



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

Tesis doctoral

**APORTACIÓN AL
CONOCIMIENTO CLÍNICO
Y PRONÓSTICO DE LOS
LINFOMAS DE CABEZA Y
CUELLO**

M^a José Gómez Gómez.

Licenciada en Medicina.

Facultad de Medicina y Odontología.

Universidad de Valencia.

2015

APORTACIÓN AL CONOCIMIENTO CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS DE CABEZA Y CUELLO

Facultad de Medicina y Odontología.

Departamento de Cirugía.

Autor:

M^a José Gómez Gómez.

Licenciada en Medicina.

Curso de Doctorado: 040G Cirugía en Otoneurooftalmología.

Directores:

Prof. Dr. D. Jorge Basterra Alegría

Catedrático de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

Jefe de Servicio Hospital General Universitario de Valencia.

Dr. D. Enrique Zapater Latorre

Profesor asociado. Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

Jefe de sección, Hospital General Universitario de Valencia.

AGRADECIMIENTOS

Quiero sinceramente agradecer la realización de esta tesis a las personas que la han hecho posible.

A mis padres, por su apoyo, comprensión, ayuda en los momentos difíciles y por su esfuerzo; ya que gracias a ello consiguieron los recursos económicos para hacer posible que yo hoy ejerza la medicina.

A mis directores: Profesor Jorge Basterra Alegría por su motivación y dedicación a la enseñanza, con lo que ha hecho posible mi desarrollo profesional. Al Dr. Enrique Zapater Latorre por la orientación en cada paso y su constante estímulo que me hicieron no olvidar mi objetivo.

A mi marido David y mis dos pequeñas por su paciencia, comprensión y por privarles de mi atención en algunos momentos.

A mis hermanos y mis cuñadas por estar ahí siempre que ha sido necesario. En especial a Ester por ayudarme en la finalización de mi trabajo.

A mis excompañeros del Hospital General Universitario de Valencia por la ayuda en la recopilación de datos e imágenes.

A mis actuales compañeros del Hospital Francisco de Borja de Gandía por sus consejos y sus continuos ánimos para la elaboración de este trabajo.

Al Profesor Félix Carbonell (jefe de servicio de Hematología del HGUV) por la información ofrecida y la ayuda brindada. Al Profesor José Vicente Bagán (jefe de servicio de Cirugía Maxilofacial del HGUV) por sus consejos para la realización de esta tesis.

A Salvador Moreno Picot (profesor titular del departamento de Informática de la Universidad de Valencia) por la realización e interpretación del estudio estadístico.

A todos ellos... gracias de corazón.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	I
ÍNDICE DE TABLAS.....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XI
INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. CONCEPTO:.....	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	7
1.3. CLASIFICACIÓN:	9
1.4. LINFOMA HODGKIN:	16
1.4.1. <i>PATOGÉNESIS Y CLASIFICACIÓN</i>	16
1.4.2. <i>EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA</i>	21
1.4.3. <i>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</i>	24
1.4.4. <i>DIAGNÓSTICO, ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:</i>	26
1.4.5. <i>ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO</i>	30
1.4.6. <i>TRATAMIENTO</i>	32
1.5. LINFOMAS NO HODGKIN	32
1.5.1. <i>INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA</i>	33
1.5.2. <i>ETIOLOGÍA</i>	34
1.5.3. <i>CLASIFICACIÓN</i>	37
1.5.4. <i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</i>	39
1.5.5. <i>LINFOMAS EXTRANODALES PRIMARIOS DE CABEZA Y CUELLO</i>	40
1.5.5.1. Anillo linfático de Waldeyer	42
1.5.5.2. Glándulas salivares.....	44
1.5.5.3. Glándula tiroides	45
1.5.5.4. Senos paranasales	46
1.5.5.5. Fosas nasales	47
1.5.5.6. Laringe y tráquea.....	48
1.5.5.7. Cavidad Oral	49
1.5.5.8. Piel.....	49
1.5.6. <i>DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN</i>	51
1.5.7. <i>PRONÓSTICO</i>	54
1.5.8. <i>TRATAMIENTO</i>	57
1.5.8.1. Linfomas de células B indolentes.....	57
1.5.8.2. Linfomas de células B agresivos	59
1.5.8.3. Linfomas muy agresivos	60
1.5.8.4. Linfomas T/Linfomas NK.....	61
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	63
MATERIAL Y MÉTODOS.....	67

3.1.	MUESTRA A ESTUDIO	69
3.1.1.	<i>EXPLORACIÓN CLINICA</i>	70
3.1.2.	<i>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</i>	73
3.1.2.1.	Pruebas de imagen:.....	73
3.1.2.2.	Biopsia de tumoraciones extranodales:	73
3.1.2.3.	Estudio histológico de las adenopatías:.....	74
3.1.2.4.	Estudio de médula ósea:	78
3.2.	VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO	83
3.3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	90
RESULTADOS.....		91
4.1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	93
4.1.1.	<i>VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN</i> . 93	
4.1.2.	<i>VARIABLES DESCRIPTIVAS DEL LOS LINFOMAS</i> 98	
4.1.3.	<i>VARIABLES DESCRIPTIVAS DEL TRATAMIENTO</i>	115
4.2.	ESTUDIO ANALÍTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICO.....	120
4.2.1.	<i>ANÁLISIS DE LA VARIABLE FALLECE POR ENFERMEDAD</i>	121
4.2.2.	<i>ANÁLISIS DE LA VARIABLE RECIDIVA</i>	124
4.2.3.	<i>ANÁLISIS DE LA VARIABLE REMISIÓN</i>	126
DISCUSIÓN.....		127
5.1.	<i>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</i>	129
5.2.	<i>TIPOS DE LINFOMAS</i>	131
5.3.	<i>LOCALIZACIÓN</i>	133
5.4.	<i>VIH</i>	139
5.5.	<i>SINTOMATOLOGÍA</i>	141
5.6.	<i>PRESENCIA DE ADENOPATÍAS</i>	143
5.7.	<i>ESTUDIO CITOGENÉTICO</i>	144
5.8.	<i>ESTUDIO DE EXTENSIÓN</i>	145
5.8.1.	<i>ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA</i>	145
5.8.2.	<i>IMÁGENES DE TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA</i>	146
5.9.	<i>ESTADIO DE LA ENFERMEDAD</i>	149
5.10.	<i>EVOLUCIÓN DE LOS LINFOMAS</i>	150
5.11.	<i>TRATAMIENTO</i>	153
CONCLUSIONES.....		157
BIBLIOGRAFÍA.....		I

ANEXOS	A
1. <i>CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>	<i>C</i>
2. <i>TABLA DE PACIENTES</i>	<i>G</i>

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA REAL 1994 (MODIFICADA EN 1999).	13
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2008.	15
TABLA 3. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE LOS LINFOMAS DE HODGKIN.	18
TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE ANN ARBOR ADAPTADA EN LA REUNIÓN SOBRE ESTADIFICACIÓN DE HODGKIN CELEBRADA EN ANN ARBOR, MICHIGAN, EN ABRIL DE 1971. (“L”: LOCALIZACIÓN EXTRAGANGLIONAR, “S”: BAZO, “A”: NO SÍNTOMAS B, “B”: SÍNTOMAS B).	31
TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE LOS LNH.	39
TABLA 6. RESUMEN DE LOS TIPOS DE LINFOMAS MÁS FRECUENTES EN LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES EXTRANODALES.	51
TABLA 7. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS. LDH: LACTATO DEHIDROGENASA.	56
TABLA 8. VARIABLES OBTENIDAS DEL ESTUDIO DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS DE LOS 74 PACIENTES INCLUIDOS EN NUESTRO ESTUDIO.	84
TABLA 9. DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO APLICADOS A LOS PACIENTES SOMETIDOS A ESTUDIO. C (CICLOFOSFAMIDA), H O A (ADRIAMICINA, HIDROXIDAUNORRUBICINA O DOXORRUBICINA), O (VINCISTINA), P (PREDNISONA), RT (RADIOTERAPIA), M (MITOXANTRONA), F (FLUDARABINA), B (BLEOMICINA), V (VINBLASTINA), D (DACARBAMACINA).	89
TABLA 10. TABLA RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.	97
TABLA 11. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTROS PACIENTES.	100
TABLA 12. LOCALIZACIÓN PRIMARIA EXTRANODAL EN ÁREAS DE LA CABEZA Y CUELLO DE LOS LINFOMAS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO ESTUDIO Y SUBTIPOS HISTOLÓGICOS ENCONTRADOS.	103
TABLA 13. SUBTIPOS ESPECÍFICOS EN EL ANILLO LINFÁTICO DE WALDEYER.	104
TABLA 14. RESUMEN DE SÍNTOMAS PRODUCIDOS POR LA TUMORACIÓN PRIMARIA EXTRANODAL.	105

TABLA 15. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DIAGNOSTICADOS EN LOS PACIENTES DE NUESTRA MUESTRA CON LINFOMAS PRIMARIOS GANGLIONARES.	107
TABLA 16. TABLA RESUMEN DE ALGUNAS VARIABLES QUE DESCRIBEN LOS LINFOMAS.	113
TABLA 17. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES DE TC (EN AMBAS COLUMNAS TENEMOS 1 PACIENTES CUYAS IMÁGENES NO SON DISPONIBLES).....	114
TABLA 18. DIFERENTES TIPOS DE TRATAMIENTOS EMPLEADOS EN NUESTRA SERIE. C (CICLOFOSFAMIDA), H Y A (ADRIAMICINA, HIDROXIDAUNORRUBICINA O DOXORRUBICINA), O (VINCRISTINA), P (PREDNISONA), RT (RADIOTERAPIA), M (MITOXANTRONA), F (FLUDARABINA), TRASN (TRASPLANTE AUTÓLOGO), B (BLEOMICINA), V (VINBLASTINA) Y D (DACARBAZINA).	116
TABLA 19. TABLA RESUMEN “AFECTACIÓN MO * FALLECE POR ENFERMEDAD O NO”.....	121
TABLA 20. TABLA DE CONTINGENCIA “AFECTACIÓN MO * FALLECE POR ENFERMEDAD O NO.”	122
TABLA 21. TABLA RESUMEN DE” ESTADIO*FALLECE O NO POR ENFERMEDAD”.....	122
TABLA 22. TABLA DE CONTINGENCIA DE “ESTADIO*FALLECE O NO POR ENFERMEDAD”: PRUEBA DE CHI-CUADRADO.	122
TABLA 23. TABLA RESUMEN DE “NECROSIS EN LAS ADENOPATÍAS* FALLECE POR ENFERMEDAD” (EL N TOTAL ES 72 POR QUÉ EN DOS PACIENTES LAS PRUEBAS DE IMAGEN NO ESTÁN DISPONIBLES).....	123
TABLA 24. TABLA DE CONTINGENCIA DE “NECROSIS EN LAS ADENOPATÍAS * FALLECE POR ENFERMEDAD”: PRUEBAS DE CHI-CUADRADO.	124
TABLA 25. TABLA RESUMEN DE “MAZACOTE ADENOPÁTICO * FALLECE POR ENFERMEDAD” (* EL N TOTAL ES 72 POR QUÉ EN DOS PACIENTES LAS PRUEBAS DE IMAGEN NO ESTÁN DISPONIBLES).....	124
TABLA 26. TABLA DE CONTINGENCIA DE “MAZACOTE ADENOPÁTICO * FALLECE POR ENFERMEDAD”.....	124
TABLA 27. TABLA RESUMEN DE “FENOTIPO * RECIDIVAS”... 125	
TABLA 28. TABLA DE CONTINGENCIA DE “FENOTIPO * RECIDIVAS”.....	125

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. LINFOPOYESIS PRIMARIA Y SECUNDARIA (CFU-L: CÉLULAS MADRES LINFOIDES MULTIPOTENCIALES). ESTA FIGURA MUESTRA LOS AGENTES DE DIFERENCIACIÓN Y ESTIMULACIÓN APROPIADOS PARA LA DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS B Y T (TOMADO DE HEMATOLOGÍA. FUNDAMENTOS Y APLICACIONES CLÍNICAS, 2005) (4).	5
FIGURA 2. ESTRUCTURA DE UN GANGLIO LINFÁTICO: A) ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA; B) FOTOGRAFÍA A 18× DE UN CORTE DE GANGLIO LINFÁTICO TEÑIDO CON H.E. (TOMADA DE HISTOLOGÍA. TEXTO Y ALTAS COLOR CON BIOLOGÍA CÉLULAS Y MOLECULAR, 2008) (6).	7
FIGURA 3. A) TINCIÓN CON HEMATOXILINA-EOSINA A 40 × VEMOS UNA CÉLULA CON NÚCLEO BILOBULADO: CÉLULA DE RED-STENBERG. B) TINCIÓN CON HEMATOXILINA-EOSINA A 40 × VEMOS LA VARIANTE MONONUCLEAR: CÉLULA DE HODGKIN.	17
FIGURA 4. IMAGEN A 40×. EXPRESIÓN DEL CD30. SON POSITIVAS LAS CÉLULAS TEÑIDAS DE MARRÓN.	20
FIGURA 5. IMAGEN A 40×. EXPRESIÓN DEL CD15. SON POSITIVAS LAS CÉLULAS TEÑIDAS DE MARRÓN.	20
FIGURA 6. LINFOMA EXTRANODAL DE AMÍGDALA IZQUIERDA. OBSERVAMOS UN AUMENTO DEL TAMAÑO DE LA AMÍGDALA.	43
FIGURA 7. IMAGEN DE FIBROLARINGOSCOPIO EN EL QUE APRECIAMOS UNA TUMORACIÓN REDONDEADA SIN ULCERACIÓN EN EL LADO DERECHO DE LA BASE DE LA LENGUA. LA IMAGEN DE TC CORRESPONDE AL MISMO PACIENTE, EN EL QUE VISUALIZAMOS UNA TUMORACIÓN BIEN DEFINIDA.	44
FIGURA 8. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) PARA ESTUDIO DE GLÁNDULA PARÓTIDA. EN LA IMAGEN DE LA DERECHA SE APRECIA UNA TUMORACIÓN EN PARÓTIDA DERECHA. EN LA IMAGEN DE LA IZQUIERDA VISUALIZAMOS ADENOPATÍAS CERVICALES EN EL MISMO PACIENTE.	45
FIGURA 9. LINFOMA NK NASAL. EN LA IMAGEN DE LA DERECHA OBSERVAMOS LA TUMORACIÓN NASAL PREVIA A LA TOMA DE BIOPSIA. Y EN LA IMAGEN DE LA IZQUIERDA EVIDENCIAMOS LA NECROSIS DE LOS TEJIDOS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL SEGUNDO CICLO DE QUIMIOTERAPIA.	48

FIGURA 10. LINFOMA CUTÁNEO EN REGIÓN PRE-AURICULAR. PLACA ROJIZA CON LESIÓN COSTROSA EN SU INTERIOR.	50
FIGURA 11. PAAF DE ADENOPATÍA CERVICAL. IMAGEN A 40× CON TINCIÓN DIFF-QUICK. CON LA FLECHA SEÑALAMOS UNA CÉLULA DE REED-STERNBERG.....	75
FIGURA 12. TINCIÓN CON HEMATOXILINA-EOSINA. VISIÓN MACROSCÓPICA. VISUALIZAMOS UNA ADENOPATÍA CON PÉRDIDA DE SU ARQUITECTURA HABITUAL CON TRACTOS FIBROSOS (ZONAS ROSAS) QUE SE PARAN EL TEJIDO LINFOIDE PATOLÓGICO (NÓDULOS MORADOS).	77
FIGURA 13. SITIO DE BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA. LA ESPINA ILIACA POSTERO-SUPERIOR ES UN BUEN LUGAR PARA OBTENER EL EXTENDIDO DEL ASPIRADO Y UN CILINDRO PARA LA BIOPSIA. TOMADO DE DE ELIS LD, JENSEN WJ, WESTERMAN MP. NEEDLE BIOPSY OF BONE AND MARROW (49).....	79
FIGURA 14. 1. AGUJA DE JAMSHIDI, 2. FIADOR, 3. MEDIO DE CULTIVO, 4. TROCAR QUE SE USA PARA REALIZAR EL ASPIRADO.	80
FIGURA 15. A- POSICIÓN EN DECÚBITO LATERAL. B- INTRODUCCIÓN DE LA AGUJA CON MOVIMIENTOS DE ROTACIÓN.	81
FIGURA 16. EN ESTA IMAGEN SE MUESTRA COMO SE HACEN LAS IMPRONTAS SOBRE LOS PORTAOBJETOS ANTES DE FIJAR EL CILINDRO EN FORMOL.	82
FIGURA 17. A) EN EL CÍRCULO ROJO PODEMOS APRECIAR VARIAS ADENOPATÍAS BIEN INDIVIDUALIZADAS. B) EN EL ÓVALO ROJO VISUALIZAMOS UNA TUMORACIÓN DE GRAN TAMAÑO FORMADA POR UN CONJUNTO DE ADENOPATÍAS (MAZACOTE ADENOPÁTICO). LA FLECHA INDICA UNA ZONA DE NECROSIS.	86
FIGURA 18. ADENOPATÍAS LATEROCERVICALES IZQUIERDAS PALPABLES.	86
FIGURA 19. TUMORACIONES EXTRANODALES BIEN DELIMITADAS. LA FLECHA DE LA IMAGEN DE LA DERECHA SEÑALA UNA TUMORACIÓN DE LA BASE DE LA LENGUA. EN LA IMAGEN DE LA IZQUIERDA PODEMOS IDENTIFICAR UNA TUMORACIÓN PAROTÍDEA. .	87
FIGURA 20. TUMOR FOSA NASAL. TUMORACIÓN MAL DELIMITADA EN LA QUE SE APRECIA NECROSIS DE LOS TEJIDOS.....	88
FIGURA 21. COMPARATIVA DE EDAD ENTRE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN Y LOS LINFOMAS DE NO HODGKIN.	94
FIGURA 22. CURVA DE KAPLAIN-MEIER QUE MUESTRE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ES DEL 74.3% AL FINALIZAR EL ESTUDIO.	96
FIGURA 23. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE LOS LNH.....	99

FIGURA 24. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE LOS LH, SIENDO EL 100% HODGKIN CLÁSICO	100
FIGURA 25. DISTRIBUCIÓN DE LAS LOCALIZACIONES EXTRANODALES ENCONTRADAS EN NUESTRA MUESTRA.	104
FIGURA 26. ESTADIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN LOS LINFOMAS DE HODGKIN Y EN LOS LINFOMAS NO HODGKIN.	109
FIGURA 27. ESTADIO EN EL QUE SE ENCUENTRAN LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LOS LINFOMAS PRIMARIOS NODALES O PRIMARIOS EXTRANODALES.	109
FIGURA 28. ÍNDICE KI67 (N: 23 PACIENTES).	110
FIGURA 29. ÍNDICE DE KI67 RELACIONADO CON EL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD.	112
FIGURA 30. TRATAMIENTO EMPLEADO EN LOS 62 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LNH. C (CICLOFOSFAMIDA), H (ADRIAMICINA, HIDROXIDAUNORRUBICINA O DOXORRUBICINA), O (VINCRISTINA), P (PREDNISONA), RT (RADIOTERAPIA), M (MITOXANTRONA), F (FLUDARABINA), TRAS (TRASPLANTE AUTÓLOGO).	118
FIGURA 31. TRATAMIENTOS EMPLEADOS EN LOS PACIENTES CON LH. A (ADRIAMICINA, HIDROXIDAUNORRUBICINA O DOXORRUBICINA), B (BLEOMICINA), V (VINBLASTINA), D (DACARBAZINA) Y RT (RADIOTERAPIA).....	120

INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO:

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas) que comparten la característica particular de producirse como resultado de una mutación(es) somática en un progenitor de los linfocitos. La progenie de la célula afectada generalmente transmite el fenotipo de una célula B, T o NK (natural killer), como se observa al realizar el estudio de inmunofenotipo o reordenamiento génico (1).

Los linfocitos son importantes para el sistema inmunitario y se encuentran en grandes cantidades en la sangre, linfa y órganos linfoides como el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Su función se descubre en 1950 cuando se consigue restaurar la inmunidad humoral y celular mediante una transfusión de linfocitos en ratones sometidos a radiaciones a dosis elevadas.

Durante la década de 1960 se descubren dos grandes grupos de linfocitos: linfocitos T (T de timo), responsables de la inmunidad celular, y linfocitos B (B de bursa, en referencia a que en las aves se originan en la bursa de Fabricio, órgano linfoide asociado al intestino), responsables de la inmunidad humoral (2).

En el embrión se lleva a cabo la linfopoyesis primaria (Figura 1) en los órganos linfoides primarios (inicialmente en el saco vitelino y luego se traslada al hígado, bazo, timo y finalmente a la médula ósea, único órgano que conserva esta capacidad en la vida postnatal). En este proceso la célula madre pluripotente (que también da origen al resto de los elementos formes de la sangre) da lugar a los precursores de las células B y T, de los que finalmente se forman los linfocitos T/B maduros. Éstos pasan al sistema circulatorio para ir a localizarse en los órganos linfáticos secundarios (ganglios linfáticos, bazo, mucosa asociada a tejido linfático (MALT), piel y tubo digestivo) donde se lleva a cabo la linfopoyesis secundaria (Figura 1). Durante esta fase los linfocitos maduros son estimulados por antígenos dando lugar a blastos linfoides grandes que, finalmente dan lugar a las células linfoides maduras antígeno-específicas. En cuanto a las células NK, éstas se describen a finales de la década de los 80 y corresponden a “linfocitos grandes granulares” presentes en la sangre periférica que no expresan los antígenos propios de las células B ni T, aunque si comparten algunos con los linfocitos T citotóxicos. Es posible que las células precursoras NK compartan un ancestro común con las células precursoras T, pero tampoco se puede descartar que surjan directamente de las células “madre” hematopoyéticas pluripotenciales

con células precursoras diferentes a los linfocitos B y T. Estas células pasan también al torrente circulatorio pudiéndose localizar en los órganos linfoides secundarios (3).

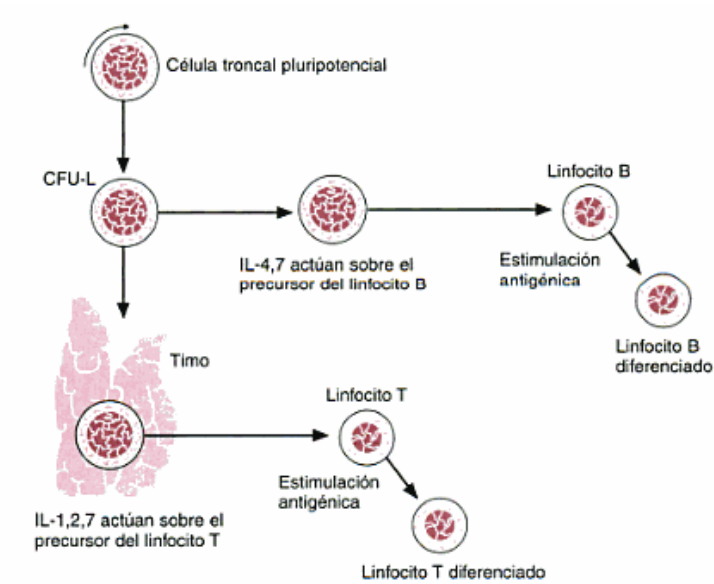


Figura 1. Linfopoyesis primaria y secundaria (CFU-L: células madres linfoides multipotenciales). Esta figura muestra los agentes de diferenciación y estimulación apropiados para la diferenciación de los linfocitos B y T (Tomado de Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas, 2005) (4).

Dada la gran variedad de órganos linfoides secundarios, la localización primaria de origen de la enfermedad puede ser cualquier localización del sistema linfático. Además cualquier órgano, por ejemplo, el tiroides, pulmón, hueso, cerebro, gónadas...puede resultar afecto, bien como diseminación a partir de localizaciones linfáticas,

bien como manifestación de enfermedad extraganglionar primaria (siendo ésta menos frecuente) (1).

Los linfomas pueden modificar parcial o completamente la arquitectura de los ganglios linfáticos y distribuirse específicamente en una zona determinada. Por esta razón es muy importante conocer la arquitectura normal de los mismos, pues el examen morfológico nos puede orientar hacia el tipo de linfoma presente (Figura 2). Los ganglios son ovalados con un borde convexo, por donde entran los vasos linfáticos aferentes, y otro cóncavo, por donde emerge un linfático eferente (hilio). Poseen una cápsula que emite trabéculas hacia el interior donde encontramos varios senos (marginal, trabecular y medular) y entre ellos hay varias zonas (la cortical, que contiene los folículos linfoides, y la médula donde predominan las células B, y la zona paracortical donde predominan las células T) (5).

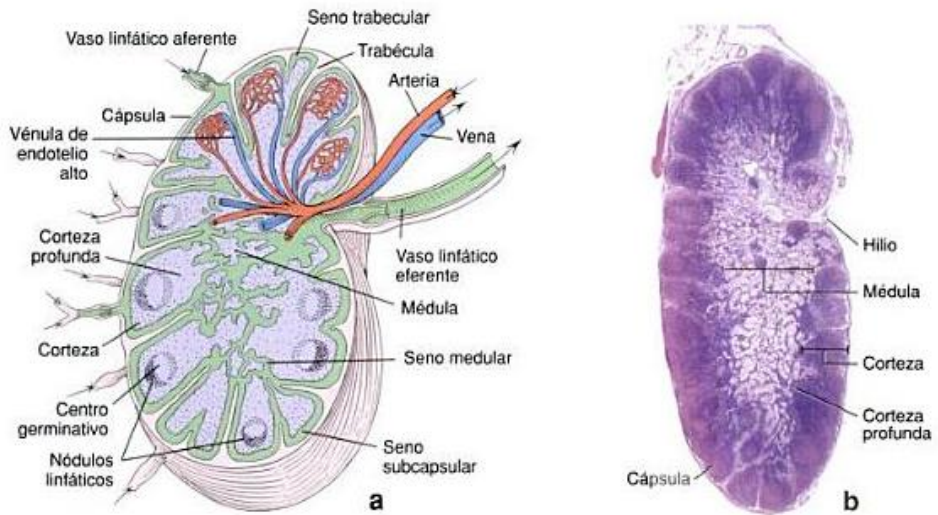


Figura 2. Estructura de un ganglio linfático: a) ilustración esquemática; b) fotografía a 18× de un corte de ganglio linfático teñido con H.E. (tomada de Histología. Texto y atlas color con biología células y molecular, 2008) (6).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas constituyen, después del Carcinoma Epidermoide, la segunda neoplasia más frecuente en el área anatómica de la cabeza y cuello (7).

Estas neoplasias, tanto nodales como las extranodales, representan aproximadamente el 5% de todas las neoplasias malignas que se pueden desarrollar en esta localización (8). Los linfomas primarios extranodales constituyen el 8-13% de todos los linfomas (9).

En términos generales podemos clasificar estas neoplasias en dos grandes grupos: Linfomas Hodgkin (LH) y Linfomas no Hodgkin (LNH). Este último grupo es con diferencia el más frecuente y representa el 88% de todos los linfomas (10).

De forma general el modo de presentación más frecuente y común de estos tumores en esta región anatómica es la aparición de adenopatías cervicales. Tanto es así que, en un paciente joven (entre 21 y 40 años) con una adenopatía cervical unilateral el segundo diagnóstico que debemos sospechar con mayor frecuencia es un linfoma (11).

Las manifestaciones extranodales son menos frecuentes sobre todo en los LH donde son casi excepcionales apareciendo en el 4-5% de los casos. En los LNH pueden aparecer en el 23-30% de los pacientes siendo la afectación del anillo linfático de Waldeyer la más frecuente (por detrás de la mucosa del tracto gastrointestinal) y viéndose envuelta en más de la mitad de los casos de linfomas extraganglionares (12).

Este tipo de neoplasias se diagnostica más frecuentemente en los varones y la edad de aparición suele ser diferente en ambos tipos de linfomas. Además se observan diferencias raciales en la incidencia de los distintos subtipos alrededor del mundo.

1.3. CLASIFICACIÓN:

Desde el descubrimiento de los linfomas en 1832, históricamente se reconocen cuatro fases en su estudio y por lo tanto en su clasificación. La primera transcurre entre 1832 y 1900 basándose en los hallazgos clínicos obtenidos. La segunda comprende desde 1900 hasta 1972 donde se introduce el análisis histopatológico. A partir de 1972, con los avances en la inmunología, y en 1982, con los avances en la genética molecular, se introducen nuevos conocimientos que nos llevan progresivamente a la clasificación actual que tenemos de los linfomas.

En 1832 Thomas Hodgkin publica el primer tratado sobre las enfermedades malignas primarias del sistema linfático: *“Sobre algunas enfermedades de las glándulas absorbentes y del bazo”*. Su trabajo deriva de la observación clínica y de los hallazgos obtenidos en la autopsia de 7 pacientes. En esta misma línea prosiguen Virchow en 1846 y Billroth en 1871, siendo estos los primeros en usar el término de linfosarcoma (para distinguir los síndromes linfoproliferativos de la leucemia) y linfoma maligno (para un grupo de enfermedades de los ganglios linfáticos), respectivamente. Entre 1898 y 1902, Carl Sternberg y Dorothy Reed, identifican unas células

gigantes llamadas “células de Reed-Sternberg” características de los LH (13).

Hacia la mitad del siglo veinte se formulan sistemas de clasificación clínica útiles. Éstos son los sistemas de clasificación secuenciales y morfológicos, descritos por Gall y Mallory (1942), Gall y Rappaport (1958) y sobretudo Rappaport (1966). Se basan en unas características fundamentales que se correlacionan con el pronóstico de la enfermedad (ciertas células y patrones de crecimiento se relacionan con peor pronóstico), consiguiendo grandes hitos en el tratamiento de los linfomas al poder seleccionar los tipos histológicos de peor pronóstico para los que el tratamiento agresivo con quimioterápicos es mandatorio (14).

Los avances en el campo de los marcadores inmunohistoquímicos a principios de los 70, hacen surgir nuevos conceptos que completan el abordaje tradicional, para el diagnóstico y clasificación de estos tumores. Los linfomas son ampliamente reconocidos como neoplasias del sistema inmune, como consecuencia de una proliferación maligna, que conserva muchas de las características morfológicas y funcionales de sus análogos normales. En 1974, Lukes y Collins publican una clasificación funcional subdividiendo a los linfomas en función de su fenotipo B o T. Ese

mismo año un grupo de patólogos liderados por Lennert, describen el primer esbozo de la clasificación de Kiel. Esta clasificación inicialmente es citológica y arquitectural y, posteriormente se incorpora el inmunofenotipo. Se diferencia de la clasificación de Lukes y Collins en la nomenclatura y en que estratifica los LNH en grados de malignidad. Para tratar de resolver la confusión que existe tanto entre los clínicos como en los patólogos, el National Cancer Institute (USA) patrocina un taller internacional con patólogos y clínicos expertos, en 1982. Este grupo trabaja en un proyecto colaborativo masivo que sirve de base para la Formulación de Trabajo para Uso Clínico (Working Formulation) (3).

La Working Formulation (15) publicada en 1982 es muy útil desde un punto de vista clínico y adquiere gran popularidad. Sin embargo, los avances en los campos de la inmunología (particularmente en el uso de los anticuerpos monoclonales para subdividir las células linfoides), la citogenética y la biología molecular hacen necesaria la aparición de una nueva clasificación.

El Grupo Internacional de Estudio de los Linfomas (ILSG), en 1994, promulga una nueva propuesta titulada: A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm (R.E.A.L.) (16) (Tabla 1).

Este grupo se basa en el principio de que una clasificación es una lista de entidades patológicas “reales”, que se definen por una combinación de morfología, inmunofenotipo, hallazgos genéticos y características clínicas. La importancia relativa de cada uno de estos hallazgos varía entre las enfermedades y no hay un “estándar de oro”. En algunos casos la morfología es de gran importancia, en otros lo es el inmunofenotipo, una anomalía genética específica o las características clínicas.

Línea B - Linfoma/leucemia B linfoblásticos-Precursor	Línea T - Linfoma/leucemia T linfoblásticos-Precursor
Neoplasia de células B maduras - Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica - Leucemia prolinfocítica-B - Inmunocitoma-linfoma linfoplasmocitoideo (Waldeström) - Linfoma del manto - Linfoma centro foliculares (nodulares) - Linfoma folicular cutánea - Linfoma B de la zona marginal (linfoma de bajo grado tipo MALT) - Linfoma B de la zona marginal - Linfoma B de la zona marginal esplénico - Tricoleucemia - Linfoma B difuso de células grandes <ul style="list-style-type: none"> ○ Mediastínico ○ Intravascular - Linfoma con efusión primaria - Linfoma de Burkitt	Neoplasias de células T maduras y natural killer - Leucemia prolinfocítica de células T linfocítica/prolinfocítica - Leucemia linfocítica de células T granulares grandes. - Leucemia agresiva de células NK - Linfoma de células T/NK, nasal y tipo nasal (“linfoma angicéntrico”) - Micosis fungoides - Síndrome de Sézary - Linfoma T angioinmunoablastico - Linfoma T periféricos, no especificado - Leucemia/linfoma T del adulto - Linfoma anaplásico de células grandes tipo T y nulas.

<ul style="list-style-type: none">- Plasmocitoma/mieloma- Linfoma de células plasmáticas	<ul style="list-style-type: none">- Enfermedad linfoproliferativa primariamente cutánea CD30 positiva de células T- Linfoma T paniculítico subcutáneo- Linfoma T intestinal tipo enteropatía- Linfoma T gamma-delta hepatoesplénico.
---	---

Tabla 1. Clasificación de la REAL 1994 (modificada en 1999).

Finalmente aparece la clasificación de la OMS publicada en otoño del 2001. Ésta no es una nueva clasificación, sino sólo una actualización de la R.E.A.L, con refinamiento de algunos términos y modificaciones menores necesarias por la nueva información disponible. Además de los linfomas incluye neoplasias hematológicas, leucemias, los síndromes mieloproliferativos crónicos y los síndromes mielodisplásicos. Otro aspecto importante de esta clasificación es la información clínica. Ésta es necesaria para definir muchas entidades, por lo que en los casos en los que no esté disponible puede ser imposible tener una clasificación definitiva. Por último en septiembre de 2008 la OMS (Tabla 2) publicó la última clasificación que se tiene hoy por hoy sobre los linfomas. En esta nueva modificación se incluyen algunos tipos de linfomas, que todavía son provisionales ya que en realidad están en el límite entre dos o varios subtipos, linfomas

caracterizados por desarrollarse en lugares anatómicos específicos y se tienen en cuenta algunos factores clínicos, como por ejemplo la edad (17).

Linfoma de Céls B	Linfoma de céls T
<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia Linfocítica crónica B / linfoma de linfocitos pequeños - Leucemia Prolinfocítica B - Linfoma B esplénico de la zona marginal - Leucemia de células peludas - Linfoma/leucemia esplénico, inclasificable*: <ul style="list-style-type: none"> o Linfoma B esplénico* o Variante de linfoma de células peludas - Linfoma linfoplasmacítico - Macroglobulinemia de Waldenström - Enfermedades de cadenas pesadas: <ul style="list-style-type: none"> o Cadenas alfa o Cadenas gamma o Cadenas mu - Mieloma múltiple - Plasmocitoma solitario óseo - Plasmocitoma extraóseo. - Linfoma B de la zona marginal, del Tejido Linfoide asociado a Mucosas (MALT) - Linfoma ganglionar de la zona marginal - Linfoma ganglionar de la zona marginal pediátrico - Linfoma folicular - Linfoma folicular pediátrico - Linfoma primario cutáneo - Linfoma de células del manto - Linfoma B difuso células grandes (DLBCL). - Linfoma B de células grandes asociado a enfermedades inflamatorias crónicas. - Granulomatosis linfomatoide 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia Prolinfocítica T - Leucemia de células T grandes granulares - Desorden linfoproliferativo crónico de células NK - Leucemia agresiva de células NK - Enfermedad linfoproliferativa de células t de la infancia asociada a VEB - Leucemia/linfoma de células T en adulto - Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal - Linfoma T intestinal, tipo asociado a enteropatía - Linfoma T hepatoesplénico - Linfoma T subcutáneo tipo-paniculítico - Mícosis fungoide - Síndrome de Sezary - Desórdenes linfoproliferativos cutáneos de células CD30: <ul style="list-style-type: none"> o Linfoma anaplásico primario cutáneo o Papulosis linfomatoide - Linfoma T cutáneo primario de células grandes (células gamma-delta) - Linfoma T cutáneo agresivo CD8+ - Linfoma T cutáneo CD4+ (células pequeñas y medianas) - Linfoma T periférico no especificado - Linfoma T angioinmunoblástico

<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma B primario del mediastino - Linfoma intravascular de células grandes - Linfoma B de células grandes ALK+ - Linfomas plasmoblástico - Linfoma B de células grandes en pacientes con HHV8 y asociado a enfermedad de Castleman multicéntrica - Linfoma primario de efusiones Linfoma de Burkitt - Linfoma B inclasificable con característica intermedias entre linfoma de célula grande y linfoma Burkitt. - Linfoma B inclasificable con características intermedias entre linfoma de célula grande y E. Hodgkin 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma anaplásico de célula grande, sistémico
---	--

E. Hodgkin	Otros
<ul style="list-style-type: none"> - Predominio linfocítico, nodular - Hodgkin, clásico: <ul style="list-style-type: none"> o Esclerosis Nodular o Rico en linfocitos o Celularidad Mixta o Pobre en linfocitos 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma primario de efusiones - Linfoma plasmablástico de cavidad oral y tubo digestivo - Desorden linfoproliferativo polimorfo post-transplante

Tabla 2. Clasificación de la OMS 2008.

1.4. LINFOMA HODGKIN:

Es una neoplasia del tejido linfoide descrita inicialmente por Thomas Hodgkin. Hasta mediados del siglo XX es prácticamente incurable y en la actualidad presenta una tasa de supervivencia a los 5 años superior al 90% en los casos de enfermedad localizada e incluso los casos de enfermedad avanzada pueden ser curables. La característica anatomopatológica principal es la presencia de células de Reed-Sternberg y de Hodgkin en un ambiente celular apropiado, constituyendo éstas una minoría. Representan sólo un 2% de la masa tumoral total, hecho que dificulta su estudio durante muchos años (18).

1.4.1.PATOGÉNESIS Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico histológico del linfoma de Hodgkin consiste en el reconocimiento de la célula Reed-Sternberg. Esta célula tiene un núcleo bilobulado con nucléolos eosinófilos prominentes separado por un espacio claro de la gruesa membrana nuclear (Figura 3A). Las variantes mononucleares (células de Hodgkin) tienen características nucleares similares y pueden representar células de Reed-Sternberg cortadas en un plano, mostrando sólo un lóbulo del núcleo (Figura

3B). Las células de Reed-Sternberg no son patognomónicas del linfoma de Hodgkin puesto que pueden aparecer en procesos infecciosos (mononucleosis infecciosa) y en otras neoplasias (carcinomas y sarcomas) (19).

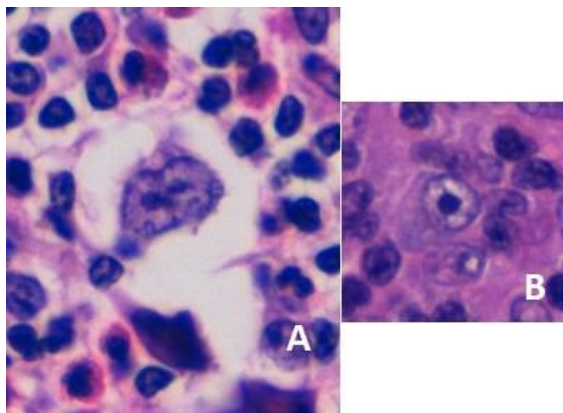


Figura 3. A) Tinción con hematoxilina-Eosina a 40 × vemos una célula con núcleo bilobulado: Célula de Red-Stenberg. B) Tinción con hematoxilina-Eosina a 40 × vemos la variante mononuclear: Célula de Hodgkin.

La clasificación histopatológica de los LH se somete a diferentes cambios a lo largo de los años. En otoño del 2001 la Organización Mundial de la Salud describe una nueva clasificación de los linfomas, modificada en 2008. Ésta reconoce a estas neoplasias como linfomas de estirpe B. Entre sus diferentes subtipos, el linfoma Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN) se reconoce como una entidad de características clínicas y pronósticas diferentes al

resto de los subtipos y por primera vez se introduce el término de estudio inmunofenotípico en la valoración de LH (Tabla 2) (17).

Se distinguen cinco tipos histológicos diferentes (predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y rico en linfocitos) en función de la proporción de células de Reed-Sternberg y de Hodgkin, fibrosis y linfocitos (Tabla 3).

	Predominio linfocítico nodular	- Linfocitos e histiocitos de aspecto normal. - Pocas células de R-S
L H C L Á S I C O	Esclerosis nodular	- Bandas de fibrosis que atraviesan la arquitectura ganglionar delimitándolo a modo de nódulos. - Células lacunares (variante de célula de R-S).
	Celularidad mixta	- Linfocitos, histiocitos, céls plasmáticas, eosinófilos y abundantes céls R-S y linfocitos atípicos (céls Hodgkin)
	Depleción linfocítica	- Céls muy atípicas y céls R-S - Necrosis constante. <ul style="list-style-type: none"> o Fibrosis difusa: escasa celularidad o Forma reticular: muchas células atípicas y diagnósticas y necrosis.
	Rico en linfocitos	- Células de R-S diseminadas en un fondo difuso de células inflamatorias. - Células de R-S con inmunofenotipo clásico

Tabla 3. Hallazgos histológicos de los linfomas de Hodgkin.

El análisis inmunofenotípico es fundamental para el diagnóstico diferencial de los diferentes subtipos de linfomas. Los antígenos de las células de Reed-Sternberg y las células de Hodgkin son inconstantes. En casi todos los casos expresan CD30 (Figura 4) y la mayoría de estas células expresan el antígeno CD15 (75-85%) (Figura 5) y el receptor de la interleucina 2 (CD25 o Tac). Aproximadamente el 85% de las células de Reed-Sternberg de los casos de esclerosis nodular y celularidad mixta expresan el antígeno CD30 o Ki-1, y un 35-40% expresan CD19 y CD20 (característico de los linfocitos B). Las células de Reed-Sternberg del subtipo histológico de predominio linfocítico expresan CD20 y CD45, siendo variable el CD30. La nueva categoría establecida por la OMS en 2001 de linfoma de Hodgkin rico en linfocitos es muy similar al anterior siendo necesario para establecer el diagnóstico diferencial este estudio inmunohistoquímico. Sus células de Reed-Sternberg expresan el CD30 y CD15 siendo negativo el CD40 y variable el CD20 (19).

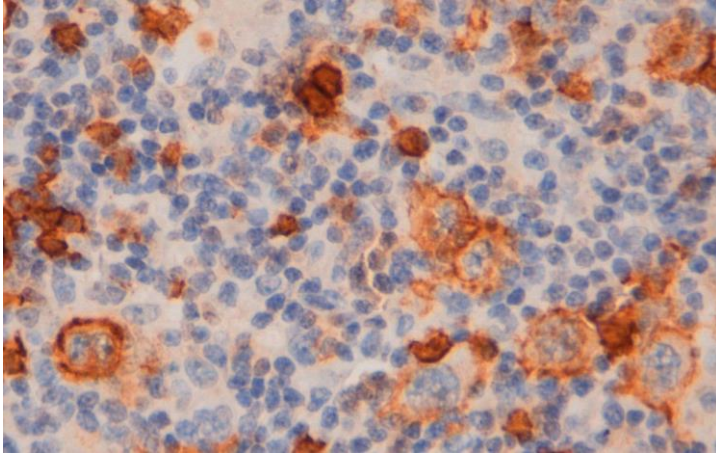


Figura 4. Imagen a 40×. Expresión del CD30. Son positivas las células teñidas de marrón.

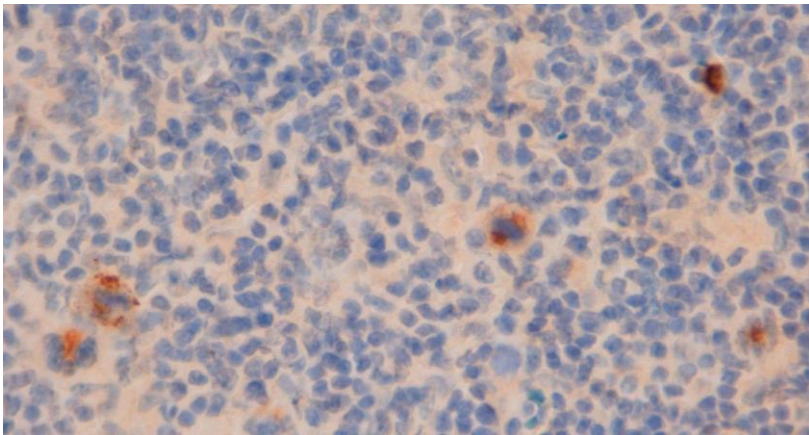


Figura 5. Imagen a 40×. Expresión del CD15. Son positivas las células teñidas de marrón.

1.4.2.EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Los linfomas de Hodgkin representan en 14% de todos los linfomas, siendo más frecuente los linfomas de no Hodgkin (12). El linfoma tipo esclerosis nodular es el más frecuente, especialmente en pacientes jóvenes (alrededor de 40 años), seguido del subtipo histológico celularidad mixta (10).

Varios estudios epidemiológicos demuestran que esta patología tiene una presentación bimodal en cuanto a la edad de aparición. La incidencia es muy baja en los niños y se incrementa de manera rápida y progresiva en la adolescencia, alcanzando un pico máximo entre los 20-30 años; posteriormente, las cifras descienden para aumentar de nuevo en las últimas décadas de la vida (alrededor de 80 años). La edad media al diagnóstico de esta enfermedad es alrededor de 28 años, siendo en el LNH de 67 años (11).

El subtipo histológico de esclerosis nodular es más frecuente en pacientes jóvenes (alrededor de 40 años), mientras que la celularidad mixta es más común en la población pediátrica y en los pacientes de edad avanzada (10). La EH predomina ligeramente en los varones en todas las franjas de edad.

Los patrones geográficos varían en los diferentes grupos de edad: la incidencia del linfoma es más frecuente en la infancia con un predominio del patrón de celularidad mixta en los países menos desarrollados, mientras que los picos de incidencia en los adultos y subtipos más favorables se asocia con su aparición en países más desarrollados (19). A su vez pacientes de edad avanzada, aquellos que viven en países desarrollados o personas con el VIH, son más propensos a presentar síntomas constitucionales o linfomas con afectación sistémica en el momento del diagnóstico (10).

La forma de presentación más frecuente es la aparición de adenopatías (en más del 90% de los casos). A diferencia de los linfomas no Hodgkin, los linfomas primarios extranodales son raros, apareciendo en un 4-5% de los pacientes (11).

La etiología hoy por hoy sigue sin ser clara. Se relaciona con procesos infecciosos (micobacterias, protozoos, bacterias, virus). Diversos hallazgos sugieren más claramente que el virus Epstein-Barr (VEB) puede participar en la oncogénesis del LH. En primer lugar, el riesgo de desarrollar esta enfermedad es 3 veces mayor en individuos que tienen una historia previa de mononucleosis infecciosa. Y en segundo lugar, se ha demostrado elevaciones del título de anticuerpos contra el VEB en pacientes diagnosticados de LH (20). En los países

menos desarrollados en los que es probable que se produzca la infección por VEB en edades tempranas, el linfoma de Hodgkin infantil es más frecuente que en los adultos, mientras que en los países desarrollados sucede lo contrario. Algunos estudios sugieren una alta asociación (el 85% de los casos) del VEB con los linfomas pediátricos hodgkinianos (21). También se observa que en los individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que padecen este tipo de linfomas, presentan una alta frecuencia de VEB en sus células de Reed-Sternberg (22).

La agregación familiar y la susceptibilidad genética parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de los LH. Se ha demostrado que existe un riesgo significativamente más elevado en gemelos monocigotos y no así en los bivitelinos. Esto sugiere una base puramente genética para desarrollar la enfermedad. Diversos estudios han implicado regiones específicas del antígeno linfocitario humano (HLA) en la etiología del linfoma de Hodgkin, y hay un aumento de haplotipos compartidos del HLA entre los componentes de las familias con múltiples casos (23).

1.4.3.MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente esta enfermedad se presenta en más del 90% de los casos como una adenomegalia, de larga evolución y de consistencia elástica. De entre ellos en el 70% de los casos puede ser asintomática. La región anatómica donde aparecen con mayor frecuencia es el mediastino (65% de los casos), seguido del cuello (24%) y por último las región abdominal (20%). A nivel cervical la localización más frecuente es yugular baja y supraclavicular. Se considera como enfermedad voluminosa cuando el tamaño de la tumoración es mayor de 5 centímetros. La diseminación de la enfermedad se realiza por continuidad en las cadenas ganglionares vecinas (12). Aproximadamente un 41% de los pacientes, frente a un 27% en los LNH, presentan de inicio síntomas B (fiebre de predominio nocturno, pérdida de peso superior al 10% de su peso inicial, sudoración profusa y decaimiento del estado general) (24).

La presentación extraganglionar es rara en este tipo de linfomas con una incidencia de aproximadamente el 4-5% de los casos (11).

Las características clínicas al diagnóstico difieren al igual que en la evolución en los diferentes subtipos histológicos.

Los pacientes con LH de predominio linfocítico nodular, la mayoría debutan con una enfermedad en estadio localizado. Sólo entre

un 5% y un 20% presentan un estadio avanzado al diagnóstico. Suelen presentar un curso evolutivo lento con frecuentes recaídas que, generalmente responden bien al tratamiento. Su capacidad para transformarse en un LNH es superior que la del LH clásico.

En el linfoma Hodgkin clásico el 55% de los pacientes suelen debutar con enfermedad localizada. La evolución y las características clínicas difieren en los diferentes subtipos.

Como ya sabemos el subtipo más frecuente es la esclerosis nodular y comprende el 70% de los pacientes con LH clásico. La media de edad al diagnóstico es de 28 años y es más frecuente en las mujeres manifestándose como una masa en el mediastino. El 40% de los mismos presenta síntomas B al diagnóstico. La variante celularidad mixta comprende el 20-25% de los linfomas clásicos. Es la variedad más frecuente en los pacientes con VIH y en los países en vías de desarrollo. El 70% son hombres. Con mayor frecuencia presentan un estadio avanzado en el momento del diagnóstico y síntomas B, en relación con la esclerosis nodular. Los subtipos rico en linfocitos y depleción linfoide son los menos frecuentes, representando el 5% y menos de 5% respectivamente. En ambos más del 70% son hombres. El último subtipo se asocia con frecuencia a

pacientes con VIH y es más frecuente en las zonas desarrolladas, diagnosticándose en el 70% de los casos en estadios avanzados (18).

1.4.4. DIAGNÓSTICO, ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

El aumento de los ganglios linfáticos clínicamente puede relacionarse con una amplia variedad enfermedades infecciosas, inflamatorias, autoinmunes y neoplásicas. Debe plantearse el estudio histológico de una adenopatía si éstas persisten a la resolución de un proceso infeccioso y/o inflamatorio, si existen factores de riesgo o clínica sospechosa. Debe obtenerse una biopsia ganglionar, y siempre que se pueda se debe obtener una pieza entera. En ningún caso la biopsia puede ser sustituida por una PAAF de la adenopatía, aunque ésta puede orientar el diagnóstico.

Una vez confirmado el diagnóstico se debe solicitar una analítica completa, destacando que no hay características de laboratorio diagnósticas del Linfoma de Hodgkin. El recuento sanguíneo puede revelar neutrofilia, eosinofilia, linfopenia, trombocitosis, trombopenia o anemia. Las citopenias son frecuentes en los pacientes con enfermedad avanzada y en caso de histología tipo depleción linfocítica. También se puede observar elevación de la

velocidad de sedimentación en pacientes con enfermedad avanzada, que se puede correlacionar con síntomas constitucionales en incluso con el pronóstico. La anemia, la neutrofilia, la linfopenia y los niveles bajos de albúmina constituyen cuatro de los siete factores pronósticos adversos identificados por un consenso internacional en los linfomas de Hodgkin avanzados. Se ha descrito que los niveles séricos de algunas citoquinas como el CD30 soluble, IL-6; IL-10 y el receptor de la IL-2 se correlacionan con la aparición de síntomas constitucionales y enfermedad avanzada (19).

La afectación de la médula ósea en el caso de LH se observa hasta en un 5% de los pacientes y está relacionado con el estadio clínico. Es más frecuente en pacientes de elevada edad, estadios avanzados, en las formas histológicas menos favorables o en los enfermos con síntomas constitucionales o inmunodeficiencia. Por eso, actualmente se aconseja realizar una biopsia de médula, al menos unilateral, a todos aquellos pacientes que presenten síntomas B, estadios avanzados (III y IV), enfermedad voluminosa o citopenias en sangre periférica (18).

Los estudios radiológicos son útiles para valorar la extensión tumoral y no permiten diferenciar entre LH y LNH. Siempre deben incluir una tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen (no

detectan bien la afectación retroperitoneal, hepática o esplénica) y pelvis. Generalmente se suelen realizar TC con contraste y son especialmente útiles para detectar la afectación ósea cuando los linfomas extranodales están próximos al hueso (base de cráneo, senos paranasales, mandíbula o maxilar). La resonancia magnética (RM) se emplea para estudiar mejor el tejido blando como el espacio parafaríngeo, fosa infratemporal, lengua, médula ósea y cerebro (25).

La imagen típica en la radiología de esta enfermedad son un grupo de adenopatías homogéneas aumentadas de tamaño (entre 2 y 10 cm), bien delimitadas y redondeadas, ovaladas o lobuladas (12). Como ya sabemos, la afectación nodal en los LH es continua y suele afectar a los ganglios de la cadena yugular interna. Las áreas de necrosis previas al tratamiento en las adenopatías o la extensión extranodal suele observarse en los casos de linfoma agresivos (11). La presencia de calcificaciones no es frecuente en los linfomas y pueden aparecer tras el tratamiento quimioterápico o irradiación en adenopatías cervicales (12).

La gammagrafía con Ga67 se ha utilizado junto a TC como complemento para realizar el estudio extensión y seguimiento de la enfermedad. También como herramienta pronóstica mediante la monitorización de la eficacia del tratamiento. Hay que tener en cuenta

que pueden haber falsos positivos si hay una mala preparación de la técnica o una infección activa, y falsos negativos si se ha administrado quimioterapia recientemente (mínimo 3 semanas antes), cuando las lesiones contienen áreas necróticas o en lesiones menores de 2cm.

Recientemente la tomografía con emisión de positrones (PET) ha sido introducida para el estudio de esta patología. Esta exploración puede estudiar todo el organismo sin incrementar la cantidad de irradiación administrada, por lo que la convierte en una técnica idónea para controlar periódicamente a los pacientes con depósitos cancerosos. En comparación con Ga67 el PET tiene una sensibilidad más elevada, supone menor dosis de irradiación y un período de examen más corto. Comparado con el TC, es más sensible para la detección de la afectación nodal y extranodal (26). En ocasiones, una elevada captación del trazador del PET en la grasa parda cervical o de los músculos, puede dificultar la interpretación de la prueba en el cuello, cabeza. Por eso, se aconseja la utilización conjunta de TC y PET, para conseguir una valoración óptima, tal y como dice Naumann et al en su estudio en 2004 (27). Trabajos recientes han demostrado la efectividad de la PET en la evaluación de las masas residuales presentes después de finalizar el tratamiento, siendo el momento óptimo para realizarlo 3 meses después de completarlo (28).

Por último, la laparotomía exploradora ha contribuido al conocimiento y al manejo de los LH y ninguna de las nuevas exploraciones radiológicas han sido capaces de reemplazarla. La desventaja de estas exploraciones es su incapacidad para diagnosticar adecuadamente la afectación del bazo. Sin embargo, la combinación de las técnicas de imagen modernas con los diferentes factores pronósticos han llegado a sustituir casi por completo a la laparotomía (18).

El diagnóstico diferencial se plantea entre el linfoma de Hodgkin con los no hodgkinianos existiendo varios subtipos histológicos que podrían confundirse. Los procesos no neoplásicos que pueden simular este tipo de linfomas sería la mononucleosis infecciosa y el VIH.

1.4.5. ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Para la estadificación de la enfermedad se utiliza la clasificación clínico-patológica de Ann Arbor (1971). Se desarrolló en un intento de establecer una base racional al diagnóstico, para adoptar decisiones terapéuticas curativas en el paciente. Los pacientes se subdividen en cuatro grupos en función del número de regiones afectadas, de la existencia de regiones ganglionares afectadas a ambos

lados del diafragma y de la afectación extraganglionar. Asimismo, todos los casos se subclasifican en A o B, en función de la existencia o no de síntomas B (Tabla 4).

Estadio I	Afectación de una sola región ganglionar (I), de un solo órgano o de un único lugar extralinfático (IE)
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II), o afectación localizada de un órgano o lugar extralinfático y de una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE). Puede incluirse el bazo (IIS o IIES)
Estadio III	Afectación de regiones ganglionares situadas a ambos lados del diafragma (III). Puede incluir afectación de un lugar extralinfático (IIIE), del bazo (IIIS) o de ambos (IIIES)
Estadio IV	Afectación diseminada o difusa de uno o más órganos extraganglionares, con o sin afectación ganglionar asociada (IV)

Tabla 4. Clasificación de Ann Arbor adaptada en la Reunión sobre Estadificación de Hodgkin celebrada en Ann Arbor, Michigan, en abril de 1971. (“L”: localización extraganglionar, “S”: bazo, “A”: no síntomas B, “B”: síntomas B).

En los últimos años se ha demostrado que esta clasificación no puede constituir la única herramienta pronóstica. Por lo tanto, el valor pronóstico está relacionado con múltiples variables, todas ellas relacionadas entre sí. Entre los factores de mal pronóstico encontramos: edad >40 años, presencia de síntomas B al diagnóstico,

estadios avanzados (III-IV), afectación extranodal múltiple, grandes masas adenopatías (más de 10cm), afectación esplénica masiva (> de 6 nódulos), invasión de la médula ósea, VSG \geq 40mm/1^a hora, subtipos histológicos (DL>CM>EN>PL) y haber recibido tratamiento previo.

1.4.6. TRATAMIENTO

En la actualidad el tratamiento estándar para estos pacientes es la asociación de adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbamacina (ABVD) asociado a radioterapia. Otros regímenes se están estudiando pero de momento no existen resultados satisfactorios que desbanquen el tratamiento actual. Los pacientes en estadios iniciales reciben un régimen corto de quimioterapia (2-4 ciclos) y radioterapia de consolidación. En estadios avanzados los pacientes se someten a una régimen mayor (6-8 ciclos). La aplicación de radioterapia será en aquellos que presenten masa “bulky” o áreas de tumor residual, siendo omitida si existe remisión completa y un PET-TC libre de enfermedad (25) (10).

1.5. LINFOMAS NO HODGKIN

Los Linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides con diferente histología, inmunofenotipo,

alteraciones genéticas y moleculares, que condiciona una distinta conducta clínica y evolutiva.

1.5.1. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas no Hodgkin son más frecuentes que los linfomas de Hodgkin y representan aproximadamente el 75% de todos los linfomas (29). El 80-85% de estas neoplasias están producidas por células B y el 15-20% de los casos por células T (12). Estos porcentajes no aparecen en la edad pediátrica siendo los linfomas T dos veces más frecuente que los linfomas B, y adquieren con mucha frecuencia un comportamiento leucémico. Se desconoce cuál es la razón del predominio de los linfomas de células B a pesar de ser los linfocitos T los que son más frecuentes en la sangre periférica y en el tejido linfoide. Es posible que los procedimientos celulares implicados en la proliferación y diferenciación de células B determinen que estas células sean más susceptibles de sufrir una transformación maligna.

La incidencia de los linfomas ha experimentado un incremento notable en la última mitad del siglo XX. Este aumento afecta a ambos sexos, a todos los grupos de edad y a todos los subtipos histológicos. El incremento precedió a la aparición del SIDA, aunque éste se ha relacionado con el aumento de los últimos años. Los pacientes

infectados por el VIH, tienen 60 veces más riesgo de padecer un linfoma no Hodgkin que la población general (30).

Se han observado variaciones en cuanto a la incidencia racial, la histología y los subtipos inmunológicos a lo largo del mundo. Los linfomas son más frecuentes en pacientes de raza blanca en comparación con los de raza negra.

La edad media de aparición está entre los 50-60 años aunque pueden aparecer a cualquier edad. Es más frecuente en los varones aunque en los linfomas que aparecen en las glándulas salivares, órbita y tiroides son más frecuentes en las mujeres (11).

Los linfomas extraganglionares primarios son más frecuentes en LNH en relación con LH. Pueden aparecer en el 23-30% de los pacientes siendo la afectación del anillo linfático de Waldeyer la más frecuente (por detrás de la mucosa del tracto gastrointestinal) (12).

1.5.2.ETIOLOGÍA

Al igual que en la EH la etiología no está clara. Estos tumores están ampliamente relacionados con algunos factores ambientales, agentes infecciosos, inmunodepresión y anomalías cromosómicas.

En relación con los factores ambientales, se ha descrito un aumento de la incidencia en individuos expuestos al benceno y algunos herbicidas, en los supervivientes de la bomba de Hiroshima y en pacientes sometidos a irradiaciones previas. Es bien conocido, que pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia por un LH tiene un mayor riesgo de padecer segundos linfomas (1).

La evidencia más convincente de la etiología vírica es el caso de la leucemia-linfoma T del adulto (LTA) relacionado con el virus de la leucemia/linfoma T humano de tipo I (HTLV-1) y/o el linfoma Burkitt que se relaciona con el virus Epstein-Barr. El HTLV-1 es un retrovirus adquirido que induce malignidad en las células linfáticas del huésped humano. La prevalencia más elevada de LTA es en el sur de Japón, donde un 10-15% de la población presenta anticuerpos para el HTLV-1. La prevalencia de anticuerpos frente a este virus en familias cerradas es de 3 a 4 veces más elevada que en la población general. El virus de Epstein-Barr (de la familia de los herpes) es capaz de transformar los linfocitos B en células linfoblastoides que pueden proliferar hacia la neoplasia. Este virus se halla presente en el 95% de los linfomas de Burkitt endémicos y en el 20% de los no endémicos (1). Además se ha observado que el *Helicobacter Pylori* puede causar linfomas MALT del estómago, y probablemente sea la causa de

algunos linfomas de alto grado, bien a partir de transformaciones de un linfoma MALT, o bien de un linfoma de célula grande (31).

La inmunosupresión también se ha descrito como un factor de riesgo a padecer linfomas. En el caso de los pacientes con SIDA existe una alteración en la fase de proliferación policlonal de las células B (30). La utilización de agentes inmunosupresores como la Ciclosporina y el anticuerpo monoclonal murino anti CD3 ha incrementado la aparición de linfomas postrasplante (32). También se ha observado un aumento de la incidencia de linfomas en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea cuyos sistemas de histocompatibilidad (HLA) no son totalmente compatibles. Los individuos con inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas pueden presentar linfomas de células B producidas por el virus de Epstein-Barr.

Las anomalías cromosómicas son frecuentes en los linfomas. Las más frecuentes son las que relacionan el Linfoma Burkitt con el oncogen C-MYC, situado más frecuentemente entre el cromosoma 8 y 14 (t(8/14)) y menos frecuente mente entre el cromosoma 2 y 8 (t(2/8)). El oncogén BCL-2 situado entre los cromosomas 14 y 18 (t(14/18)) aparece en el 85% de los linfomas foliculares B (1).

También se han encontrado casos familiares y se ha demostrado que aquellos pacientes que sufren un trastorno en su sistema inmunitario (lupus eritematoso, síndrome Sjogren, etc) son más sensibles a padecer este tipo de neoplasias (33).

1.5.3. CLASIFICACIÓN

Como ya sabemos la clasificación de los linfomas ha estado sometida a debate hasta la aparición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en 2001. Con esta nueva clasificación existía casi un consenso universal para su uso y finalmente se publicaron las últimas modificaciones en 2008 (Tabla 2) (17). En esta clasificación los LNH no se subdividen los grupos en función del grado de malignidad. Esto es debido a que muchas entidades que en las clasificaciones previas se habían considerado de “bajo grado” en la actualidad no son curables y, por el contrario, son ya curables muchas de las de alto grado. Ésta incluye las neoplasias hematológicas y las agrupa en función de su linaje mieloide, linfoide, células histiocíticas/dentríticas y/o células cebadas.

Los linfomas de células B tiene un extraordinario paralelismo con diferentes fases del proceso madurativo de las células linfoides B normales. Un hallazgo compartido entre estos linfomas es la

adquisición de la expresión de antígenos más propios de los linfomas T que de los B (antígenos CD5 y CD43). Esto es debido a que estos antígenos pueden ser detectados en algunos estados madurativos de las células linfoides B normales. Otro rasgo compartido es la presencia de alteraciones en una zona del cromosoma 14 (14q32) (3).

El 85% de este tipo de linfomas son linfomas de células B. De entre todos ellos el tumor menos agresivo es el linfoma folicular que deriva de células B, seguido de otros que también proceden de células B como linfoma linfoplasmocítico, linfoma de la zona marginal y los linfomas tipo MALT. El linfoma B difuso de célula grande es el tumor agresivo más frecuente de todos los LNH (10). Los linfomas T son menos frecuentes y suelen presentar un comportamiento más agresivo.

Desde un punto de vista clínico y terapéutico podemos clasificar a los linfomas no Hodgkin en tres grupos en función de su comportamiento clínico y supervivencia (Tabla 5).

INDOLENTES	Células B	<ul style="list-style-type: none">- Linfoma linfocítico de célula pequeña- Linfoma de la zona marginal- Linfoma de la zona marginal extraganglionar o del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)- Linfoma monocitoide de la zona marginal ganglionar- Linfoma linfoplasmacítico
------------	-----------	--

		<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma esplénico de la zona marginal con o sin linfocitos vellosos - Linfoma folicular
	Células T	<ul style="list-style-type: none"> - Micosis fungoide - Síndrome de Sézary
AGRESIVOS	Células B	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de célula grande subtipo primario mediastínico - Linfoma de células del manto - Linfoma difuso de células pequeñas
	Células T	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma T periféricos no especificados - Linfoma de Lennert (alto contenido de histiocitos epitelioides)
MUY AGRESIVOS	Células B	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de Burkitt - Linfoma difuso de células grandes
	Células T	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma intestinal - Anaplásico de célula grande - Linfoma maligno, linfoblástico - Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de células T - Leucemia/linfoma de célula T del adulto.

Tabla 5. Clasificación de los LNH.

1.5.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El comienzo de la enfermedad puede ser brusco con la aparición de adenopatías, fiebre, afectación del estado general, dolores óseos,

etc; o por el contrario puede manifestarse con adenopatías aisladas con mínima afectación del estado general, por lo que puede pasar inadvertido. El crecimiento adenopático es más frecuente a nivel laterocervical o supraclavicular apareciendo por lo general de forma simétrica. A diferencia de lo que encontramos en el LH, la diseminación de la enfermedad no se realiza de forma contigua a las cadenas ganglionares vecinas (12). La aparición de una adenopatía epitrocLEAR orientaría hacia LNH. No es raro que esta neoplasia se inicie con manifestaciones extraganglionares (23-30% de los casos) en cuyo caso las molestias dependerán de la localización. El pronóstico general de este linfoma es peor que en la EH ya que en el momento del diagnóstico es frecuente encontrarlo en forma de enfermedad diseminada (24).

1.5.5. LINFOMAS EXTRANODALES PRIMARIOS DE CABEZA Y CUELLO

Los linfomas extranodales primarios son aquellas neoplasias linfoides que se originan en estructuras extraganglionares. Generalmente se presentan simultáneamente con afectación ganglionar, que puede ocurrir en el momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad. En la práctica clínica se considera

que son aquellos linfomas que después de realizar el estadiaje la principal afectación tumoral reside en el territorio extraganglionar y la afectación ganglionar es nula o bien es secundaria (34).

La región anatómica donde más frecuentemente asientan los linfomas extranodales es el tracto gastrointestinal (más del 50% de los casos) seguido de la cabeza y cuello (8). Los linfomas de Hodgkin primarios extranodales son raros.

Los linfoma extranodales primarios de cabeza y cuello (Tabla 6) generalmente aparecen en pacientes que se encuentran entre la quinta o sexta década de la vida, con un predominio masculino excepto en los linfomas de glándulas salivares, órbita y tiroides. Las características clínicas y evolutivas son muy variables ya que dependen de la gran diversidad de localizaciones. Se presentan con mayor frecuencia en estadios localizados, y las histologías más comunes son las agresivas, principalmente los linfomas de células B. Entre los linfomas indolentes son el linfoma MALT el más frecuentemente descrito. Los síntomas B son menos frecuentes que en los LNH ganglionares. En cuanto al pronóstico no hay diferencias globales generales.

1.5.5.1. Anillo linfático de Waldeyer

El anillo linfático de Waldeyer está compuesto por tejido linfático que se encuentra desde la nasofaringe hasta la base de la lengua (amígdalas faríngeas, peritubáricas, palatinas, linguales y cordones faríngeos laterales). Tras el tracto gastrointestinal es la segunda localización extranodal más frecuente. Representa un 15-20% de todos los linfomas y la mitad de los linfomas extranodales de la cabeza y cuello aparecen en esta región (8). Aproximadamente el 10% de estos pacientes pueden desarrollar linfomas en el tracto gastrointestinal a lo largo de su vida (12). Se desarrolla más frecuentemente en hombres de unos 50 años de edad media. En el 50-70% de los casos encontramos el subtipo histológico linfoma B difusos de célula grande. Otros tipos de linfoma menos frecuentes son: linfoma tipo MALT (15%), linfoma T periférico (8%), folicular (6%) y linfoma del manto (3%) (35). La localización más frecuente es la amígdala palatina (50% de los casos), seguida de la nasofaringe y mucho menos frecuente la base de la lengua.

El linfoma de amígdala palatina suele presentarse como un aumento de tamaño asintomático de la amígdala (10) (Figura 6). En ocasiones puede debutar con odinofagia y si aparece la disfagia suele

indicar que la afectación del anillo linfático de Waldeyer es más extensa (36).

El primer síntoma que aparece en los linfomas localizados en la rinofaringe es obstrucción nasal. Puede haber una pérdida de audición ocasionada por disfunción de la trompa de Eustaquio al ser obstruida por la tumoración (25).



Figura 6. Linfoma extranodal de amígdala izquierda. Observamos un aumento del tamaño de la amígdala.

Los linfomas de base de lengua son una patología inusual y pueden manifestarse como odinofagia y sensación de cuerpo extraño. A la exploración podemos observar una masa submucosa (Figura 7), una tumoración de aspecto polipoideo o una lesión ulcerada (dando una imagen similar al carcinoma) (37).

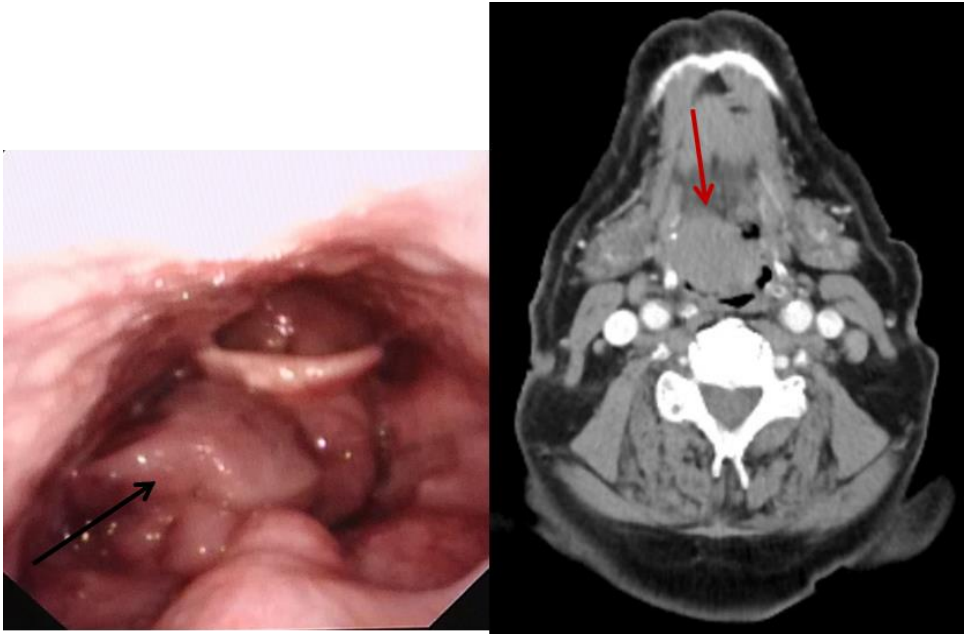


Figura 7. Imagen de fibrolaringoscopia en el que apreciamos una tumoración redondeada sin ulceración en el lado derecho de la base de la lengua. La imagen de TC corresponde al mismo paciente, en el que visualizamos una tumoración bien definida.

1.5.5.2. *Glándulas salivares*

El linfoma primario de las glándulas salivares es raro y representan un 2%-5% de los tumores de glándulas salivares. Esta patología es más frecuente en los varones adultos (8). En el 75% de los casos afecta a la glándula parótida, seguido de la glándula submaxilar (23%), glándula sublingual (1%) y glándulas salivares menores (1%) (38). Los subtipos más frecuentes son el linfoma tipo

MALT, linfoma folicular y el linfoma difuso de célula grande (25). En un 20% de los pacientes existe una asociación con el Síndrome de Sjögren (33). A la exploración podemos observar una masa unilateral o múltiples masas bilaterales intraglandulares, o un aumento difuso de la glándula (Figura 8). Es importante destacar que en el momento de diagnóstico puede existir en un 20%-45% de los casos una diseminación linfática en los ganglios adyacentes (12).

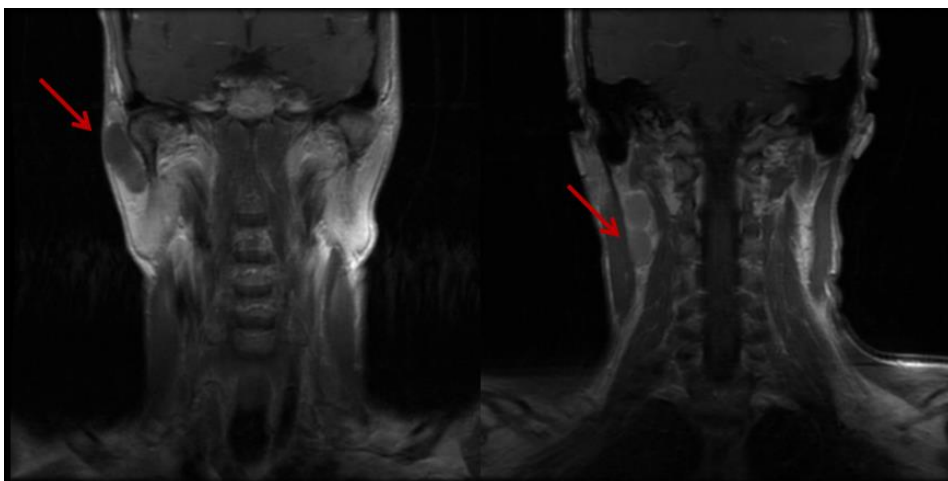


Figura 8. Imagen de resonancia magnética (RM) para estudio de glándula parótida. En la imagen de la derecha se aprecia una tumoración en parótida derecha. En la imagen de la izquierda visualizamos adenopatías cervicales en el mismo paciente.

1.5.5.3. Glándula tiroides

Los linfomas suponen un 5% de la totalidad de las neoplasias tiroideas y menos de un 2% de los linfomas extranodales (39). Es más

frecuente en las mujeres con una edad media de aparición entre 70 y 80 años. Existe una fuerte asociación entre el linfoma tiroideo y la tiroiditis de Hashimoto (80% de los casos) (25). Generalmente aparece como una tumoración cervical anterior que puede ser una masa solitaria en el 80% de los casos o múltiples nódulos en el 20% de los casos que suele ser asintomática aunque algunos pacientes pueden presentar disfagia, disfonía e incluso disnea. En un 70% de los casos nos encontramos con el subtipo linfoma difuso de células grandes y el linfoma tipo MALT aparece en el 6%-27% de los casos (11).

1.5.5.4. Senos paranasales

El linfoma es el segundo tumor más frecuente en los senos paranasales, después del carcinoma epidermoide. Entre un 6,4% y un 13% de los linfomas extranodales se desarrollan en esta localización (12) y el seno que con mayor frecuencia se involucra es el seno maxilar (40). El subtipo más frecuente es el linfoma B difuso de células grandes. Otro tipo, aunque menos frecuente, puede ser el linfoma extranodal T-NK tipo nasal (12). La clínica más común es obstrucción nasal, rinorrea y dolor facial. Cuando aparece exoftalmos, alteración de la movilidad ocular y/o alteración de la visión debemos sospechar que el tumor se ha extendido hacia la órbita (25).

1.5.5.5. Fosas nasales

Estos linfomas son poco frecuentes. Lo más común es encontrarlos como una extensión secundaria de los linfomas primarios de los senos paranasales. En ese pequeño porcentaje de linfomas primarios de las fosas nasales el subtipo histológico más frecuente son el linfoma NK/T tipo nasal (41). Este linfoma es muy agresivo (Figura 9) y puede destruir hueso y extenderse hacia los senos paranasales, maxilar, nasofaringe, fosa infratemporal, órbita... El tumor puede producir epistaxis, obstrucción y rinorrea, y en caso de extensión puede aparecer alteración de la visión, dolor facial, signos neurológicos... En casi todos los casos se ha demostrado la presencia del Virus de Epstein-Barr en las células neoplásicas. El pronóstico de este tumor es muy malo. Este linfoma es más frecuente en Asia y América Latina (42).



Figura 9. Linfoma NK nasal. En la imagen de la derecha observamos la tumoración nasal previa a la toma de biopsia. Y en la imagen de la izquierda evidenciamos la necrosis de los tejidos durante la administración del segundo ciclo de quimioterapia.

1.5.5.6. *Laringe y tráquea*

Los linfomas laríngeos son muy infrecuentes representando menos del 1% de las neoplasias laríngeas. Aparecen como una tumoración submucosa más frecuentemente localizada en la supraglotis, aunque puede extenderse hacia la glotis y menos frecuentemente hacia la subglotis (11). Los pacientes pueden referir sensación de cuerpo extraño, disfagia, disnea o disfonía. Suelen aparecer en adultos con una edad media de 58 años. Histológicamente los más frecuentes son los linfomas MALT o el difuso de células

grandes. Otro tumor frecuente es el plasmocitoma que suele aparecer en la epiglotis en forma de lesión polipoidea y sésil. Los linfomas traqueales son también infrecuentes y aparecen como una masa polipoidea que produce una obstrucción de la luz traqueal (12).

1.5.5.7. Cavidad Oral

Estos linfomas representan el 2% de todos los linfomas extranodales. Las localizaciones más frecuentes son el paladar y la encía. Es el linfoma que más frecuentemente se encuentra asociado a la infección por VIH. Aproximadamente, más de la mitad de estos linfomas son Linfomas B difuso de células grandes, seguido por el linfoma folicular (12).

1.5.5.8. Piel

Existen unos linfomas cutáneos específicos que tiene especial predilección por esta región anatómica. Éstos son el linfoma cutáneo primario folicular, linfoma B cutáneo de la zona marginal y algunos subtipos de linfomas B difuso de células grandes (8). El linfoma folicular aparece por lo general en el cuero cabelludo o en la frente, apareciendo como una lesión solitaria o un grupo de placas o tumoraciones (25). El linfoma cutáneo de la zona marginal cuando

afecta a la región anatómica de la cabeza y el cuello aparece en forma de pápulas rojizas, nódulos o placas (43) (Figura 10).



Figura 10. Linfoma cutáneo en región pre-auricular. Placa rojiza con lesión costrosa en su interior.

LOCALIZACIÓN	LINFOMAS MÁS COMUNES	PATOLOGÍA ASOCIADA
Anillo linfático de Waldeyer	1º Linfoma B difuso de células grandes 2º Linfoma folicular 3º Linfoma Burkitt 4º Linfoma del Manto	Linfoma gastrointestinal Enfermedad extendida
Glándulas salivares	1º Linfoma MALT 2º Linfoma folicular 3º Linfoma B difuso de células grandes	Síndrome de Sjögren
Glándula tiroides	1º Linfoma B difuso de células grandes 2º Linfoma MALT	Tiroiditis de Hashimoto

Senos paranasales	Linfoma B difuso de células grandes	
Cavidad nasal	1º Linfoma NK-T tipo nasal 2º Linfoma B difuso de células grandes	
Laringe	1º Linfoma MALT 2º Linfoma B difuso de células grandes	
Cavidad oral	1º Linfoma B difuso de células grandes 2º Linfoma Folicular 3º Linfoma MALT	Infección por VIH

Tabla 6. Resumen de los tipos de linfomas más frecuentes en las diferentes localizaciones extranodales.

1.5.6. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El diagnóstico definitivo de esta enfermedad, como en el caso del LH, se basa en el estudio histológico. Generalmente se debe realizar una biopsia escisional de un ganglio linfático. Como ya sabemos, la realización de una punción aspiración no es suficiente para el diagnóstico y por lo tanto nunca debe sustituir la biopsia. Esta prueba puede ser útil para establecer un diagnóstico diferencial con otro tipo de tumores como carcinomas epidermoides, neoplasias tiroideas o de las glándulas salivares. Una parte de la muestra obtenida mediante la biopsia debe colocarse en formol para su estudio anatomopatológico y otra parte se debe congelar para la realización de los estudios inmunológicos y moleculares que sean necesarios.

En caso de enfermedad extraganglionar es necesaria una biopsia del lugar donde este localizada la tumoración. Para ello es fundamental realizar un examen exhaustivo de toda el área ORL mediante exploración de la cavidad oral y orofaringe, rinoscopia anterior y nasofibrolaringoscopia.

Igual que en el caso de los LH no hay características patognomónicas en los estudios de laboratorio. La trombocitopenia puede asociarse con infiltración medular, hiperesplenismo o destrucción inmune. Si en el momento del diagnóstico los estudios revelan una anemia o una reticulocitosis se debe realizar una prueba de Coombs para determinar si hay una anemia autoinmune asociada.

La infiltración medular, así como las complicaciones autoinmunes, son más frecuentes en los linfomas de bajo grado de malignidad. La elevación de la lacticodeshidrogenasa (LDH) es frecuente y sugiere un pero pronóstico (1). El estudio morfológico de la sangre periférica puede poner en evidencia la presencia de células linfoides atípicas circulantes.

El estudio de la médula ósea debe realizarse de forma rutinaria con el objetivo de establecer el diagnóstico de la enfermedad y para estadificarla. La biopsia se debe realizar en ambos lados de la parte posterior de la cresta iliaca. La infiltración de la médula ósea puede

observarse con un estudio morfológico de la pieza. Debemos de saber que la afectación medular es más frecuente en los linfomas indolentes, exceptuando en el Linfoma de Burkitt y el Linfoblástico, viéndose involucrada en el 20-95% en el caso de los linfomas indolentes frente un 10% en los agresivos (1). El aspirado medular tiene una baja rentabilidad y puede infradiagnosticar la afectación medular, ya que ésta suele ser focal o bien existir fibrosis asociada al infiltrado (34).

El estudio citológico del LCR mediante punción lumbar es imprescindible en pacientes con síntomas sugestivos de infiltración del sistema nervioso central (cefalea, letargia, síntomas neurológicos focales...), en los linfomas de tipo linfoblásticos y Burkitt, en los linfomas de células grandes que con afectación medular y en los linfomas extraganglionares del testículo y de los senos paranasales (34).

En cuanto a las pruebas de imagen que debemos solicitar es imprescindible realizar una tomografía computarizada del, tórax, abdomen y pelvis. Evidentemente cuando sospechemos un linfoma primario de cabeza y cuello debe realizar un escáner del cuello y el maxilofacial. Como ya sabemos la afectación del anillo linfático de Waldeyer suele asociar un linfoma del tracto gastrointestinal, por lo es recomendable realizar estudio baritado del intestino delgado. Este

estudio también se debería realizar si se sospecha alguna alteración del tránsito gastrointestinal tras la de la historia clínica o la exploración física. La resonancia magnética se solicita cuando existe sospecha, clínica o radiológica, de afectación cerebral o de la médula espinal, y en aquellos pacientes que no se puede realizar TC por alergia al contraste yodado o en embarazadas. La gammagrafía con Ga67 y la tomografía con emisión de positrones tienen las mismas indicaciones y características que en los Linfomas Hodgkin.

1.5.7.PRONÓSTICO

El principal factor pronóstico es el subtipo histológico (Tabla 5) que divide a los linfomas en varios grupos de riesgo. Los linfomas de bajo grado pueden transformarse a lo largo de los años en linfomas de grado intermedio o alto, cuyo curso clínico normalmente es más agresivo que los linfomas de grado intermedio-alto de novo. El estadio avanzado se asocia con supervivencias más cortas.

La presencia de síntomas B generalmente se asocia a un comportamiento más agresivo.

La edad también se considera un factor pronóstico, evidenciándose que los pacientes mayores de 60 años tienen una

supervivencia más corta. Este hecho podría estar relacionado con una tolerancia más baja a los quimioterápicos en los ancianos

La enfermedad extraganglionar se considera un factor pronóstico adverso, particularmente si afecta el sistema nervioso central. La enfermedad primaria a este nivel se asocia con histologías más agresivas y tiene una alta incidencia en individuos con SIDA. Y como ya se ha comentado previamente, los pacientes con afectación del anillo linfático de Waldeyer presentan un riesgo más elevado a padecer un linfoma gastrointestinal.

El tamaño del tumor y la tasa de crecimiento se asocian también con el pronóstico. Las masas mayores a 10 cm generalmente presentan un mal pronóstico. La elevación sérica del LDH es un factor desfavorable porque refleja el aumento de la carga tumoral. Algunos estudios han indicado que el fenotipo T en la enfermedad avanzada es un factor pronóstico adverso. Un aumento del índice proliferativo, medido con el antígeno Ki-67 se ha asociado a un pronóstico peor. Así mismo, la presencia de anomalías cromosómicas también se asocia a un peor pronóstico (1).

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) de los Linfomas es un modelo predictivo de los linfomas agresivos (44) (Tabla 7). El modelo se llevó a cabo para desarrollar un modelo para predecir el curso de

los pacientes con linfomas agresivos de acuerdo con las características clínicas antes del tratamiento, ya que la clasificación de Ann Arbor no diferenciaba en todos los casos a los pacientes. Se identificaron 5 factores de riesgo como factores de mal pronóstico. Esto incluye: edad mayor a 60 años, cifras elevadas de LHD séricas, afectación del estado general, enfermedad en estadio III y IV y la presencia de más de una localización extraganglionar. Con este sistema se administra un punto por cada factor pronóstico presente, con un máximo de 5 puntos. Con esto se diferencian 4 grupos de riesgo: bajo IPI 0-1, intermedio-bajo IPI 2, intermedio alto IPI 3 y alto IPI 4-5. Hermans realizó un estudio sobre 2031 pacientes diagnosticados de formas agresivas de linfomas no Hodgkin en el que sus tasas de supervivencia a los 5 años fueron de 73%, 51%, 43% y 26% respectivamente (45).

Factores pronóstico
Edad (≤ 60 años frente a > 60 años)
LDH sérica (≤ 1 vez normal frente a >1 vez normal)
Estado general
Estadio I o II frente a III o IV
Afectación extraganglionar (≤ 1 localización frente a >1 localización)

Tabla 7. Índice Pronóstico Internacional de los linfomas no hodgkinianos. LDH: lactato dehidrogenasa.

A pesar de que la clasificación original se pensó únicamente para linfomas agresivos, se ha demostrado posteriormente que el modelo puede predecir el pronóstico de una variedad más amplia de tipos histológicos de linfomas (46).

1.5.8. TRATAMIENTO

El pronóstico de los Linfomas no Hodgkin ha mejorado en los últimos años por los avances diagnósticos y terapéuticos.

La estrategia terapéutica ha sido establecida clásicamente basándose en la combinación de la conducta clínica (indolente, agresiva o muy agresiva) y la su estadificación (estadios localizados: I-II; estadios diseminados: III-IV). Actualmente, existen muchas más variables que influyen en la decisión del tratamiento, entre ellas las más importantes son: diagnóstico histológico específico, inmunofenotipo, expresión de antígenos, alteraciones citogenéticas o moleculares, implicación patogénica de virus, factores pronósticos y la voluntad del paciente. Esto hace más compleja la elección del tratamiento pero ha mejorado la supervivencia en los últimos años.

1.5.8.1. Linfomas de células B indolentes

El diagnóstico de estos linfomas en estadio localizado es poco frecuente. Por lo tanto, este estadiaje debe tomarse con precaución al

ser una constante clínica de los linfomas indolentes que sean diagnosticados en estadios avanzados. Los pacientes en un estadio I-II pueden beneficiarse de la asociación de varios quimioterápicos como la ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, con un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 (rituximab) (R-CHOP) y con radioterapia en el campo afectado (25). Esta asociación aumenta el porcentaje de remisiones completas y el tiempo libre de enfermedad (34). Estos linfomas se pueden curar pero el porcentaje de recaídas es muy alto.

Los linfomas de células B indolentes en estadio avanzado es la situación clínica más frecuente. Debemos saber que es una enfermedad incurable por lo que sólo la vamos a tratar cuando sea sintomática (síntomas locales por enfermedad progresiva o por adenopatías voluminosas, citopenias por infiltración de la médula ósea o por hiperesplenismo, compromiso de la función de órganos, síntomas B, enfermedad extraganglionar sintomática, progresión de enfermedad, transformación histológica) o por voluntad del paciente. En estos casos los pacientes serán tratados con una asociación de rituximab con poliquimioterápicos como CHOP (R-CHOP), o fludarabina y ciclofosfamida (FC); o Bendamustina (25). El trasplante de progenitores hematopoyéticos no es una buena opción como

tratamiento de primera línea. En el caso del autotrasplante, algunos estudios indican que la tasa de supervivencia global no aumenta y, además existe un riesgo mayor de aparición de síndromes mielodisplásicos, leucemia agudas y segundas neoplasias. En el caso del trasplante alogénico existe una alta tasa de morbilidad y de mortalidad.

1.5.8.2. Linfomas de células B agresivos

Estos linfomas comprenden el 40-50% del total de los LNH y a excepción del linfoma del manto (con una supervivencia de 3-5 años independientemente del tratamiento) son potencialmente curables. El tratamiento estándar, tanto en los estadios localizados como en los diseminados, es la asociación de quimioterápicos con antraciclinas, anticuerpos monoclonales (R-CHOP) y radioterapia (10). En los pacientes con factores pronósticos adversos, dado que no existe un consenso claro de tratamiento, se recomienda su inclusión en ensayos clínicos prospectivos con regímenes intensos de quimioterapia seguidos de trasplantes autólogos (47). El pronóstico y el tratamiento en los linfomas asociados a la infección por VIH ha cambiado en la última década. Antes de la introducción de la medicación antiretroviral la supervivencia media de estos pacientes era de unos 3 meses. En la actualidad la asociación de esta terapia con los

quimioterápicos como la asociación CHOP mejora mucho la supervivencia.

La profilaxis del sistema nervioso central en este tipo de linfomas debe tenerse en cuenta puesto que, la recaída en este lugar es una complicación fatal. Dado que su incidencia no es lo suficientemente elevada no se realiza de forma sistemática, ya que no está exenta de complicaciones. Estaría indicada en los pacientes con enfermedad avanzada, afectación extramedular, linfomas extranodales en dos o más localizaciones, linfomas testiculares y de senos paranasales y en los pacientes con infección de VIH con intención curativa.

1.5.8.3. Linfomas muy agresivos

Estos linfomas incluyen el Linfoma Burkitt y el Linfoma Linfoblástico, raros en los adultos ya que representan menos del 3% de los LNH, y por el contrario en los niños suponen el 40% de los linfomas (13). Son entidades muy agresivas pero son potencialmente curables con una quimioterapia intensiva asociada a profilaxis intratecal. Es importante prevenir el síndrome de lisis tumoral provocado por el tratamiento ya que puede causar la muerte. La estadificación debe considerarse una emergencia médica y el paciente debe iniciar el tratamiento en 48-72h tras el diagnóstico.

1.5.8.4. Linfomas T/Linfomas NK

Los Linfomas T son entidades menos frecuentes que los derivadas de las células B y tienen un peor pronóstico. Esto es debido a que tienen una mala respuesta al tratamiento y por lo tanto una menor supervivencia. Hasta el momento múltiples estudios se han realizado pero en ningún caso se han obtenido resultados satisfactorios, por lo que se siguen buscando posibles elementos activos contra la enfermedad incluyendo a los pacientes en estudios. Por esta razón, en la actualidad, no tenemos un tratamiento estándar para este tipo de linfomas.

En el caso de los linfomas T-NK nasales se recomienda la radioterapia local asociada a antraciclinas y profilaxis intratecal. Los pacientes jóvenes podrían ser candidatos para trasplantes autólogos o alogénicos (25).

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Los linfomas de cabeza y cuello representan sólo el 5% de los tumores en esta área. Por este motivo es complicado disponer de series amplias de pacientes. Para conseguirlo hay que remontarse años atrás en el tiempo.

Los fármacos quimioterápicos y las técnicas de radioterapia evolucionan a lo largo de los años mejorando la supervivencia de este tipo de enfermedad.

Con este trabajo pretendemos realizar un estudio retrospectivo de una serie de pacientes diagnosticados de linfomas primarios de cabeza y cuello en el Hospital General Universitario de Valencia (HGUV) y evaluar el pronóstico de la enfermedad en función de diferentes variables: edad, sexo, tiempo de evolución, fenotipo, subtipo histológico, estadio, localización primaria del tumor, presencia de la translocación 14/18, índice de replicación Ki67, inmunodeficiencia, adenopatías, ulceración en las tumoraciones extranodales, presencia de síntomas relacionados con el tumor y/o síntomas B, invasión de médula ósea y el tratamiento empleado.

Así mismo pretendemos determinar la importancia de las pruebas de imagen en el diagnóstico y en estudio de extensión de los linfomas, así como determinar factores pronóstico derivados del análisis de dichas pruebas.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MUESTRA A ESTUDIO

Se ha realizado un estudio clínico retrospectivo de 74 pacientes, diagnosticados y tratados de Linfomas de Cabeza y Cuello en el Hospital General Universitario de Valencia, en un periodo comprendido entre enero de 1995 y diciembre de 2010. Se incluyen como linfomas primarios de cabeza y cuello a aquellos en las que la sintomatología inicial se refiere a la esfera de ORL y cuyo diagnóstico se efectúa a través de exploraciones y biopsias de las estructuras de esta área (36).

Los pacientes incluidos en nuestro trabajo han sido diagnosticados por el servicio de Otorrinolaringología y Estomatología a través de una biopsia de lesiones sospechosas y/o adenectomía, y tratados fundamentalmente por el servicio de Hematología y en algunos casos por el servicio de Oncología de nuestro hospital.

A todos ellos o bien a sus familiares, se le ha pasado un consentimiento informado (anexo 1) para explicarles que se recogen datos de las historias clínicas y el uso que se hace de ellos.

En la primera consulta realizada en nuestro servicio se practica una completa historia clínica. Ésta es orientada a la sintomatología

que padece el paciente (sobre todo centrada en el área de cabeza y cuello), la presencia o no de síntomas constitucionales (llamados síntomas B: fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos), el tiempo de evolución de los síntomas, existencia de adenopatías cervicales y/o en otras áreas y, la presencia de alguna causa de inmunodepresión.

Estos pacientes fueron remitidos a nuestra consulta de forma directa a través del servicio de Urgencias, a través de Atención Primaria por la presencia de adenopatías cervicales o sintomatología que orienta a una patología del área ORL, o desde el servicio de Oncología o Hematología.

Tras la anamnesis se realiza una exhaustiva exploración clínica apoyada en pruebas de imagen, biopsia de lesiones sospechosas y/o adenectomía para realizar el diagnóstico histopatológico.

3.1.1.EXPLORACIÓN CLINICA

Los pacientes estudiados por sospecha de patología oncológica de cabeza y cuello son sometidos a una exploración minuciosa de toda el área ORL.

La exploración de la cavidad oral y la orofaringe es simple. Se realiza a través de la inspección simple e instrumentalizada. Con la ayuda de depresores o espejillo laríngeo, podemos examinar la lengua,

paladar y velo del paladar, úvula, la mucosa yugal, las encías, suelo de boca y la región amigdalina. La visualización de la base de la lengua se realiza mediante la laringoscopia indirecta. Ésta técnica permite verla reflejada en un espejillo que se introduce por la boca del paciente, previamente calentado. Dicha maniobra también permite inspeccionar al mismo tiempo la laringe y la hipofaringe. Además permite la realización de biopsias bajo anestesia local de lesiones sospechosas. La palpación intraoral es importante ya que nos puede ayudar a determinar la extensión de la lesión y también determinar la consistencia de la misma.

Adicionalmente, en la exploración de esta área anatómica, hemos empleado dispositivos ópticos (fibroscopios rígidos o flexibles). Con estos dispositivos podemos estudiar también la región del cavum o rinofaringe. Los fibroscopios además de permitirnos la exploración, nos ofrecen la posibilidad de tomar biopsias de lesiones sospechosas en cualquiera de estas áreas.

La laringoscopia directa en suspensión es muy poco utilizada en estos casos. Sólo la empleamos en pacientes con lesiones laríngeas o hipofaríngeas en los que la biopsia no ha podido ser realizada con el paciente despierto (bajo anestesia local) o cuando el diagnóstico no es

claro (existiendo dudas en el diagnóstico diferencial con un carcinoma) y no existen otras lesiones y/o adenopatías biopsiables.

La exploración nasal se inicia con la inspección simple de la pirámide nasal. En el examen de las fosas nasales podemos emplear rinoscopios que nos permiten visualizar la zona del vestíbulo nasal, cornete inferior, septum y en algunos casos el cornete medio con su meato. Para completar el estudio utilizamos ópticas rígidas o flexibles, las cuales nos permiten completar la exploración de las fosas y realizar la biopsia si no se ha podido llevar a cabo mediante la rinoscopia anterior.

Por último se realiza la palpación cervical, desde la espalda del paciente se exploran todas las áreas cervicales en busca de adenopatías. Estas pueden ser múltiples y bien individualizadas en un área o en varias áreas ganglionares, también podemos hallar una masa cervical formada por varias adenopatías que denominamos mazacote cervical. Éstas son de consistencia gomosa (a diferencia de los carcinomas que es pétreo), suelen ser indoloras y pueden estar adheridas a planos profundos.

3.1.2.PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.1.2.1. Pruebas de imagen:

En el estudio inicial, en la mayoría de las ocasiones, hemos solicitado una Tomografía Computarizada (TC). Ésta técnica es muy útil para el estudio de la laringe, faringe, cavidades nasales, oído, glándulas salivares, adenopatías cervicales y para determinar la posible afectación ósea. En pocos casos se solicita una Resonancia Magnética (RM); sobre todo se emplea para evaluar la extensión tumoral en las partes blandas como lengua, base de lengua, amígdalas, velo del paladar, parótida y si existe sospecha de afectación cerebral y/o médula espinal. Cuando el paciente es remitido a los servicios de Hematología u Oncología se solicita una TC de todo el cuerpo para detectar afectación de otras partes del cuerpo.

3.1.2.2. Biopsia de tumoraciones extranodales:

Como hemos dicho con anterioridad las biopsias se pueden obtener en la consulta o en el quirófano.

- Consultas externas: si existe una buena colaboración por parte del enfermo, la mayoría de las lesiones son accesibles, por lo que podemos obtener una

biopsia bajo anestesia local. En el caso de la rinofaringe, e incluso en las fosas nasales, la biopsia se realiza con ayuda de un endoscopio y una pinza de Blakesley. Con esta misma pinza y con la ayuda de depresores obtenemos las muestras en la orofaringe y cavidad oral. Y en el caso de la laringe ésta se realiza a través de laringoscopia indirecta y con pinza curva laríngea.

- Quirófano: esta opción se reserva para aquellos pacientes donde la exploración sea muy dificultosa, bien por importante reflejo nauseoso o porque la lesión se encuentra en zonas de hipofaringe o laringe poco accesibles.

3.1.2.3. Estudio histológico de las adenopatías:

Ante la presencia de adenopatías cervicales palpables debemos proceder a su estudio anatomopatológico. La primera opción es la punción aspiración con aguja fina (PAAF) que nos puede orientar al diagnóstico pero nunca sustituye al estudio histológico de una adenopatía completa.

- PAAF. Ésta técnica, llevada a cabo por el servicio de Anatomía Patológica, ofrece ventajas como son la

rapidez y la escasa invasividad y/o yatrogenia. Puede detectar células de Reed-Sternberg o de aspecto tumoral (Figura 11). Ante la sospecha de lesión maligna sólo tiene valor si es positiva (siendo muy útil si es diagnóstica de carcinoma ya que nos obliga a tomar una actitud terapéutica distinta). En el caso de los linfomas, aun siendo positiva no exime de realizar una adenectomía para el estudio completo de la enfermedad, puesto que con esta técnica se pierde la arquitectura propia del tejido y las células se dispersan.

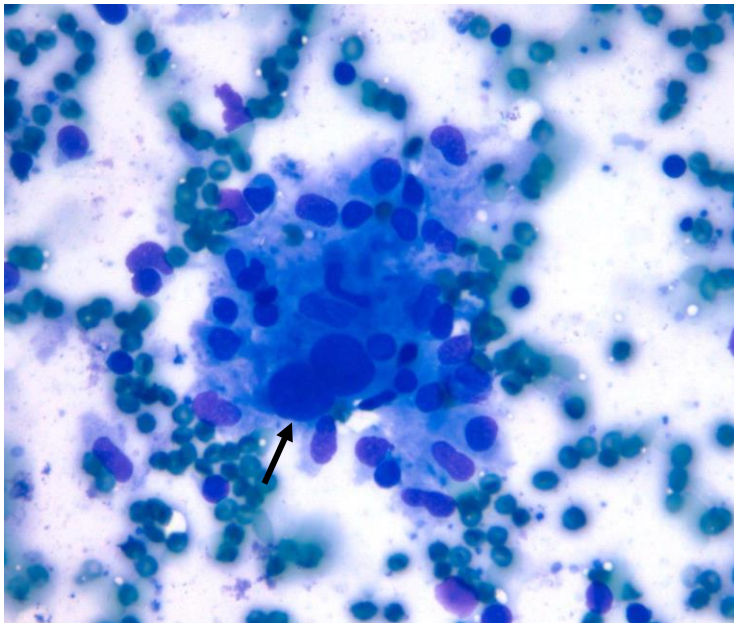


Figura 11. PAAF de adenopatía cervical. Imagen a 40× con tinción Diff-Quick. Con la flecha señalamos una célula de Reed-Sternberg.

- Adenectomía. La confirmación del diagnóstico de LH o LNH a través de la biopsia de las lesiones extranodales o la PAAF no es suficiente para realizar la estrategia de tratamiento por lo que se debe realizar la exéresis de una adenopatía. Esta biopsia se puede realizar con anestesia local o general en función del tamaño y la ubicación. Es indispensable establecer la clonicidad de la proliferación celular, así como la determinación del subtipo de la hemopatía. El estudio morfológico debe completarse con un estudio del fenotipo tumoral, así como de un análisis genético. En la actualidad, las técnicas de citogenética y biología molecular son obligatorias tanto para el diagnóstico, la valoración pronóstica y así como para el seguimiento de las hemopatías malignas. Para realizar todos estos estudios es imprescindible extirpar una adenopatía completa con su cápsula (Figura 12) y remitirse en fresco rápidamente al laboratorio de anatomía patológica y al servicio de hematología. Sobre el ganglio primero realizamos un estudio convencional en el que podemos determinar factores pronósticos tales como: número de células en

ciclo, tamaño de la célula, arquitectura y heterogenicidad de la población clonal. A continuación se realiza el estudio inmunohistoquímico, que permite precisar el fenotipo B o T de los linfomas, el grado de maduración e incluso la expresión de antígenos específicos de un tipo especial de linfomas.

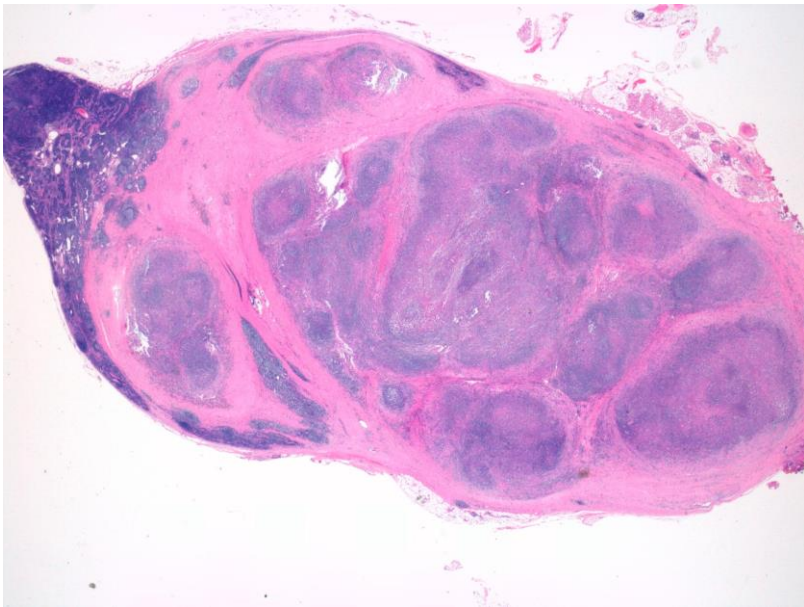


Figura 12. Tinción con hematoxilina-eosina. Visión macroscópica. Visualizamos una adenopatía con pérdida de su arquitectura habitual con tractos fibrosos (zonas rosas) que se paran el tejido linfoide patológico (nódulos morados).

Los estudios de citogenética se emplean para buscar reordenamiento génicos o translocaciones cromosómicas propias

de algunas entidades y para la detección de genomas virales en el seno de las células tumorales (48).

3.1.2.4. Estudio de médula ósea:

El análisis de la médula es realizado por el servicio de Hematología de nuestro hospital y por lo general consta de dos partes: el aspirado y la biopsia en un cilindro. Este estudio se realiza porque se ha demostrado que hasta un 18% de los casos de LNH existe afectación de la misma (12). La punción-aspiración es útil ya que proporciona una muestra para determinar los tipos citológicos y la proporción de células hematopoyéticas presentes en la médula. La biopsia en cilindro aporta otros datos, determina la celularidad y la relación anatómica entre las células, la grasa y el estroma de tejido conectivo. En la actualidad la mayoría de las muestras se obtiene de la espina iliaca posterosuperior (Figura 13) aunque también pueden obtenerse de la anterior. Otros lugares menos frecuentes pueden ser las vértebras, costillas e incluso del esternón.

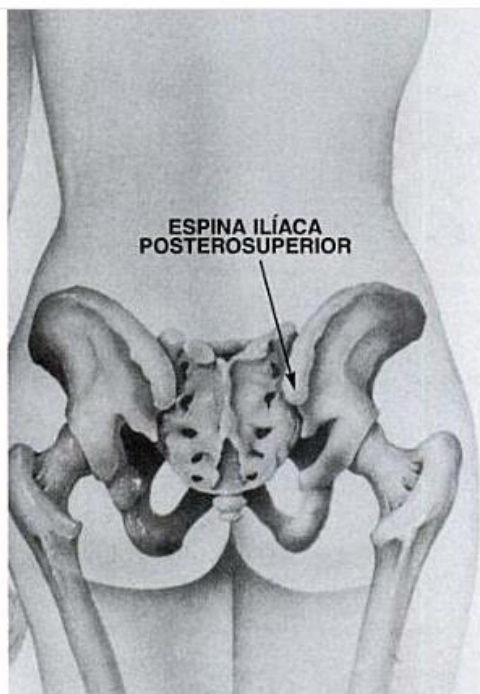


Figura 13. Sitio de biopsia de médula ósea. La espina iliaca postero-superior es un buen lugar para obtener el extendido del aspirado y un cilindro para la biopsia. Tomado de De Elis LD, Jensen WJ, Westerman MP. Needle biopsy of bone and marrow (49).

Las agujas más comunes son las de Jamshidi o su equivalente (Figura 14). Estas agujas permiten obtener un cilindro hueso con la médula que contiene y un aspirado de médula con una jeringa.



Figura 14. 1. Aguja de Jamshidi, 2. Fiador, 3. Medio de cultivo, 4. Trocar que se usa para realizar el aspirado.

Para hacer la biopsia, el paciente se coloca en decúbito lateral derecho o izquierdo (Figura 15A). La zona de la piel que se puncionará se desinfecta y se rodea con paños estériles. Se infiltra con anestésico local desde la piel hasta el periostio de la cresta iliaca.

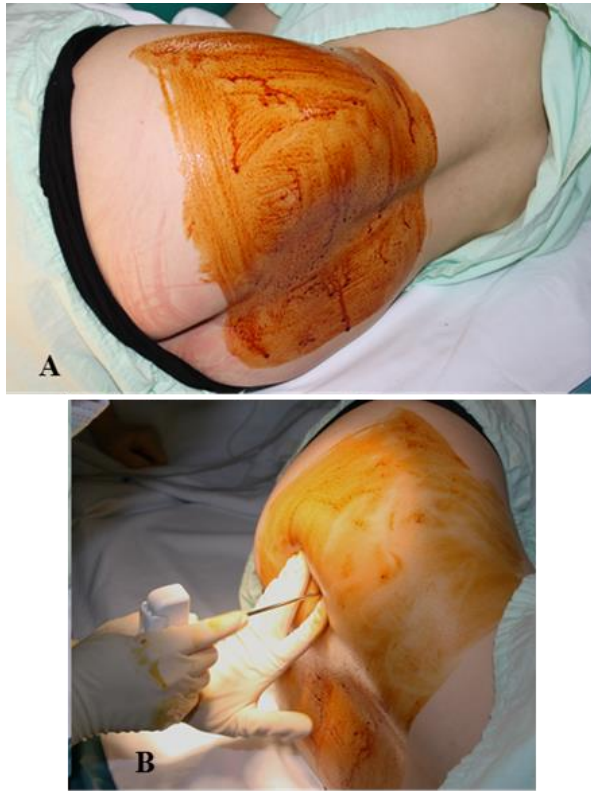


Figura 15. A- Posición en decúbito lateral. B- Introducción de la aguja con movimientos de rotación.

A continuación se realiza una incisión de unos 3mm con bisturí en el lugar de la biopsia. Se introduce la aguja de biopsia junto con el fiador con movimientos de rotación hasta penetrar en la cavidad medular del hueso (Figura 15B). Se extrae el fiador y se adapta una jeringa con la que extraemos el aspirado. La muestra se coloca en una placa de Petri y se separan los

fragmentos de médula (color gris pálido o blanco) y se disponen sobre un portaobjetos. Se hace una impronta colocando un porta encima de otro y separándolos despacio. Tras el aspirado se insertan las hojas cortantes a través del dispositivo, hasta la cavidad medular. Después introducimos el dispositivo externo hasta la cavidad y se extrae todo en bloque, junto con el cilindro biopsiado. Del cilindro obtenido también se pueden obtener improntas antes de fijarlo en formol (Figura 16) (50).



Figura 16. En esta imagen se muestra como se hacen las improntas sobre los portaobjetos antes de fijar el cilindro en formol.

3.2. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO

Hemos realizado una revisión retrospectiva de historias clínicas con el fin de recoger datos sobre los pacientes diagnosticados de Linfoma de Cabeza y Cuello en nuestro servicio desde enero de 1995 hasta diciembre de 2010. Las variables recogidas se pueden ver en la siguiente tabla resumen (Tabla 8).

DATOS DE HISTORIAS CLÍNICAS
<ul style="list-style-type: none">- Sexo- Edad en el momento de diagnóstico- Enfermedad causante de inmunosupresión- Localización del tumor primario<ul style="list-style-type: none">o Nodalo Extranodal- Tipo de linfoma (subtipo histológico)- Fenotipo- Estadios de Ann Arbor- Afectación de médula ósea- Presencia de traslocación 14/18- Índice de Ki67- Características de la imagen radiológica<ul style="list-style-type: none">o Adenopatías.o Tumoración extranodal- Síntomas B en el momento del diagnóstico- Sintomatología producida por la tumoración- Presencia de adenopatías- Ulceración en los tumores extranodales- Tratamiento- Recidivas- Estado en remisión completa y tiempo de evolución- Estado en el momento de la finalización del estudio<ul style="list-style-type: none">o Vivoo Exitus: causa de la muerte

Tabla 8. Variables obtenidas del estudio de las historias clínicas de los 74 pacientes incluidos en nuestro estudio.

Los datos epidemiológicos recogidos en relación al paciente han sido la edad en el momento del diagnóstico, sexo y la existencia de enfermedades causantes de inmunosupresión.

Referente al tumor hemos analizado su localización extranodal (amígdalas, cavum, base de lengua, laringe, fosa nasal, senos paranasales, faringe, parótida, tiroides, glándula submaxilar y nódulo pre o retro auricular) o nodal (afectación exclusiva de ganglios), fenotipo del linfoma obtenido a través de estudios de inmunohistoquímica (linfoma de células B, T o linfoma de Hodgkin), subtipo histológico (difuso de células grandes, folicular grado I, II y III, linfocítico difuso, linfoma del manto, linfoma MALT o linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, linfoma extranodal T tipo nasal, linfoma T de células grandes y linfoma de Hodgkin), estadiaje del tumor según la clasificación Ann Arbor, resultados de estudios citogenéticos (t(14/18) e índice Ki67), afectación o no de médula ósea y presencia de ulceración en las lesiones extranodales.

Respecto a los signos o sintomatología que presentan los pacientes recogemos la presencia o no de sintomatología B (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso) y su tiempo de evolución; y la

presencia de adenopatías cervicales palpables (Figura 18) o no (tanto cervicales como no cervicales que pueden ser diagnosticadas a través de prueba de imagen). En el caso de los linfomas extranodales recogemos también los síntomas que derivan de la propia tumoración (odinofagia, dificultad respiratoria nasal, dolor...).

De las pruebas de imagen, fundamentalmente de la TC, analizamos determinados rasgos tanto de las adenopatías como de las tumoraciones que podrían influir en pronóstico de la enfermedad. En el caso de las adenopatías determinamos la presencia o no de necrosis central (Figura 17B), la aparición de las mismas como adenopatías claramente individuales (Figura 17A) o formando una masa de adenopatías difícilmente individualizables (mazacote adenopático) (Figura 17A).

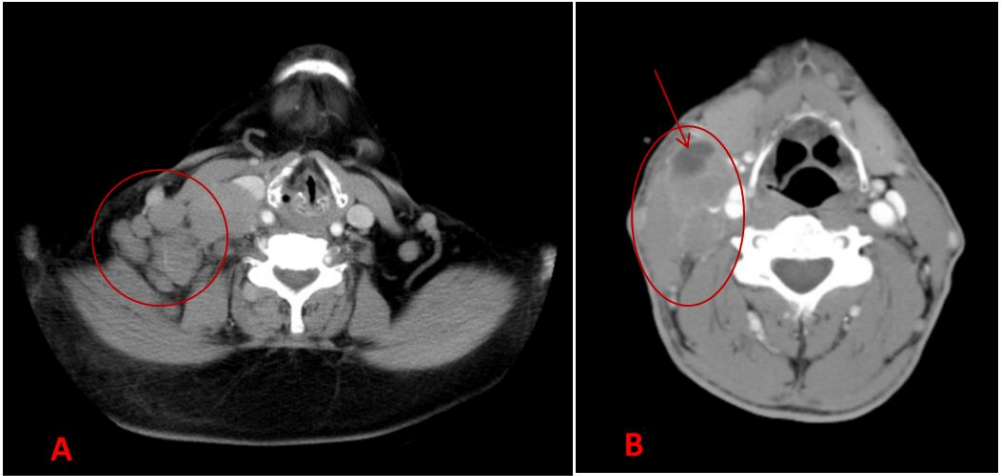


Figura 17. A) En el círculo rojo podemos apreciar varias adenopatías bien individualizadas. B) En el óvalo rojo visualizamos una tumoración de gran tamaño formada por un conjunto de adenopatías (mazacote adenopático). La flecha indica una zona de necrosis.

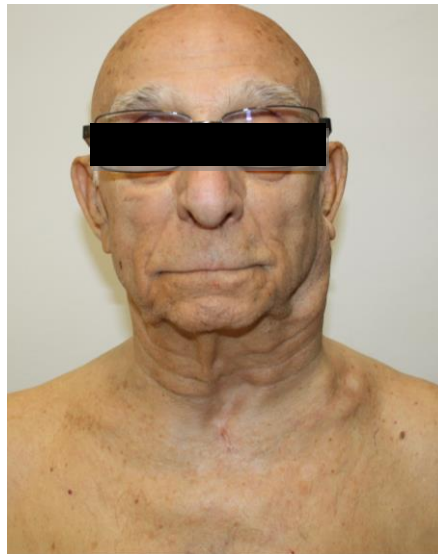


Figura 18. Adenopatías laterocervicales izquierdas palpables.

En el caso de las tumoraciones extranodales analizamos los bordes de la tumoración (bien definidos o espiculados) (Figura 19), la existencia de invasión de tejidos próximos y/o la presencia de necrosis (Figura 20).

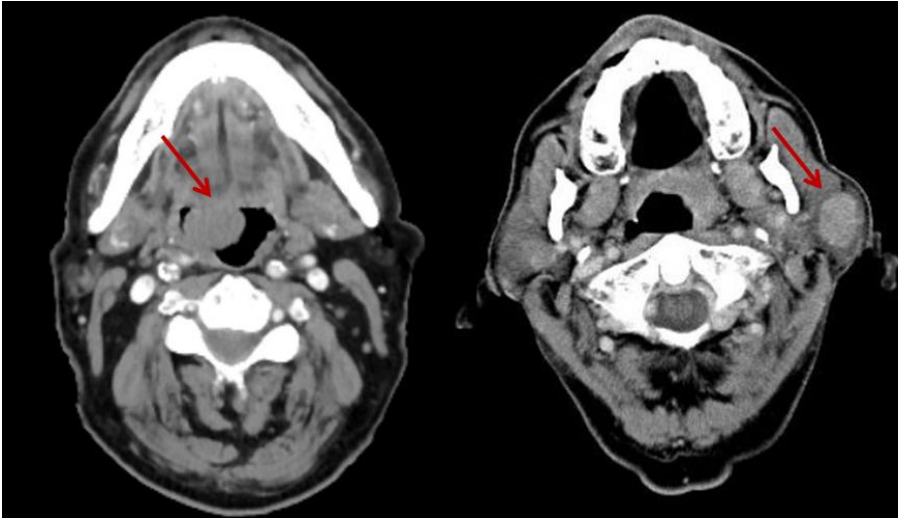


Figura 19. Tumoraciones extranodales bien delimitadas. La flecha de la imagen de la derecha señala una tumoración de la base de la lengua. En la imagen de la izquierda podemos identificar una tumoración parotídea.

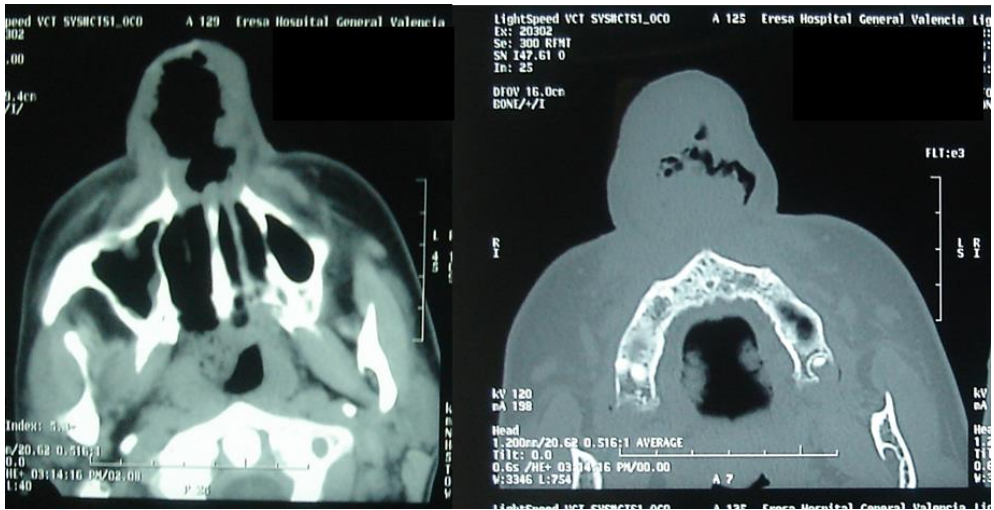


Figura 20. Tumor fosa nasal. Tumoración mal delimitada en la que se aprecia necrosis de los tejidos.

En lo referente al tratamiento recogemos los diferentes esquemas terapéuticos aplicados a nuestros pacientes especificando los diferentes quimioterápicos empleados y la asociación o no de radioterapia (Tabla 9).

Por último los datos obtenidos acerca de la evolución del paciente durante sus controles fueron realizados en la mayor parte de los casos por el hematólogo, y en menor medida por el oncólogo. Los datos extraídos son el número de recidivas que sufren los pacientes y el tratamiento empleado, entrada en situación de remisión completa y su tiempo de evolución o por el contrario si el paciente se encuentra en remisión parcial y la actitud que se toma antes esta posibilidad.

También analizamos el estado del paciente en el momento de finalizar el estudio. Éste puede estar vivo y encontrarse en remisión completa o en remisión parcial; o por el contrario haber fallecido. En este caso es importante saber si lo ha hecho por causas directamente relacionadas con el linfoma o por otro motivo.

No tratamiento
Uso exclusivo de quimioterápicos - CHOP - CHOP + Anti CD 20 (rituximab) - Anti CD20 - Anti CD20+CF - ABVD - COP + M+Anti CD20 - F+ M + Dexametasona - F+ C + Anti CD 20 - F + C +Trasplante autólogo - Leukeran + P
Radioterapia (RT) exclusiva
Quimioterápicos asociados a radioterapia - CHOP + RT - CHOP + Anti CD20+RT - Anti CD20 + RT - ABVD + RT - C + P+ RT

Tabla 9. Diferentes esquemas de tratamiento aplicados a los pacientes sometidos a estudio. C (ciclofosfamida), H o A (adriamicina, hidroxidaunorrubicina o doxorrubicina), O (vincristina), P (prednisona), RT (radioterapia), M (mitoxantrona), F (fludarabina), B (bleomicina), V (vinblastina), D (dacarbamacina).

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos primero un estudio estadístico descriptivo, con tablas de frecuencia y estadísticos de posición, como es la media aritmética. A continuación, analizamos las variables en tablas de contingencia, usando contrastes no paramétricos (Chi Cuadrado), para establecer cualquier relación estadística entre las distintas variables (Tabla 8). En todos los casos, se considera un nivel de significatividad del 95%, es decir, los p-valores menores que 0,05 nos indicarán relación estadística y p-valores iguales o mayores que 0,05 independencia estadística. También realizamos un estudio de supervivencia a través de curvas de Kaplan-Meier.

En análisis de las variables ha sido realizado con el programa estadístico SPSS 16.0 para Windows, versión 16 0.1 (9 de enero del 2008).

RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

4.1.1. VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN

El 58,11% de los pacientes son hombres y el 41,89% son mujeres. Este tipo de tumores aparece en casi todos los rangos de edad ya que los hemos diagnosticado en pacientes desde los 14 hasta los 86 años. La edad media en el momento del diagnóstico es de 58.55 años. Las franjas de edad más afectadas se encuentran entre los 61 y 70 años y en pacientes mayores de 71 años (ambas con un porcentaje del 27%). Los pacientes menos frecuentemente diagnosticados son aquellos cuya edad está situada entre los 41 y 50 años (9.45%) (Tabla 10).

En nuestro estudio el tipo de linfomas más frecuente es el Linfoma no Hodgkin apareciendo en el 83.78% de los casos. Los Linfomas de Hodgkin representan en el 16.22% de la totalidad de los tumores diagnosticados.

En el caso de los Linfomas no Hodgkin, de los 62 enfermos, el 56.45% (35 individuos) son hombres y el 43.55% (27 personas) son mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico es 61.18 años y las franjas de edad más frecuentemente afectadas son enfermos

mayores de 71 años y aquellos pacientes que tienen entre 61 y 70 años (el 30.64% y el 27.42% respectivamente) (Figura 21).

De los 12 enfermos diagnosticados de Linfoma de Hodgkin el 66.66% (8 pacientes) son hombres y el 33.34% (4 personas) son mujeres. En el momento del diagnóstico la edad media es de 44.91 años. Esta enfermedad la encontramos en pacientes más jóvenes ya que los individuos más frecuentemente afectados son aquellos cuya edad es igual o menor a 40 años (el 50% de los enfermos). De estos 6 individuos, 5 tienen una edad comprendida entre los 20 y los 30 años (Figura 21).

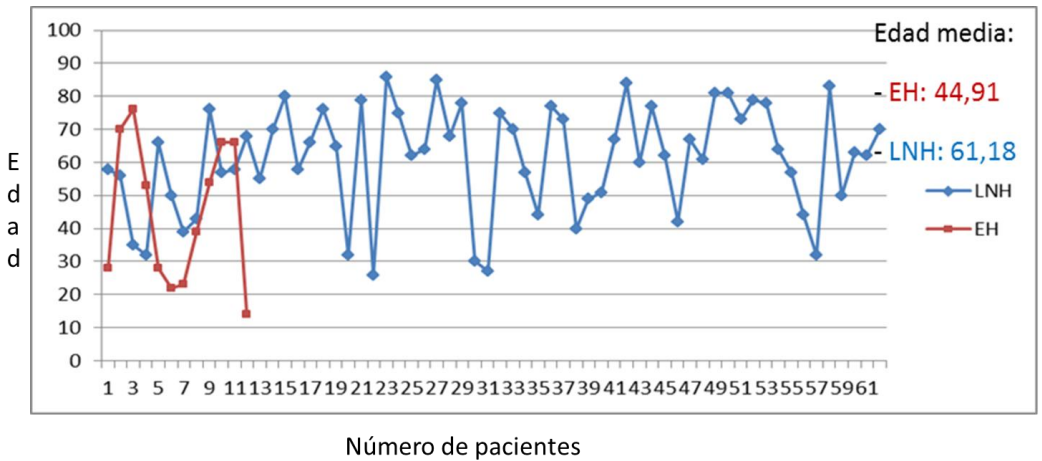


Figura 21. Comparativa de edad entre la Linfoma de Hodgkin y los Linfomas de no Hodgkin.

Sólo 6 enfermos presentan antecedentes de inmunodeficiencia (sin contar la inmunodeficiencia que se tiene en pacientes de edad

avanzada), siendo en 5 casos por diabetes mellitus y 1 caso por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Tabla 10).

Durante el periodo de seguimiento de los pacientes (que ha sido en algunos casos más de 10 años) observamos que 74.32% de los pacientes no presenta recidivas de la enfermedad, el 17.57% ha tenido al menos una recidiva y que sólo 8.11% ha presentado más de una recaída (Tabla 10). En el caso de los LH un 16.7% de los pacientes presentan recidivas, siendo este porcentaje más elevado en el caso de los LNH que se sitúa en el 27.4%.

En el momento de finalizar el estudio (el tiempo de observación varía entre meses y más de 10 años) el 74.3% de los enfermos (55 pacientes) están vivos y el 25.66% de los pacientes (19 individuos) han fallecido perteneciendo todos al grupo de los LNH (Figura 22). De entre estos 19 enfermos fallecidos, el 84.2% (16 pacientes) fallecen por razones derivadas del linfoma, correspondiendo al 21.62% del total de pacientes. El 71.2% de los pacientes diagnosticados de LNH de células B están vivos al finalizar el estudio pero un 61% tiene una supervivencia igual o superior a los 5 años. Los pacientes con LNH tipo B extranodales la supervivencia al finalizar el estudio es del 75.66% y a los 5 años es de 64.86%. De los LNH derivados de células T (3 enfermos) el 66.66% han fallecido al

finalizar el estudio y la supervivencia a los 5 años es del 33.33% (1 paciente en estadio I). El 100% de los LH están vivos en el momento de finalizar el estudio con una supervivencia a los 5 años de 83.33%. El otro 16.67% (2 pacientes) están vivos pero el periodo de seguimiento tras el tratamiento es menor a 5 años.

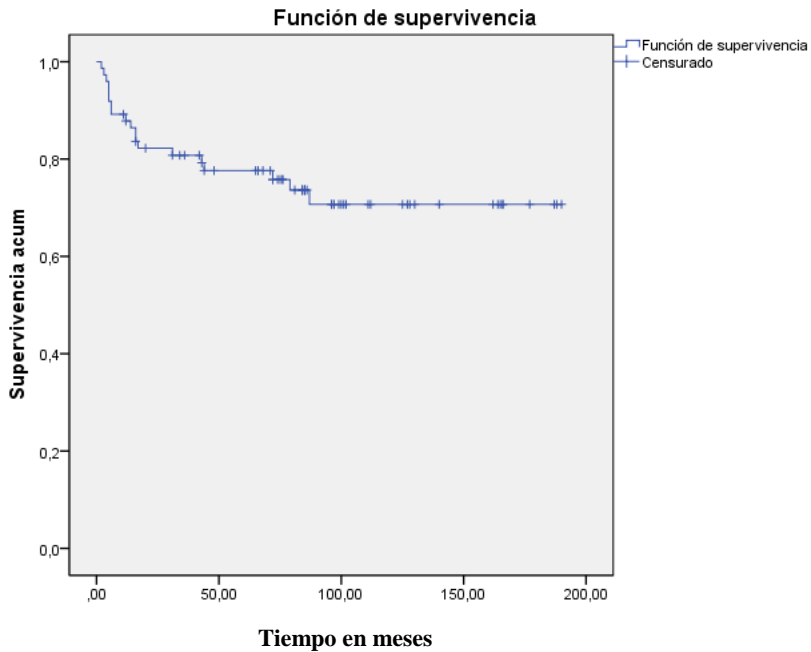


Figura 22. Curva de Kaplan-Meier que muestre la supervivencia global y es del 74.3% al finalizar el estudio.

En cuando a la presencia o no de remisión completa (RC) evidenciamos que hay 22 enfermos (29.73%) donde no ha se ha producido la misma. Este grupo consta de los 16 individuos que fallecen por el linfoma y por otros 6 que permanecen vivos en el

momento de finalizar el estudio donde el tratamiento empleado no es eficaz y siguen teniendo enfermedad activa. El resto de los pacientes (70.27%) se encuentran en remisión completa al finalizar el estudio (RC entre 1 y 5 años el 30.77%, RC entre 5 y 10 años el 55.77% y RC más de 10 años el 13.46%) (Tabla 10). La remisión completa es más frecuente en el caso de los LH y aparece que el 100% de los pacientes. En el caso de LNH la tasa de remisión completa es del 64.5%.

Sexo	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres: 41.89% - Hombres: 58.11%
Edad media	58.55 años
Inmunodeficiencia	8.11%: <ul style="list-style-type: none"> - 83.33 DM - 16.67 VIH
Recidivas	<ul style="list-style-type: none"> - 74.32% no recidivas - 17.57% 1 recidiva - 8.11% > 1 recidiva
Remisión	<ul style="list-style-type: none"> - RC: 70.27% <ul style="list-style-type: none"> o 1-5 años: 30.77% o 5-10 años: 55.77% o > 10 años: 13.46% - No RC: 29.73% <ul style="list-style-type: none"> o 72.72% fallecen por linfoma o 27.28% están vivos
Vivos/Muertos	<ul style="list-style-type: none"> - Vivos: 74.3% - Muertos: 25.66% <ul style="list-style-type: none"> o 84.2% por linfoma o 15.8% otras causas ajenas al linfoma - Supervivencia a los 5 años: <ul style="list-style-type: none"> o LNH tipo B: 61% (36 enfermos) o LNH tipo T: 33.33% (1 enfermo) o LH: 83.33% (10 enfermos) o LNH tipo B extranodal: 64.86% (24enfermos)

Tabla 10. Tabla resumen de las características de la población.

4.1.2. VARIABLES DESCRIPTIVAS DEL LOS LINFOMAS

De los 74 pacientes estudiados, 62 enfermos han sido diagnosticados de Linfoma no Hodgkin (el 83.78% de nuestra muestra) y 12 pacientes de Linfoma de Hodgkin (el 16.22% de los casos) (Tabla 11).

Así como ya se muestra en la clasificación de la OMS, dentro de los LNH existe una gran variedad de subtipos histológicos. El linfoma difuso de células grandes (LDCG-B) es el más frecuente siendo diagnosticado en 25 de los 62 LNH (40.32%). A este tipo de linfoma le sigue el Folicular grado I que lo encontramos en 12 enfermos (19.35%) y el Folicular grado III diagnosticado en 8 pacientes (12.9%). Los linfomas menos diagnosticados son el Linfoma del Manto y el Linfoma extranodal T tipo nasal (1.61% de los casos). El fenotipo más frecuente es el de células B, correspondiendo al 95.16% de todos los LNH, mientras que los linfomas de células T sólo suponen el 4.84% de los LNH (3 pacientes uno con afectación ganglionar y dos con enfermedad extranodal) (Tabla 11) (Figura 23).

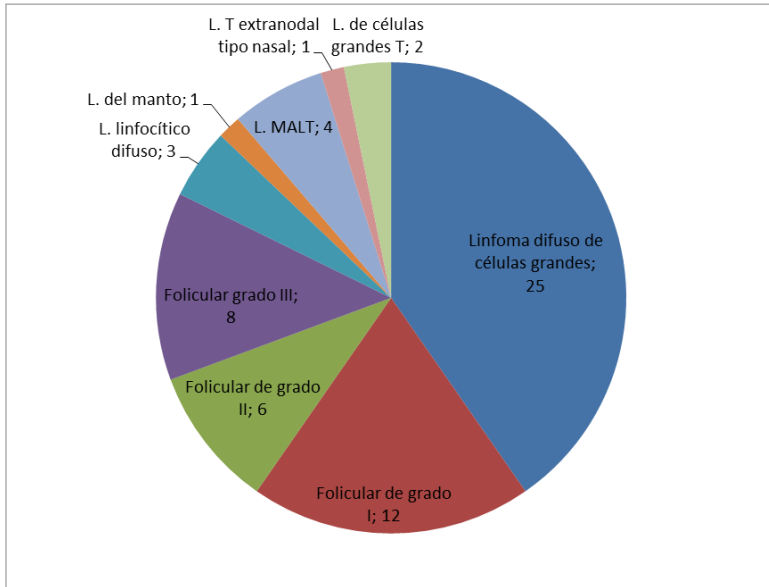


Figura 23. Subtipos histológicos de los LNH.

En el caso de los Linfomas de Hodgkin, el 100% de los pacientes estudiados sufren un Hodgkin Clásico. El subtipo más frecuente es la celularidad mixta que supone el 67% de los casos y no encontramos en nuestra muestra ningún paciente con linfoma tipo depleción linfocitaria (Tabla 11) (Figura 24).

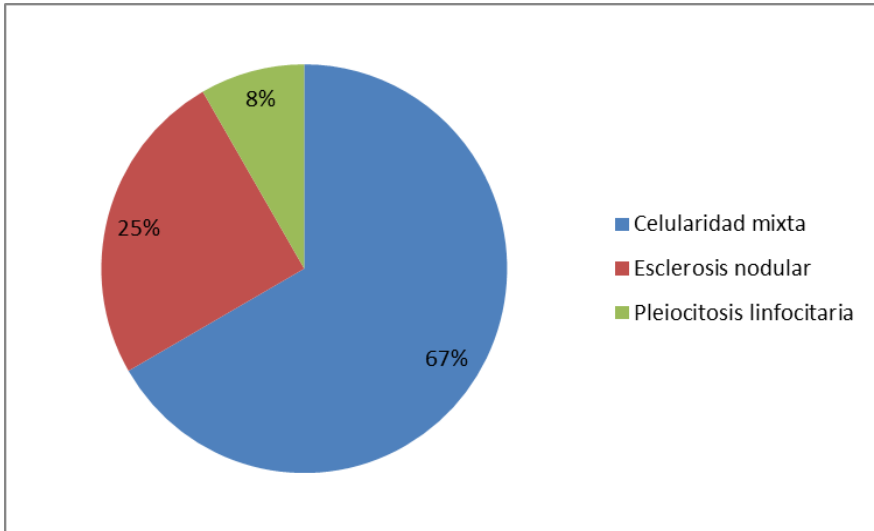


Figura 24. Subtipos histológicos de los LH, siendo el 100% Hodgkin clásico

LNH (62 enfermos: 83.78%)	LH (12 enfermos: 16.22%)
- Difuso de célula grande 25	- Predominio linfocítico, nodular (0)
- Folicular grado I 12	- Hodgkin Clásico (100%):
- Folicular grado II 6	○ Celularidad mixta 8
- Folicular grado III 8	○ Esclerosis nodular 3
- L. Linfocítico difuso 3	○ Pleiocitosis linfocitaria 1
- L. Manto 1	○ Depleción linfocitaria 0
- MALT 4	
- L. extranodal T, tipo nasal 1	
- L. de células grandes T 2	

Tabla 11. Subtipos histológicos diagnosticados en nuestros pacientes.

En cuanto a la localización primaria de los linfomas, la afectación extranodal ha sido algo más frecuente que la ganglionar (56.76% frente al 43.24%).

De los 42 pacientes con afectación primaria extranodal el 95.24% son diagnosticados de LNH y sólo el 4.76% de LH (2 individuos). De los 40 enfermos con LNH, el fenotipo más frecuentemente encontrado es el de linfoma de células B (37 pacientes) y sólo en 3 casos evidenciamos un linfoma de células T (un linfoma extranodal tipo nasal y dos linfomas T de células grandes). De los linfomas no Hodgkin de células B (37 casos) diagnosticamos un linfoma difuso de células grandes B en un 43.24% de los pacientes (16 enfermos). El linfoma folicular de grado III es el segundo más frecuente apareciendo en 7 pacientes (18.92% de los casos) y en 6 pacientes (16.22%) diagnosticamos un linfoma folicular de grado I. El linfoma MALT aparece en el 10.81% de los casos (en 4 de 37 enfermos). El linfoma menos frecuente es el linfoma linfocítico difuso que aparece en el 2.7% de los casos (1 de 37 pacientes).

El anillo linfático de Waldeyer (20 individuos) es la localización más frecuente en nuestra muestra y aparece en el 47.62% de los casos. La distribución de los diferentes lugares que conforman esta área es la siguiente: las amígdalas el 50%, el cavum el 45% y la

base de la lengua el 5%. Los subtipos histológicos predominantes en esta localización son el linfoma difuso de célula grande (45% de los casos), el linfoma folicular de grado III (20% de los casos) y el linfoma folicular de grado II y el de grado I aparecen en el 10% de los casos.

En el caso de las amígdalas el subtipo más frecuente es el linfoma difuso de células grandes (5 enfermos) seguido por el folicular de grado III y grado II (2 enfermos).

En el cavum la variedad más frecuente es el linfoma difuso de células grandes (4 pacientes).

El linfoma encontrado en la base de la lengua es un linfoma folicular de grado III (Tabla 12 y Tabla 13).

El segundo lugar más frecuentemente encontrado es la glándula parótida que aparece en el 28.57% de los casos. En este caso, el subtipo más frecuente es el Linfoma MALT (33.33%). El linfoma folicular de grado III es el segundo más frecuente apareciendo en un 25% de los casos. En estos pacientes evidenciamos la presencia de síndrome de Sjögren en el 25% de los pacientes (3 de 12 enfermos). Todos ellos son linfomas MALT, por lo tanto corresponden al 75% de los linfomas MALT.

Otras localizaciones encontradas menos frecuentes son la laringe, fosa nasal, nódulo preauricular, seno maxilar, etcétera (Tabla 12) (Figura 25).

Localización primaria extranodal de los Linfomas (n=42 pacientes)	Subtipos histológicos
Anillo linfático de Waldeyer 20 - Amígdala: 10 - Cavum: 9 - Base de lengua: 1	LNH 19 - Difuso de célula grande 9 - Folicular grado I 2 - Folicular grado II 2 - Folicular grado III 4 - L. Linfocítico difuso 1 - Linfoma T cels. Grande 1 LH 1 (predominio linfocítico)
Parótida 12	LNH 12 - Folicular grado I 2 - Folicular grado II 1 - Folicular grado III 3 - Difuso de célula grande 2 - MALT 4
Laringe 2	LNH 2 - Folicular grado I 2
Fosa nasal 2	LNH 2 - Extranodal NK-T, tipo nasal - Difuso de célula grande
Nódulo pre-retro auricular 2	LNH 1 (de célula grande, linfoma T) LH 1 (celularidad mixta)
Seno maxilar 1	LNH 1 (difuso de célula grande)
Hipofaringe 1	LNH 1 (difuso de célula grande)
Gl. Tiroides 1	LNH 1 (difuso de célula grande)
Gl. Submaxilar 1	LNH 1 (difuso der célula mediana)

Tabla 12. Localización primaria extranodal en áreas de la cabeza y cuello de los linfomas diagnosticados en nuestro estudio y subtipos histológicos encontrados.

Anillo linfático de Waldeyer	Subtipos histológicos específicos
Amígdala	5 linfomas difusos de célula grande 2 foliculares de grado II 2 foliculares de grado III 1 E. de Hodgkin
Cavum	4 linfomas difusos de célula grande 2 folicular de grado I 1 folicular de grado III 1 L. Linfocítico difuso 1 linfoma de célula grande (T)
Base de lengua	1 folicular de grado III

Tabla 13. Subtipos específicos en el anillo linfático de Waldeyer.

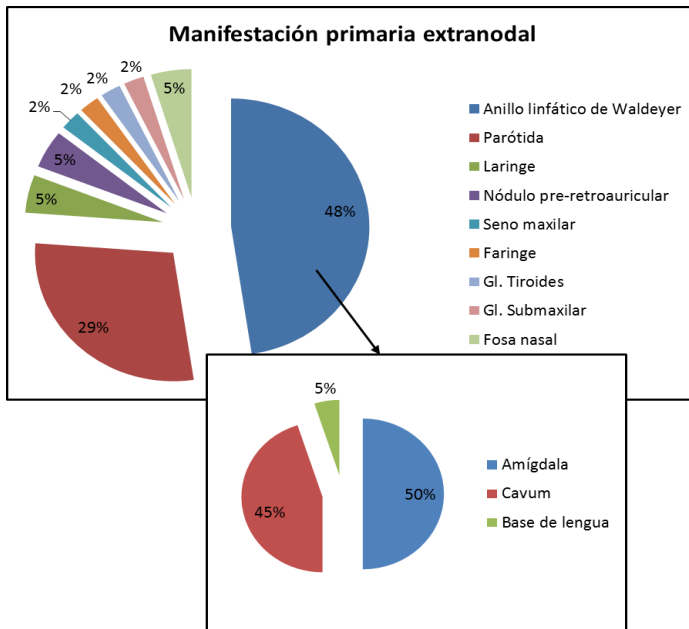


Figura 25. Distribución de las localizaciones extranodales encontradas en nuestra muestra.

De los 42 linfomas extranodales encontramos que en 22 pacientes (52.4%) aparecen síntomas relacionados con la tumoración primaria. De entre ellos encontramos 8 linfomas de amígdala donde el síntoma que aparece en todos ellos la odinofagia. De los linfomas de cavum, 7 presentan síntomas siendo el más frecuente la dificultad respiratoria nasal seguido por la epistaxis. El resto de síntomas asociados a la tumoración extranodal lo encontramos en la siguiente tabla (Tabla 14).

Amígdalas (8 pacientes)	Odinofagia 100% Otalgia refleja 12.5%
Cavum (7 pacientes)	Insuficiencia respiratoria nasal 71.4% Epistaxis 42.9% Hipoacusia 14.3% Otalgia refleja 14.3%
Fosas nasales y senos (3 pacientes)	Insuficiencia respiratoria nasal 100%
Base de lengua (1 paciente)	Odinofagia
Laringe (2 pacientes)	Disfonía (50%) Odinofagia (50%)
Hipofaringe (1 paciente)	Odinofagia

Tabla 14. Resumen de síntomas producidos por la tumoración primaria extranodal.

Diagnosticamos 32 pacientes con afectación primaria nodal. De ellos el 68.75% son LNH y el 31.25% son LH.

En el caso de los LNH nodales, al igual que en las manifestaciones extranodales encontramos una amplia variedad de subtipos histológicos. El más frecuente es el linfoma difuso de célula grande que aparece en 9 pacientes (40.9%). El segundo más frecuente es el linfoma folicular de grado I diagnosticado en 6 enfermos (27.27%). El linfoma de grado II es el tercer subtipo más frecuente apareciendo en 3 pacientes (13.63%). El linfoma menos frecuente es el linfoma del manto y el folicular de grado III apareciendo ambos en un solo paciente.

Al igual que en los linfomas extranodales, los LH nodales son menos frecuentes siendo más común la variedad de celularidad mixta (Tabla 15).

El 33.78% de los pacientes se encuentran en estadio II en el momento del diagnóstico. De entre ellos el 24% presentan síntomas B (fiebre, pérdida de peso y sudoración). El 32.43% de los pacientes se encuentran es estadio I y sólo el 4.17% de ellos presentan síntomas B en el momento del diagnóstico. En estadio III encontramos al 20.27% y presentan síntomas B el 26.67% de los pacientes. Y por último, en estadio IV encontramos al 13.51% de los pacientes, y de entre ellos 20% presentan síntomas B.

Adenopatías como manifestación primaria (n=32 pacientes)	
LNH (22 pacientes):	
- Difuso de célula grande	9
- Folicular grado I	6
- Folicular grado II	3
- Folicular grado III	1
- Linfoma del Manto	1
- Linfocítico difuso	2
LH (10 pacientes):	
- Celularidad mixta	7
- Esclerosis nodular	3

Tabla 15. Subtipos histológicos diagnosticados en los pacientes de nuestra muestra con linfomas primarios ganglionares.

En el caso de los LH no encontramos a ningún paciente en estado muy avanzado (estadio IV). El 42% se encuentran en estadio II, el 33% se encuentran en estadio III y el 25% se encuentra en estadio I. Los síntomas B aparecen en el 33.33% de los casos (4 pacientes), estando la mitad de ellos en estadio II y la otra mitad en estadio III (Figura 26).

En los LNH observamos que el 34% de los individuos se encuentran en estadio I y el 32% en estadio II. En estadio III encontramos al 18% y el 16% en estadio IV. Los síntomas B se

manifiestan en el 14.52% de los casos (9 pacientes) apareciendo más frecuentemente en el estadio II (44.44%) (Figura 26).

Los síntomas B aparecen en 13 pacientes, 4 LH y 9 LNH. Dos de ellos fallecen como consecuencia de la enfermedad (1 linfoma del manto y un linfoma folicular grado II). En sólo un caso evidenciamos afectación de la médula ósea siendo el folicular grado II que fallece por la enfermedad. En cuando a las recidivas encontramos que el 23% de los casos de los pacientes con síntomas B presentan recidivas siendo este porcentaje algo mayor en el caso de los LH. El 25% de los LH con síntomas B presentan recidivas (1 de 4) frente a un 22.2% en el caso de los LNH (2 de 9).

El 45% de los individuos con linfomas primarios extranodales se encuentran en estadio I en el momento del diagnóstico, el 33% en estadio II, el 10% en estadio III y el 12% en estadio IV (Figura 27).

En los linfomas con enfermedad exclusivamente ganglionar el 16% se diagnostica en estadio I, en estadio II el 34%, otro 34% está en estadio III y en estadio IV se encuentra el 16% de los enfermos (Figura 27).

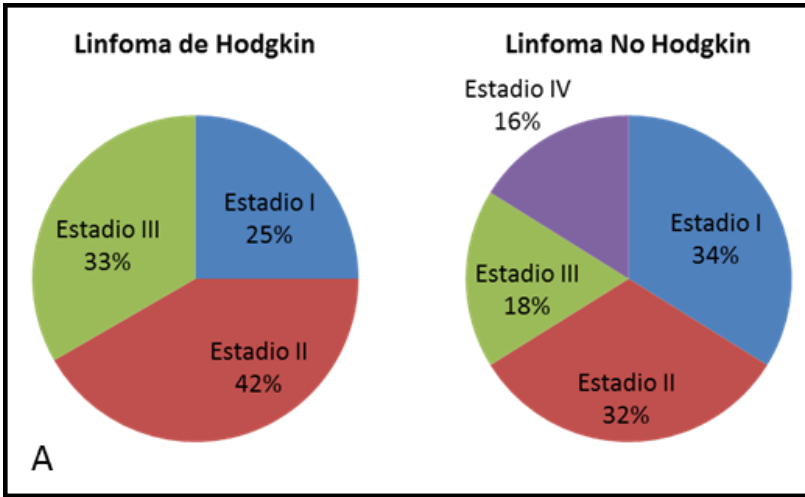


Figura 26. Estadio en el momento del diagnóstico en los linfomas de Hodgkin y en los linfomas no Hodgkin.

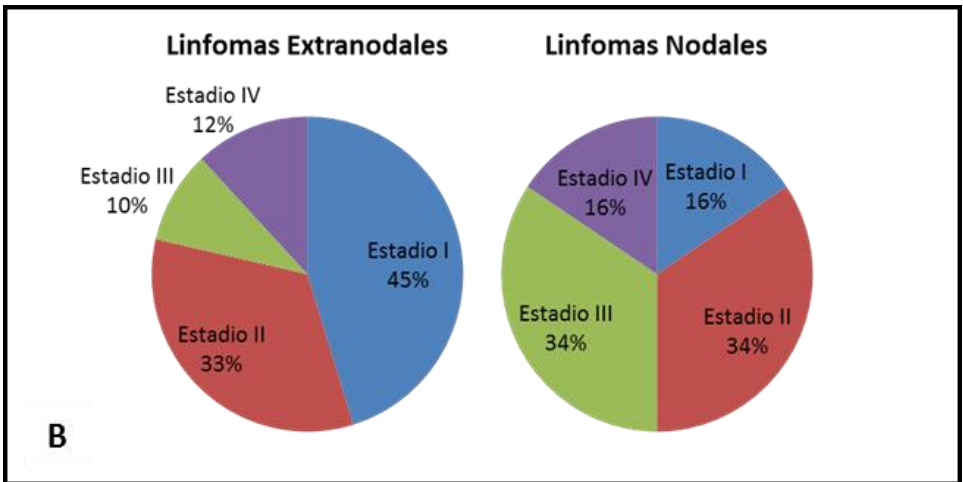


Figura 27. Estadio en el que se encuentran los pacientes en el momento del diagnóstico de los linfomas primarios nodales o primarios extranodales.

El estudio citogenético ha estado disponible en pocos pacientes. El análisis de la translocación de los genes 14/18 se ha realizado en 16 enfermos y sólo en un 1 paciente, diagnosticado de linfoma folicular de grado I (en estadio IVA). El índice de replicación Ki67 lo encontramos en 23 pacientes (Figura 28). De entre ellos el 21.74% tienen un índice menor o igual a 30 (tres pacientes en estadio I, uno en estadio II y otro en estadio III), el 26.1% tiene un índice situado entre 31 y 60 (tres individuos en estadio I, dos en estadio III y uno en estadio IV), el 34.78% lo tiene entre 61 y 90 (cuatro enfermos en estadio II, dos en estadio III y dos en estadio IV) y el 17.39% tiene un índice mayor a 90 (dos en estadio I, uno en estadio II y otro en estadio IV) (Tabla 16) (Figura 29).

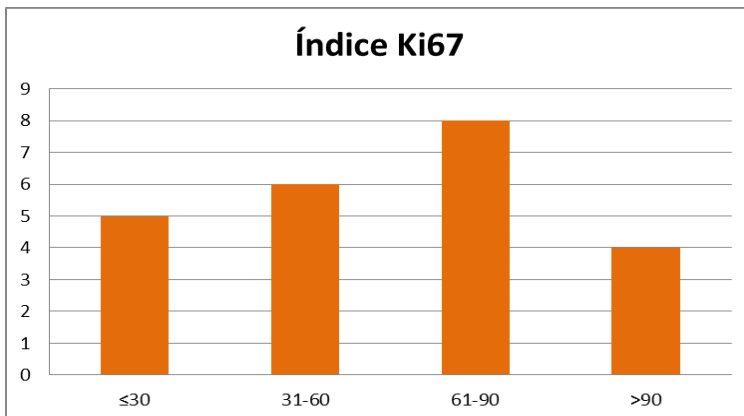


Figura 28. Índice Ki67 (n: 23 pacientes).

El estudio de la médula ósea (MO) se realiza en todos los casos y sólo en el 2.7% de los pacientes se evidencia afectación de la misma. Los dos individuos presentan un linfoma nodal, siendo uno de ellos un linfoma folicular de grado II en estadio IIIA y el otro un linfoma folicular de grado II en estadio IVB (Tabla 16).

Las adenopatías están presentes en el 85.14% de los casos (Tabla 16).

De los 42 linfomas primarios extranodales un 9.52% de los casos presentan una tumoración con úlcera. De entre ellos 3 son tumores que afectan a las amígdalas y el otro a la fosa nasal (Tabla 16).

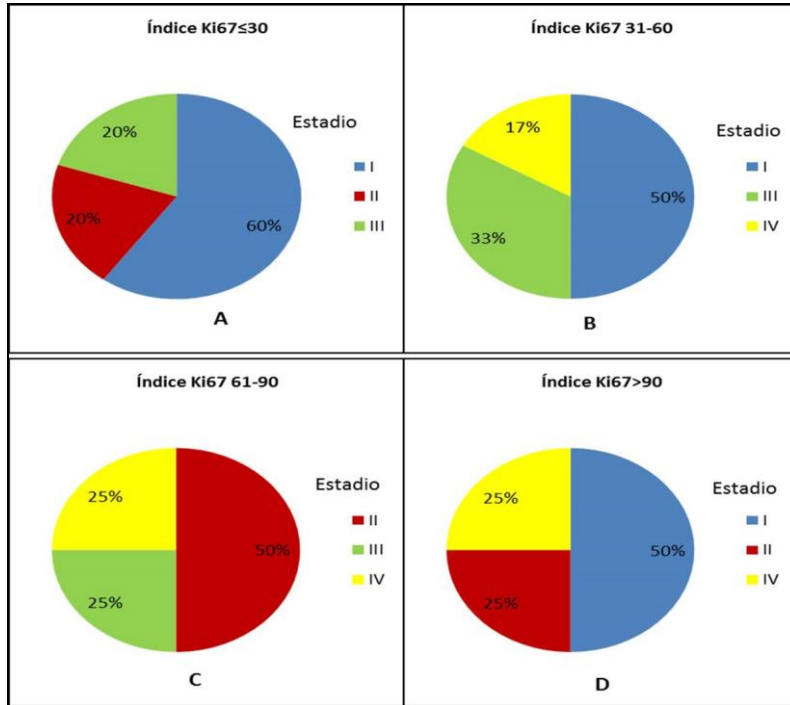


Figura 29. Índice de Ki67 relacionado con el estadio de la enfermedad.

Los síntomas B los encontramos en el 17.57% de los individuos. Estos síntomas son más frecuentes en los LH ya que aparecen en el 33.33% de los pacientes, manifestándose en los LNH en el 14.52% de los enfermos (Tabla 16).

La sintomatología producida por el tumor aparece en el 52.4% de los casos, todos ellos en los linfomas extranodales (Tabla 16).

Estudios citogenéticos	t (14/18): 16 enfermos - 94% no presente - 6% presente (linfoma folicular de célula pequeña/estadio IV) Índice Ki67: 23 pacientes - ≤ 30: 21.74% - 31-60: 26.1% - 61-90: 34.78% - > 90: 17.39%
Infiltración de MO	2.7%
Adenopatías	85.14%
Síntomas B	17.57% - 33.33% de los LH - 14.52% de los LNH
Linfomas Extranodales	Úlcera: 9.52% Sintomatología: 52.4%

Tabla 16. Tabla resumen de algunas variables que describen los linfomas.

Las pruebas de imagen se realizan a todos los pacientes. De entre ellas observamos que en dos pacientes no están disponibles. En un caso no se realizaron en nuestro centro y en el otro caso no se han encontrado en la historia clínica. Analizamos las imágenes de 72 pacientes siendo patológicas 71 y la otra es completamente normal (Tabla 17). Con ellas realizamos el estudio tanto de las adenopatías como de las tumoraciones extranodales.

63 pacientes presentan adenopatías en el momento del diagnóstico y en uno de ellos las imágenes no son disponibles, por lo que contamos con 62 TC para analizarlas. La necrosis central aparece

en el 25.81% de los casos y la presencia de mazacote adenopático la encontramos en el 35.48% de los enfermos.

En el estudio de las tumoraciones extranodales, de los 42 enfermos disponemos de 40 imágenes para analizar ya que, una de ellas no está disponible y en el otro individuo la TC es completamente normal. Observamos que la tumoración está mal delimitada en el 30% de los casos, en el 5% se evidencia invasión de tejidos vecinos y solamente en el 2.5% existe necrosis en el interior de la tumoración.

Adenopatías en el momento del diagnóstico (n: 63).	Tumoraciones extranodales (n:42).
<ul style="list-style-type: none"> - N: 62: ○ Necrosis central en 25.81% (16 enfermos) ○ Mazacote adenopático 35.48% (22 enfermos) 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 normal - N: 40: ○ Tumoración mal delimitada en 30% (12 enfermos) ○ Invasión de tejidos vecinos 5% (2 enfermos) ○ Necrosis en 2.5% (1 enfermo)

Tabla 17. Resultados del análisis de las imágenes de TC (en ambas columnas tenemos 1 pacientes cuyas imágenes no son disponibles).

4.1.3. VARIABLES DESCRIPTIVAS DEL TRATAMIENTO

Entre las distintas modalidades de tratamiento, la más frecuente es la poliquimioterapia asociada o no a la radioterapia.

En nuestro estudio sólo tenemos 3 pacientes en los que no se emplea quimioterapia ni radioterapia. A dos de ellos no se les aplica ningún tipo de tratamiento por su mal estado general. En el otro caso se realiza únicamente la exéresis quirúrgica de la tumoración laríngea, ya que el paciente es de edad avanzada y no tiene ninguna adenopatía.

La radioterapia exclusiva se emplea en 6 enfermos (8.11%). De entre ellos 5 pacientes presentan un linfoma primario extranodal (3 sin adenopatías, otro con una única adenopatía cervical y en el otro no sabemos si tenía o no adenopatías puesto que la imagen no está disponible). El paciente con linfoma nodal, sólo tiene una adenopatía cervical y está diagnosticado de LH. Todos estos linfomas están estadio IA.

La quimioterapia exclusiva se utiliza en 34 pacientes (46.95%) y la asociación de quimioterapia con radioterapia se emplea en 31 pacientes (41.89%) (Tabla 18).

No tratamiento con QMT ni RT (n=3 pacientes)	
<ul style="list-style-type: none"> - LNH (3 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> o 2 pacientes sin tratamiento o 1 paciente con exéresis quirúrgica 	<ul style="list-style-type: none"> - LH (0 pacientes)
RT exclusiva (n=6 pacientes)	
<ul style="list-style-type: none"> - LHN (5 pacientes) 	<ul style="list-style-type: none"> - LH (1 paciente)
QMT+RT (n=31 pacientes):	
<ul style="list-style-type: none"> - LNH (26 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> o CHOP+RT: 21 enfermos o CHOP+Anti CD20+RT: 3 enfermos o Anti CD20+RT: 1 enfermo o CP+RT: 1 enfermo 	<ul style="list-style-type: none"> - LH (5 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> o ABVD+RT: 4 enfermos o ABVA+RT: 1 enfermo
QMT (n=34 pacientes)	
<ul style="list-style-type: none"> - LNH (28 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> o CHOP: 7 enfermos o CHOP+Anti CD 20: 9 enfermos o Anti CD 20: 4 enfermos o Anti CD 20+CF: 1 enfermo o COP+M+Anti CD20: 1 enfermo o F+M+dexametasona: 1 enfermo o F+C+Anti CD20: 2 enfermos o F+C+trans: 1 enfermo o Leukeran+P: 2 enfermos 	<ul style="list-style-type: none"> - LH (6 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> o ABVD: 6 enfermos

Tabla 18. Diferentes tipos de tratamientos empleados en nuestra serie. C (ciclofosfamida), H y A (adriamicina, hidroxidaunorrubicina o doxorubicina), O (vincristina), P (prednisona), RT (radioterapia), M (mitoxantrona), F (fludarabina), trasn (trasplante autólogo), B (bleomicina), V (vinblastina) y D (dacarbazina).

El tratamiento que empleamos con más frecuencia en los LNH es la asociación de Ciclofosfamida, Adriamicina (hidroxidaunorrubicina o doxorubicina), Vincristina y Prednisona (CHOP) con la RT. Este esquema lo administramos en 21 pacientes (33.87%) (Figura 30). El 100% de los pacientes son de fenotipo B. El 76.19% son linfomas con afectación primaria extranodal (16 enfermos) y el 23.81% son linfomas nodales (5 enfermos). En el caso de los linfomas extranodales un 75% de los pacientes presentan un linfoma en el área del anillo de Waldeyer (5 amígdalas, 6 en rinofaringe y 1 en la base de la lengua).

La segunda combinación que usamos de forma más frecuente es la asociación de CHOP con Rituximab o anti-CD20 (Figura 30). Ésta se emplea en 9 pacientes de nuestro estudio (en el 14.52% de los casos). Todos los linfomas son de fenotipo B. Encontramos 5 pacientes con linfomas nodales (55.55%) y 4 pacientes (44.45%) con linfomas extranodales (2 en región amigdalina, 1 en parótida y otro en la faringe).

En 7 pacientes (11.29%) se emplea la asociación de los quimioterápicos CHOP (Figura 30). En este caso 6 pacientes presentan un linfoma primario extranodal (2 linfomas parotídeos, 1 tiroideo, 1 en región amigdalina, 1 en cavum y otro en la zona

preauricular), 4 con fenotipo B y dos con fenotipo T. Sólo un paciente presenta un linfoma nodal y es de fenotipo B.

5 pacientes únicamente reciben como tratamiento la RT (Figura 30). Todos ellos son primarios extranodales (1 en seno maxilar, 2 parotídeos, 1 en epiglotis y otro en el cavum) y de fenotipo B. El 100% se encuentran en estadio IA.

Existen otras opciones de tratamiento que se emplean con menos frecuencia tal y como se expone en la Tabla 18 y en la Figura 30.

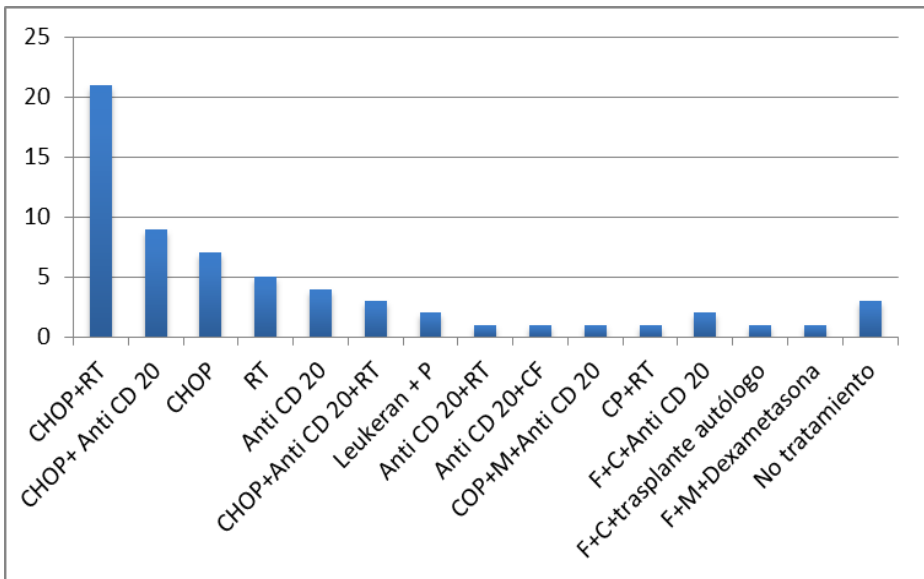


Figura 30. Tratamiento empleado en los 62 pacientes diagnosticados de LNH. C (ciclofosfamida), H (adriamicina, hidroxidaunorrubicina o doxorubicina), O (vincristina), P (prednisona), RT (radioterapia), M (mitoxantrona), F (fludarabina), tras (trasplante autólogo).

A los pacientes con LH aplicamos principalmente dos tipos de tratamiento (Figura 31). En 6 pacientes (50%) se administra Adriamicina (es la H en el CHOP), Bleomicina, Vinblastina y dacarbazina (ABVD). 5 de ellos son linfomas nodales y 1 es un linfoma extranodal de origen amigdalino. 4 son linfomas con celularidad mixta, 1 con esclerosis nodular y el linfoma extranodal es de predominio linfocítico. En 5 pacientes (41.67%) aplicamos la misma combinación de quimioterápicos asociando la RT como tratamiento complementario. En este caso encontramos 4 linfomas nodales y un linfoma extranodal (retroauricular). 4 pacientes presentan celularidad mixta y uno de ellos esclerosis nodular.

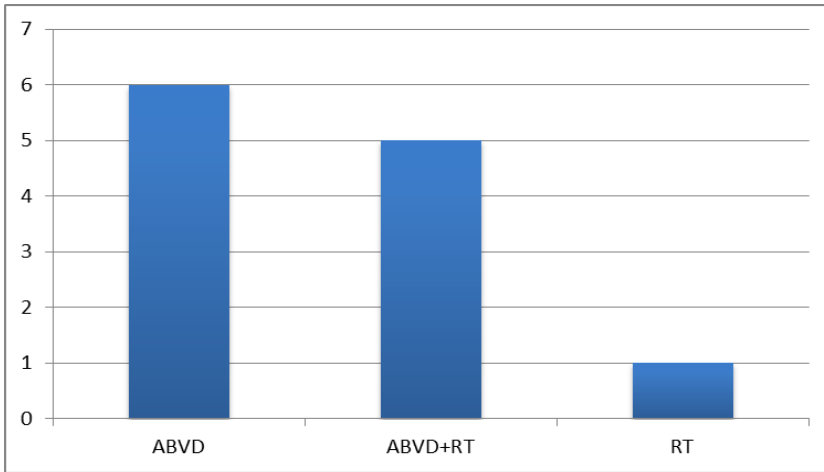


Figura 31. Tratamientos empleados en los pacientes con LH. A (adriamicina, hidroxidaunorrubicina o doxorubicina), B (bleomicina), V (vinblastina), D (dacarbazina) y RT (radioterapia).

4.2. ESTUDIO ANALÍTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICO.

Se estudian las diferentes variables recogidas, a través de tablas de contingencia, comparándolas con el pronóstico de la enfermedad para dilucidar si influyen de alguna manera en él. Las variables pronóstico que usamos para analizar con los resultados son si el paciente fallece por enfermedad, la presencia de recidivas y si el paciente no se encuentra en remisión completa al finalizar el estudio.

También realizamos un estudio de supervivencia a través de las curvas de Kaplan-Meier relacionando la variable fallece por

enfermedad y la supervivencia desde el inicio del tratamiento, o bien relacionamos la variable vivo/muerto con la supervivencia desde el inicio del tratamiento.

4.2.1. ANÁLISIS DE LA VARIABLE FALLECE POR ENFERMEDAD.

De entre todas las variables, tanto las que describen la población estudiada, el tumor o el tratamiento aplicado, se han detectado varias que sí influyen de manera estadísticamente significativa (con un p-valor<0.05) en el fallecimiento de los pacientes a causa del linfoma.

La infiltración de la médula ósea por el proceso neoplásico está relacionado de forma significativamente estadística (p-valor: 0.006) con el fallecimiento por el linfoma, tal y como queda reflejado en las Tabla 19 y Tabla 20. En ellas observamos cómo el 100% de los pacientes con afectación de la médula ósea fallecen por la enfermedad.

	Fallece por enfermedad o no		Total
	0	1	
Afectación MO 0	58	14	72
1	0	2	2
Total	58	16	74

Tabla 19. Tabla resumen “Afectación MO * Fallece por enfermedad o no”.

	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.006

Tabla 20. Tabla de contingencia “Afectación MO * Fallece por enfermedad o no.”

Analizando el estadio de Ann-Arbor evidenciamos que existe una relación significativa entre los pacientes en estadio IV y los que fallecen por enfermedad (p-valor: 0.015) (Tabla 21y Tabla 22).

		Fallece por enfermedad o no		Total
		0	1	
Estadio	1	20	4	24
	2	22	3	25
	3	12	3	15
	4	4	6	10
Total		58	16	74

Tabla 21. Tabla resumen de” Estadio*Fallece o no por enfermedad”.

	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.015

Tabla 22. Tabla de contingencia de “Estadio*Fallece o no por enfermedad”: prueba de Chi-cuadrado.

Resultados

Estudiando las adenopatías presentes en los pacientes, mediante las pruebas de imagen, más concretamente con la TC, evidenciamos que existen dos características que influyen negativamente en el pronóstico de la enfermedad. Tanto la presencia de necrosis como la del mazacote adenopático predisponen a que los pacientes perezcan por causas relacionados con el linfoma con un grado de significación estadística menor a 0.05 (0.000 y 0.016 respectivamente) (Tabla 23y Tabla 24) (Tabla 25y Tabla 26).

		Fallece por enfermedad o no		Total
		0	1	
TC-Ap necrosis	0	43	3	46
	1	6	10	16
	no adenop	8	2	10
Total		57	15	72*

Tabla 23. Tabla resumen de “Necrosis en las adenopatías* Fallece por enfermedad” (El n total es 72 por qué en dos pacientes las pruebas de imagen no están disponibles).

	Sig. Asintótico (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.000

Tabla 24. Tabla de contingencia de “Necrosis en las adenopatías * Fallece por enfermedad”: pruebas de Chi-cuadrado.

	Fallece por enfermedad o no		Total
	0	1	
TC-Ap mazacote 0	36	4	40
1	13	9	22
no adenop	8	2	10
Total	57	15	72*

Tabla 25. Tabla resumen de “Mazacote adenopático * Fallece por enfermedad” (* El n total es 72 por qué en dos pacientes las pruebas de imagen no están disponibles).

	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.016

Tabla 26. Tabla de contingencia de “Mazacote adenopático * Fallece por enfermedad”.

4.2.2. ANÁLISIS DE LA VARIABLE RECIDIVA

Al contrastar las diferentes variables con la presencia de recidivas sólo observamos una relación estadísticamente significativa

con el fenotipo de los linfomas. Al analizar los diferentes fenotipos evidenciamos que el tipo 2 (LNH de células T) tiene una relación estadísticamente significativa con esta variable, siendo la p valor de 0.042 (Tabla 27 y Tabla 28).

	Recidivas			Total
	0	1	2	
Fenotipo 1	44	11	4	59
2	1	0	2	3
3	7	1	0	8
4	2	1	0	3
5	1	0	0	1
Total	55	13	6	74

Tabla 27. Tabla resumen de “Fenotipo * Recidivas”.

	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.042

Tabla 28. Tabla de contingencia de “Fenotipo * Recidivas”.

4.2.3. ANÁLISIS DE LA VARIABLE REMISIÓN

Tras comparar las diferentes variables con el dato de las remisiones a través los estudios estadísticos no encontramos ninguna relación significativamente estadística entre ellos.

DISCUSIÓN

El linfoma, después del carcinoma epidermoide escamoso, es el segundo tumor más frecuente en el área anatómica de cabeza y cuello (51) y representan el 5% de todas las neoplasias malignas (29).

Dentro de los linfomas existen dos grandes grupos: los linfomas no Hodgkin (LNH) y los linfomas de Hodgkin (LH). En nuestro estudio el tipo de linfomas más frecuente es el LNH apareciendo en el 83.78% de los casos (62 enfermos) y los LH representan en el 16.22% (12 enfermos). Estos porcentajes son muy similares a los publicados en la bibliografía como podemos observar en diferentes artículos (10 y 12) que sitúan al LNH entre el 80-85% de los casos.

5.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La **edad de diagnóstico** difiere en estos dos grandes grupos. En el caso de LNH existen estudios donde la edad de diagnóstico se sitúa entre los 50 y 60 años (12 y 11) y otros donde está sobre los 70-80 años (24). Este último dato coincide con lo obtenido en nuestra serie ya que las franjas de edad más frecuentemente afectadas son la superior a los 71 años (30.64%) seguido por pacientes entre los 61-70 años (27.42%). La edad media de diagnóstico es 61.18 años. Este dato es similar a los 66-67.2 de edad media obtenido en otros estudios (24 y 52).

El LH lo encontramos en pacientes más jóvenes, puesto que la edad media en el momento del diagnóstico es de 44.91 años. Este dato difiere de lo obtenido en otras series donde afecta a pacientes aún más jóvenes, siendo la edad media obtenida es de 28 años (24) o 38 años según Siegel R (52). La franja de edad más frecuentemente afectada es la de aquellos pacientes con una edad igual o menor a los 40 años (el 50% de los enfermos). De estos 6 individuos, 5 tienen una edad comprendida entre los 20 y los 30 años, dato que coincide con lo publicado (24 y 10).

En cuando a la distribución de esta enfermedad por **sexos**, observamos una mayor tendencia en los hombres en ambos tipos de linfomas, coincidiendo con la mayoría de las publicaciones.

Aiken A.H. en su trabajo, evidencia que los LNH de cabeza y cuello son ligeramente superior en los hombres salvo en los linfomas de glándulas salivares o tiroides (11). En nuestro trabajo ocurre exactamente lo mismo. El 56.45% de los casos de LNH son hombres, aunque en los linfomas de glándulas salivares y tiroides existe una ligera predisposición en las mujeres. De los 13 pacientes diagnosticados de LNH de glándulas salivares (12 parotídeos y 1 submaxilar) y un linfoma tiroideo (1 paciente), el 57% son mujeres.

Existen otros trabajos sobre LNH donde se ha encontrado una ligera predominancia en las mujeres (entre el 51-55%), siendo este resultado poco descrito en la bibliografía (24,53).

Los LH en nuestra serie son una neoplasia más frecuente en los hombres (un 66.66% son hombres frente al 33.34% que son mujeres). La predominancia de la enfermedad en los varones es descrito por otros autores. Garcia-Callejo en su estudio sobre linfomas de Hodgkin también describe una mayor afectación en los hombres, siendo ésta del 75.8% (54).

5.2. TIPOS DE LINFOMAS

Los LNH son una variedad de linfomas que comprenden muchos subtipos distintos. A grandes rasgos podemos diferenciar dos **fenotipos** distintos: los linfomas formados por células B o los linfomas formados por células T/NK. Coincidiendo con otras publicaciones los linfomas más frecuentes son los linfomas B que corresponden al 95.16% de todos nuestros casos, siendo los linfomas de células T sólo el 4.84% de todos los LNH de nuestro estudio. Este porcentaje es ligeramente más elevado que otros datos publicados donde se sitúa a los linfomas de células B alrededor del 85% (55 y 56).

En el área anatómica de cabeza y cuello el **subtipo histológico** más frecuente dentro de los LNH de células B es el linfoma difuso de células grandes (LDCG-B), representando más del 50% de los casos. El segundo linfoma más frecuente es el folicular (40% de los casos) (12). En nuestro caso los linfomas foliculares (12 enfermos con linfoma folicular de grado I, 6 enfermos con un folicular de grado II y 8 enfermos con un folicular de grado III) son los más frecuentes suponiendo un 42.94% de los casos. El siguiente más frecuente, diagnosticado en 25 enfermos es el LDCG-B (40.32%) siendo este porcentaje inferior a lo esperado. En el caso de los linfomas T el más frecuente es el linfoma de células grandes T (2 pacientes) y en el otro paciente encontramos un linfoma extranodal tipo nasal. Este resultado no coincide con lo publicado por donde se describe al linfoma extranodal NK/T, tipo nasal como el más frecuente (16).

Los LNH también pueden agruparse según su comportamiento clínico en linfomas indolentes o agresivos (grado intermedio y alto de malignidad). En este caso, si agrupamos los diferentes subtipos histológicos de esta forma obtenemos que un 53.2% son indolentes y el 46.8% son agresivos. Este resultado difiere de lo publicado por otros autores donde se consideran más frecuentes los linfomas agresivos. Se sabe que los linfomas de grado intermedio y alto son de

peor pronóstico, siendo los linfomas de bajo grado de mejor pronóstico (36). Este hallazgo es el que obtenemos en nuestro estudio ya que en el caso de los linfomas indolentes un 18.2% fallecen por la propia enfermedad frente a un 34.5% en el caso de los linfomas agresivos. Otro dato que si coincide con lo publicado es que el LDCG-B es el linfoma agresivo más frecuente y el linfoma folicular es el linfoma indolente más frecuente (10).

En el caso de los LH, el 100% de los pacientes estudiados sufren un Hodgkin Clásico. El subtipo más frecuente es la celularidad mixta que supone el 66.66% de los casos y no encontramos en nuestra muestra ningún paciente con linfoma tipo depleción linfocitaria. Este dato difiere de otros datos publicados donde el tipo de linfoma más frecuente es la esclerosis nodular seguido del linfoma de celularidad mixta (10, 11 y 57).

5.3. LOCALIZACIÓN

La localización primaria de los LH y los LNH puede ser nodal o extranodal, siendo la afectación nodal la forma más frecuente de presentación (11 y 58). Este resultado no ha sido el obtenido en nuestro estudio, donde la localización primaria extranodal ha sido algo más frecuente que la ganglionar (56.76% frente al 43.24%).

Las formas primarias extranodales son más frecuentes en los LNH que en los LH, tal y como se publica en la bibliografía. En nuestra muestra hemos encontrado 42 individuos diagnosticados de linfomas primarios extranodales. De entre ellos el 95,24% de los casos (40 enfermos) son LNH y sólo el 4.76% (2 enfermos) son LH.

En las formas primarias nodales también encontramos que los LNH son los más frecuentes. De los 32 linfomas diagnosticados, el 68.75% son LNH (22 pacientes) y el 31.25% (10 pacientes) son LH.

En el caso de los LNH un 64.52% presentan afectación primaria extranodal (40 de 62 enfermos) siendo menor en el caso de los LH, que se diagnostica en un 16.66% de los casos (2 de 12 enfermos). Estos porcentajes son superiores a lo que se publica en otras series (8 y 11) donde la afectación primaria extranodal en el caso de los LNH está alrededor del 30% y en los LH se encuentra alrededor de un 4-5%.

Existe un estudio con unos resultados similares a los obtenidos en nuestro trabajo. Iguchi H et al realizó un estudio sobre 122 linfomas no hodgkin de cabeza y cuello y obtuvo un porcentaje mayor de linfomas extranodales (55.5% de extranodales frente al 44.5% de nodales) (59).

El fenotipo más frecuente, tanto en los LNH extranodales y como en los nodales, es el que deriva de las células B. En nuestro estudio se estima que un 92.5% de los LNH extranodales y el 100% en el caso de los LNH nodales son de fenotipo B.

Dentro de los LNH de células B extranodales, el subtipo histológico más frecuente es el linfoma difuso de células grandes (59). En un reciente estudio publicado por Bagan et al. sobre 68 pacientes diagnosticados de LNH de células B extranodales, también los linfomas difusos de células grandes son los más frecuentes (67.6%), seguidos por los linfomas foliculares (13.2%) (60). En nuestro estudio aparece por igual el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma folicular afectando ambos a un 43.24% de los pacientes (16 enfermos). El siguiente más frecuente es el linfoma MALT que aparece en el 10.81% de los casos (en 4 de 37 enfermos).

No hemos encontrado publicaciones específicas que hablen de los **LNH nodales**, pero en la mayoría de los artículos revisados el LDCGB es el más frecuente de cabeza y cuello. Este dato no coincide con el obtenido en nuestra serie donde el linfoma folicular supone un 45.45% de todos los casos, seguido muy de cerca por el LDCGB (40.9%).

Sólo hemos encontrado dos casos con **enfermedad primaria extranodal diagnosticados de linfoma de Hodgkin**. Uno de ellos afectaba a la amígdala palatina (linfoma de predominio linfocítico) y el otro aparece como nódulo preauricular (celularidad mixta). Como ya hemos dicho los linfomas hodgkinianos primarios extranodales son infrecuentes, y pueden afectar al anillo linfático de Waldeyer entre 1-5% de los casos (61 y 62). El subtipo histológico más frecuente en el caso de los linfomas extranodales es la celularidad mixta (61).

En nuestra muestra como en la mayoría de las publicaciones (8, 11, 12 y 25), encontramos que el anillo linfático de Waldeyer es la localización más frecuente donde se asienta los **LNH extranodales**. En nuestro caso esta zona se encuentra afectada en 20 individuos (47.62% de los casos). Este porcentaje se acerca mucho al 50% publicado en la bibliografía.

La distribución de los diferentes lugares que conforman esta área es la siguiente: las amígdalas palatinas el 50%, el cavum el 45% y la base de la lengua el 5%. Esta distribución también coincide con los datos publicados en otros artículos donde las amígdalas se ven envueltas en aproximadamente el 50% de los casos (8, 12, 39 y 58).

Los subtipos histológicos predominantes en esta localización son el linfoma difuso de célula grande que aparece en 9 enfermos

(45% de los casos). Este porcentaje es menor al 70-80% obtenido en otros estudios (35) y más próximo al 50% publicado por Weber A y Salplahta D (12 y 63). El segundo subtipo más frecuente es el linfoma folicular que aparece en 8 enfermos (40%): folicular de grado III en 4 pacientes, folicular de grado II y el de grado I aparecen en 2 pacientes cada uno. Este hallazgo difiere del obtenido por Solomides donde destaca que el segundo tipo de tumor más frecuentes el linfoma MALT.

En el anillo linfático de Waldeyer existe una discreta predilección por los hombres (55% frente a una 45%) con una edad media de aparición de la enfermedad de 60.5 años, dato que está acorde con los publicado en otros trabajos (12 y 63) y superior a los 50 años de edad media obtenido por Vega F. en su trabajo (8).

La segunda localización más frecuente en nuestro estudio han sido las glándulas salivares, en concreto la parótida. 13 personas han sido diagnosticadas de un linfoma de glándulas salivares, 12 en la glándula parótida y 1 en la glándula submaxilar, por lo tanto aparecen en un 30.95% de los casos. Este resultado es contrario y muy superior a lo que se publica en la bibliografía ya que este tipo de linfoma se considera un subtipo poco frecuente, estimándose una incidencia del 5% (38, 39 y 64).

Del total de los linfomas de glándulas salivares la parótida es el lugar más frecuente apareciendo en el 92% de los casos siendo este porcentaje superior a lo publicado donde se sitúa entre 75%-80% (8, 38).

La mayoría de los linfomas diagnosticados en esta área son linfomas B, siendo los subtipos más frecuentes el linfoma folicular, el linfoma MALT y el difuso de células grandes (11 y 12). En nuestra serie el subtipo más frecuente con diferencia es el linfoma folicular ya que aparece en el 50% de los casos (2 foliculares de grado I, 1 folicular de grado II y 3 foliculares de grado III). El segundo más frecuente es el linfoma MALT siendo diagnosticado en el 33.33% (4 pacientes). El otro tipo de linfoma que encontramos es el difuso de células grandes (2 enfermos).

En un 25% de los pacientes encontramos la presencia de síndrome de Sjögren, porcentaje próximo al 20% publicado en otros trabajos y más frecuentemente asociado a los linfomas MALT, como también observamos en nuestra serie (12 y 38).

Con mucha menos frecuencia encontramos otras posibles localizaciones extranodales en nuestra serie. Los linfomas primarios extranodales de la laringe, fosa nasal y piel (en la zona preauricular) aparecen cada uno de ellos en un 4.7% de los casos. Y en un 2.4% de

los casos pueden aparecer en la glándula tiroides, seno maxilar o en hipofaringe. En la mayoría de las publicaciones estos tipos de linfomas se consideran poco frecuentes por lo que coinciden con nuestros resultados.

De los 10 enfermos con **LH nodales** la variedad más común son los linfomas con celularidad mixta (70%) no coincidiendo con otras publicaciones donde la variedad más frecuente es la esclerosis nodular (65).

5.4. VIH

Los LNH son más frecuentes en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia humana (VIH) con un riesgo de hasta 60 veces superior que en la población general. En nuestro estudio este tipo de patología es muy poco frecuente apareciendo sólo en un paciente.

Suele aparecer en pacientes jóvenes con una media de edad de 38 años, siendo más frecuentes en hombres. Estos linfomas son más agresivos diagnosticándose en estadios avanzados. Hasta en un 60-75% de los casos podemos asociarlos, estos pacientes pueden presentar enfermedad primaria extranodal. La duración de la respuesta al tratamiento suelen ser corta, con una supervivencia media de unos 6 meses. La elección de tratamiento es complicada ya que la

quimioterapia tiene una elevada toxicidad. Se puede emplear la radioterapia en pacientes con enfermedad localizada. La causa más frecuente de fallecimiento son infecciones oportunistas (30).

El paciente que encontramos en nuestra serie coincide en lo descrito anteriormente en que es un varón con un linfoma extranodal (de seno maxilar) y la edad que presenta el paciente cuando se realiza el diagnóstico es de 35 años. Por el contrario presenta una enfermedad en estadio IA con una supervivencia de 72 meses tras aplicar el tratamiento inicial (radioterapia). El paciente fallece por la aparición de una recidiva.

En el área anatómica de cabeza y cuello, la asociación de este tipo de neoplasia con el VIH se encuentra más frecuentemente en la cavidad oral, en concreto en encía, paladar y/o lengua (7). Dado que en nuestra serie no se incluye esta localización, esta puede ser la causa de la baja incidencia del VIH en nuestra serie.

5.5. SINTOMATOLOGÍA

La presencia de síntomas B (fiebre, pérdida de peso y sudoración) está poco presente en nuestro estudio (17.57% de los casos), Al igual que en otras publicaciones esta sintomatología está más presente en los LH (un 33.33% en el caso de los LH frente a un 14.52% en los LNH), siendo estos porcentajes algo inferiores a los publicados por Urquhart A que los sitúa alrededor de un 41% en el caso de LH y un 27% en los LNH (24). Los datos obtenidos en nuestra serie son más similares a los descritos por Enrique A (33% para los LH y 27% para los LNH) (58) y a García-Callejo FJ en el caso de los LH (37%) (54).

La presencia de síntomas B es considerada como factor de mal pronóstico (12 y 36), sobretudo en el caso de los LH se asocia a mayor potencialidad de recidiva (54).

Lo descrito anteriormente no lo observamos en nuestro trabajo donde no hemos encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre la presencia de síntomas B con el pronóstico de la enfermedad. En el estudio descriptivo no observamos relación ni con la mortalidad ni con el estadio del tumor. En cuanto a la relación con las recidivas evidenciamos que un 23% de los pacientes con síntomas B presentan recidivas. Este porcentaje es discretamente superior en los

LH donde se sitúa alrededor del 25%, frente a un 22% en el caso de los LNH.

En cuando a los síntomas producidos directamente por el tumor observamos que aparecen en el 52.4% de los casos (22 de 42 linfomas extranodales). En el caso del anillo linfático de waldeyer, de los 20 pacientes 16 presentan síntomas, siendo el más frecuente la odinofagia.

En el caso de localización amigdalina, en el 80% de los casos presentan síntomas. Sólo encontramos dos pacientes con aumento de la amígdala asintomático, dato que no coincide con lo descrito en la bibliografía donde se considera un signo frecuente (25). El síntoma más frecuente en nuestra serie es la odinofagia al igual que en otras publicaciones (11 y 12), no encontrado ningún caso de disfagia pero si otalgia refleja, síntoma que no se describe en otras series.

De los 9 pacientes con afectación primaria extranodal a nivel del cavum, 7 (77.8%) presentan síntomas. La queja más habitual es la dificultad respiratoria nasal, seguido por la epistaxis. Otros síntomas menos frecuentes son la odinofagia, la hipoacusia y la otalgia refleja. En la bibliografía se destaca como síntoma más frecuente la dificultad respiratoria nasal, coincidiendo con nuestro resultado. Otro hallazgo que podemos encontrar es la hipoacusia como consecuencia de una

otitis serosa por la obstrucción de la trompa de Eustaquio por la tumoración (25).

El linfoma primario de base de lengua es muy poco habitual apareciendo en nuestro trabajo en un solo paciente (2.4% de los casos) produciendo odinofagia. Estos hallazgos son similares a lo publicado donde el porcentaje de afectación se sitúa entre 3% y el 18%, manifestándose como una adenopatía asintomática o asociando sensación de cuerpo extraño u odinofagia (9 y 37).

En el caso de los 3 linfomas del área nasosinusal, el síntoma común a todos ellos es la dificultad respiratoria. Este síntoma es descrito por otros autores, pero además describen la posibilidad de epistaxis (25), queja de la que no hablan nuestros pacientes.

En el caso de la laringe e hipofaringe evidenciamos que todos los pacientes presentan molestias aquejando odinofagia y/o disfonía. Vega F describe estos síntomas pero además añade la posibilidad de padecer disnea y disfagia (8).

5.6. PRESENCIA DE ADENOPATÍAS

Las adenopatías están presentes en el 85.14% de los casos, siendo ésta la forma de presentación más frecuente de este tipo de tumores. Este dato está acorde con otras publicaciones (25, 58 y 66).

Estas adenopatías están presentes en el momento del diagnóstico en el 100% de los LH y en un 82.26% de los LNH, porcentajes similares a los descritos por Enrique A (100% para los LH y 86.6% para los LNH) (58).

En el caso de los linfomas extranodales, en un 73.81% de los casos encontramos adenopatías cervicales. Este porcentaje coincide con el 73% publicado en un estudio realizado por King AD et al en 2004 (67).

Los LH suelen afectar a un único territorio ganglionar siendo la región cervical (incluyendo todos los territorios topográficos del cuello) la más frecuente con un porcentaje que oscila entre el 68 y el 95% (54).

5.7. ESTUDIO CITOGENÉTICO

En relación al estudio citogenético podemos decir que la translocación de los genes 14/18 es detectable por PCR en el 80% de los linfomas foliculares y el índice de replicación Ki67 está correlacionado con el grado del tumor (68). En nuestro trabajo este estudio ha estado disponible en pocos pacientes. La detección de la translocación de los genes 14/18 se ha encontrado en 16 enfermos estando presente sólo en 1 de ellos. Este paciente es diagnosticado de

un linfoma folicular de grado I (en estadio IVA). El índice de replicación Ki67 está disponible en 23 pacientes y no hemos encontrado ninguna correlación estadísticamente significativa con el estadio del tumor ni tampoco con el pronóstico de la enfermedad.

5.8. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

5.8.1. ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA.

El estudio de la médula ósea (MO) se realiza en todos los casos y sólo en el 2.7% de los pacientes se evidencia afectación de la misma. Estos dos individuos presentan un linfoma nodal, encontrándose ambos en un estado avanzado de la enfermedad. El estudio de la médula ósea es obligatorio ya que se puede encontrar afectada en el 17-18% de los LNH (12) y suele asociarse a pacientes con enfermedad diseminada (10), como es el caso de nuestros afectados. Además hemos encontrado una relación estadísticamente significativa (p-valor 0.006) entre la infiltración de la médula ósea por el proceso neoplásico con el fallecimiento por el linfoma.

5.8.2. IMÁGENES DE TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada se emplea para realizar el estudio de extensión. Con ella analizamos la presencia de adenopatías y las tumoraciones primarias extranodales. De todas las imágenes que analizamos encontramos 1 paciente donde la imagen de TC es completamente normal. Este caso corresponde a un linfoma T periférico localizado en la piel de la zona preauricular en estadio IA. Durante el tiempo de seguimiento (99 meses) el paciente presenta 3 recidivas, estando vivo al finalizar el estudio.

En cuanto a las adenopatías, la imagen obtenida no permite diferenciar entre el LH y el LNH apareciendo como múltiples adenopatías homogéneas con un tamaño que varía entre los 2-10 cm y con una densidad similar a los tejidos blandos (11).

En el estudio de las adenopatías hemos examinado la presencia de necrosis central previa al tratamiento y la presencia de adenopatías unidas que forman una masa (mazacote adenopático).

El hallazgo de necrosis central está presente en un 25.81% de los casos. En el 100% de los casos lo encontramos en LNH, siendo el LDCG-B el subtipo histológico donde más frecuentemente (56.25% de los casos) encontramos este hallazgo. King AD realiza un estudio

donde concluye que la necrosis central aparece en el 27% de las adenopatías de los LNH, siendo los subtipos histológicos más frecuentes el LDCG-B y el linfoma NK/T (67). Este porcentaje de necrosis es similar al obtenido en nuestro estudio, pero en los subtipos histológicos encontrados a parte de LDCG-B, no encontramos ningún linfoma de células T. En nuestro trabajo tampoco encontramos LH con necrosis nodal. Esto difiere de lo que encontrado en otros artículos donde se describe que la necrosis central puede estar presente en las lesiones nodales en los LH previas al tratamiento, siendo más frecuentes en las adenopatías localizadas en el mediastino y en el abdomen (12 y 67).

En nuestro estudio podemos relacionar de forma estadísticamente significativa (p-valor: 0.000) la necrosis en las adenopatía con el fallecimiento por la enfermedad, siendo un hallazgo que se relaciona con mal pronóstico. Saito A (69) realiza un estudio donde afirma que es un factor de mal pronóstico, ya que se relaciona con mayor frecuencia a linfomas en estadios más avanzados, hallazgo también descrito por Aiken A (11). Existe un artículo publicado en 2006 donde se relaciona la presencia de necrosis en adenopatías con mal pronóstico. Evidencian este hallazgo con elevada incidencia en linfomas T periféricos, siendo estos linfomas de peor pronóstico que

los linfomas que derivan de las células B (70). En la mayoría de los artículos que se habla de la necrosis en las adenopatías se refiere a la que aparece tras el tratamiento siendo además poco frecuente (40).

Como hemos dicho, la imagen típica de las adenopatías en la TC es la presencia de múltiples nódulos, homogéneos y con un tamaño que varía entre los 2 y los 10cm (11), por lo tanto la presencia de masas formadas de la unión de varias adenopatías donde no se puede establecer los límites claros de cada una (mazacote adenopático) es poco frecuente. En nuestro trabajo hemos encontrado que en un 35.48% de las imágenes estudiadas existe la presencia de mazacote adenopático. De entre ellas, 3 corresponde a un LH y las otras 19 corresponden a un LNH. Pocos trabajos hablan de este hallazgo y por lo tanto no se conoce bien su relación con el pronóstico de la enfermedad. Wang X. publica un artículo sobre LNH primarios de la amígdala palatina con adenopatías (22 enfermos), donde el 77% de los pacientes presentan múltiples adenopatías individuales y un 23% presentan mazacote adenopático (71). Estos porcentajes son algo superiores a los obtenidos en nuestro trabajo. De los 8 pacientes con linfomas primarios de la amígdala, un 37.5% presentan mazacote adenopático y un 62.5% adenopatías bien individualizadas. De los primarios extranodales sólo 16.13% presentan mazacote adenopático,

porcentaje muy inferior del 70% publicado por King AD (67). En estos dos trabajos descritos no se define el significado de este hallazgo a diferencia de nuestro estudio donde podemos afirmar que es un factor de mal pronóstico. La imagen en la TC de mazacote adenopático se relaciona de forma estadísticamente significativa (p-valor 0.16) con perecer por causas relacionadas con la enfermedad.

En cuanto al análisis de las imágenes obtenidas en el estudio de las tumoraciones extranodales no hemos encontrado ninguna relación con el pronóstico o la evolución de la enfermedad.

5.9. ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

El estadiaje anatómico-clínico se realiza según la clasificación de Ann-Arbor. Los LNH suelen diagnosticarse en estadio más avanzados que los LH y suelen tener peor pronóstico. En nuestro trabajo el porcentaje de enfermedad en estadios poco avanzados es similar tanto en los LH como en los LNH (67% frente a un 66%), pero los pacientes con enfermedad avanzada (estadio IV) son más frecuentes en los LNH (16% en LNH frente a un 0% en los LH), estando relacionado con un p-valor 0.015 el estadio IV (todos en LNH) con el fallecimiento a causa de la enfermedad. Este hallazgo coincide con lo descrito en otras series aunque los porcentajes son algo diferentes. En

el caso del trabajo publicado por Enrique A, el 100% de los LH se encuentran en estadio I-II y un 41% de los LNH en estadio IV (58). Urquhart A evidencia que un 10% de los LH se encuentra en estadio IV frente a un 36% en el caso de los LNH (24). Garcia-Callejo FJ en un estudio realizado sobre LH en otorrinolaringología describe que un 75% de los casos se encuentra en estadio I-II y sólo un 10% en estadio IV (54). En el caso de los LNH, Batuecas A realiza un estudio sobre LNH en la región cérvico-facial donde encuentra que un 64% de los casos se encuentran en estadio IV en el momento del diagnóstico y un 20.1% en estadios I-II (66).

5.10. EVOLUCIÓN DE LOS LINFOMAS

En cuando a la **supervivencia**, en el momento de finalizar el estudio el 25.66% de los pacientes (19 individuos) han fallecido, perteneciendo todos al grupo de los LNH. De entre estos, el 84.2% (16 pacientes) fallecen por razones derivadas del linfoma correspondiendo a el 21.62% del total de pacientes. Estos porcentajes son inferiores a los obtenidos en otras publicaciones (11-12% para los LH y un 41% para los LNH) (24 y 58) coincidiendo que la mortalidad es más elevada en el caso de los LNH.

La supervivencia a los 5 años (igual o superior a 5 años) en el caso de los LNH de células B es de 60%. Este porcentaje es inferior al 78.3% a los 5 años publicado por Roh et al en un estudio sólo de LNH de células B (72). En un estudio sobre 68 pacientes con LNH tipo B extranodales la supervivencia a los 5 años es del 81% (60), superior al 64.86% obtenida en nuestro trabajo. La mortalidad en el caso de los LH se sitúa entre el 2-10% (54), porcentaje que no coincide con lo recogido en nuestro estudio, donde el 100% están vivos al finalizar el estudio con una supervivencia a los 5 años del 83.33%.

Aproximadamente un de un 10 a un 40% de los pacientes con LH y un 50% de los LNH presentan **recurrencias** después de una adecuada respuesta al tratamiento inicial. En este mismo artículo también se describe que las recurrencias en los linfomas agresivos, como el linfoma difuso de células grandes son bajos, siendo más elevado el riesgo de recurrencia en los linfomas indolentes (40). Los porcentajes de recurrencia son mayores a los que obtenemos en nuestro trabajo en el caso de los LNH, donde se calcula un porcentaje de recurrencia del 27.6%. En el caso de los LH el porcentaje está dentro del rango publicado (16.7%). Y además en nuestro trabajo no encontramos diferencia en el porcentaje de recidiva de los linfomas

agresivos en relación a los indolentes (27.3 en los indolentes frente a un 27.6 en los agresivos).

El mayor porcentaje de recidivas aparece en estadios precoces (36), hecho que encontramos nosotros en nuestro trabajo con porcentajes de recidiva del 37.5% para el estadio I, 24% para el estadio II, 20% para el estadio III y un 10% para el estadio IV. En el caso de los LH de los dos linfomas con recidivas uno está en estadio II (20%) y otro en estadio IV (25%). Estos datos no coinciden con lo publicado por Garcia-Callejo FJ donde presenta unos porcentajes de recidiva del 9% para estadio I, 16% para el estadio II, 22% para el estadio III y un 8% para el estadio IV (54). Esta diferencia es posible que sea porque nosotros sólo contamos con 12 pacientes diagnosticados de LH en comparación a los 120 del estudio de Garcia-Callejo.

En un estudio realizado por Quintana A sobre las manifestaciones de los linfomas (LH y LNH) en área ORL obtiene un porcentaje de **remisión completa** del 79% (36), próximo a nuestro porcentaje global que es del 70%. En el caso de los linfomas extranodales un 70% presentan remisión completa, porcentaje próximo al 74.5% publicado por Bagan J (60).

5.11. TRATAMIENTO

Para el tratamiento de los linfomas tenemos varias posibilidades terapéuticas.

En estadios tempranos tanto en los LH y los LNH (estadio IA/IIA) podemos utilizar la RT exclusiva (40). Esto coincide con lo que se administra a nuestros pacientes en estadio IA (5 LNH y 1 LH). Los 5 LNH son linfomas primarios extranodales, tal como se describe en el artículo de Sanjuás AQ. (36) donde se afirma que la RT es un tratamiento adecuado e incluso curativo en los primarios extranodales en estadios I y II. En nuestro caso de los 6 pacientes en los que se emplea este tratamiento 5 (83.33%) están en RC tras finalizar el tratamiento. De los 5 LNH extranodales dos son linfomas foliculares y dos son linfomas MALT, todos ellos con un buen control local de la enfermedad ya que todos se encuentran en remisión completa tras finalizar el estudio. Esto coincide con los porcentajes publicados por Gospodarowicz que habla de un 95% de éxito en cuanto al control local en caso de linfomas foliculares y MALT en estadios tempranos (73).

En estadios más avanzados se emplea la QMT asociada o no a la RT (36). Los beneficios que aporta la RT es eliminar la enfermedad microscópica (72), y en el caso de los LH a pesar de ser bastantes

radiosensibles, se tiene tendencia a evitar en los pacientes jóvenes debido a los efectos a largo plazo en el desarrollo de segundas neoplasias (40). En el caso de los LNH el tratamiento que más frecuentemente empleamos es la asociación de Ciclofosfamida, Adriamicina (hidroxidaunorrubicina o doxorubicina), Vincristina y Prednisona (CHOP) más RT. Esta asociación se emplea en el 33.87% de los pacientes. De entre ellos encontramos que el 95.24% de los casos se encuentran en estadio I-II, hecho que no coincide con lo anteriormente descrito. En la revisión publicada por Zapater et al (25) se describe que el tratamiento de elección en los linfomas agresivos B es la asociación de CHOP más rituximab (R), asociando la RT en estadios tempranos o grandes masas residuales, y en el caso de los linfomas muy agresivos se asocia profilaxis intratecal (caso de linfoma de Burkitt). De esos 21 pacientes tratados con CHOP+RT el 61.9% son linfomas agresivos coincidiendo con los descrito por Zapater en cuanto a la asociación de quimioterápicos, siendo menos frecuente la asociación de CHOP-R (11.29%).

En el caso de los LH la asociación de quimioterápicos es distinta empleándose de elección Adriamicina (es la H en el CHOP), Bleomicina, Vinblastina y dacarbazina (ABVD) (25 y 10) asociándose a RT limitada a grandes tumoraciones. En nuestro caso al 91.66% de

los pacientes se administra ABVD, asociándose a la RT en el 41% de los casos.

CONCLUSIONES

1. El linfoma es un tumor muy frecuente en la región anatómica de la cabeza y cuello. Por esta razón el otorrinolaringólogo tiene un papel muy importante en el diagnóstico de esta enfermedad.

2. Los LNH, al igual que en el resto de los territorios, son más frecuentes que el LH y se diagnostican en pacientes de mayor edad (edad media en LNH es de 61 años y en los LH es de 44 años). Los hombres son el grupo de pacientes más afectado tanto en los LNH como en los LH.

3. De los LNH, los linfomas que derivan de las células B son los más frecuentes. Dentro de este grupo el más frecuente es el linfoma folicular, seguido por el linfoma difuso de células grandes. En el caso de los LH el subtipo más frecuente es el linfoma de celularidad mixta.

4. Las formas primarias extranodales son más habituales en el caso de los LNH, siendo los fenotipos más frecuentes el linfoma folicular y el linfoma difuso de células grandes B. El anillo linfático de Waldeyer es la localización más frecuente, siendo la amígdala palatina el lugar que con mayor predilección se afecta. El segundo lugar más frecuente es la glándula parótida.

5. Los síntomas B aparecen con mayor frecuencia en los LH.

6. La invasión de la médula ósea por el linfoma es un factor de mal pronóstico y se relaciona directamente con el fallecimiento por la propia enfermedad.

7. La presencia en el estudio de TC de necrosis central en las adenopatías y el mazacote adenopáticos es un signo de mal pronóstico.

8. Los LNH suelen diagnosticarse en estadios más avanzados que los LH y suelen tener un peor pronóstico.

9. Los LNH tienen mayor posibilidad de recurrencias tras una buena respuesta inicial al tratamiento que los LH. Existe mayor tendencia a la recurrencia en estadios precoces en comparación con estadios avanzados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foon KA y Richard, Fisher RI. Linfomas. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Serligsohn U. Williams manual de Hematología. 6 ed. Vol 2. Madrid: Marban; 2005.p. 1237-1262.
2. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, The immune system. En: Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD (eds.). Molecular biology of the cell. 3ª ed. New York: Garland Publishing Inc, 1994;1995-1254.
3. Serrano S, Besses C, Domínguez D. Linfomas no Hodgkinianos. Bases citoevolutivas y funcionales. Clasificación y descripción de sus distintas variedades. En: Sans-Sabrofen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Hematología clínica. 5 ed. Madrid: Elsevier; 2006.p. 501-535.
4. Leclair SJ. Leucopoyesis. En: Bernadette F. Rodak. Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas. 2 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana: 2005.p. 125-142.
5. McCurley TL, Macon WR. Diagnosis and classification of Non-Hodgkin Lymphomas. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeyas F, Glader B. Wintrobe's clinical hematology. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.p. 2301-2323.
6. Sistema linfático. En: Michel H Ross, Woiciech Pawlina. Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular. 5 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana: 2008.p. 430-480.
7. Kemp S, Gallagher G, Kabani S, Noonan V, O'Hara C. Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105:194-201.

8. Vega F, Lin P, Medeiros LJ. Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann Diagn Pathol.* 2005;9:340-50.
9. Talmon Y, Gilbey P, Falah R, Samet A, Cohen H, Khoury J. Primary B cell lymphoma of the tongue. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:755-6.
10. Dunleavy KM, Kass E, Gil R, Wilson W. Lymphomas of head and neck. *Otolaryngology and Facial Plastic Surgery.* 2010 april. Disponible en www.emedicine.medscape.com/article/854110.
11. Aiken AH, Glastonbury C. Imaging Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in the head and neck. *Radiol Clin North Am,* 2008;46:363-78.
12. Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003;13:371-92.
13. Greer JP. Non-Hodgkin Lymphomas in Adults. En: En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeyas F, Glader B. *Wintrobe's clinical hematology.* 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.2363-2410.
14. Banks PM. Anatomía patológica de los linfomas. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Serligsohn U. *Williams manual de Hematología.* 6 ed. Vol 2. Madrid: Marban;2005.p. 1207-1214.
15. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer.* 1982 15;49:2112-35
16. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC, et al. A

revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-92.

17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008;112:4384-99.

18. Sureda A. Linfoma de Hodgkin. En: Sans-Sabrofen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. *Hematología clínica*. 5 ed. Madrid: Elsevier; 2006.p. 579-606.

19. Horning SJ. Linfoma de Hodgkin. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Serligsohn U. *Williams manual de Hematología*. 6 ed. Vol 2. Madrid: Marban;2005.p. 1215-1235.

20. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, Orentreich N, Polk BF, Vogelmann J. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med*. 1989; 320:689-95.

21. Armstrong AA, Alexander FE, Paes RP, Morad NA, Gallagher A, Krajewski AS, Jones DB, Angus B, Adams J, Cartwright RA, et al. Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 1993;142:1683-8.

22. Herndier BG, Sanchez HC, Chang KL, Chen YY, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of HIV-associated Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 1993;142:1073-9.

23. Bodmer JG, Tonks S, Oza AM, Lister TA, Bodmer WF. HLA-DP based resistance to Hodgkin's disease. *Lancet*. 1989;1:1455-6.

24. Urquhart A, Berg R. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2001;111:1565-9.

25. Zapater E, Bagán JV, Carbonell F, Basterra J. Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral Dis*. 2010;16:119-28.

26. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 (Suppl 1):S82-88.

27. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, Kühnel G, Kropp J, Hänel M, Laniado M, Kotzerke J, Ehninger G. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2004;90:620-5.

28. Guay C, Lépine M, Verreault J, Bénard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med*. 2003 ;44:1225-31.

29. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1993;43:7-26.

30. Zapater E, Bagan JV, Campos A, Armengot M, Abril V, Basterra J. Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck in association with HIV infection. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1996;113:69-72.

31. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer*. 1997;79:3-11.

32. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, Dizikes GJ, Pifarre R, Fisher RI. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after

immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1990;323:1723-8.

33. Lima I, Carneiro AS, Amorim CA, Santiago MB. Hodgkin lymphoma as a complication of primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2008;18:200-2.

34. Salar A, Sans-Sabrafen J, Besses B. Linfomas extraganglionares primarios. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. *Hematología clínica.* 5 ed. Madrid: Elsevier; 2006.p. 537-555.

35. Solomides CC, Miller AS, Christman RA, Talwar J, Simpkins H. Lymphomas of the oral cavity: histology, immunologic type and incidence of Epstein-Barr virus infection. *Hum Pathol.* 2002;33:153-157.

36. Sanjuás AQ, Castro O, Hamdam M, Pérez A, González I, Pallas E, Fontanillo M. Manifestaciones de los linfomas en el área ORL. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringología e Cirurgia Cérvico-Facial.* 2010;48:33-38.

37. Jovanovic MB. An exophytic localized lymphoma of the tongue base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 ;139:468-9.

38. Fernández F, Espinoza C, Mercado V, Vallejos H. Linfoma MALT de parótida, presentación de un caso clínico y revisión del tema. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.* 2012; 72, 79-86.

39. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol.* 1999;10:1023-33.

40. Murrieta H, Villalobos A, García SE. Linfomas: aspectos clínicos y de imagen. *Anales de Radiología México*. 2009; 1:81-97.

41. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, Ngan RK. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:70-7.

42. Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, Ho FC. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:103-11.

43. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.

44. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329:987-94.

45. Hermans J, Krol AD, van Groningen K, Kluin PM, Kluin-Nelemans JC, Kramer MH, Noordijk EM, Ong F, Wijermans PW. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood*. 1995;86:1460-3.

46. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89:3909-18.

47. Fu K, Weisenburger DD, Choi WW, Perry KD, Smith LM, Shi X, Hans CP, Greiner TC, Bierman PJ, Bociak RG, Armitage JO, Chan WC, Vose JM. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:4587-94.
48. Pessey J, Rose X, Vergez S. *Adenopatías cervicales. EMC-Consulte. Elsevier Masson.* Vol 38. 2009. P 1-16.
49. Elis LD, Jensen WJ, Westerman MP. Needle biopsy of bone and marrow. *Arch Intern Med* 1964;114-213.
50. Crause JR. Visión global de la médula ósea. En: F Rodak. *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas.* 2 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004.p.187-198.
51. Van der Waal RI, Huijgens PC, Van der Valk P, Van der Waal I. Characteristics of 40 primary extranodal non-hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and de International Pronostic index. *Int J Oral Maxilofac Surg.* 2005; 34: 391-5.
52. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-41.
53. Walter C, Ziebart T, Sagheb K, Rahimi-Nedjat RK, Manz A, Hess G. Malignant Lymphoma in the Head and Neck Region. A retrospective, single-center study over 41 years. *Int J Med Sci.* 2015;12:141-5.

54. García-Callejo FJ, Montoro-Elena MJ, Llópez-Carratalá I, Monroy-Parada V, Pla-Gil I, Marco-Algarra J. Hodgkin's lymphoma in otorhinolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62:287-94.

55. Lopes da Silva R, Fernandes T, Lopes A, Santos S, Mafra M, Rodrigues AS, de Sousa AB. B lymphoblastic lymphoma presenting as a tumor of the nasopharynx in an adult patient. *Head Neck Pathol.* 2010;4:318-23.

56. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2008;359:613-26.

57. Bellas C. Linfoma Hodgkin. *Rev Esp Patol.* 2004;37:129-38.

58. Enrique A, Quesada JL, Lorente J, López D.. Hodgkin and Non-Hodgkin lymphomas in otorhinolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55:387-9.

59. Iguchi H, Wada T, Matsushita N, Oishi M, Yamane H. Anatomic distribution of hematolymphoid malignancies in the head and neck: 7 years of experience with 122 patients in a single institution. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:1224-31.

60. Bagan JV, Carbonell F, Gómez MJ, Sánchez M, Navarro A, Leopoldo M, Bagán L, Zapater E. Extra-nodal B-cell non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck: a study of 68 cases. *Am J Otolaryngol.* 2015;36:57-62.

61. Díez L, Guijarro IG, Vaamonde P, Fernández P. Primary manifestation of Hodgkin lymphoma in adenoid. About a case. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61:462-4.

62. Iyengar P, Mazloom A, Shihadeh F, Berjawi G, Dabaja B. Hodgkin lymphoma involving extranodal and nodal head and neck sites. *Cancer.* 2010;15:3825-29.

63. Salplahta D, Comănescu MV, Anghelina F, Ioniță E, Mogoantă CA, Anghelina L. Non-Hodgkin lymphomas of Waldeyer's ring. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53:1057-60.

64. Revanappa MM, Sattur AP, Naikmasur VG, Takur AR. Disseminated non-hodgkin's lymphoma presenting as bilateral salivary gland enlargement: a case report. *Imaging Sci Dent.* 2013;43:59-62.

65. Moghe GM, Berges AM, Soman CS, Naresh KN. Hosking disease involving waldeyer's ring: a study of four cases. *Leuk Lymphoma.* 2001;41:151-6.

66. Batuecas A, Gómez JL, Muñoz A, Blanco P, Serradilla JM, Gil M, Ocio EM. Non Hodgkin's lymphoma in the ENT field. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56:215-8

67. King AD, Lei KI, Ahuja AT. MRI of neck nodes in non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Br J Radiol.* 2004;77:111-5.

68. Grigore R, Bertesteanu SVG, Mogoanta CA. Immunologic and cytogenetic markers expressed in non-hodgkin lymphoma of head and neck. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53:99-104.

69. Saito A, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Momose M, Matsushita T. Spontaneous extensive necrosis in non-Hodgkin lymphoma: prevalence and clinical significance. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25:482-6.

70. Choi JW, Kim SS, Kim EY, Heran M. Peripheral T-cell lymphoma in the neck: CT findings of lymph node involvement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1079-82.

71. Wang XY, Wu N, Zhu Z, Zhao YF. Computed tomography features of enlarged tonsils as a first symptom of non-Hodgkin's lymphoma. *Chin J Cancer*. 2010;29:556-60.

72. Roh JL, Huh J, Moon HN. Lymphomas of the head and neck in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:1471-7.

73. Gospodarowicz M. Radiotherapy in non-Hodgkin lymphomas. *Ann Oncol*. 2008;19.

ANEXOS

1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

IMPRESO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS A INCLUIR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION

TÍTULO: Aportación al conocimiento clínico y pronóstico de los Linfomas de Cabeza y Cuello.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. M^a José Gómez Gómez

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar un estudio de los Linfomas que aparecen en la Cabeza y cuello para determinar el pronóstico y analizar una serie de variables con el fin de saber si éstas influyen o no en el pronóstico de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Ámbito del estudio: Pacientes diagnosticados, tratados y seguidos por los Servicios de Otorrinolaringología, Hematología, Estomatología y Oncología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Diseño: Estudio clínico retrospectivo de una serie de pacientes de los cuales se van a recoger una serie de datos obtenidos de las historias clínicas de los mismos.

Sujetos de estudio: El estudio que se presenta se realiza sobre 74 apacientes que fueron diagnosticados y tratados por el el Servicio de Oncología Médica, Hematología, Estomatología y

Otorrinolaringología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Si Ud. está de acuerdo, libremente firme el Anexo que para este fin se ha añadido en el impreso de autorización.

Si Ud. está de acuerdo, libremente firme el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

RIESGOS Y BENEFICIOS

No existe ningún riesgo asociado a la utilización de los datos obtenidos de las historias clínicas.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar en el futuro a otros pacientes que padezcan su misma enfermedad.

Según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En

ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con la Dra. M^a José Gómez, con n^o de teléfono 961952030 que es el médico responsable de esta investigación y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Fdo.: M^a José Gómez Gómez
Investigador Principal del Proyecto
Servicio de Otorrinolaringología
Tel: 961952030

2. TABLA DE PACIENTES

La tabla de pacientes se encuentra en un CD adherido a la contracubierta de la tesis.

