los LDCGB en estadios localizados

Casi un cuarto de pacientes presentan un estadio localizado en el momento del diagnóstico, lo que suele asociarse a pronóstico favorable. Hasta la fecha, todos los ensayos que han estudiado el tratamiento óptimo en pacientes con estadio localizado, habían sido realizados en la era pre R ([Miller y cols. 1998](#); [Horning y cols. 2004](#); [Reyes y cols. 2005](#); [Bonnet y cols. 2007](#)).

En la actualidad se ajusta el tratamiento en función de la respuesta. De acuerdo con el algoritmo propuesto por la Agencia de British Columbia Cancer en 2005, los pacientes que siguen con enfermedad positiva diagnosticada mediante PET después de 3 ciclos de R-CHOP completan el tratamiento con RT localizada y los pacientes que tienen una tomografía por emisión de positrones (PET) negativo

reciben solamente un ciclo final de QT (Sehn y cols. 2012; Sehn y cols. 2012; Campbell y cols. 2012).

#### 1.2.2.1.9 Tratamiento de los LDCGB en estadios avanzados

Aproximadamente el 75% de los pacientes con LDCGB presentan enfermedad en estadio avanzado, comúnmente definido por presentar un estadio de Ann Arbor III y IV ó un estadio I - II con síntomas B o con masa Bulky ( $\geq 10$  cm). La QT tipo CHOP ha sido el régimen más empleado en este tipo de pacientes, el uso de otras QT más intensivas no ha mostrado un mayor beneficio (Fisher y cols. 1993).

Diferentes ensayos clínicos aleatorizados, entre ellos el estudio MInt realizado en pacientes jóvenes de riesgo intermedio (Pfreundschuh y cols. 2011) y el estudio del Grupo GELA en pacientes mayores (Coiffier y cols. 2010) han puesto de manifiesto que la incorporación de R al tratamiento mejora tanto la supervivencia libre de evento (SLE) como la supervivencia global (SG). Por todo esto, se estableció a la QT tipo R-CHOP como el estándar del tratamiento de los LDCGB (Sehn y cols. 2005; Habermann y cols. 2006; Pfreundschuh y cols. 2006; Pfreundschuh y cols. 2008).

El ensayo clínico con R-CHOP-14 para mayores de 60 (RICOVER-60) ha confirmado que 6 ciclos de QT son suficientes para pacientes con enfermedad en estadio avanzado (Pfreundschuh y cols. 2008). Usar R-CHOP 14 (R-CHOP administrado cada 2 semanas) no ha demostrado un beneficio adicional, por lo que el R-CHOP 21 es el estándar en pacientes con LDCGB (Cunningham y cols. 2013; Delaure y cols. 2013)

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) no ha demostrado ser más eficaz como parte de la consolidación de pacientes con LDCGB (Greb y cols. 2008; Oliansky y cols. 2011; Le Gouill y cols. 2011; Vitolo y cols. 2012).

Así pues el TAPH es el tratamiento estándar en pacientes que no hacen RC o que recaen tras una primera línea.

En el momento actual, usar otro tratamiento diferente de R-CHOP fuera de un ensayo clínico no está justificado, ya que no hay alternativa de que no añada toxicidad. Sin embargo, debido a los malos resultados obtenidos en pacientes con translocaciones de MYC y BCL-2, se están estudiando diferentes alternativas en

este tipo de pacientes ([Friedberg y cols. 2012](#); [Johnson y cols. 2012](#)). Entre ellas el uso del esquema DA-EPOCH-R en pacientes con LDCGB con expresión dual de MYC y Bcl-2 por IH, donde se observa que dicho tratamiento disminuye el impacto negativo del pronóstico asociado a este tipo de linfoma ([Dunleavy y cols. 2013](#)).

### **1.2.2.2 LNH Folicular**

#### 1.2.2.2.1 Concepto, epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico

El linfoma folicular (LF) es una entidad clinicopatológica heterogénea que incluye a aquellos tumores derivados de células B centrogerminales, centrocitos y centroblastos, que presentan un patrón de crecimiento parcialmente folicular. Ocupa el segundo lugar en lo que a frecuencia se refiere de todos los LNH, representando aproximadamente el 20% del total, dependiendo de la zona geográfica ([Biagi y cols. 2002](#); [Morton y cols. 2006](#); [Sant y cols. 2010](#); [Laurini y cols. 2012](#); [Shirley y cols. 2013](#)). Afecta fundamentalmente a adultos y ancianos, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años, y es raro en niños y adolescentes. Muestra predilección por el sexo femenino (ratio varón/mujer 1/1,7) ([Anon 1997](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)).

Clínicamente suele manifestarse como una adenopatía periférica en la región cervical, axilar, inguinal y/o femoral ([Jaffe y cols. 1974](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)), el bazo y la MO están afectados con frecuencia ([Martin y cols. 1995](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)), la implicación de otros órganos distintos a los linfoides es rara aunque en ocasiones afecta también a sangre periférica y áreas extranodales. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta síntomas B y alrededor del 25% tienen niveles elevados de LDH o citopenias ([Solal-Céligny e cols. 2004](#)).

Por lo general se trata de una enfermedad con un comportamiento clínico indolente con una supervivencia media superior a los 15 años; está considerada una enfermedad incurable con tratamiento convencional. Ocasionalmente puede

transformarse en un LDCGB.

Morfológicamente el tumor está compuesto por una mezcla de centrocitos y centroblastos, el patrón de crecimiento es al menos, parcialmente folicular, aunque pueden existir áreas difusas. Estas características permiten clasificar a los LF en 3 grados, tal y como propone la clasificación de la OMS (Swerdlow y cols. 2008); dentro del grado 3 se distingue entre grado 3A y 3B (Ott y cols. 2002), el grado 3B se considera un linfoma agresivo y se trata como tal.

El inmunofenotipo es variable, normalmente expresan Ig de superficie (Sarkozy e cols. 2014) y suelen ser CD10+, Bcl-2+, Bcl-6+. La positividad de CD10 suele distinguirlo del linfoma de la zona marginal y la negatividad para CD5 y CD43 del linfoma de MALT (Barry e cols. 2002; Karube y cols. 2007; Swerdlow y cols. 2008).

En cuanto a los estudios genéticos, el LF está genéticamente caracterizado por la translocación t(14;18)(q32;q21) y el reordenamiento del gen BCL-2. La t(14;18)(q32;q21) aparece en más del 90% de los LF grado 1-2 (Rowley e cols. 1988; Horsman y cols. 1995; Swerdlow y cols. 2008). Esta translocación produce la sobreexpresión del gen BCL-2 acumulándose altos niveles de la proteína Bcl-2, lo que confiere una resistencia a la célula para la apoptosis (Korsmeyer y cols. 1992).

El curso del LF es variable, en aquellos pacientes con enfermedad localizada, el tratamiento puede demorarse años (Horning y cols. 1984). Sin embargo, los sujetos con enfermedad diseminada y crecimiento rápido del tumor requieren tratamiento inmediato.

Generalmente se establecen unos criterios para decidir si el enfermo requiere o no tratamiento, los más utilizados en la actualidad son los criterios del grupo francés [Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)] (Brice y cols. 1997):

- Masa bulky tumoral (definido como un tumor >7 cm de diámetro).
- Afectación de al menos 3 áreas nodales, con diámetro >3cm cada una.

- Presencia de síntomas B.
- Esplenomegalia.
- Compresión de órganos.
- Derrame pleural o ascitis.
- Fase leucémica (células malignas en sangre  $> 5,0 \times 10^9/L$ ).
- Citopenias (granulocitos  $< 1,0 \times 10^9/L$  ó plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ )

#### 1.2.2.2.2 Factores pronósticos del LF

Los índices utilizados en el LF son el FLIPI y el FLIPI2.

El **FLIPI** original identifica 5 factores pronósticos adversos ([Solal-Céligny e cols. 2004](#)):

Edad  $> 60$  años.

Estadio de Ann Arbor de III-IV.

Niveles de hemoglobina  $< 12,0$  g/dl.

Afectación de áreas extranodales  $> 4$

Niveles de LDH por encima del límite normal.

Este índice pronóstico permite la estratificación de los pacientes con LF en 3 grupos de riesgo: bajo (0-1), intermedio (2) y alto ( $\geq 3$ ) con unas tasas de SG a los 5 años del 90,6%, 77,6% y 52,5% respectivamente ([Solal-Céligny e cols. 2004](#)).

Con el uso del R la utilidad del FLIPI ha sido cuestionada ([Buske y cols. 2006](#)) pero lo cierto es que todavía mantiene su valor predictivo ([Nooka y cols. 2013](#)).

El **FLIPI2** evalúa 5 parámetros clínicos ([Federico y cols. 2009](#)) alguno de los cuales ya se valora en el FLIPI original:

Edad > 60 años.

Afectación de la MO.

Niveles de hemoglobina < 12,0 g/dl.

Diámetro mayor de la adenopatía > 6 centímetros.

Niveles de  $\beta_2$  microglobulina superiores a lo normal.

Las tasas de SLE de los pacientes con bajo grado (0 factores), intermedio (1-2 factores), o alto (3-5 factores) para el FLIPI2 fueron del 91%, 69% y del 51% respectivamente. Las tasas de SG a los 3 años estuvieron en 99%, 96% y 84% respectivamente.

**Grado del linfoma**, el grado del tumor también ha sido relacionado con el pronóstico. Los grados 1, 2 y 3 A deben abordarse de igual forma y son considerados clínicamente como linfomas indolentes (Harris y cols. 1999). Los LF grado 3B que se consideran linfomas agresivos y son tratados como un LDCGB (Bosga-Bouwer y cols. 2003; Hans y cols. 2003; Shustik y cols. 2011; Horn y cols. 2011; Wahlin y cols. 2012).

Está claro que el **microambiente celular juega un papel en el pronóstico del LF**. (Küppers y cols. 2004; Alvaro y cols. 2006).

#### 1.2.2.2.3 Tratamiento de los LF

##### 1.2.2.2.3.1 Tratamiento de los LF en estadios localizados

En una pequeña proporción de pacientes con estadio localizado I-II y sin masa bulky, la RT es el tratamiento de elección con intención curativa, (en campo afecto se han de administrar unos 24-36 Gy) (Hoskin y cols. 2014)

En casos seleccionados, se recomienda un tratamiento con R en monoterapia o un período inicial de observación para evitar los efectos adversos de la radiación (Solal-Céligny e cols. 2012; Friedberg y cols. 2012; Hoskin y cols.

2014; NCCN. Clinical practice guidelines in oncology ,2014).

Aquellos pacientes con masa bulky o factores de mal pronóstico como, el LF grado 3B, en el momento del diagnóstico recibirán tratamiento sistémico.

#### 1.2.2.2.3.1 Tratamiento de los LF en estadios avanzados

- Inducción:

Existen ensayos clínicos que demuestran que el tratamiento precoz en pacientes asintomáticos con enfermedad avanzada no mejora la SG (Ardeshna y cols. 2003). Un estudio más reciente ha demostrado que el inicio temprano de R, mejora la SLP (80% vs 48%,  $P < 0.001$ ), pero el beneficio en cuanto a supervivencia a largo plazo está aún por determinarse (Ardeshna y cols. 2014).

Cuatro ensayos clínicos prospectivos, 2 ensayos de rescate, un sistemático y un metanálisis confirman que hay una mayor respuesta global (RG), SLP y SG al añadir R a la QT (Marcus y cols. 2008; Hiddemann y cols. 2005; Herold y cols. 2007; Bachy y cols. 2013; Schulz y cols. 2013; Dreyling y cols. 2014).

En nuestro medio, el esquema más utilizado es el R-CHOP; con R-Bendamustina los resultados son similares (Rummel y cols. 2013; Flinn y cols. 2014).

El uso de CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) obtiene SLP inferiores, pero no influye en la SG (Federico y cols. 2013).

Regímenes basados en análogos de purinas tales como fludarabina o ciclofosfamida (FC), o fludarabina y mitoxantrone (FM) no se recomiendan debido a la mayor toxicidad hematológica (Federico y cols. 2013).

La utilización de anticuerpos en monoterapia (R, radioimmunoterapia) o clorambucil más R es una alternativa de tratamiento en pacientes con bajo riesgo, o en aquellos con una contraindicación para usar QT intensiva (Martinelli y cols. 2010; Scholz y cols. 2013).

En el caso de transformación histológica o clínica a linfoma agresivo es de elección utilizar un régimen basado en antraciclinas.

- Consolidación/mantenimiento

Se ha demostrado que el uso de R como mantenimiento durante 2 años mejora la SLP (75% vs 58% después de 3 años,  $P < 0.0001$ ) ([Seymour y cols. 2013](#)).

La radioinmunoterapia como tratamiento de consolidación también prolonga la SLP tras QT ([Morschhauser y cols. 2013](#)).

El TAPH no se utiliza como tratamiento de consolidación pero es una opción a tener en cuenta tras la primera recaída, sobre todo con factores pronósticos desfavorables o cuando la duración de la primera RC es corta; este procedimiento prolonga la SLP tras QT.

### **1.2.2.3. Linfomas de la zona marginal**

Estos linfomas se originan a partir de linfocitos B de memoria de la zona marginal de los folículos linfoides secundarios.

Suelen producirse en el bazo (linfoma marginal esplénico), en ganglios (linfoma marginal nodal) y con mayor frecuencia en el MALT (linfoma marginal extranodal MALT).

Los linfomas MALT representan alrededor del 7-8% del total de LNH ([Anon 1997](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)), siendo el tercero más frecuente en adultos. Se ha asociado la aparición de este tipo de linfomas tras estímulos mantenidos del sistema inmune debidos a enfermedades autoinmunes o inducidas por bacterias o virus ([Zucca y cols. 2003](#); [Ambrosetti y cols. 2004](#); [Ramos-Casals y cols. 2007](#); [Libra y cols. 2008](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)) como: *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis C, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdoferi* y *Chlamydia psittaci*.

La manifestaciones clínicas de este linfoma dependerán de la región afectada ([Traweek y cols. 1989](#); [Zucca y cols. 2003](#)). La mayoría se presentan con una localización extranodal en estadios localizados (estadio I-II). En un 30% de los casos, estos linfomas pueden presentarse con afectación de otras regiones MALT, de ganglios linfáticos o de la MO ([Thieblemont y cols. 2000](#); [Wenzel y cols. 2003](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)).

La localización extranodal más frecuente de estos linfomas es la gástrica; otras regiones afectadas son: glándulas salivales, tiroides, anejos oculares, pulmón, piel, mama, hígado, intestino.

El diagnóstico se basa en la morfología, el inmunofenotipo mediante biopsia de la zona afectada.

En cuanto al tratamiento, en aquellos pacientes que presentan un LNH MALT gástrico con *Helicobacter pylori* positivo, los antibióticos pueden controlar la enfermedad de manera indefinida. Tienen un curso indolente y su diseminación es lenta. Las recurrencias pueden aparecer tras varios años, pudiendo afectar otras áreas extranodales, esto suele ser más frecuente en pacientes con LNH MALT de localización extragástrica. Estos tumores son sensibles a la RT y los tratamientos localizados pueden ir seguidos de largos periodos libres de enfermedad (Swerdlow y cols. 2008).

#### **1.2.2.4 LNH de células del manto**

El linfoma de células del manto (LCM) representa entre el 3-10% de los LNH (Lennert y cols. 1978; Armitage y cols. 1998; Swerdlow y cols. 2008; Smith y cols. 2011).

La mediana de edad al diagnóstico es de 60 años y es más frecuente en varones (ratio varón/mujer 2/1 ó mayor) (Swerdlow y cols. 2008). La mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan estadios avanzados de la enfermedad y tienen un curso agresivo. Aproximadamente el 75% de los pacientes presenta como síntoma el aumento de adenopatías, en el 25% restante la manifestación del linfoma afecta a una región extranodal (Argatoff y cols. 1997; Romaguera y cols. 2003; Ferrer y cols. 2007). Son frecuentes la afectación de la MO, el bazo, sangre periférica, anillo de Waldeyer, tubo digestivo, pulmón, órbita (Swerdlow y cols. 2008); la afectación del SNC es poco frecuente (Gill y cols. 2009; Cheah y cols. 2013).

En los pacientes con sospecha de LCM, además de los estudios morfológicos

e inmunohistoquímicos de rutina, debe evaluarse la ciclina D1. En el inmunofenotipo las células suelen ser usualmente positivo para CD5, FMC-7, y CD43, pero negativas para CD10 y BCL6. CD23 suele ser negativo o débilmente positivo (Swerdlow y cols. 2008). La mayoría tienen sobreexpresión de la CD1 y esto es requisito diagnóstico (Bertoni y cols. 2004). La translocación t(11;14)(q13;q32) aparece en la mayoría de los pacientes aunque no es específica del LCM (Swerdlow y cols. 2008).

Los LCM tienen una mediana de supervivencia de 3-5 años, considerándose una enfermedad incurable en la mayoría de los pacientes (Swerdlow y cols. 2008).

Para valorar el pronóstico se utiliza el índice pronóstico MIPI (MCL international prognostic index) que establece 3 grupos pronósticos (bajo, intermedio y alto) en función de las variables: edad, ECOG, LDH y cifra de leucocitos (Hoster y cols. 2008). También se ha asociado con peor pronóstico un índice de Ki-67 elevado (Katzenberger 2006; Garcia y cols. 2009). Hoster y cols (Hoster y cols. 2008), proponen añadir al MIPI un parámetro biológico, añadiendo 0.02142 (coeficiente de regresión) veces Ki-67 (%) positivo al MIPI. Esto se traduce en añadir 1 punto al MIPI para los pacientes con expresión del Ki-67 >30%. Se le llama MIPIb simplificado, este parámetro parece tener el mejor poder predictivo de la supervivencia en la era del R.

En cuanto al tratamiento de los LCM, los pacientes con estadios localizados y baja carga tumoral pueden ser observados inicialmente.

Los pacientes con estadios localizados y baja carga tumoral pueden ser observados inicialmente, otra opción es tratar a estos sujetos como otros subtipos de linfoma localizados, por ejemplo con 3-4 ciclos de QT o RT en el área afecta. Con este tipo de tratamiento, es posible obtener largas remisiones de la enfermedad, tal y como podemos ver en un pequeño estudio (n=17) de pacientes tratados en The British Columbia Cancer Agency (Leitch y cols. 2014).

La RT puede utilizarse en estadios I-II para control local de la enfermedad tras la inmunoterapia (Abrahamsson y cols. 2014).

En estadios avanzados la QT, combinada con la inmunoterapia es el tratamiento de elección. En los pacientes mayores puede utilizarse el R de

mantenimiento; en pacientes jóvenes, esquemas que alternan R-CHOP y ARA-C a altas dosis seguidos de TPH han demostrado ser los más eficaces ([Geisler y cols. 2012](#)).

### **1.2.2.5 LNH T**

Dentro de los linfomas T haremos referencia a los siguientes subtipos:

#### **1.2.2.5.1 LNH T Periférico, NOS (Not Otherwise Specified)**

Representa aproximadamente el 30% de los linfomas T y el 6% de todos los LNH ([Armitage y cols. 1998](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)).

El linfoma T periférico NOS forma parte de un conjunto de linfomas T que no cumplen criterios para ser definidos dentro de otro grupo. El diagnóstico se realiza por exclusión, basándose en el resultado de la biopsia que demuestra la existencia de un linfoma con células T que no cumple criterios para incluirse en otra categoría de linfoma T.

En el momento del diagnóstico la enfermedad suele estar avanzada. El curso clínico es agresivo ([Weisenburger y cols. 1987](#); [Lippman y cols. 1988](#); [Armitage y cols. 1989](#); [Coiffier y cols. 1990](#); [Swerdlow y cols. 2008](#); [Weisenburger y cols. 2011](#); [Armitage JO. 2012](#)).

#### **1.2.2.5.2 LNH T angioinmunoblástico**

Uno de los linfomas T más comunes, generalmente afecta a adultos mayores, con una mediana de edad de 60-65 años, presenta igual incidencia en varones y mujeres ([Ohsaka y cols. 1992](#); [Siegert y cols. 1995](#); [Pautier y cols. 1999](#); [Swerdlow y cols. 2008](#); [Federico y cols. 2013](#)).

La mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran las adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, síntomas B, rash cutáneo

(Seehafer y cols. 1980; Pautier y cols. 1999; Dogan y cols. 2003; Dogan y cols. 2004; Park y cols. 2007; Swerdlow y cols. 2008; Federico y cols. 2013).

El diagnóstico se realiza mediante biopsia excisional de una adenopatía representativa. La histología revela una arquitectura nodal con muchas vesículas endoteliales e infiltrado polimorfo por linfocitos atípicos CD2, CD3 y CD5 positivos y en la mayoría de los casos también CD4+ (Swerdlow y cols. 2008).

Se trata de un linfoma altamente agresivo con pobres respuestas al tratamiento, frecuentes recaídas y baja SG y SLE a los 5 años (Swerdlow y cols. 2008).

No existe consenso en cuanto al tratamiento, normalmente se utiliza QT tipo CHOP y en pacientes jóvenes el TAPH es la opción más utilizada por algunos centros, aunque no existen estudios aleatorizados que demuestren su utilidad. Un reto es que hasta el 40% de los pacientes según algunas series son refractarios a la terapia inicial no pudiendo recibir el trasplante (Mercadal y cols. 2008; Iriyama y cols. 2013).

En pacientes seleccionados puede plantearse el trasplante alogénico (Kyriakou y cols. 2009).

#### 1.2.2.5.3 LNH T anaplásico

Este subtipo de LNH T se asocia con translocaciones del gen ALK (anaplastic lymphoma kinasa gene) localizado en el cromosoma 2p23. Los tumores ALK+ tienen unos resultados clínicos mejores que los ALK – sistémicos (Savage y cols. 2008). Se debe diferenciar este tipo de linfoma del linfoma anaplásico cutáneo y de otros LNH-T y B con rasgos anaplásicos (Swerdlow y cols. 2008; Feldman y cols. 2009; Kiran y cols. 2013).

El tipo ALK+ es más frecuente en pacientes menores de 30 años y puede presentar tanto afectación nodal como extranodal (Savage y cols. 2008; Vose y cols. 2008). La mayoría de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico una enfermedad avanzada (Savage y cols. 2008).

El LNH T anaplásico ALK – tiene similar forma de presentación, características histológicas y expresa los mismos marcadores de superficie, pero se distingue por la ausencia del reordenamiento del gen ALK.

La positividad del ALK se asocia con un mejor pronóstico. Aquellos pacientes con un LNH T anaplásico ALK – tienen peor pronóstico que los ALK+ pero, mejor que los LNH T periféricos ([Gascoyne y cols. 1999](#); [Savage y cols. 2008](#); [Swerdlow y cols. 2008](#); [Schmitz y cols. 2010](#); [Sibon y cols. 2012](#)). El IPI también tiene valor pronóstico en este tipo de linfoma (los principales factores pronósticos de este tumor son la presencia/ausencia de la translocación del gen ALK y el IPI) ([Gascoyne y cols. 1999](#); [Suzuki y cols. 2000](#); [Savage y cols. 2008](#); [Schmitz y cols. 2010](#)).

El tratamiento de estos pacientes se basa, en la mayoría, en QT tipo CHOP. Los anticuerpos antiCD30 (bretuximab) y el inhibidor específico de ALK (crizotinib) están cambiando el paradigma del tratamiento en pacientes en recaída.

#### 1.2.2.5.4 LNH T/NK nasal

El linfoma de células T/NK nasal es un linfoma extranodal con fenotipo de células NK, positivo para el virus de Epstein-Barr (VEB), que produce invasión vascular y necrosis en el área afectada. Se le designa T/NK por reflejar ambigüedad en sus células de origen ([Swerdlow y cols. 2008](#)).

Suele localizarse en la línea media facial (nariz, senos paranasales y rinofaringe), los pacientes manifiestan síntomas de obstrucción nasal, epistaxis, lesiones a nivel de nariz, senos paranasales o paladar ([Proulx y cols. 2003](#); [Li y cols. 2004](#); [Chim y cols. 2004](#); [Swerdlow y cols. 2008](#); [Liu y cols. 2014](#)). Puede afectar a otras regiones extranodales de forma primaria o por extensión de la enfermedad, la invasión ganglionar suele ser secundaria.

En el momento del diagnóstico la enfermedad suele estar localizada ([Jaffe ES. 1996](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)). La clave para el diagnóstico es la demostración de marcadores inmunofenotípicos de células NK (CD2+, CD56+, CD3+ en

citoplasma y negativo en superficie), y la presencia del VEB, en muchos casos expresan granzyma B y perforina (Swerdlow y cols. 2008).

Este linfoma tiene un comportamiento agresivo, su pronóstico dependerá de la localización y la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico (Ferry cols. 1991; Cuadra-Garcia y cols. 1999; Lee y cols. 2005; Li y cols. 2006; Isobe y cols. 2006; Liu y cols. 2014).

El tratamiento debe incluir esquemas con L-ASN y MTX además de RT.

### ***1.2.3 LNH en cabeza y cuello***

Los LNH constituyen el grupo más frecuente de tumores en cabeza y cuello (C y C) tras los carcinomas epidermoides (Braggi y cols. 1997; Laxmeesh y cols. 2003). Los ganglios de la región cervical son los que con mayor frecuencia se ven afectados por los LNH (70%), seguidos por los inguinales (60%) y los axilares (50%) (Straus y cols. 1983; Perez and Brady's 2013).

La C y C representan la segunda localización anatómica más frecuente de LNH extranodales (18-28%) tras la gastrointestinal (25-35%) (Gospodarowicz y cols. 1995; Gospodarowicz y cols. 2010), siendo el anillo de Waldeyer la región que de forma más habitual se ve afectada (Zucca y cols. 1999; de Leval y cols. 2012).

La mayoría de los LNH con afectación extranodal en C y C son del tipo LDCGB (Vega y cols. 2005), aunque dependiendo de la localización anatómica, otras histologías pueden ser también frecuentes (LNH folicular, MALT, LCM, LNH T/NK nasal...). Por el contrario, los LNH con localización nodal suelen ser linfomas de tipo folicular. En el presente trabajo nos centraremos en los LNH de C y C tanto de localización ganglionar como extraganglionar.

### **1.2.3.1 Definición de linfomas extraganglionares y ganglionares primarios**

El término linfomas extraganglionares primarios (LEP) hace referencia a las neoplasias linfoides que se originan en estructuras extraganglionares. A primera vista, esta definición parece muy clara y sin necesidad de matizaciones adicionales, pero como en su historia natural los LEP se extienden a los ganglios, y por otra parte, los linfomas ganglionares primarios (LGP) pueden afectar a tejidos extraganglionares, a veces se hace difícil precisar si el origen primitivo se produjo en los ganglios o de forma extraganglionar. Además, tradicionalmente ha existido cierta tendencia a adscribir algunos linfomas nacidos en estructuras extraganglionares ricas en tejido linfoide (como el bazo o el anillo linfático de Waldeyer) dentro de los LGP, a diferencia de otros linfomas originados en órganos ricos en tejido linfoide, que son incluidos en los extraganglionares. Así, Isaacson postula que cualquier linfoma que se presente en una zona extraganglionar con la lógica y fácil participación de los grupos ganglionares vecinos debe incluirse, por definición entre los LEP (Isaacson y cols. 1994). De otra manera, y siguiendo un criterio de origen estricto, algunos autores, solo aceptan como LEP aquellos que se presentan con un estadio limitado I ó II de Ann Arbor, excluyendo los LEP en estadio más avanzado y ya diseminados (Zucca E, 2008). Por todo ello, en la práctica clínica se debe considerar que un linfoma tiene origen extraganglionar cuando después de los procedimientos de estadificación, la principal afectación tumoral reside en un territorio extraganglionar y la afectación ganglionar es nula o bien es secundaria, dentro de un contexto clínico dominado principalmente por la sintomatología extraganglionar (D'Amore y cols. 1991).

### **1.2.3.2. Manifestaciones clínicas de los LNH de C y C**

Tanto los LNH nodales como extranodales de C y C suelen presentarse en adultos mayores, con una mediana de edad entre los 55-65 años, a diferencia de los linfomas de Hodgkin, (Rosenberg y cols. 1961; Straus y cols. 1981; D'Amore y cols. 1991).

Los LNH ganglionares aparecen como una adenopatía o masa cervical de crecimiento rápido. Sin embargo, las manifestaciones de los LNH extraganglionares dependerán de su localización; aquellos que afecten a las fosas nasales y senos paranasales se acompañarán de insuficiencia ventilatoria nasal, epistaxis, plenitud ótica; los localizados en el anillo de Waldeyer se presentarán como una masa amigdalara acompañada de odinofagia o con sensación de ocupación de la rinofaringe y taponamiento de oídos si la lesión se localiza en la nasofaringe. Si son las glándulas salivales las afectadas por el LNH, aparecerá una tumoración en la glándula, generalmente indolora, acompañado de síntomas secundarios a la afectación glandular; los casos de localización tiroidea se manifestarán como una masa de crecimiento rápido indolora que puede acompañarse de disfagia, disnea o edema facial provocado por la compresión.

En el caso de los linfomas MALT en las glándulas salivales y el tiroides, zonas libres de MALT, la aparición de estos linfomas estaría relacionada con su afectación por enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes (Bhattacharyya y cols., 1998), en especial aquellos pacientes con síndrome de Sjögren o tiroiditis de Hashimoto (Hyjek y cols., 1988; Voulgarelis y cols., 2001).

#### **1.2.3.3. Diagnóstico de los LNH de C y C**

En el momento del diagnóstico la mayoría de los casos presentan tumoraciones de crecimiento rápido y, entorno al 20-30% de ellos se acompaña de síntomas B.

El diagnóstico, tanto de los LNH nodales como de los extranodales, se basa en una detallada *historia clínica* (en la que se recoja: el tiempo de evolución y la historia de las adenopatías o los síntomas, la presencia o ausencia de síntomas B, el estado general del paciente) y *exploración física* (examen de todas las áreas ganglionares periféricas, inspección de piel, cavidad oral, nasofibroscopia, faringolaringoscopia, endoscopia digestiva).

El diagnóstico definitivo del LNH se realizará mediante una *biopsia* del tumor. En el caso de los LNH C y C extraganglionares, se realizará directamente

una biopsia en aquellas lesiones que afecten a la mucosa. Si la tumoración se localiza en una glándula salivar, se aconseja realizar primero una punción aspiración con aguja fina (PAAF) que nos permita distinguir entre tumoraciones linfoides y no linfoides. Sin embargo, la PAAF solo es orientativa y el diagnóstico definitivo debe establecerse mediante la biopsia y estudio histológico (Cheson y cols. 2014). Para el diagnóstico de las masas cervicales, se procederá a la biopsia excisional siempre que sea posible, debido a que la PAAF, a pesar de ser muy útil, no es un método infalible para el diagnóstico de procesos linfoproliferativos en la región de C y C, entre sus limitaciones estarían: los casos en los que existe una afectación focal del ganglio linfático, la obtención de muestras insuficientes o inadecuadas para el diagnóstico, la dificultad a la hora de clasificar los linfomas en los distintos subtipos histológicos, pues no proporcionan información sobre la histología del tumor, y la presencia de falsos negativos descritos en todos los estudios realizados (Zeppa y cols. 2004; Bangerter y cols. 2007; Demurtas y cols. 2010; Barrena y cols. 2011). La biopsia incisional se podría considerar en aquellos casos donde la PAAF es positiva para linfoma y se necesita tejido adicional para el diagnóstico y clasificación del mismo.

Con la muestra obtenida se realizarán estudios histológicos para determinar las características del tumor así como estudios inmunohistoquímicos; con estos estudios tendremos el diagnóstico del linfoma en la mayoría de los casos, pero en ocasiones la citometría de flujo, la biología molecular, la citogenética y la IH serán de ayuda.

En el estudio de extensión, la PET combinada con la tomografía computarizada (TC) es la técnica de elección para los linfomas ávidos por la flúor-desoxiglucosa (FDG), mientras que en el resto (linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma linfoplasmocítico y linfomas marginales) el estudio de extensión debe realizarse mediante TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis (Cheson y cols. 2014). En el caso de los LNH de C y C, en ocasiones también será necesario realizar una resonancia magnética para delimitar de forma precisa la región anatómica afectada.

En todos los enfermos se realizará perfil hemático y bioquímico, incluyendo LDH y  $\beta_2$  microglobulina, además de serología de virus hepatotropos y de todos

aquellos que pueden asociarse a cuadros de poliadenopatías, incluido el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).

El estudio de extensión del linfoma, por norma general, incluye *aspirado de MO con biopsia ósea* (Lister y cols. 1989). La alta sensibilidad de la PET/TC a la hora de evaluar la afectación de la MO ha puesto en tela de juicio el uso continuo del aspirado/biopsia en la estadificación de los linfomas de Hodgkin y el subtipo LDCGB (Cheson y cols. 2014). Por lo tanto, cuando la PET/TC MO indica una afectación de la MO, generalmente, es suficiente como para clasificar el linfoma en un estadio avanzado sin necesidad de realizar la biopsia/aspirado de médula ósea (Cheson y cols. 2014). Además, los pacientes con biopsia de MO positiva, habitualmente presentan otros factores concordantes con estadios avanzados o de mal pronóstico (Khan y cols. 2013; Adams y cols. 2014; Cheson y cols. 2014).

Para el resto de subtipos histológicos no existen datos suficientes como para desestimar la realización de una biopsia de MO, recomendándose además técnicas de IH y citometría de flujo a la hora de estudiar la muestra (Cheson y cols. 2014).

#### **1.2.3.4. Estadiaje de los LNH de C y C**

El sistema de estadificación más utilizado es la clasificación de Ann Arbor, propuesto originalmente en 1965 (Rosenberg y cols. 1966), posteriormente ha sufrido algunas modificaciones (Carbone y cols. 1971; Lister y cols. 1989). Este sistema se basa en el número de localizaciones anatómicas afectadas y aparece representado en la tabla 8.

**Tabla 8.** Clasificación de Ann Arbor

---

**Clasificación de Ann Arbor**

---

- **Estadio I:** afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E)
  
  - **Estadio II:** afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
  
  - **Estadio III:** afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (IIIS) o de ambas (III-ES)
  
  - **Estadio IV:** afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos
- 

A pesar de que el sistema de clasificación de Ann Arbor se ha hecho menos relevante a la hora de elegir el tratamiento, Cheson y cols. ([Cheson y cols. 2014](#)) recomiendan una modificación de esta clasificación (Tabla 9) para describir la extensión anatómica de la enfermedad. Aunque en la práctica general el tratamiento de los pacientes se basa en estadios limitados (estadios I y II, sin masa bulky) o avanzados (estadios III ó IV) de la enfermedad, los estadios II con masa bulky se considerarán como limitado o avanzado en función de la histología y el número de factores pronósticos. La designación E para la afectación extranodal, solo es relevante para la enfermedad extranodal limitada en ausencia de afectación ganglionar (IE) o en pacientes con enfermedad en estadio II y extensión directa a un área no nodal ([Cheson y cols. 2014](#)).

La clasificación de Ann Arbor subdivide a los pacientes de acuerdo a la ausencia o presencia de síntomas B (A ó B). Sin embargo, en el IPI, FLIPI, FLIPI 2, MIPI la presencia de síntomas constitucionales no confiere un resultado

desfavorable. Por lo tanto, sólo en los pacientes con linfoma de Hodgkin es necesario asignar la designación de A ó B porque los síntomas dirigen el tratamiento de esa enfermedad (Cheson y cols. 2014).

**Tabla 9.** Sistema de estadificación revisado para linfomas nodales primarios (Cheson y cols. 2014).

<b>Estadio</b>	<b>Afectación</b>	<b>Extranodal (E)</b>
<b>Limitado</b>		
<b>I</b>	Afectación de un solo ganglio o una única región ganglionar	Una única afectación extranodal sin afectación nodal
<b>II</b>	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma	Estadio I o II con afectación nodal y una región extraganglionar contigua limitada
<b>II bulky*</b>	Como el estadio II pero con presencia de masa bulky	No aplicable
<b>Avanzado</b>		
<b>III</b>	Afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma; adenopatías por encima del diafragma con afectación del bazo	No aplicable
<b>IV</b>	Participación adicional de un área linfática no contigua	No aplicable

Nota. La extensión de la enfermedad está determinada mediante PET-TC para los linfomas ávidos y mediante TC para histologías no ávidas. Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido nodal.

\* Los estadios II con masa bulky son tratados como estadios limitados o avanzados en función de la histología del tumor y del número de factores pronósticos.

### 1.2.3.5. Factores pronósticos de los LNH de C y C

#### 1.2.3.5.1 Factores pronósticos de los LDCGB de C y C

Uno de los factores pronósticos propuestos en los LDCGB de C y C ha sido la localización anatómica del linfoma –nodal vs. extranodal-. Están descritas diferencias clínicas y pronósticas entre los LDCGB de localización ganglionar y extraganglionar ([Moller y cols. 2004](#)), así como entre las distintas localizaciones extranodales, donde se observa que los LDCGB localizados en el anillo de Waldeyer y el tracto gastrointestinal se presentan con estadios más tempranos, niveles de LDH normales, ausencia de infiltración en MO, y un IPI bajo o intermedio/bajo, además de presentar una mayor supervivencia que los LDCGB nodales o con otras localizaciones extraganglionares ([López-Guillermo y cols. 2005](#)). Asimismo, existen estudios en los que se correlaciona la localización primaria del linfoma con la biología y las características del tumor, hallándose distinciones en el PEG entre los LDCGB de localización ganglionar y extraganglionar ([Jehan y cols. 2008](#)).

La célula de origen ha sido otro de los factores pronósticos a tener en cuenta en los LDCGB de C y C, existen estudios en los que el fenotipo CGB presenta una mayor prevalencia entre los LEP de C y C que entre los LGP ([López-Guillermo y cols. 2005](#); [de Leval y cols. 2012](#)).

Entre los marcadores moleculares, el papel pronóstico de proteínas como la expresión de Bcl-2, Bcl-6, etc. es contradictoria.

El **IPI modificado de Miller** ha sido propuesto para la enfermedad en estadios localizados ([Miller y cols. 1998](#)), ya que estos pacientes tienen marcadas diferencias pronósticas. Este índice pronóstico establece 4 grupos pronósticos para los LDCGB en estadios localizados. Considera factores de riesgo una edad mayor de 60 años, estadio de Ann Arbor de II, elevación de los niveles de LDH y un ECOG de 2, adjudicando un punto a cada factor de riesgo obteniendo así los 4 grupos (0-1; 2; 3; 4). A pesar de la existencia de este índice, su papel en el pronóstico de los LDCGB de C y C no se ha comprobado.

Las publicaciones existentes acerca de la respuesta al tratamiento y los resultados entre los pacientes con LDCGB de C y C con localización ganglionar y

extraganglionar son escasas y contradictorias (Zucca y cols. 1999; Krol y cols. 2001; Krol y cols. 2003; Lopez-Guillermo y cols. 2005; Qi y cols. 2009; de Leval y cols. 2012). Además, la mayoría de ellas incluyen series muy heterogéneas en cuanto a la histología del tumor y pocas han descrito correlaciones con las características clínicas y patológicas (Aviles y cols. 1996; Ezzat y cols. 2001; Yu y cols. 2010; Chen y cols. 2010).

#### **1.2.3.5.2. Factores pronósticos de los LF de C y C**

En el caso de los LF, los índices pronósticos más utilizados son el grado del tumor, el FLIPI (Solal-Céligny y cols. 2004) y el FLIPI2 (Federico y cols. 2009) ya descritos anteriormente.

No existe un índice pronóstico como tal para los casos de LF en estadios localizados, se ha descrito que la presencia de masa bulky, parámetro que está incluido en el FLIPI2, tendría influencia sobre la supervivencia en los estadios localizados de LF (Guadagnolo y cols. 2006; Campbell y cols. 2010). Aún así, no hay estudios que analicen los resultados del tratamiento y los factores pronósticos de los LF en estadios localizados de C y C, por lo que es otro de los objetivos que nos planteamos analizar en este trabajo.

#### **Factores pronósticos de los Linfomas MALT de C y C**

Este subtipo de linfomas suele tener un curso indolente y buena respuesta al tratamiento. El índice pronóstico utilizado en estos los linfomas MALT es el IPI.

No existen estudios donde se analicen resultados al tratamiento y factores pronósticos en los casos de linfomas MALT en estadio localizado de C y C.

#### **Factores pronósticos de los LCM de C y C**

Para la valoración del pronóstico de los LCM se utiliza el índice MIPI y MIPIb (Hoster y cols. 2008).

Además de estos índices pronósticos, existen estudios que asocian la localización del LCM en un área extraganglionar con una mayor supervivencia ([Furtado M. Y Rule S. 2011](#); [Ambinder y cols. 2013](#)).

De igual modo, la localización anatómica de los LCM ha sido relacionada con un curso más indolente del mismo y una mayor supervivencia. Así pues, los pacientes con LCM localizados en C y C y en el área gastrointestinal suelen presentar enfermedades localizadas en el momento del diagnóstico y mayores supervivencias ([Ambinder y cols. 2013](#)).

### **Factores pronósticos de los LNH T de C y C**

El IPI es el índice pronóstico más utilizado en los LNH T. Además del IPI, existe otro índice pronóstico diseñado para linfomas T, denominado PIT, que es similar al IPI. Este índice incluye edad, LDH, estado general y añade la afectación de médula ósea ([Gallamini y cols. 2004](#); [Weisenburger y cols. 2011](#))

No existen índices pronósticos para estos subtipos de LNH T con estadios localizados en C y C.

En el caso de los LNH T/NK nasal recientemente se ha propuesto un sistema de estadificación TNM ([Yan y cols. 2015](#)) que parece ser más eficaz en la estratificación de la carga tumoral y en la supervivencia.

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO**

Los conocimientos actuales sobre los LNH con afectación ganglionar y extraganglionar en C y C no permiten predecir con suficiente certeza el curso clínico de estos pacientes, ni adecuar el tratamiento a las características concretas de cada tumor.

Aunque la distinción entre linfomas ganglionares y extraganglionares obedece fundamentalmente a razones anatómicas, quizás existan diferencias biológicas esenciales entre ambos, sugeridas por la tendencia a la localización extraganglionar de los linfomas asociados a inmunodeficiencias y por la rareza del linfoma de Hodgkin fuera del tejido propiamente ganglionar. La variabilidad en el curso clínico y en la respuesta al tratamiento de estos pacientes viene determinada por la conjunción de variables clínicas y biológicas, reconociéndose actualmente que los factores biológicos que determinan la conducta de los tumores son múltiples e interrelacionados de forma compleja.

La introducción en los últimos años de las nuevas terapias, fundamentalmente de la inmunoterapia con R, obliga a una revisión en el pronóstico de los diferentes tipos de linfomas. Además el análisis de las características biológicas (alteraciones citogenéticas, PEG) ha permitido, un mejor conocimiento de los linfomas B y, aunque el tratamiento basado en los subtipos moleculares todavía no ha dado el salto a la práctica clínica, los nuevos fármacos se están centrando en los distintos subtipos moleculares.

Los estudios clínicos y biológicos en los linfomas agresivos se basan en el análisis del IPI, R-IPI, PEG, IH, etc; sin embargo, existen pocas series que analicen estos aspectos específicamente en los linfomas ganglionares y extraganglionares de C y C.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, los objetivos del presente trabajo se centraron en lo siguiente:

## **2.1. Análisis descriptivo de los LNH de C y C diagnosticados en nuestro centro entre los años 2001 y 2013**

### ***2.1.1. Casuística ajustada a la clasificación de la OMS 2008***

### ***2.1.2. Diferencias clínicas entre los pacientes en estadios localizados y avanzados:***

*Forma de presentación*

*Localizaciones nodales y extranodales*

*Histología*

*Características clínicas*

## **2.2. Características clínicas y factores pronósticos de los de los LNH de C y C en estadio localizado según el subtipo histológico**

### ***2.2.1. Linfoma Difuso de Célula Grande B***

### ***2.2.2. Linfoma Folicular***

### ***2.2.3. Linfoma MALT***

### ***2.2.4. Linfoma del Manto***

### ***2.2.5. Linfoma T Periférico***

## **2.3. Vía de abordaje y rentabilidad de las muestras de biopsia**

### **2.3.1 Análisis de la vía de abordaje quirúrgico**

#### **2.3.1.1 Anestesia locorregional vs. anestesia general**

2.3.2 Rentabilidad de los estudios realizados en las muestras obtenidas mediante biopsia excisional vs. incisional: IH, citometría de flujo, FISH, citogenética, biología molecular.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Población del estudio**

En el presente trabajo se ha realizado un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados y tratados de LNH en el Hospital Universitario de Salamanca (HUS) durante el período comprendido entre 2001 y 2013.

##### **3.1.1 Criterios de inclusión**

Para la selección de los pacientes utilizamos los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con diagnóstico histológico de LNH de cualquier tipo (excepto linfomas transformados), con afectación de C y C (nodal y extranodal).
- 2) Diagnóstico entre los años 2001 y 2013.

##### **3.1.2 Forma de obtener los casos**

Para la obtención de los casos procedimos a consultar las bases de datos de los Servicios de Hematología y Anatomía Patológica del HUS.

Posteriormente se procedió a la revisión de todas las historias clínicas de pacientes con LNH y a la selección de los casos que cumplían los criterios de inclusión anteriormente expuestos.

##### **3.1.3 Forma de obtener las variables clínicas**

Tras identificar todos los pacientes con LNH que afectan a la C y C, recogimos de la historia clínica las siguientes variables clínicas: edad, sexo, modo de presentación de la enfermedad, afectación primaria o secundaria de la región

cervicofacial, diagnóstico histológico y estadio de Ann Arbor; y realizamos un análisis descriptivo de todas ellas.

Posteriormente nos centramos en el grupo de pacientes con LNH de C y C en estadio localizado. Además de los anteriores parámetros, se recogieron los siguientes: hemoglobina,  $\beta_2$  microglobulina, LDH, síntomas B, masa bulky, ECOG, IPI, R-IPI, NCCN-IPI, IPI modificado de Miller, FLIPI, FLIPI2, afectación nodal vs. extranodal y tratamiento recibido.

### **3.2 Definición de linfomas nodales y extranodales**

Se consideraron linfomas extranodales todos aquellos que presentaron una afectación predominantemente extraganglionar en el área cervicofacial, con ausencia o mínima afectación ganglionar:

1) Vía respiratoria superior: fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe y laringe.

2) Anillo de Waldeyer: amígdalas palatinas, amígdala lingual y pared orofaríngea.

3) Glándulas salivares: glándula parótida, glándula submaxilar, glándula sublingual y glándulas salivares menores.

4) Tiroides.

Los linfomas con clínica predominantemente ganglionar en C y C fueron considerados como linfomas nodales.

### **3.3 Definición del tipo de biopsia y la vía de abordaje**

La biopsia es un procedimiento diagnóstico mediante el cual obtenemos un fragmento o muestra de tejido para analizar. Existen varios procedimientos para la obtención de biopsias, las más habituales en la región cervicofacial son:

Biopsia mediante PAAF, en la que se extraen células que pueden orientar

hacia la naturaleza y el origen de la lesión.

Biopsia excisional, es aquella en la que se extirpa de forma completa la lesión o el órgano afecto.

Biopsia incisional, se extirpa una parte de la lesión, lo suficientemente representativa como para realizar un diagnóstico.

### **3.3.1 Vía de abordaje y tipo de anestesia y biopsia**

De cada paciente se recogió de la historia clínica la vía de abordaje y el tipo de biopsia realizada, así como la rentabilidad diagnóstica de cada tipo de biopsia.

Generalmente las biopsias de las lesiones que comprometen a la mucosa de las fosas nasales, rinofaringe, orofaringe y cavidad oral, son biopsias incisionales y pueden obtenerse bajo anestesia local. Por el contrario, las tumoraciones con extensión a otras áreas de la vía aerodigestiva superior, precisaron una anestesia general.

Cuando la lesión se localiza en un área nodal la biopsia suele ser excisional y la anestesia empleada en estos procedimientos suele ser general, debido a que con gran frecuencia estas tumoraciones se encuentran muy próximas a estructuras vasculares y nerviosas.

## **3.4 Revisión histopatológica e inmunohistoquímica**

En los casos diagnosticados de LDCGB que disponían de muestras de tejido fijadas en parafina adecuadas, se realizó una revisión de la muestra y la IH por parte de dos expertos hemopatólogos.

### **3.4.1 Estudios inmunohistoquímicos**

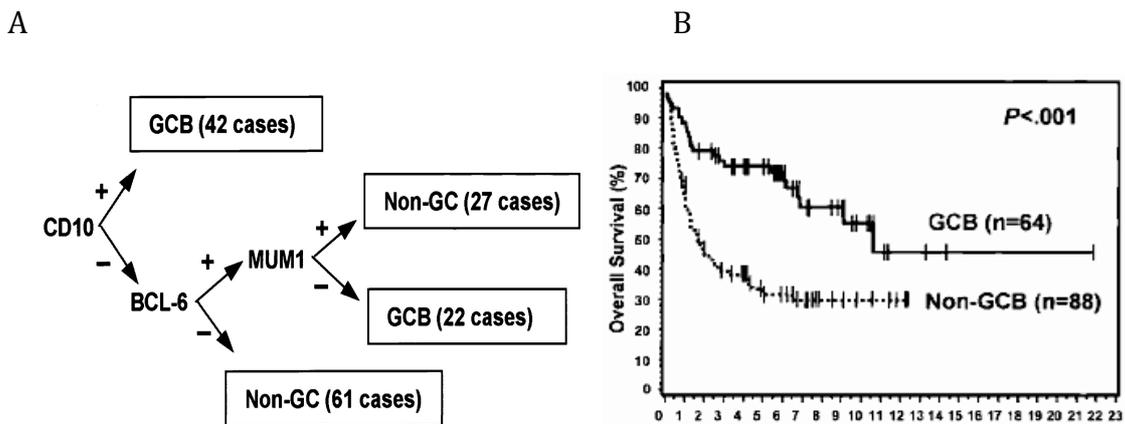
Se realizó de forma automatizada y con métodos validados, la tinción IH para la expresión de las proteínas CD10, Bcl-6, MUM1, Bcl-2 y Ki-67 (Novocastra, DakoCytomation, Oncoprotein, Master Diagnostica). Las muestras con los anticuerpos CD10, Bcl-6 y MUM-1 se consideraron positivas si presentaban más de

un 30% de las células marcadas con el anticuerpo. Para Bcl-2 el umbral para determinar la positividad se fijó en un 50% y para Ki-67 en un 70%.

### 3.4.2 Clasificación según la célula de origen

La revisión de la IH de las muestras de los pacientes con LDCGB nos permitió clasificar este tipo de linfomas en función de la célula de origen. Para ello utilizamos el algoritmo de Hans (Hans y cols. 2004) que aparece representado en la figura 8.

**Figura 8. A:** Algoritmo inmunohistoquímico descrito por Hans y cols. **B:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el algoritmo de Hans. (Hans y cols. 2004).



### 3.5 Criterios de respuesta al tratamiento

Se utilizaron criterios estándar para valoración de la respuesta al tratamiento (Cheson y cols. 2007), definidos de la siguiente forma:

### **Respuesta completa (RC).**

Requiere que se cumplan los siguientes criterios:

1. Desaparición completa de toda evidencia clínica de enfermedad detectable y de los síntomas relacionados con la enfermedad que hubiera antes del tratamiento.
2. En pacientes con LDCGB y PET positivo antes del tratamiento, se considerará RC siempre que la PET se negativizara, aunque persistieran masas residuales de cualquier tamaño por TC.

En pacientes sin PET antes del tratamiento, o cuando la PET pretratamiento era negativa, y en los pacientes con histología diferente a LDCGB, todos los nódulos linfáticos y masas nodales deberán haber regresado a tamaño normal por TC ( $\leq 1,5$  cm en su diámetro transversal mayor para los nódulos linfáticos que eran  $> 1,5$  cm antes del tratamiento). Los nódulos linfáticos previamente afectados y que tenían tamaño entre 1,1-1,5 cm en su eje mayor y más de 1.0 cm en su eje menor antes del tratamiento, deberán haber disminuido a un  $\leq 1.0$  cm en su eje menor después el tratamiento.

### **Respuesta parcial (RP).**

Requiere la presencia de todos los siguientes criterios:

1. Disminución de al menos un 50% en la suma del producto de los diámetros (SPD) de los nódulos linfáticos dominantes agrandados o masas ganglionares.
2. No debe haber aumento de tamaño de otros ganglios, hígado o bazo.
3. La afectación de otros órganos es generalmente valorable y no debe haber enfermedad medible.
4. No evidencia de nuevos sitios de enfermedad.
5. En los LDCGB con PET pre-tratamiento disponible, para considerar

RP deben existir 1 ó más focos con captación patológica, en menor grado que al diagnóstico y sin nuevos focos de captación.

### **Enfermedad estable (EE).**

Se define por los siguientes criterios:

1. Un paciente se considera que tiene EE cuando no alcanza criterios de RC ó RP pero tampoco reúne los criterios de enfermedad en progresión (ver enfermedad en recaída tras RC o en progresión tras RP/RC).
2. En el caso de los LDCGB, la PET debe ser positiva en las regiones de afectación previa, sin evidencia de nuevas áreas de afectación en la TC o PET post-tratamiento.

### **Enfermedad en recaída y Enfermedad en progresión.**

Se consideran nódulos linfáticos patológicos si su eje mayor es superior a 1,5 cm independientemente de su eje menor. Si un nódulo linfático tiene un eje mayor entre 1,1 y 1,5 cm., se debe considerar patológico únicamente si su eje menor es mayor de 1 cm. Los nódulos linfáticos  $\leq 1,0$  cm x  $\leq 1,0$  cm no se consideran como anormales para criterios de recaída o progresión.

1. Aparición de cualquier nueva lesión de más de 1,5 cm en alguno de sus ejes, durante o finalizado el tratamiento, incluso si otras lesiones han disminuido su tamaño.
2. Incremento de al menos un 50% respecto a la SPD en cualquier nódulo previamente afectado, o en uno sólo de forma aislada, o el tamaño de otras lesiones. Para considerar progresión de la enfermedad, un nódulo linfático con un diámetro en su eje menor de menos de 1.0 cm., debería aumentar  $\geq 50\%$  y hasta un tamaño de 1,5 x 1,5 cm. o más de 1.5 cm en su eje mayor.

3. Incremento de al menos un 50% en el diámetro mayor de cualquier nódulo único previamente identificado que tuviera más de 1cm en su eje menor.
4. Las lesiones deberían ser PET positivas en el caso del LDCGB.

La valoración de enfermedad extranodal medible se realizó de modo similar a la realizada para la enfermedad nodal.

### **3.6 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa *Statistical Package for the Social Sciences Software*® (SPSS 19.0 Inc., Chicago, IL, USA).

En los subtipos más frecuentes, LDCGB y folicular, además del análisis descriptivo de las características clínicas, el tratamiento recibido, la respuesta al tratamiento y la supervivencia, se realizó un estudio comparativo entre las distintas variables clinicobiológicas de los linfomas ganglionares y extraganglionares.

Para comparar las características clínicas y biológicas entre el grupo de LNH (LDCG-B y LF) nodal y extranodal, se utilizó el test chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher (cuando la muestra a estudiar era pequeña y no cumplía las condiciones para aplicar el test  $\chi^2$ ). Para los resultados binarios, como las tasas de respuesta, las diferencias entre los grupos fue estimada utilizando el test  $\chi^2$ .

Definimos la SG como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de la enfermedad hasta la última revisión o la fecha de fallecimiento. La SLE fue definida como el tiempo entre la fecha de diagnóstico inicial y la fecha de progresión, recaída, fallecimiento o último contacto. Los pacientes que permanecieron vivos y/o libre de enfermedad hasta la última fecha de seguimiento, fueron tratados como casos censurados. Tanto las curvas de supervivencia como el análisis univariante se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariante, utilizamos el modelo de regresión

logística para evaluar la respuesta y el modelo de regresión de Cox para la supervivencia. Aquellas variables que obtuvieron una  $p$  valor menor de 0,1 en el análisis univariante fueron incluidas en los métodos multivariantes.

Los resultados fueron considerados estadísticamente positivos para un valor de  $p$  menor de 0,05.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Análisis descriptivo de los LNH de C y C diagnosticados en nuestro centro entre los años 2001 y 2013

#### 4.1.1 Casuística ajustada a la clasificación de la OMS 2008

Entre los años 2001 y 2013, un total de 974 pacientes fueron diagnosticados histológicamente de LNH en nuestro centro.

En 915 casos se disponía de la información necesaria para realizar este trabajo, y por ello fueron incluidos en el estudio. De estos pacientes, el 56,72 % (519 pacientes) presentaban una afectación de la región cervicofacial. Tras realizar el estudio de extensión, 208 pacientes (40,1%) presentaron un estadio localizado de la enfermedad en C y C y 311 pacientes (59,9%), estadios avanzados.

El diagnóstico histológico de estos pacientes se recoge en la tabla 10.

**Tabla 10.** Diagnóstico histológico de los pacientes con LNH que afectan a C y C ajustados a la clasificación de la OMS 2008.

Diagnóstico histológico	n	%
<b>Número de pacientes</b>	519	100
Linfoma B difuso de célula grande	244	47
Linfoma folicular	134	25,8
Linfoma B de la zona marginal extraganglionar MALT	56	10,8
Linfoma de células del manto	25	4,8
Linfoma de células T periféricas sin especificar	21	4,1

Linfoma de Burkitt	11	2,1
LNH T anaplásico de célula grande	13	2,5
Linfoma angioinmunoblástico de células T	5	1
Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal	10	1,9

**Abreviaturas:** LNH, linfoma no Hodgkin; n, número; MALT, tejido linfoide asociado a mucosas

#### 4.2.2 *Diferencias clínicas entre los pacientes en estadios localizados y avanzados de LNH con afectación de la C y C.*

- **Histología**

Tanto en los linfomas en estadios localizados como en los avanzados el subtipo histológico más frecuente es el LDCGB seguido del LF. Las tablas 15 y 16 recogen los pacientes con LNH de C y C en estadios localizados y avanzados en función del diagnóstico histológico.

**Tabla 15.** Diagnóstico histológico los LNH con *estadios localizados* (I-II) de C y C.

	n	%
<b>Diagnóstico histológico</b>	<b>208</b>	<b>100</b>
<b>Linfoma difuso de célula grande B</b>	115	55,3
<b>Linfoma folicular</b>	46	22,2
<b>Linfoma B de la zona marginal extraganglionar tipo MALT</b>	14	6,7
<b>Linfoma de células del manto</b>	10	4,8
<b>Linfoma de células T periféricas</b>	7	3,4
<b>Linfoma de células NK / T extranodal, tipo nasal</b>	5	2,4
<b>LNH T anaplásico de célula grande</b>	5	2,4

<b>Linfoma angioinmunoblástico de células T</b>	3	1,4
<b>Linfoma de Burkitt</b>	3	1,4

**Abreviaturas:** n, número; LNH, linfoma no Hodgkin; MALT, Tejido linfoide asociado a mucosas; NK, natural killer

**Tabla 16.** Diagnóstico histológico de LNH con *estadios avanzados* (III-IV) de C y C.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Diagnóstico histológico</b>	<b>311</b>	<b>100</b>
<b>Linfoma difuso de célula grande B</b>	129	41,5
<b>Linfoma folicular</b>	88	28,3
<b>Linfoma B de la zona marginal extraganglionar tipo MALT</b>	42	13,5
<b>Linfoma de células del manto</b>	15	4,8
<b>Linfoma de células T periféricas</b>	14	4,5
<b>Linfoma de Burkitt</b>	8	2,6
<b>LNH T anaplásico de célula grande</b>	8	2,6
<b>Linfoma de células NK / T extranodal, tipo nasal</b>	5	1,6
<b>Linfoma angioinmunoblástico de células T</b>	2	0,6

**Abreviaturas:** N, número; LNH, linfoma no Hodgkin; MALT, Tejido linfoide asociado a mucosas; NK, natural Killer

- ***Forma de presentación***

En la tabla 11 se recogen los motivos de consulta y la forma de presentación en función de estadios localizados (I-II) y avanzados (III-IV). Los síntomas que presentaron los pacientes fueron muy variados.

**Tabla 11.** Forma de presentación de los LNH con afectación de C y C en función del estadio.

<b>Semiología</b>		<b>Estadios localizados</b>		<b>Estadios avanzados</b>	
<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
519	100	208	40,1	311	59,9
<b>Adenopatías</b>		85	40,9	140	45
<b>Dolor abdominal, alteración en el tránsito intestinal</b>		0	0	27	8,7
<b>Disfagia, odinofagia</b>		16	7,7	10	3,2
<b>Síntomas B</b>		0	0	25	8
<b>Disnea</b>		10	4,8	17	5,5
<b>Tumoración tiroidea</b>		12	5,8	10	3,2
<b>Tumoración parotídea</b>		7	3,4	11	3,5
<b>Tumoración en cavidad oral</b>		15	7,2	3	1
<b>Tumoración submandibular</b>		13	6,3	3	1
<b>IRN</b>		14	6,7	2	0,6
<b>Tumoración maxilar</b>		8	3,8	1	0,3
<b>Hipoacusia, plenitud ótica</b>		9	4,3	0	0
<b>Dolor lumbar</b>		0	0	9	3
<b>Hemorragia digestiva</b>		0	0	8	2,6
<b>Cefalea, proptosis, diplopía</b>		7	3,4	2	0,6
<b>Esplenomegalia</b>		0	0	7	2,3
<b>Pérdida de peso</b>		0	0	6	1,9
<b>Tumoración nasal</b>		6	2,9	0	0

<b>Placa cutánea</b>	0	0	5	1,6
<b>Dolor extremidad inferior</b>	0	0	5	1,6
<b>Disfonía</b>	4	1,9	18	5,8
<b>Lagrimeo persistente</b>	2	0,9	2	0,6

**Abreviaturas:** LNH, linfoma no Hodgkin; n, número; IRN, insuficiencia respiratoria nasal

- **Localizaciones nodales y extranodales**

La tabla 12 muestra la afectación anatómica primaria por los linfomas en el momento del diagnóstico. El debut más frecuente de estos linfomas es a nivel nodal del área cérvico-facial.

**Tabla 12.** Localización de los LNH en el momento del diagnóstico.

<b>Localizaciones</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Número de pacientes</b>	519	100
<b>Localización</b>		
Nodal cervicofacial	195	37,6
Extranodal cervicofacial	123	24,1
Nodal cervical+nodal y/o extranodal otro área	154	29,7
Nodal y extranodal cervicofacial	47	8,6

**Abreviaturas:** n, número

A continuación detallamos cuál es la localización anatómica concreta de los 208 LNH en estadio localizado con afectación cervicofacial.

En el caso de los LNH en estadios localizados con afectación de áreas ganglionares de C y C, las adenopatías yugulocarotídeas medias son las afectadas con mayor frecuencia en los pacientes analizados en esta serie (Tabla 13).

**Tabla 13.** Localización de los LNH nodales con estadios localizados en C y C

<b>Localización</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	<b>85</b>	<b>100</b>
<b>Yugulocarotídeas medias</b>	50	58,9
<b>Subdigástricas</b>	20	23,5
<b>Retrocervicales</b>	9	10,6
<b>Retroauriculares</b>	5	5,8
<b>Preauriculares</b>	1	1,2

**Abreviaturas:** n, número

En aquellos pacientes con LNH de C y C en estadios localizados que presentan una afectación extranodal, el anillo de Waldeyer es el área que con más frecuencia se ve implicada en esta patología, y dentro de él, las amígdalas palatinas son las estructuras que con mayor asiduidad están afectadas.

Fuera del anillo de Waldeyer, las vías respiratorias superiores ocupan el segundo lugar en orden de frecuencia (Tabla 14).

**Tabla 14.** Localización de los LNH extranodales con estadios localizados en C y C.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Localización</b>	<b>123</b>	<b>100</b>
<b>Vía respiratoria superior</b>		
Fosas nasales	10	8,1
Senos paranasales	16	13,0
Laringe	1	0,8
<b>Anillo de Waldeyer</b>		
Cávum	18	14,6
Amígdala palatina	29	23,6
Amígdala lingual	10	8,1
Pared posterior de orofaringe	3	2,4
<b>Glándulas salivares</b>		
Glándula parótida	12	9,8
Glándula submaxilar	6	4,9
Glándulas salivales menores	2	1,7
<b>Glándula tiroides</b>	<b>16</b>	<b>13,0</b>

**Abreviaturas:** n, número

- ***Características clínicas***

La tabla 17 recoge las características al diagnóstico de todos los pacientes con un LNH que afectan a la región de C y C en función del estadio localizado o avanzado: edad, sexo, síntomas B, localización del LNH y estadio de Ann Arbor.

Los pacientes en estadio avanzado presentaron con mayor frecuencia síntomas B y afectación simultánea nodal y extranodal en el momento del diagnóstico (tabla 17). No se observaron diferencias entre estadios localizados y avanzados en edad ni sexo.

**Tabla 17.** Características de los pacientes con LNH de Cabeza y Cuello.

Características	<i>Estadio localizado</i>		<i>Estadio avanzado</i>		<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<b>Número de pacientes</b>	208	100	311	100	> 0,1
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	62 (17 – 94)		64 (24 – 93)		> 0,1
<b>Edad</b>					> 0,1
< 60 años	87	41,8	124	39,9	
≥ 60 años	121	58,2	187	60,1	
<b>Sexo</b>					>0,1
Masculino	118	56,7	172	55,3	
Femenino	90	43,3	139	44,7	
<b>Síntomas B</b>					< 0,001
<b>Si</b>	34	83,7	134	43,1	
<b>No</b>	174	16,3	177	56,9	
<b>Localización al diagnóstico</b>					< 0,001
Nodal	101	48,6	97	31,2	
Extranodal	85	40,9	20	6,4	
Nodal y extranodal	22	10,5	194	62,4	
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>					> 0,1
<b>I</b>	128	61,5			

II	80	38,5		
III			130	41,8
IV			181	58,2

**Abreviaturas:** LNH, linfoma no Hodgkin; n, número; MALT, tejido linfoide asociado a mucosas.

## **4.2 Características clínicas y factores pronósticos de los LNH de C y C en estadios localizados según el subtipo histológico**

El objetivo de esta segunda parte del estudio fue analizar las características clinicobiológicas, así como su influencia en la respuesta al tratamiento y la supervivencia, de aquellos pacientes con LNH en estadios localizados de C y C en función de la localización nodal o extranodal y del tipo histológico.

De los 208 pacientes, pudimos obtener la información necesaria para realizar este estudio en 165 pacientes, 80 de ellos con LNH extranodales y 85 con LNH nodales. A continuación, analizamos cada subtipo histológico por separado.

### **4.2.1 Pacientes con LDCGB de C y C en estadios localizados**

#### **4.2.1.1 Análisis descriptivo de las características clinicobiológicas y el tratamiento recibido por los pacientes con estadios localizados de LDCGB en función de su localización nodal o extranodal en C y C**

La muestra de los pacientes con LDCGB con afectación nodal y extranodal estaba compuesta por 72 casos. De todos los parámetros clínicos, seleccionamos aquellos que tenían implicación en el pronóstico de los LDCGB con afectación nodal y extranodal. De esta manera, llevamos a cabo la recogida de las características clínicas y biológicas que se exponen en la tabla 18 y las comparamos entre los dos grupos en función de la localización anatómica.

**Tabla 18.** Características de los pacientes con LDCGB de C y C nodales y extranodales.

Características	<i>Nodal</i>		<i>Extranodal</i>		<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<b>Número de pacientes</b>	38	52,8	34	47,2	> 0,1
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	70 (15 - 88)		70.5 (32 - 85)		> 0,1
<b>Edad</b>					> 0,7
< 60 años	12	31,6	12	35,3	
≥ 60 años	26	68,4	22	64,7	
<b>Sexo</b>					<b>0,002</b>
Masculino	28	73,7	13	38,2	
Femenino	10	26,3	21	61,8	
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>	14	36,8	4	11,8	<b>0,014</b>
<b>LDH elevada</b>	13	34,2	6	17,6	> 0,1
<b>Presencia de Síntomas B</b>	2	5,3	1	2,9	> 0,6
<b>Presencia de Masa Bulky</b>	5	13,2	1	2,9	> 0,1
<b>ECOG</b>					> 0,5
0-1	33	86,8	29	85,3	
2-3	5	13,2	5	14,7	
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>					
<b>I</b>	25	65,8	28	82,4	> 0,1
<b>II</b>	13	34,2	6	17,6	
<b>IPI al diagnóstico</b>					> 0,1
0	8	21,1	12	35,3	
1-2	30	79,0	22	64,7	

<b>R-IPI al diagnóstico</b>					> 0,1
0	8	21,1	13	38,2	
1-2	30	78,9	21	61,8	
<b>NCCN-IPI</b>					> 0,1
0-1	8	21,1	11	32,4	
2	20	52,6	19	55,8	
3	10	26,3	4	11,8	
<b>IPI modificado de Miller</b>					> 0,1
0-1	16		19	55,9	
2	14		11	32,3	
3	8		4	11,8	
<b>Tratamiento</b>					> 0,5
R-CHOP	29	76,3	27	79,4	
R-COP	7	18,4	4	11,8	
R-CNOP	1	2,65	2	5,9	
R-VACOP	1	2,65	1	2,9	
Radioterapia	15	39,5	12	35,3	

**Abreviaturas:** n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; IPI, índice pronóstico internacional ; NCCN-IPI: National Comprehensive Cancer Network IPI; R; CHOP, rituximab- ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; COP, ciclofosfamida, vincristina, prednisona ;CNOP, ciclofosfamida, mitoxantrone, vincristina, prednisona; VACOP, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona

El grupo de pacientes con LDCGB con una localización nodal incluía un mayor porcentaje de hombres que el grupo de extranodales (73.7 vs. 38.2 %;  $p = 0.002$ ). El número de enfermos con niveles de  $\beta_2$  microglobulina elevados fue más frecuente en el grupo nodal que en el extranodal (36.8 vs. 11.8 %;  $p = 0.014$ ).

Otras características clinicobiológicas como: nivel de LDH, enfermedad bulky, ECOG, síntomas B, estadio de Ann Arbor y los índices pronósticos IPI, NCCN-IPI e IPI modificado de Miller no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, (Tabla 18).

Todos los pacientes recibieron regímenes de tratamientos basados en antraciclinas. De ellos, la mayoría fue tratado con CHOP (n = 56; 77,8%) y el resto con otros esquemas de tratamiento (n = 16; 22,2%), como COP, VACOP y CNOP. Todos los pacientes recibieron entre seis y ocho ciclos de quimioterapia e inmunoterapia (rituximab) y, veintisiete pacientes (37.5%) recibieron además radioterapia.

No hubo diferencias entre los tratamientos administrados a los pacientes en función de que el linfoma fuese de origen nodal o extranodal, (Tabla 18).

#### **4.2.1.2 Evaluación de la frecuencia de los perfiles CGB/no CGB y la expresión de proteínas por inmunohistoquímica, en función de la localización anatómica de los LDCGB en estadios localizados de C y C**

La expresión de las proteínas CD10, Bcl-6, MUM1, Bcl-2 y Ki67, y de los subtipos CGB y no CGB de los LDCGB localizados en la región de C y C se muestran en la siguiente tabla (Tabla 19).

**Tabla 19.** Perfiles inmunohistoquímicos de los LDCGB en estadio localizado de C y C.

	<i>Nodal</i>		<i>Extranodal</i>		<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<b>CD10+</b>	10/38	26.3	20/34	58.8	>.1
<b>Bcl-6+</b>	14/38	36.8	24/34	70.6	>.1
<b>MUM1+</b>	20/38	52.6	10/34	29.4	>.1

<b>Bcl-2+</b>	30/38	78.9	18/34	52.9	<.01
<b>Ki67+</b>	20/38	43.1	9/34	26.5	<.01
<b>Célula de origen</b>					<.01
CGB	10/38	26.3	23/34	67.6	
No CGB	28/38	73.7	11/34	32.4	

**Abreviaturas:** n, número; CGB, centro germinal

El fenotipo CGB es más frecuente en los linfomas extranodales que en los nodales (67,6 vs. 26,3 %), mientras que el subtipo no CGB fue más frecuente en los LDCGB nodales primarios que en los extranodales (73,7 vs. 32,4 %); estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias entre los subtipos CGB y no CGB en función de la localización anatómica de los linfomas extranodales primarios: tracto respiratorio superior, anillo de Waldeyer, glándulas salivares y glándula tiroides ( $p = 0,82$ ).

En cuanto a las proteínas estudiadas, la expresión de Bcl-2 fue observada en 39 de los 72 casos (54,2%), fue más frecuente en los pacientes con fenotipo no CGB que en aquellos con CGB (64,6% vs. 35,4%;  $p = 0,03$ ) y en los casos con afectación nodal del linfoma (Tabla 19).

Los casos con el inmunofenotipo no CGB tuvieron una mayor incidencia de expresión elevada de Ki-67 que los pacientes con el fenotipo CGB (71,8% vs. 33,3%;  $p = 0,042$ ).

#### **4.2.1.3 Respuesta al tratamiento: Factores pronósticos que influyen en la tasa de respuesta al tratamiento de pacientes con LDCGB de C y C en estadios localizados**

En la tabla 20 están representados los factores pronósticos que influyen en la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

La tasa de respuesta completa tras la primera línea de tratamiento fue del 76,4% en toda la serie, pero fue significativamente mayor en los LEP que en los

LGP (85,3% vs. 63,2%;  $p = 0,033$ ). En el análisis univariante, los siguientes factores se asociaron con menores tasas de RC: presencia de enfermedad de bulky, estadio de Ann Arbor de II, elevada expresión de la proteína Ki-67, localización primaria del linfoma a nivel nodal y valores  $> 1$  en los índices pronósticos NCCN-IPI e IPI modificado de Miller (Tabla 20).

En el análisis de **regresión logística**, las únicas variables que se comportaron como un factor independiente con influencia adversa sobre la tasa de RC fueron: la presencia de masa bulky (RR = 18,9; IC: 1,9-40,8;  $p = 0,013$ ), un valor mayor de 1 en el IPI modificado de Miller (RR = 4,1; IC: 1,3-13,4;  $p = 0,017$ ) y un estadio de Ann Arbor de II (RR = 7,1; IC: 1,3-36,9;  $p = 0,021$ ) (Tabla 21).

**Tabla 20.** Análisis univariante de los factores pronósticos que influyen en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los LDCGB en estadio localizado de C y C.

Variables	RC		SLE		SG	
		<i>P</i>	Probabilidad a los 5 años	<i>P</i>	Probabilidad a los 5 años	<i>P</i>
<b>Nodal vs.</b>	63,2%	0,033	58,5 %	0,046	72,5%	0,040
<b>Extranodal</b>	85,3%		84%		87,7%	
<b>Ki67</b>						
Elevado	64,1%	0,041	60,9%	0,048	67,5%	0,006
Bajo	84,8%		83,9%		83,5%	
<b>LDH</b>						
Normal	84,6%	0,002	82,7%	$<0,001$	87,2%	0,006
Elevada	50%		42,1%		60,8%	
<b>Bcl-2</b>						
+	81%	$>0,1$	77,4%	$>0,1$	84,2%	0,006
-	92%		82,3%		92,2%	

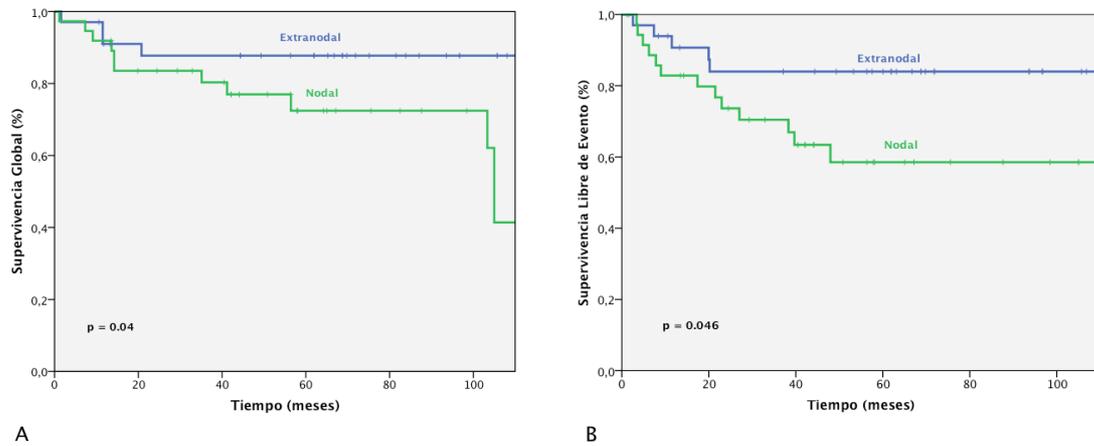
<b>Masa Bulky</b>						
Sí	33,3%		33,3%		62,5%	
No	77,3%	0,019	75,5%	0,02	75,8%	>0,1
<b>Ann Arbor</b>						
I	84%		83,2%		87,2%	
II	50%	0,003	47,7%	0,003	62,7%	0,017
<b>NCCN-IPI</b>						
0-1	41,1%		84,2%		94,7%	
2	39,6%	0,01	81,8%	<0,001	88,7%	<0,001
3	19,3%		10,7%		34,9%	
<b>IPI Miller</b>						
0-1	61,1%		94,1%		97,1%	
2	33,3%	0,001	61,9%	<0,001	70,7%	<0,001
3	5,6%		18,2%		43,2%	

**Abreviaturas:** SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global; RC, remisión completa; LDH, lactato deshidrogenasa; NCCN-IPI: National Comprehensive Cancer Network IPI

#### **4.2.1.4 Análisis de supervivencia: Factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes con LDCGB de C y C en estadios localizados**

Tras una mediana de seguimiento de 72 meses, la SLE y la SG de todos los pacientes estimada a los cinco años fue del 71,5% y el 80,2% respectivamente. Los pacientes con LDCGB de localización extranodal tuvieron una mayor SLE (84,0% vs. 58,5%,  $p = 0,046$ ) y SG (87,7% vs. 72,5%,  $p = 0,04$ ) que aquellos con afectación nodal (Figura 9).

**Figura 9.** A) SG y B) SLE en función de la localización nodal o extranodal del linfoma



En el **análisis univariante**, las variables que tuvieron influencia negativa significativa sobre la SLE y la SG fueron: estadio de Ann Arbor mayor que 1, localización nodal del LDCGB, niveles superiores a lo normal de LDH, expresión elevada de Ki-67 y un valor mayor de 1 en los índices pronósticos NCCN-IPI e IPI modificado de Miller (Tabla 20). La presencia de masa bulky predijo una menor SLE ( $p = 0,02$ ) pero no una menor SG; un nivel elevado en la expresión de Bcl-2 se asoció con una SG significativamente menor ( $p < 0,01$ ). El resto de variables analizadas, incluyendo el perfil inmunohistoquímico (GCB vs no-GCB), no mostraron impacto sobre la SLE o la SG.

En el **análisis multivariante**, la única variable con influencia negativa independiente sobre la SG fue el NCCN-IPI  $> 1$  (RR = 11,4; IC del 95%: 3,3-39,8;  $p < 0,001$ ). Respecto a la SLE, la única variable con valor pronóstico independiente fue el IPI modificado de Miller; aquellos pacientes con valores  $> 1$  presentaron un RR 6 veces mayor de recaída que el resto (tabla 21).

**Tabla 21.** Análisis multivariante de los factores pronósticos que influyen en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los LDCGB en estadio localizado de C y C.

Variables	RC			SLE			SG		
	RR	95% IC	P	RR	95% IC	P	RR	95% IC	P
<b>Ann Arbor &gt; I</b>	7,1	1,3 - 36,9	0,021	-	-	> 0,1	-	-	> 0,1
<b>Bulky</b>	18,9	1,9 - 40,8	0,013	-	-	> 0,1			> 0,1
<b>IPI Miller &gt;1</b>	4,1	1,3 - 13,4	0,017	5,7	2,9-11,4	<0,001			> 0,1
<b>NCCN-IPI &gt;1</b>	-	-	>0,1	-	-	> 0,1	11,4	3,3-39,8	0,001

**Abreviaturas:** SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global; RC, remisión completa; IPI, índice pronóstico internacional; NCCN-IPI: National Comprehensive Cancer Network IPI; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza

#### **4.2.2 Pacientes con estadios localizados de LF en C y C**

##### **4.2.2.1 Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas y el tratamiento recibido por los pacientes con estadios localizados de LF en función de su localización nodal o extranodal en C y C**

Los LF suponen 46 pacientes de todos los casos con LNH de C y C en estadio localizado estudiados en este trabajo.

Las características clínico-biológicas de los pacientes con LF que muestran afectación nodal y extranodal en la región cervicofacial y presentan un estadio localizado aparecen en la siguiente tabla (Tabla 22).

El grupo de pacientes con LF de localización extranodal incluía un mayor número de enfermos con niveles elevados de LDH que el nodal (33,3% vs. 9,7 %;  $p = 0,047$ ).

El resto de características clínico-biológicas como: edad, sexo, nivel de  $\beta_2$  microglobulina, Hb, síntomas B, enfermedad bulky, ECOG, estadio de Ann Arbor, FLIPI y FLIPI2 fue similar en los dos grupos, (Tabla 22).

En cuanto al tratamiento, no hubo diferencias entre los pacientes con afectación nodal y extranodal con LF localizado en C y C, (Tabla 22).

**Tabla 22.** Características de los LF en estadios localizados (I-II) en función de su localización nodal o extranodal en C y C.

Características	<i>Nodal</i>		<i>Extranodal</i>		<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<b>Número de pacientes</b>	31	100	15	100	> 0,1
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	51 (28 - 82)		54 (38 - 86)		> 0,1
<b>Edad</b>					> 0,1
< 60 años	23	74,2	9	60	
≥ 60 años	8	25,8	6	40	
<b>Sexo</b>					> 0,1
Masculino	10	32,3	6	40	
Femenino	21	67,7	9	60	
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>	5	16,1	4	26,7	> 0,1
<b>LDH elevada</b>	3	9,7	5	33,3	<b>0,047</b>
<b>Descenso de Hb</b>	3	9,7	1	6,7	> 0,1
<b>Síntomas B</b>	3	9,7	0	0	> 0,1
<b>Masa Bulky</b>	1	3,2	1	6,7	> 0,1
<b>ECOG</b>					> 0,1
0	27	87,1	12	80	
1	4	12,9	3	20	
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>					
I	16	51,6	10	66,7	> 0,1
II	15	48,4	5	33,3	
<b>FLIPI al diagnóstico</b>					0,056
0-1	29	93,5	11	73,3	
2	2	6,5	4	26,7	
<b>FLIPI2 al diagnóstico</b>					> 0,1

0-1	17	54,8	5	33,3
2-3	14	45,2	10	66,7
<b>Tratamiento recibido</b>				<b>&gt; 0,1</b>
R-CHOP	16	51,6	5	33,3
Radioterapia	9	29	5	33,3
Cirugía	3	9,7	5	33,3
Abstención terapéutica	3	9,7	0	0

**Abreviaturas:** LF, linfoma folicular; n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; Hb, hemoglobina; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FLIPI, Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular; R-CHOP, rituximab- ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona

#### **4.2.2.2 Respuesta al tratamiento: Factores pronósticos que influyen en la tasa de respuesta al tratamiento de pacientes con LF de C y C en estadios localizados**

La tasa de RC tras la 1ª línea de tratamiento fue del 100% en toda la serie. No hubo diferencias significativas en cuanto al esquema terapéutico elegido para tratar a los pacientes, lo que indica, que este tipo de LNH presenta una excelente respuesta a los distintos tratamientos. No se identificó ningún factor clínico ni biológico con influencia significativa sobre la respuesta al tratamiento.

#### **4.2.2.3 Análisis de supervivencia: Factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes con LF de C y C en estadios localizados**

Tras una mediana de seguimiento de 83 meses, la SLE y la SG estimada a los 5 años de los pacientes con LF fue del 65,3% y el 96,8% respectivamente. No hubo diferencias significativas, en cuanto a supervivencia se refiere, entre las linfomas con afectación nodal y extranodal.

En el **análisis univariante** observamos que la presencia de masa bulky, valores elevados de LDH y un valor mayor de 1 para los índices pronósticos FLIPI y FLIPI2 fueron factores pronósticos negativos sobre la SLE y la SG (Tabla 23). La edad de los pacientes al diagnóstico mayor o igual a 60 años se relacionó con una menor SG ( $p = 0,048$ ). Así mismo, los niveles de  $\beta_2$  microglobulina por encima de lo normal se asociaron con una menor SLE ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 23.** Análisis univariante de los factores pronósticos clínico-biológicos que influyen sobre la SLE y la SG en pacientes con LF en estadios localizados (I-II) de C y C.

Variables	SLE		SG	
	Probabilidad a los 5 años	<i>P</i>	Probabilidad a los 5 años	<i>P</i>
<b>Edad</b>				
< 60 años	63,7%	>0,1	95,7%	0,048
≥ 60 años	68,1%		87,5%	
<b><math>\beta_2</math> microglobulina</b>				
Normal	75,2%	< 0,001	%	>0,1
Elevada	33,3%		%	
<b>LDH</b>				
Normal	73%	0,001	100%	0,038
Elevada	37,5%		85,7%	
<b>Masa Bulky</b>				
Si	50%	< 0,001	0%	< 0,001
No	85%		96,7%	
<b>FLIPI</b>				
1	70,9%	0,005	96,4%	0,001
2	33,3%		66,7%	

<b>FLIPI2</b>				
1	83,5%	< 0,001	100%	0,026
2	49,8%		93,8%	

**Abreviaturas:** SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global; LDH, lactato deshidrogenasa; FLIPI, Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular

El **análisis multivariante** mostró que el único factor pronóstico independiente para la SG fue el FLIPI. Aquellos pacientes con un FLIPI mayor de 1 presentan un riesgo 6 veces mayor de fallecer que los pacientes con FLIPI menor o igual a 1.

En el caso de la SLE las variables que se mantuvieron como factores pronósticos independientes fueron el FLIPI2 y la presencia de masa bulky. Los pacientes con un FLIPI2 mayor de 1 presentan un riesgo de recaída tras la primera línea de tratamiento 4 veces mayor que aquellos con valores menores. Lo mismo ocurre en los sujetos con masa bulky, los cuales, multiplican el riesgo de recaída por 8 (Tabla 24).

**Tabla 24.** Análisis multivariante de los factores pronósticos clínico-biológicos que influyen sobre la SLE y la SG en pacientes con LF en estadios localizados (I-II) de C y C.

Variables	SLE			SG		
	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P
<b>FLIPI &gt;1</b>		-	> 0,1	6,2	1,5 - 25,2	0,012
<b>FLIPI2 &gt;1</b>	3,7	1,8 - 9,1	0,004			> 0,1
<b>Masa Bulky</b>	7,9	1,5 - 41,2	0,015			> 0,1

**Abreviaturas:** SLE, supervivencia libre de evento; SG, supervivencia global; FLIPI, índice pronóstico internacional para el Linfoma Folicular; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza.

### 4.2.3 Pacientes con estadios localizados de LNH MALT en C y C

#### 4.2.3.1 Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido, la respuesta y la supervivencia de los pacientes con estadios localizados de LNH MALT en C y C

Los LNH MALT constituyen en nuestra serie un total de 14 casos de todos los pacientes con LNH en estadio localizado de C y C analizados. Las características clínico-biológicas de los enfermos aparecen en la tabla 25. La forma de presentación de todos LNH de tipo MALT fue con una afectación de localización extranodal.

La tasa de RC tras la primera línea de tratamiento fue del 100%. Con una mediana de seguimiento de 56,21 meses, tras este tiempo, la SLE y la SG estimada a los 5 años fue del 78,6% y del 85,7% respectivamente.

**Tabla 25.** Características de los LNH MALT en estadios localizados (I-II) de C y C.

Características	Pacientes	
	n	%
<b>Número de pacientes</b>	14	100
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	63 (41 - 80)	
<b>Edad</b>		
< 60 años	6	42,9
≥ 60 años	8	57,1
<b>Sexo</b>		
Masculino	7	50
Femenino	7	50
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>	2	14,3

<b>LDH elevada</b>	1	7,1
<b>Síntomas B</b>	0	0
<b>Masa Bulky</b>	0	0
<b>ECOG</b>		
0	7	50
1	7	50
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>		
I	11	78,6
II	3	21,4
<b>IPI al diagnóstico</b>		
0	5	35,7
1	9	64,3
<b>Tratamiento recibido</b>		
R-CHOP	4	28,6
R + Clorambucil	3	21,4
Cirugía	5	35,7
Radioterapia	2	14,3

**Abreviaturas:** n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; IPI, Índice Pronóstico Internacional; R-CHOP, rituximab- ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona

#### 4.2.4 *Pacientes con estadios localizados de LCM en C y C*

#### 4.2.4.1 Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido, la respuesta y la supervivencia de los pacientes con estadios localizados de LCM en C y C

Los LCM representan 10 pacientes de todos los sujetos con LNH de C y C en estadio localizado (I-II) analizados en esta serie. Tres de estos pacientes presentaron una localización extranodal del linfoma y los 7 restantes una afectación nodal. Las características clínicas se reflejan en la tabla 26.

El tratamiento de primera línea recibido por estos pacientes incluyó QT en todos los individuos y 5 de ellos recibieron además RT (Tabla 26). El 90% de los sujetos con LCM alcanzaron RC tras la primera línea de tratamiento. La mediana de tiempo de seguimiento de estos casos fue de 72,4 meses. La supervivencia estimada a los 5 años para este grupo de pacientes fue del 13,3% para la SLE y del 75% para la SG.

**Tabla 26.** Características de los LCM en estadios localizados (I-II) de C y C.

Características	<i>Pacientes</i>	
	n	%
<b>Número de pacientes</b>	10	100
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	60,5 (41 - 70)	
<b>Edad</b>		
< 60 años	5	50
≥ 60 años	5	50
<b>Sexo</b>		
Masculino	9	90

Femenino	1	10
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>	0	0
<b>LDH elevada</b>	3	30
<b>Síntomas B</b>	0	0
<b>Masa Bulky</b>	1	10
<b>ECOG</b>		
0	7	70
1	3	30
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>		
I	2	20
II	8	80
<b>IPI al diagnóstico</b>		
0-1	8	80
2-3	2	20
<b>Tratamiento recibido</b>		
R-CHOP	2	20
HyperCVAD	8	80
Radioterapia	5	50

**Abreviaturas:** n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; IPI, Índice Pronóstico Internacional; R-CHOP, rituximab- ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; HyperCVAD, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dexametasona, metotrexate, citarabina

#### **4.2.5 Pacientes con estadios localizados de LNH T en C y C**

#### **4.2.5.1 Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido, la respuesta y la supervivencia de los pacientes con estadios localizados de LNH T en C y C**

Los pacientes afectados por un LNH T en estadio localizado de la región de C y C son 20.

Los subtipos histológicos de linfomas T presentados por estos pacientes se describen de forma individualizada a continuación.

##### **4.2.5.1.1 LNH T PERIFÉRICO**

Los LTP ocupan en nuestra serie un total de 7 casos de todos los pacientes con LNH T de este grupo. Tres de estos LNH se manifestaron con una afectación por parte del linfoma en un área nodal y el resto, 4 pacientes, con una localización extranodal.

Las características clínicas y biológicas de los sujetos, así como los tratamientos recibidos por los mismos se detallan en la tabla 27.

Seis de estos pacientes recibieron QT como primera línea de tratamiento y tan solo 1 fue tratado exclusivamente con RT. La tasa de RC que se alcanzó tras la primera línea de tratamiento fue del 100%. Con una mediana de seguimiento de 84,6 meses, la SLE y la SG, estimadas a los 5 años, para estos pacientes fueron del 42,9% y del 42,9% respectivamente.

**Tabla 27.** Características de los LTP en estadios localizados (I-II) de C y C.

Características	Pacientes	
	n	%
<b>Número de pacientes</b>	7	100
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	57 (17 - 78)	
<b>Edad</b>		
< 60 años	4	57,1
≥ 60 años	3	42,9
<b>Sexo</b>		
Masculino	6	85,7
Femenino	1	14,3
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>	1	14,3
<b>LDH elevada</b>	2	28,6
<b>Síntomas B</b>	0	0
<b>Masa Bulky</b>	1	20
<b>ECOG</b>		
0-1	7	100
2-3	0	0
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>		
I	5	71,4
II	2	28,6
<b>IPI al diagnóstico</b>		
0-1	6	85,7
2-3	1	14,3
<b>Tratamiento recibido</b>		
CHOP	2	28,6
MegaCHOP	4	57,1

**Abreviaturas:** n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, Índice Pronóstico Internacional; CHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; MegaCHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona, mesnum+G-CSF

#### 4.2.5.1.2 LNH T/NK nasal

Los LNH T/NK nasal constituyen en nuestra serie 5 casos de todos los pacientes con LNH T de este estudio. Todos los pacientes presentaron una localización extranodal del linfoma.

El tratamiento recibido consistió en QT en 4 pacientes y RT en uno de ellos (Tabla 28). Tras la primera línea de tratamiento, la tasa de RC obtenida fue del 40%.

La mediana de seguimiento de estos sujetos fue de 5,8 meses. La mediana de meses calculada para la SLE fue de 5,8 meses con un IC del 95% comprendido entre 2,6–9 meses. En el caso de la SG la mediana de SG obtenida fue de 5,9 meses con un IC del 95% comprendido entre 2,6–9,1 meses. El mayor tiempo de supervivencia alcanzado por un paciente con LNH T/NK nasal en nuestra serie fue de 22 meses.

**Tabla 28.** Características de los LNH T/NK nasal en estadios localizados (I-II) de C y C.

Características	Pacientes	
	n	%
Número de pacientes	5	100
Mediana de edad, (rango)	78 (30 – 81)	
Edad		

< 60 años	1	20
≥ 60 años	4	80
<b>Sexo</b>		
Masculino	2	40
Femenino	3	60
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>		
	0	0
<b>LDH elevada</b>		
	2	40
<b>Síntomas B</b>		
	2	40
<b>Masa Bulky</b>		
	0	0
<b>ECOG</b>		
0-1	2	40
2-3	3	60
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>		
I	5	100
II	0	0
<b>IPI al diagnóstico</b>		
0-1	1	20
2-3	4	80
<b>Tratamiento recibido</b>		
CHOP	1	20
MegaCHOP	3	60
Radioterapia	1	20

**Abreviaturas:** n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; IPI, Índice Pronóstico Internacional; CHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; MegaCHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona, mesnum+G-CSF

#### 4.2.5.1.3 LNH T anaplásico

Los LNH T anaplásico de célula grande abarcan en nuestra serie 5 casos. La localización primaria del linfoma fue en una región nodal en 3 de los sujetos y en un área extranodal en los 2 restantes. Las características de los pacientes aparecen en la tabla 29.

El tratamiento recibido por los pacientes consistió en RT en uno de ellos y QT en el resto (Tabla 29).

La tasa de RC alcanzada después de la primera línea de tratamiento fue del 100%.

Tras una mediana de seguimiento de 91,9 meses, la supervivencia estimada a los 5 años fue del 60% para la SLE y del 80% para la SG.

**Tabla 29.** Características de los LNH T anaplásico en estadios localizados (I-II) de C y C.

Características	Pacientes	
	n	%
<b>Número de pacientes</b>	5	100
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	34 (22 - 59)	
<b>Edad</b>		
< 60 años	5	100
≥ 60 años	0	0
<b>Sexo</b>		
Masculino	3	60
Femenino	2	40
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>	0	0

<b>LDH elevada</b>	0	0
<b>Síntomas B</b>	0	0
<b>Masa Bulky</b>	1	20
<b>ECOG</b>		
0-1	5	100
2-3	0	0
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>		
I	2	40
II	3	60
<b>IPI al diagnóstico</b>		
0-1	2	66,7
2-3	1	33,3
<b>Tratamiento recibido</b>		
CHOP	1	20
MegaCHOP	3	60
Radioterapia	1	20

**Abreviaturas:** n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, Índice Pronóstico Internacional; CHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; MegaCHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona, mesnum+G-CSF.

#### 4.2.5.1.4 LNH T angioinmunoblástico

Los LNH T angioinmunoblástico representa en nuestra serie un total de 3 sujetos. Dos de estos pacientes tuvieron una manifestación nodal del linfoma y 1 se presentó como un LNH T extranodal. La tabla 30 muestra las características clínicas y biológicas en el momento de diagnóstico de los enfermos.

Dos pacientes recibieron como tratamiento QT y uno de ellos RT (Tabla 30). La tasa de respuesta completa tras la primera línea de tratamiento alcanzó el 66,7%. Con una mediana de seguimiento de 98,9 meses, la SLE y la SG estimadas a los 5 años fue del 33,3% y del 66,7% respectivamente.

**Tabla 30.** Características de los LNH T angioinmunoblástico en estadios localizados (I-II) de C y C.

Características	Pacientes	
	n	%
<b>Número de pacientes</b>	3	100
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	66 (55 - 75)	
<b>Edad</b>		
< 60 años	1	33,3
≥ 60 años	2	66,7
<b>Sexo</b>		
Masculino	2	66,7
Femenino	1	33,3
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>	0	0
<b>LDH elevada</b>	0	0
<b>Síntomas B</b>	0	0
<b>Masa Bulky</b>	0	0
<b>ECOG</b>		
0-1	1	33,3
2-3	2	66,7
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>		
I	1	33,3
II	2	66,7
<b>IPI al diagnóstico</b>		
0-1	2	66,7
2-3	1	33,3

### **Tratamiento recibido**

MegaCHOP	2	66,7
Radioterapia	1	33,3

---

Abreviaturas: n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, Índice Pronóstico Internacional; MegaCHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona, mesnum+G-CSF

#### **4.2.6 Pacientes con estadios localizados de LNH Burkitt en C y C**

##### **4.2.6.1 Análisis descriptivo de las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido, la respuesta y la supervivencia de los pacientes con estadios localizados de LNH Burkitt en C y C**

Los LNH burkitt constituyen en nuestra serie 3 casos. Dos pacientes con este subtipo de LNH tuvieron una afectación en áreas extranodales y uno de ellos en una localización ganglionar. Las características clínico-biológicas y los tratamientos recibidos por los pacientes se exponen en la tabla 31.

El 66,7% de los pacientes alcanzan RC tras la primera línea de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 68,7 meses, la SLE estimada a los 5 años fue del 66,7% y la SG estimada a los 5 años fue del 66,7%.

**Tabla 31.** Características de los LNH Burkitt en estadios localizados (I-II) de C y C.

Características	Pacientes	
	n	%
<b>Número de pacientes</b>	3	100
<b>Mediana de edad, (rango)</b>	34 (24 - 92)	
<b>Edad</b>		
< 60 años	2	66,7
≥ 60 años	1	33,3
<b>Sexo</b>		
Masculino	1	33,3
Femenino	2	66,7
<b>β<sub>2</sub> microglobulina elevada</b>	0	0
<b>LDH elevada</b>	0	0
<b>Síntomas B</b>	1	33,3
<b>Masa Bulky</b>	0	0
<b>ECOG</b>		
0-1	2	66,7
2-3	1	33,3
<b>Estadio de Ann-Arbor</b>		
I	0	0
II	3	100
<b>IPI al diagnóstico</b>		
0-1	2	66,7
2-3	1	33,3

<b>Tratamiento recibido</b>	1	33,3
R-COP	1	33,4
R + HIC-COM	1	33,3
CODOX-M		

---

Abreviaturas: n, número; LDH, lactato deshidrogenasa; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, Índice Pronóstico Internacional; R-COP, rituximab- ciclofosfamida, vincristina, prednisona; HIP-COM, Citoxano (ciclofosfamida; Bristol-Myers Co, Evansville, IN), altas dosis de metotrexate (MTX), altas dosis de citarabina (Ara-C), y vincristina; CODOX-M, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, altas dosis de metotrexate.

### **4.3. Estudio de la vía de abordaje y la rentabilidad de las muestras obtenidas mediante biopsia de los LNH de C y C en estadios localizados**

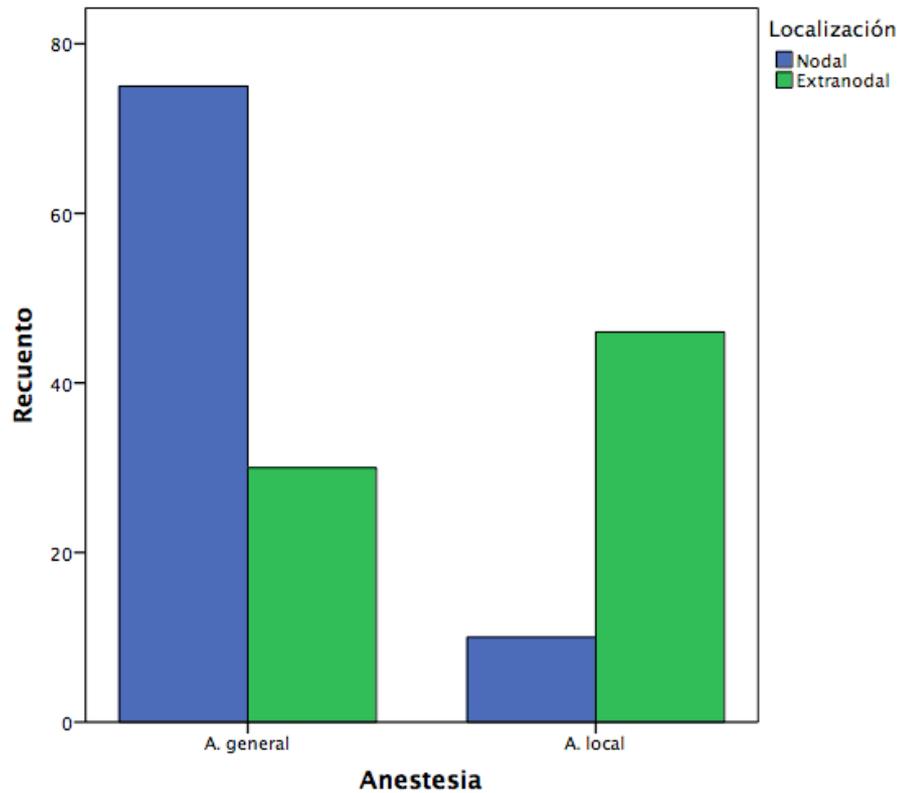
#### **4.3.1 Vía de abordaje: Anestesia locorregional o general**

Del grupo de 165 pacientes con LNH en estadios localizados de C y C que estudiamos en esta tesis, pudimos obtener información sobre la vía de abordaje y los estudios realizados con las muestras tomadas en 161 (97,6%) de ellos.

La obtención de la biopsia mediante anestesia general se realizó en 105 casos (65,2%), de ellos 30 (28,6%) presentaban una localización extranodal del linfoma y 75 (71,4%) una afectación ganglionar (Figura 13).

En el resto de sujetos, 56 (34,8%), el procedimiento para la obtención de la biopsia pudo llevarse a cabo con anestesia local/tópica. De este modo, 46 (82,1%) pacientes con linfomas extraganglionares y 10 (17,9%) con linfomas nodales no precisaron anestesia general (Figura 10).

**Figura 10.** Biopsias obtenidas en los LNH de C y C con estadios localizados, en función de su localización anatómica y de la anestesia empleada.

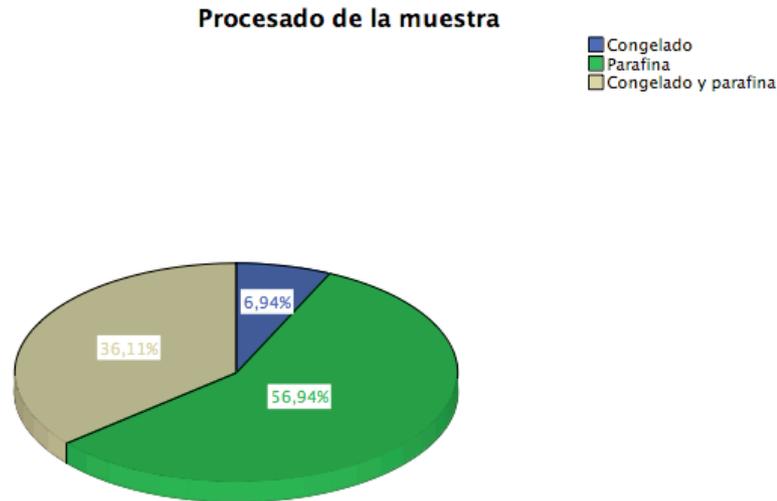


#### 4.3.2 Rentabilidad de la muestra obtenida mediante biopsia

El tamaño medio de las muestras obtenidas fue de  $1,82 \pm 1,12$  centímetros, la muestra de mayor tamaño fue de 5,20 cm y la de menor de 0,60 cm.

Para conservar el tejido obtenido en la biopsia se optó por técnicas de procesado en parafina y/o congelado dependiendo de la cantidad de muestra disponible (Figura 11).

**Figura 11.** Procesado de las muestras obtenidas mediante biopsia.



Se realizaron estudios morfológicos para determinar las características del tumor, así como estudios inmunohistoquímicos en todas las muestras, tanto en las obtenidas mediante biopsia excisional como en las de biopsia incisional.

Los estudios de citometría de flujo, biología molecular, citogenética y FISH solo se hicieron en aquellos casos en los que el tamaño de la muestra era suficiente y lo permitía. Se llevaron a cabo estudios de biología molecular en 71 de los casos (50 muestras obtenidas mediante biopsia excisional y 21 mediante biopsia incisional), citometría de flujo y FISH en 45 muestras (35 muestras obtenidas mediante biopsia excisional y 10 mediante biopsia incisional) y técnicas de citogenética en 33 pacientes (25 muestras obtenidas mediante biopsia excisional y 8 mediante biopsia incisional). Como podemos ver en la tabla 32, la rentabilidad de las muestras obtenidas mediante biopsia excisional es superior a la de las obtenidas por biopsia incisional, ya que permitieron realizar estudios complementarios a la histología en un porcentaje significativamente mayor de casos.

**Tabla 32.** Rentabilidad de las muestras en función de la biopsia.

Estudios realizados	Biopsia excisional		Biopsia incisional		p
	n	%	n	%	
<b>Biología molecular</b>	50	58,8	21	27,6	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Citometría de flujo</b>	35	41,2	10	13,2	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Citogenética</b>	25	29,4	8	10,5	<b>0,003</b>
<b>FISH</b>	35	41,2	10	13,2	<b>&lt; 0,001</b>

Abreviaturas: n, número; FISH, hibridación fluorescente in situ.

## 5. Discusión

En esta tesis doctoral, nos planteamos como objetivo el análisis de las características clínicas y biológicas y los factores pronósticos así como las vías de abordaje quirúrgicas para su diagnóstico de los LNH con estadio localizado (I y II) que afectan a la región cervicofacial.

A pesar de que la localización anatómica del linfoma ha sido propuesta como criterio para separar grupos de LNH, las distintas clasificaciones de linfomas planteadas a lo largo de los años se han basado en las características clínicas y patológicas sin considerar el lugar primario del linfoma .(Campo y cols. 2011).

Los datos que existen en la literatura acerca de las características clínico-biológicas y de los factores pronósticos de los LNH que afectan a la región cervicofacial son escasos y contradictorios. Además, existen distintas publicaciones en las que se describe que las características clínico-patológicas y biológicas de los linfomas ganglionares y extraganglionares son distintas (Raghoebier y cols. 1991; Zucca y cols. 1999; Krol y cols. 2001; Krol y cols. 2003; Lopez-Guillermo y cols. 2005; Jehan y cols. 2008; Qi y cols. 2009; de Leval y cols. 2012; Castillo y cols. 2013) Todo esto nos llevó a seleccionar para nuestro estudio aquellos linfomas con una localización anatómica única y un estadio localizado de la enfermedad.

### 5.1 Pacientes con LNH que afectan a la región de C y C

De un total de 915 pacientes con LNH observamos que la región de C y C se encuentra afectada en el 56,7% (519 pacientes) de los casos, lo que pone de manifiesto la alta incidencia con la que esta localización anatómica se ve implicada en esta entidad patológica. Estos datos son coincidentes con publicaciones previas que indican que la región de la C y el C es el lugar más frecuentemente afectado por

los linfomas nodales y la segunda en frecuencia por los extranodales (Straus y cols. 1983; d'Amore y cols. 1991; Gospodarowicz y cols. 1995; Gospodarowicz y cols 2010)

En nuestros resultados, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 68,5 años (rango 15–88 años), más elevada que lo que hay descrito en la literatura pues los LNH afectan principalmente a adultos mayores, con una mediana de edad de 55 a 65 años (Rosenberg y cols. 1961; Straus y cols. 1983; d'Amore y cols. 1991; Ezzat y cols. 2001; Perez y Brady's, 2013). En cuanto al sexo, al igual que en otras publicaciones sobre LNH, observamos una proporción ligeramente mayor de linfomas con afectación de C y C en varones que en mujeres (ratio varón/mujer 1,3/1) (Said J, 2009; Perez y Brady's, 2013).

Los síntomas y signos iniciales de los LNH suelen estar relacionados con la región anatómica afectada. Las adenopatías son, a menudo, el primer síntoma de manifestación de la enfermedad (d'Amore y cols., 1991; Gospodarowicz y cols., 1995; Young G, 1995).

Los sujetos con afectación primaria exclusivamente nodal en nuestra serie suponen el 37,6% (195 pacientes) del total de 519 casos con LNH que afectan a C y C. A pesar de que los pacientes con LGP parecen tener inicialmente la enfermedad localizada, tras realizar el estudio diagnóstico completo, se comprueba que alrededor de dos tercios muestran estadios avanzados del linfoma (Chabner y cols. 1980; Perez y Brady's, 2013). En nuestro trabajo, tras realizar el estudio de extensión en los 195 pacientes con LGP, comprobamos que el 56,4% de ellos (110 casos) se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad (estadios III y IV), quedando 85 pacientes (43,6%) con LGP en estadios localizados.

En cuanto a la afectación extranodal, está presente aproximadamente en un tercio de todos los LNH (d'Amore y cols. 1991; Gospodarowicz y cols. 1995; Newton y cols. 1997), siendo la C y el C la segunda región extranodal más frecuente (Gospodarowicz y cols. 1995; Young, 1995; Ezzat y cols. 2001; Gospodarowicz y cols. 2010). En nuestra serie la afectación extranodal está presente en el 32,7% (170 pacientes) de todos los linfomas con implicación en C y C (519 casos). Tras realizar los estudios de extensión, comprobamos que los pacientes con LEP

constituyen el 72,4% (123 casos) de los 170 casos con LNH que afectan a regiones extranodales, similar también a lo reportado previamente (Zucca y cols. 2008). Dentro de la afectación extraganglionar, el anillo de Waldeyer es la región anatómica más frecuente, representando el 48,8% (60 pacientes) del total de LEP en nuestro trabajo, y dentro de él, la amígdala palatina es la estructura que con mayor asiduidad se ve implicada, datos que coinciden con los de otras series publicadas (Martín-Pinto y cols., 1990; Nathu y cols., 1999; Zucca y cols. 1999; Batuecas y cols. 2005; de Leval y cols. 2012). La siguiente región extraganglionar en frecuencia es la vía respiratoria superior (21,9%), seguida de las glándulas salivares (16,4%) tal y como han publicado otros estudios (Ezzat y cols. 2001; Decherd ME, 2002; Batuecas y cols., 2005).

En lo que hace referencia al tipo histológico de los linfomas que afectan la región cervicofacial, el LDCGB es el subtipo más frecuente representado el 47%, dato ligeramente superior al descrito en otras series en los que se describe una frecuencia entre el 30% y el 40% (Armitage y Weisenburger, 1998; Vega y cols. 2005; de Leval y cols., 2009). Le siguen en frecuencia el LF (25,8%) y LNH MALT (10,8%)...

## **5.2 Identificación de marcadores clínicos y biológicos que influyen en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con LNH nodal y extranodal en estadios localizados (I-II) que afectan a C Y C**

### **5.2.1 Pacientes con estadios localizados de LDCGB en C y C**

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con LDCGB presentan afectación nodal al diagnóstico y el tercio restante se manifiesta sobre áreas extranodales (D'Amore y cols. 1991). Dentro de las áreas nodales, la C y el C representa el lugar anatómico más frecuente de aparición de los LDCGB ganglionares (representando alrededor del 70% de los casos) y el segundo para los linfomas extraganglionares. Existen pocas publicaciones sobre las características

clínicas de los LDCGB localizados en la C y C. Recientemente, el grupo IELSG ha publicado una serie compuesta por 488 pacientes afectados por LDCGB extranodales en C y C en estadios I y II pertenecientes a distintas instituciones (Mian y cols. 2013). Este estudio clasifica a los pacientes de acuerdo a la localización anatómica de los LDCGB extraganglionares en la C y C, posteriormente, compara las diferencias clínicas y el pronóstico en función del área extraganglionar afecta y por último, analiza las diferencias con los LDCGB nodales de C y C. Los resultados muestran una peor supervivencia en los linfomas extraganglionares comparados con los LDCGB nodales, y concluye que la adición de RT al tratamiento de estos linfomas no mejora la supervivencia (Mian y cols. 2013). Sin embargo, los pacientes analizados en este estudio no recibieron R durante el tratamiento y tampoco se incluyeron en el mismo análisis inmunohistoquímicos.

En nuestra serie analizamos las características clínico-patológicas y biológicas, así como la respuesta al tratamiento y la supervivencia en una serie de 72 pacientes con LDCGB de C y C que han sido tratados en el servicio de Hematología del HUS. Se llevaron a cabo análisis inmunohistoquímicos en las muestras de todos los pacientes con LDCGB en estadio localizado de C y C, estas muestras fueron revisadas por dos patólogos diferentes, estableciendo el subtipo CGB o no CGB en función del algoritmo de Hans. El uso de los algoritmos inmunohistoquímicos para replicar los resultados de los PEG y/o estratificar a los pacientes en función de la supervivencia es controvertido. Aunque algunos estudios dicen que los algoritmos inmunohistoquímicos no son capaces de predecir con exactitud los PEG (Ott y cols. 2010; Gutiérrez-García y cols. 2011), otras publicaciones afirman que el algoritmo de Hans, y también los algoritmos de Choi y Tally, presentan una elevada concordancia con los resultados de microarray, siendo capaces de predecir la supervivencia con independencia del IPI (Meyer y cols. 2011).

A pesar de las limitaciones que presenta un estudio retrospectivo, la homogeneidad de nuestra serie con respecto al estadio de Ann Arbor, la histología, la revisión y clasificación de las muestras en base a la célula de origen, hace que la información obtenida sea fiable y segura. Además, todos los pacientes han sido tratados con regímenes que contienen R y la mediana de seguimiento es muy larga

(62 meses).

En términos de respuesta al tratamiento, los pacientes con LDCGB de C y C con enfermedad extranodal primaria mostraron significativamente mejores resultados que los pacientes con enfermedad nodal ( $P = 0.046$ ). Estos hallazgos sugieren que la localización anatómica puede ser un importante determinante de la heterogenicidad de los LDCGB. Este comportamiento se asemeja al de los LDCGB gástricos e intestinales, que tienen también una mejor respuesta que los nodales (Lopez-Guillermo y cols. 2005; de Leval y cols. 2012; Castillo y cols. 2014).

Al igual que otras publicaciones, (Lopez-Guillermo y cols. 2005; de Leval y cols. 2012), nuestro estudio revela una mayor frecuencia de fenotipos CGB entre los pacientes con LDCGB extraganglionares primarios en comparación con los casos de LDCGB ganglionares primarios de C y C.

A pesar de ello, en nuestra serie la célula de origen determinada mediante inmunofenotipo no tuvo impacto en sobre la SLP y SG. En la serie publicada por de Leval y cols. en pacientes con linfoma de C y C (de Leval y cols. 2012), los casos con el subtipo no CGB se asociaron con peores resultados, tal y como se demostró en otras series de LDCGB con estadio avanzado (Rosenwald y cols. 2002). La similitud en los resultados entre los fenotipos CGB y no CGB en nuestra serie podría deberse a que todos los pacientes han recibido como tratamiento quimioterapia e inmunoterapia, el uso de R podría eliminar la influencia pronóstica de la célula de origen determinada por algoritmos inmunohistoquímicos, tal y como otros estudios sugieren (Colomo y cols. 2003).

En la era pre-rituximab, los pacientes con LDCGB y fenotipo no CGB tenían significativamente peores tasas de supervivencia que aquellos pacientes con LDCGB con fenotipo CGB (Rosenwald y cols. 2002; Hans y cols. 2004). La combinación de R y QT tipo CHOP ha mejorado significativamente las tasas de respuesta y supervivencia, especialmente en aquellos pacientes con subtipo no-CGB (Jazirehi y cols. 2006; Iqbal y cols. 2006; Nyman y cols. 2007; Seki y cols. 2009). El valor predictivo de la clasificación de la célula de origen basada en los PEG y en los algoritmos inmunohistoquímicos es controvertido. Pese a que esta clasificación puede ser realizada por diferentes algoritmos inmunohistoquímicos,

su fiabilidad es objeto de controversia ([Rosenwald y cols. 2002](#); [Ott y cols. 2010](#); [Gutiérrez-García y cols. 2011](#)).

Al evaluar el impacto pronóstico de los biomarcadores inmunohistoquímicos en los LDCGB de C y C, encontramos que la sobreexpresión de la proteína Bcl-2 se correlaciona con aquellos linfomas que presentan un inmunofenotipo no-CGB y enfermedad primaria nodal. Estos hallazgos han sido descritos previamente en pacientes con linfoma de estadio avanzado ([Iqbal y cols. 2004](#); [Rimsza y cols. 2008](#)), pero no en linfomas localizados en C y C. Los pacientes con LDCGB de C y C que presentan sobreexpresión de Bcl-2 demostrada mediante inmunohistoquímica, parecen tener peores resultados de SG al realizar el análisis univariante ( $P = 0.006$ ) pero no en el análisis multivariante. La sobreexpresión de Bcl-2 ha sido ampliamente estudiada como biomarcador pronóstico en LDCGB, y los estudios demuestran que la sobreexpresión de esta proteína identifica un subgrupo de pacientes con LDCGB que presentan peores resultados ([Tang y cols. 1994](#); [Kramer y cols. 1996](#); [Hill y cols. 1996](#); [Iqbal y cols. 2004](#); [Iqbal y cols. 2006](#); [Seki y cols. 2009](#); [Song y cols. 2009](#); [Nyman y cols. 2009](#)).

Nuestro estudio también indica que la alta expresión de Ki-67 puede tener relevancia en cuanto al pronóstico de la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Los pacientes con altos niveles de expresión de Ki-67 parecen tener menor SG, SLP y menores tasas de RC, como se demuestra en el análisis univariante. También encontramos que los altos niveles de expresión de ki-67 se asocian con el inmunofenotipo no-CGB.

El valor pronóstico de Ki-67 en LDCGB es controvertido; algunas series de LDCGB con subtipo no CGB han descrito su valor pronóstico ([Miller y cols. 1994](#); [Broyde y cols. 2009](#)), por el contrario, otros estudios no han encontrado ninguna relevancia clínica ([Li y cols. 2012](#)). Esta variabilidad en los resultados puede deberse a la diferencia en los valores de umbral utilizados para medir la expresión de ki-67, y podrían reducirse si se implementaran las técnicas estandarizadas y las guías de interpretación de los resultados. Al igual que sucede con Bcl-2, el análisis multivariante indica que la expresión de Ki-67 no tiene influencia significativa en las tasas de respuesta y la supervivencia, sugiriendo que los factores clínicos son

más relevantes que los factores biológicos analizados en nuestra serie de pacientes con linfomas de C y C.

En nuestro trabajo observamos que los índices pronósticos NCCN-IPI y el IPI modificado de Miller, muestran una mayor capacidad de discriminación de los grupos de riesgo y una relación significativa con la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los LDCGB de C y C.

Aunque existen estudios que demuestran la utilidad del IPI en los pacientes tratados con inmunoterapia ([Ziepert y cols. 2010](#)), lo cierto es que con el uso del IPI, a pesar de ser capaz de clasificar a los pacientes en grupos pronósticos, observamos que más del 25% de los pacientes con bajo riesgo no sobreviven a los 5 años del diagnóstico, y otro 25% de los casos con alto riesgo siguen vivos en ese período. Esta heterogeneidad en los resultados de la supervivencia y el tratamiento ha llevado a la necesidad de hallar nuevos marcadores con mayor capacidad para identificar y ajustar el riesgo de los pacientes.

Tanto el IPI de Miller como el NCCN-IPI ([Miller y cols. 1998](#); [Zhou y cols. 2014](#)) utilizan las variables tradicionalmente usadas en el IPI, con pequeñas modificaciones a la hora de la puntuación del riesgo, reconocen 4 grupos de riesgo y son igual de fáciles de aplicar que el IPI. En el caso de los pacientes con LDCGB de C y C en estadio localizado de nuestra serie, estos dos índices se comportan mejor que el IPI, mejorando la capacidad de discriminar entre el riesgo alto y bajo de los pacientes.

En conclusión, en el grupo de LDCGB de C y C estudiados en este trabajo, encontramos diferencias significativas con respecto a la célula de origen entre los pacientes con LGP y LEP, observando que los subtipos CGB y no CGB se correlacionan con los linfomas extranodales y ganglionares respectivamente. Los LEP de C y C responden significativamente mejor al tratamiento de inducción, lo que podría implicar que la ubicación anatómica del linfoma juega un papel importante en la heterogeneidad de los LDCGB. Aunque el régimen R-CHOP mejora la supervivencia y se considera el tratamiento estándar para los LDCGB, este beneficio en la supervivencia podría verse reducido en aquellos pacientes con enfermedad ganglionar, Bcl-2 +, y altos niveles de expresión de Ki-67. Los índices

pronósticos NCCN-IPI e IPI modificado de Miller, parecen mostrar una mayor capacidad de discriminación en cuanto a los grupos de riesgo de los LDCGB de C y C que el tradicional IPI.

### ***5.2.2 Pacientes con estadios localizados de LF en C y C***

En esta parte del trabajo hemos realizado un análisis retrospectivo de los pacientes con LF en estadio localizado de C y C, estudiando las características clínico-biológicas que tienen influencia sobre la respuesta al tratamiento y la supervivencia. A pesar de las limitaciones que presentan los estudios retrospectivos, la homogeneidad de nuestra serie con respecto al estadio de Ann Arbor, la histología y el largo tiempo de seguimiento, aportan credibilidad a la información obtenida.

Al igual que ocurría en los LDCGB, los datos acerca de los LF de C y C en estadio localizado son escasos en la literatura. Entorno al 25% de los pacientes con LF presentan en el momento del diagnóstico un estadio localizado de la enfermedad ([Friedberg y cols. 2012](#)). Este subtipo histológico afecta mayoritariamente a regiones nodales ([Perez y Brady's 2013](#)), nuestra serie constaba de 46 pacientes con LF en estadio localizado, dos tercios de los mismos presentaban una localización ganglionar primaria y en el tercio restante la localización fue extraganglionar.

Aunque en este tipo de pacientes con LF localizado la NCCN y la ESMO han publicado directrices que recomiendan el uso de RT local como tratamiento de elección ([Dreyling M. 2009](#); [Zelenetz y cols. 2006](#); [Zelenetz y cols. 2008](#)), el tratamiento de primera línea en los LF es un tema controvertido. Así, se han utilizado diversos tratamientos entre los que se incluye RT, R más QT, R en monoterapia, R más RT, la combinación de RT y QT, todos ellos con resultados similares en la supervivencia global ([Pugh y cols. 2010](#); [Witzens-Harigy cols. 2011](#); [Friedberg y cols. 2012](#)), desafiando así el concepto de la RT como único

tratamiento de primera línea. La RT sigue siendo una opción de tratamiento importante en los LF en estadio localizado, pero cuando el linfoma afecta a la región submandibular o abdominal, donde la toxicidad relacionada con la radiación es alta, se puede optar por otras modalidades de tratamiento ([Izutsu k. 2014](#)). La opción de observar también es razonable cuando el potencial de toxicidad de la radiación es mayor que su beneficio en los LF localizados ([Advani y cols. 2004](#); [Solal-Céligny e cols. 2012](#); [Friedberg y cols. 2012](#); [Hoskin y cols. 2014](#); [NCCN. Clinical practice guidelines in oncology ,2014](#)).

En los casos estudiados en este trabajo, la tasa de RC tras la 1ª línea de tratamiento fue del 100%. No hubo diferencias significativas en cuanto al esquema terapéutico elegido para tratar a los pacientes, lo que indica, que este tipo de LNH presenta una excelente respuesta a los distintos tratamientos. No se identificó ningún factor clínico ni biológico con influencia significativa sobre la respuesta al tratamiento.

Al igual que otras publicaciones ([Friedberg y cols. 2012](#)), en nuestra serie no encontramos diferencias significativas en la supervivencia en función de la localización primaria del linfoma, nodal vs. extranodal, y de las opciones terapéuticas empleadas en los pacientes, (RT vs. R-CHOP vs. Cirugía y abstención terapéutica). Lo que cuestiona que la RT deba ser la primera línea de tratamiento en estos linfomas ([Friedberg y cols. 2012](#)).

El FLIPI es una herramienta útil y fácil de usar que permite estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, predecir el pronóstico y orientar el tratamiento ([Solal-Céligny y cols. 2004](#)) en función de 5 parámetros: edad, estadio, nivel de hemoglobina, nivel de LDH y el número de localizaciones nodales afectadas. A pesar de tener ciertas limitaciones, y cuestionarse su uso en la era del R ([Buske y cols. 2006](#)), lo cierto es que aún mantiene su valor pronóstico ([Nooka y cols. 2013](#)). En nuestro estudio sobre los LF en estadio localizado de C y C observamos que tanto en el análisis univariante como en el multivariante, el FLIPI se comporta como un factor pronóstico independiente para la SG.

El FLIPI 2 ([Federico y cols. 2009](#)) es un índice pronóstico más reciente que el FLIPI, y al igual que él estratifica a los pacientes en grupos de riesgo en función

de: edad, afectación de MO, niveles de hemoglobina, tamaño de la adenopatía y niveles de  $\beta_2$  microglobulina, clasificando a los pacientes en 3 grupos de riesgo. Este índice pronóstico tiene valor predictivo sobre los resultados del tratamiento obtenidos en pacientes tratados con inmunoterapia. Los datos obtenidos en nuestra serie de pacientes con LF en estadio localizado de C y C sugieren una relación significativa entre el FLIPI2 y la SLE y la SG en el análisis univariante, manteniéndose solo como factor pronóstico independiente para la SLE en el análisis multivariante.

Otro factor pronóstico importante para la supervivencia y, que forma parte de los parámetros utilizados por el FLIPI2, es la presencia/ausencia de masa bulky en el momento del diagnóstico del linfoma. Hemos podido observar que aquellos pacientes con masa bulky al diagnóstico presentan una peor SLE (50% vs. 85;  $p < 0,001$ ) y SG (0% vs. 96,7%;  $p < 0,001$ ) a los 5 años que el resto. Este factor pronóstico se mantiene como independiente en el análisis multivariante para la SLE, multiplicando por 8 el riesgo de recaída de los pacientes. Estudios previos han demostrado que la presencia de masa bulky se asocia con una menor SG y SLE ([Gospodarowicz y cols. 1984](#); [Wilder y cols. 2001](#); [Campbell y cols. 2010](#)) en los LF.

En resumen, los LF de C y C en estadio localizado analizados en este estudio se presentan en mayor proporción como LGP que como LEP. Tanto el FLIPI, como el FLIPI2, se mantienen como índices pronósticos útiles a la hora de estratificar a los grupos de riesgo de los LF en la era del R. Los pacientes con LF y presencia de masa bulky en el momento del diagnóstico presentan peores SG y SLE. La respuesta al tratamiento de primera línea de estos linfomas es buena independientemente de la localización anatómica y de la opción terapéutica empleada, lo que desafía el paradigma de que la RT deba ser la primera línea de tratamiento para los LF en estadios localizados.

### **5.2.3 Pacientes con estadios localizados de LNH MALT en C y C**

Debido a que la muestra de este subtipo de linfomas era pequeña en nuestra serie, solo pudimos hacer un análisis descriptivo de las características clínicas, el tratamiento recibido, la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

Los linfomas MALT representan alrededor del 7-8% de todos los linfomas B, en la serie de LNH de C y C en estadio localizado analizada en este trabajo suponen el 8,4% del total de los pacientes (Anon 1997; Swerdlow y cols. 2008). La mayoría de los casos de linfoma MALT ocurren en adultos con una mediana de edad de 61 años, existe una pequeña preponderancia en el sexo femenino (ratio masculino/femenino 1:1,2) que no hemos podido observar en nuestra serie (Anon 1997; Swerdlow y cols. 2008).

La mayor parte de los pacientes se presentan en el momento del diagnóstico con estadios localizados de la enfermedad (Thieblemont y cols. 2000; Wenzel y cols. 2003; Swerdlow y cols. 2008).

Como podemos ver son linfomas que responden bien al tratamiento, en nuestra serie todos los pacientes alcanzaron RC tras la primera línea de tratamiento (Hideomi y cols. 2008; Hosokawa y cols. 2012, Yamashita y cols. 2012).

Son tumores con un curso indolente y una lenta diseminación, y como ocurre en nuestra serie, suelen presentar buena respuesta a los tratamientos locales y seguirse de largos períodos de supervivencia libre de enfermedad (Swerdlow y cols. 2008; Hosokawa y cols. 2012; Vazquez y cols. 2015).

#### **5.2.4 Pacientes con estadios localizados de LCM en C y C**

Los LCM son un subtipo de LNH con un comportamiento agresivo. Este tipo de linfomas afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres (Zhou y cols.2008; Ambinder y cols. 2013) tal y como podemos apreciar en nuestro estudio a pesar del pequeño tamaño de la serie de pacientes analizados. Entorno al 65-75% de los casos presentan un estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico (Zhou y cols.2008; Ambinder y cols. 2013).En nuestra serie, el porcentaje fue del 60% (el 40% restante, 10 pacientes, tuvieron un estadio localizado en C y C).

La mediana de SG de estos linfomas oscila entre los 3-5 años (Chandran y cols. 2012), los factores pronósticos clínicos más utilizados son aquellos que incluye el MIPI(van de Schans y cols. 2010; Geisler y cols. 2010; Todorovic y cols. 2012), también se incluyen entre estos factores la expresión de Ki67 (MIPIb) (Hoster y cols. 2008). A pesar de que los LCM suelen presentarse como una enfermedad agresiva, existe un subgrupo de pacientes con un curso clínico indolente y una SG mayor a 10 años (Sander y cols. 2011; Ambinder y cols. 2013). Varios grupos de investigación han definido indolencia como una enfermedad estable sin la necesidad de tratamiento durante un período de tiempo variable, (Martin y cols. 2009; Fernández y cols. 2010; Nygren y cols. 2012) una definición que también identifica un subconjunto de pacientes con puntuaciones del MIPI favorables (Rosenwald y cols. 2003; Martin y cols. 2009; Eve y cols. 2009).

En el momento actual no existe ningún marcador que permita identificar aquellos LCM con curso indolente pero estudios recientes han sugerido que la localización de la enfermedad en un área no ganglionar puede estar asociada a una mayor supervivencia (Orchard y cols. 2003; Fernández y cols. 2010; Ondrejka y cols. 2011; Furtado M. Y Rule S. 2011; Ambinder y cols. 2013).

Otro factor que se ha asociado con LCM indolentes es la localización anatómica del linfoma, Ambinder y cols. (Ambinder y cols. 2013) han visto que los pacientes con LCM de localización gastrointestinal y de C y C son más propensos a presentar enfermedades localizadas en el momento del diagnóstico, ausencia de síntomas B y mayores períodos de SG. La menor extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico en estos sujetos podría deberse a una detección más

temprana del linfoma (manifestaciones clínicas localizadas en la región y pruebas más rutinarias como endoscopias). Sin embargo, los distintos resultados de los LCM en estas localizaciones podrían reflejar diferencias en la biología del tumor en función del área anatómica afectada ([Ambinder y cols. 2013](#)).

Igualmente, Ambinder y cols. comprobaron que después de realizar un análisis multivariado controlando la edad, el estadio y el tratamiento, los pacientes con LCM en C y C y en el tracto gastrointestinal presentaban una supervivencia superior, argumentando a su favor el papel como factor pronóstico y el posible uso de la localización anatómica como indicador del comportamiento indolente ([Ambinder y cols. 2013](#)).

Se necesitan más estudios prospectivos en los que se analice el papel de la localización anatómica en el pronóstico de los LCM y las posibles diferencias en la biología del tumor en función de la región anatómica afectada.

### ***5.2.5 Pacientes con estadios localizados de LNH T en C y C***

#### ***a) LNH T Periférico***

A pesar del pequeño tamaño muestral de nuestro estudio con respecto a los LNH T (n = 20 pacientes), podemos ver como al igual que en los trabajos publicados, los LNH T periféricos representa el 35% (7 casos) de todos los LNH T ([Armitage y cols. 1998](#); [Swerdlow y cols. 2008](#)).

La mayoría de estos linfomas se manifiestan como adenopatías generalizadas, con o sin enfermedad extranodal, en el momento del diagnóstico, la presencia de síntomas B también es frecuente ([Dogan y cols. 2004](#); [Vose y cols. 2008](#)). En nuestro trabajo 3 casos presentaron afectación ganglionar y 4 de ellos extraganglionar.

Los pacientes fueron tratados con quimioterapia, el 90%, y radioterapia el 10%. La tasa de RC tras la primera línea de tratamiento fue del 100%, pese a ello, nos encontramos ante un tipo de linfoma muy agresivo y, aunque se logre una RC, las recaídas son muy frecuentes.

A pesar de que los pacientes aquí estudiados no presentan datos de mal pronóstico ( $\beta_2$  microglobulina y LDH normales, ausencia de síntomas B, IPI de 0-1 y estadios de Ann Arbor I-II), la SG y la SLE a los 5 años fue baja, alrededor del 40%, en concordancia con los malos datos en cuanto a supervivencia que presentan estos linfomas altamente agresivos (Swerdlow y cols. 2008).

### ***b) LNH T/NK nasal***

Los LNH T/NK nasal suelen ser más frecuente en la población asiática. La edad de presentación más habitual es entorno a la 6ª década de la vida, siendo excepcional en la infancia (Swerdlow y cols. 2008; Au y cols. 2009). En nuestros pacientes la mediana de edad se situó entorno a los 78 años y la frecuencia de presentación de este subtipo de LNH T fue mayor en las mujeres que en los varones (3 mujeres vs. 2 hombres), estos resultados probablemente son debidos al pequeño tamaño de la muestra.

Son tumores radiosensibles, pudiéndose lograr un control local de la enfermedad aunque la norma es la recidiva (Li y cols. 2004; Chim y cols. 2004; Au y cols. 2009; Li y cols. 2009). En este trabajo solo el 40% de los pacientes alcanza RC tras la primera línea de tratamiento. A pesar de que las nuevas terapias han conseguido mejorar el panorama de este linfoma, lo cierto es que son tumores con mala respuesta al tratamiento y pobre supervivencia (Li y cols. 2009; Jo y cols. 2012; Yan y cols. 2015). En nuestro estudio ningún paciente superó los 6 meses de vida. Probablemente, estos malos resultados, son debidos a que los tratamientos administrados no fueron óptimos La recomendación actual de tratamiento es con esquemas a base de L-asparaginasa, metotrexato y radioterapia, como el esquema SMILE (Yamaguchi y cols, 2011).

### ***c) LNH T anaplásico***

Dentro del LNH T anaplásico podemos distinguir 2 grupos, los ALK + y los ALK-. En nuestra tesis casualmente todos los pacientes fueron positivos para el gen ALK por lo que nos referiremos sólo a este grupo.

Los LNH T anaplásico ALK+ son linfomas que aparecen alrededor de los 30 años, distribuidos de una manera bimodal, con picos en la infancia y adolescencia y de nuevo en la madurez. Aparecen con mayor frecuencia a varones y suelen presentarse afectando zonas extranodales ([Savage y cols. 2008](#); [Vose y cols. 2008](#)). En nuestros pacientes la mediana de edad fue de 34 años y su presencia fue mayor en el sexo masculino.

A pesar de que son linfomas agresivos, presentan mejor pronóstico que los ALK - ([Gascoyne y cols. 1999](#); [Savage y cols. 2008](#); [Swerdlow y cols. 2008](#); [Ferreri y cols 2012](#)) con una SG a los 5 años de entorno al 70%. En nuestro caso la SLP y la SG a los 5 años fue mayor al 60%.

### ***d) LNH T angioinmunoblástico***

Los LNH T angioinmunoblástico representan el 15-20% de todos los LNH T ([Swerdlow y cols. 2008](#)), lo que coincide con los casos analizados en este trabajo. La mediana de edad de presentación de estos linfomas se sitúa en los 60-65 años y está descrita una incidencia igual para varones y mujeres, aunque es cierto que en algunos casos se ha descrito una predominancia en varones ([Oshaka y cols. 1992](#); [Siegert y cols. 1995](#); [Pautier y cols. 1999](#); [Federico y cols. 2013](#)). Se trata de un linfoma agresivo con una mediana de supervivencia menor a 3 años, la mayoría de los pacientes fallecen como consecuencia de procesos infecciosos como complicación de los agresivos tratamientos quimioterápicos ([Siegert y cols. 1995](#); [Swerdlow y cols. 2008](#); ). La SG alcanzada en nuestros casos a los 5 años fue del 66%, superior a lo publicado, probablemente debido a los estadios localizados de los linfomas.

### **5.2.6 Valor las muestras obtenidas mediante PAAF y analizadas mediante citología y citometría de flujo en los LNH de C y C: Concordancia con la biopsia**

En los procesos tumorales que afectan a la región de C y C, la toma de la biopsia puede llevarse a cabo bajo anestesia local/tópica o general. La indicación de una u otra dependerá de la situación clínica del paciente, de las características de la lesión, de su localización y de las estructuras adyacentes a la misma.

En los casos con presencia de una tumoración de localización extraganglionar, realizamos directamente una biopsia incisional en aquellas lesiones que afectaban a la mucosa. Generalmente las biopsias de estas lesiones que comprometen a la mucosa de las fosas nasales, rinofaringe, orofaringe y cavidad oral, las pudimos obtener bajo anestesia local. Por el contrario, las tumoraciones con extensión a otras áreas de la vía aerodigestiva superior, precisaron una anestesia general.

Cuando la tumoración se localizó en una glándula salivar o se presentó como una masa cervical, realizamos primero una PAAF para distinguir entre tumoraciones linfoides y no linfoides. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se estableció mediante la biopsia, en estos casos se procedió a la toma de una biopsia excisional, realizándose únicamente una biopsia incisional cuando la extirpación total de la lesión suponía un aumento injustificado de la morbilidad del paciente. Debido a que con gran frecuencia estas tumoraciones se encuentran muy próximas a estructuras vasculares y nerviosas, la anestesia general fue la empleada para la toma de biopsia en la mayoría de estos pacientes.

De acuerdo con nuestros datos, la biopsia excisional debe realizarse siempre que sea posible, ya que permite la realización de técnicas como CMF, FISH o biología molecular en un porcentaje de casos mucho mayor, y estas técnicas están cobrando cada día mayor importancia en el diagnóstico y la estratificación pronóstica de los pacientes.

## 7. Conclusiones

La región de la C y C es la localización anatómica que con mayor frecuencia se ve afectada por los **LNH** de localización ganglionar y la segunda por los LNH extraganglionares. En el caso de los LGP las adenopatías yugulocarótideas medias son las más frecuentes en nuestra serie; a pesar de que en el momento del diagnóstico estos linfomas parecen presentarse como una enfermedad localizada, tras realizar el estudio de extensión se comprueba que más de 2/3 de los mismos tienen estadios avanzados. En el caso de los LEP, la localización más frecuente es la región del anillo de Waldeyer, y a diferencia de los LGP, estos linfomas generalmente se presentan con enfermedad localizada.

El subtipo histológico más frecuente tanto en los LGP como en los LEP de C y C es el LDCGB seguido por el LF, el LNH tipo MALT, el LM, y los LNH T.

En el grupo de **LDCGB** de C y C estudiados en este trabajo, encontramos diferencias significativas con respecto a la célula de origen entre los pacientes con LGP y LEP, observando que los subtipos CGB y no CGB se correlacionan con los linfomas extranodales y ganglionares respectivamente. Los LEP de C y C responden significativamente mejor al tratamiento de inducción, lo que podría implicar que la ubicación anatómica del linfoma juega un papel importante en la heterogeneidad de los LDCGB. Aunque el régimen R-CHOP mejora la supervivencia y se considera el tratamiento estándar para los LDCGB, este beneficio en la supervivencia podría verse reducido en aquellos pacientes con enfermedad ganglionar, Bcl-2 +, y altos niveles de expresión de Ki-67. Los índices pronósticos NCCN-IPI e IPI modificado de Miller, parecen mostrar una mayor capacidad de discriminación en cuanto a los grupos de riesgo de los LDCGB de C y C que el tradicional IPI.

Los **LF** de C y C en estadio localizado analizados en este estudio se presentan en mayor proporción como LGP que como LEP. Tanto el FLIPI, como el FLIPI2, se mantienen como índices pronósticos útiles a la hora de estratificar a los grupos de riesgo de los LF en la era del R. Los pacientes con LF y presencia de masa

bulky en el momento del diagnóstico presentan peores SG y SLE. La respuesta al tratamiento de primera línea de estos linfomas es buena independientemente de la localización anatómica y de la opción terapéutica empleada, lo que desafía el paradigma de que la RT deba ser la primera línea de tratamiento para los LF en estadios localizados.

En el resto de subtipos histológicos, el pequeño número de casos no permite obtener conclusiones, se necesitan series con mayor número de casos.

De acuerdo con nuestros datos, la biopsia excisional debe realizarse siempre que sea posible, ya que permite la realización de técnicas como CMF, FISH o biología molecular en un porcentaje de casos mucho mayor, y estas técnicas están cobrando cada día mayor importancia en el diagnóstico y la estratificación pronóstica de los pacientes.

## 7. Bibliografía

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909.
2. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood* 2014; 124:1288.
3. Abramson JS, Shipp MA. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood*. 2005 Aug 15; 106(4):1164–1174.
4. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al: FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41:565-574.
5. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1454–1459.
6. Advani RH, Chen H, Habermann TM, et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *Br J Haematol*. 2010 Oct ;151(2) :143–151.
7. Ali AE, Morgen EK, Geddie WR, et al. Classifying B-cell non-Hodgkin lymphoma by using MIB-1 proliferative index in fine-needle aspirates. *Cancer Cytopathol*. 2010 Jun 25;118 (3):166–172.
8. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A , et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3; 403 (6769):503-11.
9. Alshenawy HA. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblastic growth factor, and microvessel density and their relation to cell proliferation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2010 Oct; 14(5):321–327.

10. Alvaro T, Lejeune M, Salvadó MT, et al. Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:5350.
11. Ambinder, A. J., Shenoy, P. J., Nastoupil, L. J, et al. Using primary site as a predictor of survival in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2013; 119: 1570–1577.
12. Ambinder, A. J., Shenoy, P. J., Nastoupil, L. J, et al. Using primary site as a predictor of survival in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2013 119: 1570–1577.
13. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004; 126:43.
14. Amedee TG, Dhurandhar NR. Fine-needle aspiration biopsy. *Laryngoscope* 2001; 111:1551.
15. Amen F, Horncastle D, Elderfield K, et al. Absence of cyclin-D2 and Bcl-2 expression within the germinal centre type of diffuse large B-cell lymphoma identifies a very good prognostic subgroup of patients. *Histopathat*. 2007; 51:70-79.
16. Anon. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project . *Blood* 1997;89: 3909-3918.
17. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997; 89:2067.
18. Armitage JO, Greer JP, Levine AM, et al. Peripheral T-cell lymphoma. *Cancer* 1989; 63:158.
19. Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma-rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol*. 1986; 4(2): 160–164.
20. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16:2780.
21. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Blood*. 2007 Jul 1; 110(1):29–36.
22. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87(5):511-9.

23. Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 328(14): 1023-30.
24. Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009; 113:3931.
25. Aviles A, Delgado S, Ruiz H, et al. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32B(1):19-23.
26. Bachy E, Houot R, Morschhauser F et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* 2013; 98: 1107-1114.
27. Bangerter M, Brudler O, Heinrich B, et al. Fine needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of non-Hodgkin's lymphoma based on the World Health Organization classification. *Acta Cytol.* 2007; 51; 390-398.
28. Bangerter M, Brudler O, Heinrich B, et al. Fine needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of non-Hodgkin's lymphoma based on the World Health Organization classification. *Acta Cytol.* 2007; 51; 390-398.
29. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol.* 2010 Jul;21 (7):1486-91.
30. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of Rituximab. *J Clin Oncol.* 2010. 28 (20): 3360- 3365.
31. Barrans SL, O'Connor SJ, Evans PA, et al. Rearrangement of the BCL-6 locus at 3q27 is an independent prognostic factor in Diffuse B large cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2002; 117: 322-331.
32. Barry TS, Jaffe ES, Kingma DW, et al. CD5+ follicular lymphoma: a clinicopathologic study of three cases. *Am J Clin Pathol.* 2002; 118:589.
33. Batuecas A, Gómez JL, Muñoz A, et al. Linfomas no Hodgkin en patología cervicofacial. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2005;56(5).

34. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood*. 1998; 91:2076.
35. Berglund M, Thunberg U, Amini RM, et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Mod Pathol*. 2005; 18:1113–1120.
36. Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. Molecular basis of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2004; 124:130.
37. Bhattacharyya N, Frankenthaler R, Gomolin H, et al. Clinical and pathologic characterization of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(9 Pt 1):801–806.
38. Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002; 99:4265.
39. Bishop PC, Rao VK, Wilson WH. Burkitt's lymphoma: molecular pathogenesis and treatment. *Cancer Invest* 2000; 18:574.
40. Bosga-Bouwer AG, van Imhoff GW, Boonstra R, et al. Follicular lymphoma grade 3B includes 3 cytogenetically defined subgroups with primary t(14;18), 3q27, or other translocations: t(14;18) and 3q27 are mutually exclusive. *Blood* 2003; 101:1149.
41. Braggi D. Radiology of lymphomas. *Curr Probl Diagn Radiol* 1997;16(4): 177–206.
42. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-1117.
43. Brionez TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:384-391.
44. Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3059-3067.

45. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006; 108:1504.
46. Cafferty LL, Katz RL, Ordonez NG, et al. Fine needle aspiration diagnosis of intraabdominal and retro- peritoneal lymphomas by a morphologic and immunocytochem- ical approach. *Cancer* . 1990; 65; 72–77.
47. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, Connors JM, Savage KJ. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3797-806.
48. Campillo JA, Martinez-Escribano JA, Muro M et al. HLA class I and class II frequencies in patients with cutaneous malignant melanoma from southeastern Spain: the role of HLA-C in disease prognosis. *Immunogenetics*. 2006;57:926–933.
49. Canellos GP, Skarin AT, Klatt MM, et al. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Semin Haematol*.1987 Apr; 24 (2 Suppl 1):2-7.
50. Cannon CR. Fine-needle aspiration: clinical pearls. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;115:120-1.
51. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860–1861.
52. Carroll CM, Nazeer U, Timon CI. The accuracy of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of head and neck masses. *Ir J Med Sci* 1998; 167:149.
53. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *American Journal of Hematology*. 2014 Mar; 89 (3):310–314.
54. Chabner BA, Fisher RI, Young RC, et al. Staging of non-Hodgkin's lymphoma.

Semin Oncol 1980;7:285–291.

55. Chandran R, Gardiner SK, Simon M, et al. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992-2007. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53: 1488-1493.

56. Cheah CY, George A, Giné E, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol* 2013; 24:2119.

57. Chen Z, Du Z, Chen J, Chen Z, Bao Y, Tang F. Prognostic evaluation of immunohistochemical profiles in diffuse large B-cell lymphoma: a Chinese study. *Med Oncol*. 2011; Mar;28(1):241-8.

58. Cheson B. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1844–1854.

59. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10; 25 (5):579-86.

60. Chim CS, Ma SY, Au WY, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood* 2004; 103:216.

61. Coiffier B, Brousse N, Peuchmaur M, et al. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes Aggressives). *Ann Oncol* 1990; 1:45.

62. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24; 346(4):235–242.

63. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23; 116(12):2040-5.

64. Conde L, Halperin E, Akers NK, et al. Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nat Genet*. 2010;42(8):661-664.

65. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012; 156:234.
66. Coutinho R, Clear AJ, Owen A, et al. Poor Concordance among Nine Immunohistochemistry Classifiers of Cell-of-Origin for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Implications for Therapeutic Strategies. *Clin Cancer Res.* 2013 Dec 15; 19(24):6686-95.
67. Cuadra-Garcia I, Proulx GM, Wu CL, et al. Sinonasal lymphoma: a clinicopathologic analysis of 58 cases from the Massachusetts General Hospital. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23:1356.
68. Cuneo A, Bigoni R, Rigolin GM, et al. Cytogenetic profile of lymphoma of follicle mantle lineage: correlation with clinicobiologic features. *Blood* 1999; 93:1372.
69. D'Amore F, Christensen BE, Brincker H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer* 1991;27:1201–1208.
70. de Bruin PC, Beljaards RC, van Heerde P, et al. Differences in clinical behaviour and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T-cell or null cell phenotype. *Histopathology.* 1993; 23:127.
71. de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study. *Ann Oncol.* 2012; 23(12):3143–3151.
72. de Leval L, Hasserjian RP. Diffuse Large B- Cell Lymphomas and Burkitt Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009; 23:791–827.
73. Decherd ME. Lymphomas for the Otolaryngologist. Grand Rounds Presentations, UTMB, Dept. of Otolaryngology. May 2002.
74. Demurtas A, Accinelli G, Pacchioni D et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in fine-needle aspirate cytologic diagnosis of non-Hodgkin lymphoma: a series of 252 cases and review of the literature. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2010 Jul; 18(4); 311–322.
75. Dogan A, Attygalle AD, Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 121:681.

76. Dogan A, Morice WG. Bone marrow histopathology in peripheral T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2004; 127:140.
77. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (27): 4191–4198.
78. Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20( suppl 4): iv119-iv120.
79. Friedberg JW1, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 20;30(27):3368-75.
80. Ennishi D, Terui Y, Asai H, et al. Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy. *Ann Oncol.* 2009 Mar; 20(3):526-33.
81. Espinet B, Solé F, Woessner S, et al. Translocation (11;14)(q13;q32) and preferential involvement of chromosomes 1, 2, 9, 13, and 17 in mantle cell lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999; 111:92.
82. Eve HE, Furtado MV, Hamon MD, et al. Time to treatment does not influence overall survival in newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: e189-e190.
83. Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. *Ann Oncol.* 2013; 24:3076. enter trial. *Blood* 2014; 124:3870.
84. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4555.
85. Federico M, Luminari S, Dondi A et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1506–1513.
86. Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of

angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*. 2013; 31:240.

87. Feldman AL, Law M, Remstein ED, et al. Recurrent translocations involving the IRF4 oncogene locus in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia*. 2009; 23:574.

88. Fernández V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010; 70: 1408-1418.

89. Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2007; 109:2473.

90. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, et al. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Aug;83(2):293-302.

91. Ferry JA, Sklar J, Zukerberg LR, et al. Nasal lymphoma. A clinicopathologic study with immunophenotypic and genotypic analysis. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15:268.

92. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4117-26. Epub 2005 May 2.

93. Fillet G, Bonnet N, Mounier N et al. Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non hodgkin's lymphoma: Results of the GELA LNH 93-4 study. *Blood*. 2002; resumen 337.

94. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Apr 8;328(14):1002-6.

95. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014; 123: 2944–2952.

96. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3368–3375.

97. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3368-3375.

98. Friedberg JW. New strategies in diffuse large B-cell lymphoma: translating findings from gene expression analyses into clinical practice. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1; 17(19):6112-7.
99. Furtado M, Rule S. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011; 96: 1086-1088.
100. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004; 103(7): 2474-2479.
101. Garcia M, Romaguera JE, Inamdar KV, et al. Proliferation predicts failure-free survival in mantle cell lymphoma patients treated with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Cancer*. 2009; 115:1041.
102. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1999; 93:3913.
103. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood*. 2010; 115: 1530-1533.
104. Geisler CH. Autologous transplantation and management of younger patients with mantle cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Jun;25(2):211-20.
105. Gill S, Herbert KE, Prince HM, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009; 147:83.
106. Gisselbrecht C. TP53 mutations and rituximab-CHOP *Blood*. 2012, 120 (19): 3867-3869.
107. Gospodarowicz MBF, Zucca E. Unique aspects of primary extranodal lymphoma. In: J Armitage PM, N Harris et al., eds. *Non-Hodgkin's lymphomas*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010:540-556.
108. Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, et al. Prognostic factors in nodular

lymphomas: a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984; 10: 489-497.

109. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The extranodal lymphomas. *Semin Radiat Oncol.* 1995; 5:281–300.

110. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N.Engl.J.Med.* 2007;357:1731-1743.

111. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early- stage, grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64: 928-934.

112. Guglielmi C, Amadori S, Martelli M, et al. The F-MACHOP sequential combination chemotherapy regimen in advanced diffuse aggressive lymphomas: long-term results. *Ann Oncol.* 1991 May; 2(5):365-71.

113. Gurbaxani S, Anastasi J, Hyjek E, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma—More Than a Diffuse Collection of Large B Cells. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133:1121–1186.

114. Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood.* 2011; May 5; 117(18):4836-43.

115. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a microarray. *Blood.* 2004; 103: 265–272.

116. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood.* 2003; 101:2363.

117. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3835.

118. Hay A, Pai I, Pitkin L, et al. Value of fine needle aspiration cytology in head and neck lymphoma: experience in a head and neck cancer unit in the United Kingdom. *Acta Otolaryngol.* 2011 Nov;131(11):1226-31.

119. Hehn S, Grogan T, Miller T. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3046–52.
120. Hermine O, Haioun C, Lepage E, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 1996 Jan 1;87(1):265–272.
121. Herold M, Haas A, Srock S et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1986–1992.
122. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005; 106: 3725–3732.
123. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006; 20:319.
124. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood.* 2014;124(26):3870-9
125. Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al. Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: cancer and Leukemia Group B study 10 002. *Br J Haematol.* 2014; 165:102.
126. Horn H, Schmelter C, Leich E, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica.* 2011; 96:1327.
127. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2013 Mar 21; 121(12):2253-63.
128. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med.* 1984; 311:1471.

129. Horsman DE, Gascoyne RD, Coupland RW, et al. Comparison of cytogenetic analysis, southern analysis, and polymerase chain reaction for the detection of t(14; 18) un follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 1995;103: 472–478.
130. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 457–463.
131. Hosokawa S, Okamura J, Takizawa Y, et al. Clinical study of mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas of the head and neck. *J Laryngol Otol.* 2012 Mar;126(3):271-5.
132. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111:558.
133. Hoster E. Prognostic relevance of clinical risk factors in mantle cell lymphoma. *Semin Hematol.* 2011; 48: 185-188.
134. Huang YC, Liu CY, Lu HJ, et al. Comparison of prognostic models for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol.* 2013 Nov; 92(11):1513-20.
135. Hung YS, Lin TL, Kuo MC, et al. Primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Chang Gung Med J.* 2008; 31(2):159-66.
136. Hunt KE, Reichard KK. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132:118–124.
137. Hyjek E, Isaacson P. Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol.* 1988;19(11):1315–1326.
138. Hyjek E, Smith W, Isaacson P. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialoadenitis. *Hum Pathol.* 1988;19(7):766–776.
139. Ibrahim EM, Ezzat AA, Raja MA, et al. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: Clinical features, management, and prognosis of 185 patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann of Oncol.* 1999; 10:1441-9.
140. Iriyama N, Takahashi H, Hatta Y, et al. Efficacy of a dose-intensified CHOP (Double-CHOP) regimen for peripheral T-cell lymphomas. *Oncol Rep.* 2013 Feb; 29(2):805-11.

141. Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, et al. Bcl2 expression is a prognostic marker for activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):961–968.
142. Isaacson PG, Norton AJ. *Extranodal lymphomas*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1994.
143. Isobe K, Uno T, Tamaru J, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: the significance of radiotherapeutic parameters. *Cancer*. 2006; 106:609.
144. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008; 112(12):4384–4399.
145. Jaffe ES, Shevach EM, Frank MM, et al. Nodular lymphoma--evidence for origin from follicular B lymphocytes. *N Engl J Med*. 1974; 290:813.
146. Jardin F, Coiffier B. TP53 and outcome in DLBCL: not only the coding región. *Blood*. 2013. 121 (22): 4433-4434.
147. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, et al. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Pathol*. 1998; 51; 189–196.
148. Jehan Z, Siraj AK, Abukaber J, et al. Distinct gene expression profiles: nodales versus extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Oncology*. 2008; 75:71-80.
149. Jehan Z, Siraj AK, Abukaber J, et al. Distinct gene expression profiles: nodales versus extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Oncology*. 2008 ; 75:71-80
150. Jo JC, Yoon DH, Kim S, et al. Clinical features and prognostic model for extranasal NK/T-cell lymphoma. *European journal of haematology*. 2012;89(2):103–10.
151. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3452-9.

152. Juszczynski P, Kalinka E, Bienvenu J, et al. Human leukocyte antigens class II and tumor necrosis factor genetic polymorphisms are independent predictors of non-Hodgkin lymphoma outcome. *Blood*. 2002;100(8):3037-3040.
153. Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:4577–4580.
154. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer*. 2006;107:175–183.
155. Karube K, Guo Y, Suzumiya J, et al. CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood*. 2007; 109:3076.
156. Kasamon YL, Jones RJ, Wahl RL. Integrating PET and PET/CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. *J Nucl Med*. 2007 Jan; 48 Suppl 1:19S–27S.
157. Katz RL. Controversy in fine-needle aspiration of lymph nodes. A territorial imperative? *Am. J. Clin. Pathol*. 1997; 108; S3–S5.
158. Katzenberger T, Petzoldt C, Höller S, et al. The Ki67 proliferation index is a quantitative indicator of clinical risk in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006; 107:3407.
159. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al: PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013; 122:61-67, 2013
160. Kinney MC, Collins RD, Greer JP, et al. A small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30)+ T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17:859.
161. Kiran T, Demirkesen C, Eker C, et al. The significance of MUM1/IRF4 protein expression and IRF4 translocation of CD30(+) cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders: a study of 53 cases. *Leuk Res*. 2013; 37:396.
162. Klimo, P. and Connors, J. M. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med*. 1985 May; 102(5):596-602.
163. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood*. 1992; 80:879.
164. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and G1–67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002;94:879–888.

165. Krenacs L, Schaerli P, Kis G, et al. Phenotype of neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma is consistent with activated follicular B helper T cells. *Blood*. 2006; 108:1110.
166. Küppers R. Prognosis in follicular lymphoma-it's in the microenvironment. *N Engl J Med*. 2004; 351:2152.
167. Landgren O, Porwit MacDonald A, Tani E et al. A prospective comparison of fine-needle aspiration cytology and histopathology in the diagnosis and classification of lymphomas. *Hematol. J*. 2004; 5; 69–76.
168. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012; 120:4795.
169. Layfield LF. Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2007; 35:798.
170. Lech-Maranda E, Juszczynski P , Szmigielska-Kaplon A et al. Human leukocyte antigens HLA DRB1 influence clinical outcome of chronic lymphocytic leukemia? *Haematologica*. 2007;92:710–711.
171. Lee J, Park YH, Kim WS, et al. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *Eur J Cancer*. 2005; 41:1402.
172. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naïve and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. 2011;96(8):1128-1135.
173. Lennert K. *Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease*, Springer-Verlag, New York 1978.
174. Lenz G, Staud LM. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15; 362(15):1417–1429.
175. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27; 359(22):2313–2323.
176. Li CC, Tien HF, Tang JL, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer*. 2004; 100:366.

177. Li YX, Liu QF, Fang H, et al. Variable clinical presentations of nasal and Waldeyer ring natural killer/T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:2905.
178. Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:181.
179. Li Z M, Huang J J, Xia Y, et al. High Ki-67 expression in diffuse large B-cell lymphoma patients with non-germinal center subtype indicates limited survival benefit from R-CHOP therapy. *Eur J Haematol.* 2012;88(6):510–517.
180. Libra M, Gloghini A, Malaponte G, et al. Association of t(14;18) translocation with HCV infection in gastrointestinal MALT lymphomas. *J Hepatol.* 2008; 49:170.
181. Lippman SM, Miller TP, Spier CM, et al. The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma: a comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. *Blood.* 1988; 72:436.
182. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1630- 1636.
183. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630–1636.
184. Liu K, Stern RC, Rogers RT, et al. Diagnosis of hematopoietic processes by fine-needle aspiration in conjunction with flow cytometry: a review of 127 cases. *Diagn. Cytopathol.* 2001; 24; 1–10.
185. Liu QF, Wang WH, Wang SL, et al. Immunophenotypic and clinical differences between the nasal and extranasal subtypes of upper aerodigestive tract natural killer/T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88:806.
186. Lopez-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L, Muntañola A, Montoto S, Giné E, Colomer D, Beà S, Campo E y Montserrat E. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical and Biological Characterization and Outcome According to the Nodal or Extranodal Primary Origin. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2797–2804.
187. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al. Prediction of survival in diffus large B-cell lymphoma base don the expression of six genes. *N Engl J Med.* 2004 Apr 29;350(18):1828–1837.

188. Lossos IS. Diffuse large B cell lymphoma: from gene expression profiling to prediction of outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jan;14(1 Suppl 1):108–111.
189. Lu Y, Abdou AM, Cerhan JR, et al. Human leukocyte antigen class I and II alleles and overall survival in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *ScientificWorldJournal.* 2011;11:2062-2070.
190. M. Dreyling, M. Ghilmini, R. Marcus, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up). *Ann Oncol.* 2014; 25.
191. Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4579–4586.
192. Martin AR, Weisenburger DD, Chan WC, et al. Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. *Blood.* 1995; 85:3671.
193. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle- cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1209-1213.
194. Martín M, Criado JL, Gómez JL, et al. Linfomas malignos no hodkinianos en patología cervicofacial. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 1990; 41 (1): 47–51.
195. Maurer MJ, Micallef IN, Cerhan JR, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (12): 1620-1626.
196. Mayall F, Darlington A, Harrison B. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of uncommon types of lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 2003; 56; 821–825.
197. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya I Balears (GELCAB). Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2008 May;19(5):958-63.
198. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):200–207.

199. Mian M, Capello D, Ventre MB, et al. On behalf of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Early-stage diffuse large B cell lymphoma of the head and neck: Clinico-biological characterization and 18 year follow-up of 488 patients (IELSG 23 study). *Annals of Hematology*. 2013 Aug 20.
200. Mian M, Capello D, Ventre MB, et al. On behalf of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Early-stage diffuse large B cell lymphoma of the head and neck: Clinico-biological characterization and 18 year follow-up of 488 patients (IELSG 23 study). *Annals of Hematology*. 2013 Aug 20 [Epub ahead of print].
201. Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol*. 2011 Jul; 22(7):1601-7.
202. Moller MB, Pederse NT, Christensen BE, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation – a population- based study of 1575 cases. *Brit J of Haem*. 2004; 124:151–159.
203. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1234-44.
204. Monni O, Oinonen R, Elonen E, et al. Gain of 3q and deletion of 11q22 are frequent aberrations in mantle cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 1998; 21:298.
205. Montes O, Moya MR, Montes M et al. Human leucocyte antigen-C in B chronic lymphocytic leukaemia. *Br.J.Haematol*. 2006;135:517–519.
206. Morris- G, Cheang P, Key S, et al. Does the surgeon still have a role to play in the diagnosis and management of lymphomas? *World J Surg Oncol*. 2008;6:13.
207. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006; 107:265.
208. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Estimating the impact of rituximab on bcl-2-associated resistance to CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2006 May;91(5):715–716.
209. Muris JF, Meijer CJLM, Vos W, et al. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol*. 2006; 208:714–723.

210. Natkunam Y, Farinha P, Hsi ED, et al. LMO2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20; 26(3):447-54.
211. Naz S, Hashmi AA, Khurshid A, et al. Diagnostic role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the evaluation of salivary gland swelling: an institutional experience. *BMC Res Notes*. 2015 Mar 27;8:101.
212. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer*. 1997; 72:923-930.
213. Nicotra G, Manfroi F, Follo C, et al. High expression of cathepsin D in non-Hodgkin's lymphomas negatively impacts on clinical outcome. *Dis Markers*. 2010; 28(3):167-83.
214. Niitsu N, Okamoto M, Tamaru JI, et al. Clinicopathologic characteristics and treatment outcome of the addition of rituximab to chemotherapy for CD5-positive in comparison with CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2010 Oct; 21(10):2069-74.
215. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol*. 2013; 24:441.
216. Nowak J, Kalinka-Warzocha E, Juszczynski P, et al. Haplotype-specific pattern of association of human major histocompatibility complex with non-Hodgkin's lymphoma outcome. *Tissue Antigens*. 2008;71(1):16-26.
217. Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, et al. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2012; 119: 4215-4223.
218. Nyman H, Jerkeman M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of activated B-cell focused classification in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Mod Pathol*. 2009; 22(8):1094-1101.
219. Ohsaka A, Saito K, Sakai T, et al. Clinicopathologic and therapeutic aspects of angioimmunoblastic lymphadenopathy-related lesions. *Cancer*. 1992; 69:1259.

220. Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Jan; 17(1):20-47.e30.
221. Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Jan; 17(1):20-47.e30.
222. Ondrejka SL, Lai R, Smith SD, et al. Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica.* 2011; 96: 1121-1127.
223. Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood.* 2003; 101: 4975-4981
224. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer.* 2008; 113:117.
225. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood.* 2002; 99:3806.
226. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2010; 116(23):4916- 4925 .
227. Park BB, Ryoo BY, Lee JH, et al. Clinical features and treatment outcomes of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48:716.
228. Pautier P, Devidas A, Delmer A, et al. Angioimmunoblastic-like T-cell non Hodgkin's lymphoma: outcome after chemotherapy in 33 patients and review of the literature. *Leuk Lymphoma.* 1999; 32:545.
229. Paydas S, Ergin M, Seydaoglu G, et al. Prognostic [corrected] significance of angiogenic/lymphangiogenic, anti-apoptotic, inflammatory and viral factors in 88

cases with diffuse large B cell lymphoma and review of the literature. *Leuk Res.* 2009 Dec; 33(12):1627-35.

230. Peh SC, Gan GG, Lee LK, et al. Clinical relevance of CD10, BCL-6 and multiple myeloma-1 expression in diffuse large B-cell lymphomas in Malaysia. *Path internat*; 58:572–579.

231. Perez and Brady's Principles, and Practice of Radiation Oncology. 6th edition, by Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, and Luther W. Brady. Publisher : Lippincott Williams and Wilkins. 2013.

232. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol.* 2008; 26(14):2258–2263.

233. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011 Oct; 12(11):1013-22.

234. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20-B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008 Feb; 9(2):105-16.

235. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group". *Lancet Oncol.* 2006 May; 7(5):379-91.

236. Pileri S, Falini B, Delsol G, et al. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma (anaplastic large cell lymphoma CD30+/Ki-1 + with a high content of reactive histiocytes). *Histopathology.* 1990; 16:383.

237. Proulx GM, Cuadra-Garcia I, Ferry J, et al. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Treatment and outcome of early-stage disease. *Am J Clin Oncol.*

2003;26:6-11.

238. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, et al. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2010; 116: 3843–3851.

239. Qi SN, Li YX, Wang H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical characterization and prognosis of Waldeyer ring versus lymph node presentation. *Cancer*. 2009; 115(21):4980–4989.

240. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. 2007; 57:161.

241. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Washington DC: AFIP.1966.

242. Relander T, Johnson NA, Farinha P, et al. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2902.

243. Ribera JM, García O, Grande C, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab). *Cancer*. 2013; 119:1660.

244. Roh JL, Lee YW, Kim JM. Clinical utility of fine-needle aspiration for diagnosis of head and neck lymphoma. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:817–21.

245. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology (5 Ed.). London, Mosby, 1998.

246. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003; 97:586.

247. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, et al. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine*. 1961;40:31–84.

248. Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1966;20:1310.

249. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20; 346(25):1937–1947.

250. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression

signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2003; 3: 185-197.

251. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol*. 2006;7(1):27-38.

252. Rowley JD. Chromosome studies in the non-Hodgkin's lymphomas: the role of the 14;18 translocation. *J Clin Oncol*. 1988; 6:919.

253. Ruan J, Martin P, Furman RR, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):690–697.

254. Rueda A, Rifá J, Quero C, et al. High serum levels of vascular endothelial growth factor-C have a positive impact on outcome of advanced diffuse large B cell lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2013 Oct 9.

255. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle- cell lymphoma: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381: 1203–1210.

256. Said J. Diffuse aggressive B-cell lymphomas. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16:216–235.

257. Sander B. Mantle cell lymphoma: recent insights into pathogenesis, clinical variability, and new diagnostic markers. *Semin Diagn Pathol*. 2011; 28: 245-255.

258. Sandhaus LM. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphoma. The next step. *Am. J. Clin. Pathol*. 2000; 113: 623– 627.

259. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724.

260. Sariban E, Edwards B, Janus C, et al. Central nervous system involvement in American Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983; 1:677.

261. Sarkozy C, Baseggio L, Feugier P, et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol*. 2014; 164:659.

262. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2002;100:1570-1574.
263. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008; 111:5496.
264. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gen rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009; 114: 3533-3537.
265. Savage KJ, Mont S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from of the other diffuse large B-cell lymphomas and share features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003 Dec 1; 102(12):3871–3879.
266. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116:3418.
267. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007; 110:3507.
268. Seehafer JR, Goldberg NC, Dicken CH, et al. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Arch Dermatol*. 1980; 116: 41.
269. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*. 2002 Jan; 8(1):68–74.
270. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol*. 2013; 163:465.
271. Shustik J, Quinn M, Connors JM, et al. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy. *Ann Oncol*. 2011; 22:1164.

272. Shutstik J, Han G, Farinha P, et al. Correlations between BCL6 rearrangement and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP or R-CHOP. *Haematologica*. 2010 Jan; 95(1):96-101.
273. Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3939.
274. Siegert W, Nerl C, Agthe A, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma: prognostic impact of clinical observations and laboratory findings at presentation. The Kiel Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 1995; 6:659.
275. Sigstad E, Dong HP, Davidson B, et al. The role of flow cytometric immunophenotyping in improving the diagnostic accuracy in referred fine-needle aspiration specimens. *Diagn. Cytopathol*. 2004; 31; 159–163.
276. Sjo LD, Poulsen CB, Hansen M, et al. Profiling of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry: identification of prognostic subgroups. *Eur J of Haem*. 2007; 79(50):501507.
277. Skibola CF, Bracci PM, Halperin E, et al. Genetic variants at 6p21.33 are associated with susceptibility to follicular lymphoma. *Nat Genet*. 2009;41(8):873-875.
278. Skibola CF, Bracci PM, Nieters A, et al. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium. *Am J Epidemiol*. 2010;171(3):267-276.
279. Smedby KE, Foo JN, Skibola CF, et al. GWAS of follicular lymphoma reveals allelic heterogeneity at 6p21.32 and suggests shared genetic susceptibility with diffuse large B-cell lymphoma. *PLoS Genet*. 2011;7(4):e1001378.
280. Smeland S, Blystad AK, Kvaløy SO, et al. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Ann Oncol*. 2004; 15:1072.
281. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011; 105:1684.

282. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3848–3853.
283. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004; 104:1258.
284. Stewart CJ, Duncan JA, Farquharson M, et al. Fine needle aspiration cytology diagnosis of malignant lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *J. Clin. Pathol*. 1998; 51; 197– 203.
285. Straus DJ, Filippa DA, Lieberman PH, et al. The non-Hodgkin's lymphomas. I. A retrospective clinical and pathologic analysis of 499 cases diagnosed between 1958 and 1969. *Cancer*. 1983;51:101–109.
286. Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. *Blood*. 2000; 96:2993.
287. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.
288. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.
289. Tatomirovic Z, Skuletic V, Bokun R, et al. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of head and neck masses: accuracy and diagnostic problems. *J BUON*. 2009; 14:653.
290. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000; 95:802.
291. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006; 106:1569.
292. Todorovic M, Balint B, Andjelic B, et al. Outcome prediction of advanced mantle cell lymphoma by international prognostic index versus different mantle cell lymphoma indexes: one institution study. *Med Oncol*. 2012; 29: 2212-2219

293. Tomita N, Kodama F, Motomura S, et al. Prognostic Factors in Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated by Risk-adopted Therapy. *Intern Med.* 2006.; 45(5):247-252.
294. Traweek ST, Sheibani K, Winberg CD, et al. Monocytoid B-cell lymphoma: its evolution and relationship to other low-grade B-cell neoplasms. *Blood.* 1989; 73:573.
295. Treatment of follicular lymphoma. Izutsu K. *J Clin Exp Hematop.* 2014;54(1):31-7.
296. Tryggvason G, Gailey MP, Hulstein SL, et al. Accuracy of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative workup of salivary gland mass lesions treated surgically. *Laryngoscope.* 2013; 123:158.
297. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol* (2014).
298. van de Schans SA, Janssen-Heijnen ML, Nijziel MR, et al. Validation, revision and extension of the Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index in a population-based setting. *Haematologica.* 2010; 95: 1503-1509.
299. Vazquez A, Khan MN, Sanghvi S, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the salivary glands: a population-based study from 1994 to 2009. *Head Neck.* 2015 Jan;37(1):18-22.
300. Vega F, Lin P, Medeiros LJ (2005) Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann Diagn Pathol* 9:340–350
301. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP consortium program study. *Leukemia.* 2012 Sep;26(9):2103-13.
302. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4124.
303. Voulgarelis M, Moutsopoulos H. Malignant lymphoma in primary Sjögren's síndrome. *Isr Med Assoc J.* 2001;3(10):761–766.

304. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol.* 2012; 156:225.
305. Wang SS, Abdou AM, Morton LM, et al. Human leukocyte antigen class I and II alleles in non-Hodgkin lymphoma etiology. *Blood.* 2010;115(23):4820-4823.
306. Weisenburger DD, Linder J, Armitage JO. Peripheral T-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 42 cases. *Hematol Oncol.* 1987; 5:175.
307. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011; 117:3402.
308. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011; 117(12): 3402-3408.
309. Wenzel C, Fiebigler W, Dieckmann K, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the head and neck area: high rate of disease recurrence following local therapy. *Cancer.* 2003; 97:2236.
310. Westin JR, Fayad LE. Beyond R-CHOP and the IPI in large cell lymphoma: molecular markers as an opportunity for stratification. *Curr Hematol Malig Rep.* 2009 Oct; 4(4):218-24.
311. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51: 1219-1227.
312. Wilson WH, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Dunleavy K, et al. Novel disease targets and management approaches for diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010 Aug;51 Suppl 1:1-10.
313. Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, et al. Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial. *BMC Cancer.* 2011 Feb 26;11:87.
314. Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica.* 2008 Aug; 93(8):1195-202.

315. Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, et al. Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: a retrospective study. *Radiother Oncol.* 2008 Jun;87(3):412-7.
316. Yan Z, Huang H-q, Wang X-x, et al. (2015) A TNM Staging System for Nasal NK/T-Cell Lymphoma. *PLoS ONE* 10(6): e0130984.
317. Young G. Lymphomas of the head and neck. Dept. of otolaryngology, UTMB, Grand rounds. Sept, 1995.
318. Zander DS, Iturraspe JA, Everett ET, et al. Flow cytometry. In vitro assessment of its potential application for diagnosis and classification of lymphoid processes in cytologic preparations from fine-needle aspirates. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 101; 577–586.
319. Zardawi IM, Jain S, Bennett G. Flow-cytometric algorithm on fine-needle aspirates for the clinical workup of patients with lymphadenopathy. *Diagn. Cytopathol.* 1998; 19; 274–278.
320. Zelenetz AD, Advani RH, Buadi F, et al. National Comprehensive Cancer Network. Non- Hodgkin's Lymphoma Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006; 4: 258-310.
321. Zelenetz AD, Advani RH, Byrd JC, et al. National Comprehensive Cancer Network. Non- Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6: 356-421.
322. Zeppa P, Marino G, Troncone G et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer.* 2004; 102; 55–65.
323. Zeppa P, Vigliar E, Cozzolino I, et al. Fine needle aspiration cytology and flow cytometry immunophenotyping of non-Hodgkin lymphoma: can we do better? *Cytopathology.* 2010;21:300–10.
324. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer.* 2008; 113: 791-798.
325. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood.* 2003; 101:2489.
326. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood.* 2003; 101:2489.

327. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol.* 1999; 10:1023–1033.
328. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 4): iv77–iv80.