USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA USC

Alba
Bello Castro

Tesis doctoral

Linfomas No Hodgkin en cavidad oral: análisis clínico-biológico

Santiago de Compostela, 2022

Programa de Doctorado en Ciencias Odontológicas

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

TESIS DE DOCTORADO

LINFOMAS NO HODGKIN EN CAVIDAD ORAL: ANÁLISIS CLÍNICO-BIOLÓGICO

Alba Bello Castro

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE
LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2022

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

D./Dña. **Alba Bello Castro**

Título de la tesis: **Linfomas No Hodgkin en cavidad oral: análisis clínico-biológico**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela, 06 de julio de 2022.

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **Juan Manuel Seoane Lestón**

En condición de: **Tutor/a**

Título de la tesis: **Linfomas No Hodgkin en cavidad oral: análisis clínico-biológico**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña **Alba Bello Castro**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reproducción de publicaciones, nos que a participación do/a doutorando/a foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 06 de julio de 2022.

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **Benjamín Martín Biedma**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Linfomas No Hodgkin en cavidad oral: análisis clínico-biológico**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña **Alba Bello Castro**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reproducción de publicaciones, nos que a participación do/a doutorando/a foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 06 de julio de 2022.

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **Máximo Francisco Fraga Rodríguez**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Linfomas No Hodgkin en cavidad oral: análisis clínico-biológico**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña **Alba Bello Castro**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reproducción de publicaciones, nos que a participación do/a doutorando/a foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 06 de julio de 2022.

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Linfomas No Hodgkin en cavidad oral: análisis clínico-biológico

D. Benjamín Martín Biedma

D. Máximo Francisco Fraga Rodríguez

D. Juan Manuel Seoane Lestón

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dna. Alba Bello Castro, baixo a miña dirección/titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reproducción de publicaciones, nos que a participación do/a doutorando/a foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 6 de julio de 2022.

Fdo. Benjamín Martín Biedma

Fdo. Máximo Francisco Fraga Rodríguez

Fdo. Juan Manuel Seoane Lestón

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Dna. Alba Bello Castro declara:

no existe conflicto de intereses en relación con la Tesis titulada:

Linfomas No Hodgkin en cavidad oral: análisis clínico-biológico.

En Santiago de Compostela, 6 de Julio de 2022

Fdo. Alba Bello Castro

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DEDICATORIA

A mis padres, José Luis y Teresa, porque si en esta vida puedo alcanzar algún logro, es tanto mío como de ellos. Por su amor infinito. Por ser los incondicionales.

A Pablo, por enseñarme a ver la vida de otra manera, por su paciencia y amor inagotable.

A Martín, porque su apoyo discreto y pausado me ha ayudado más de lo que él imagina.

A Ana, por ser la definición de amistad.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

“ésta es la fórmula de la vida
dijo mi madre al abrazarme
mientras yo lloraba
piensa en esas flores que plantas
cada año en el jardín
te enseñarán
que las personas también
deben marchitarse
caer
arraigar
levantarse
para florecer”

-rupi kaur

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dar las gracias a todas aquellas personas que han sido mi soporte durante la elaboración de esta Tesis. Gracias por vuestro apoyo, conocimientos y dedicación.

Al Dr. Bejamín Martín Biedma, director de esta Tesis por toda su ayuda y apoyo, en ésta y tantas ocasiones. Gracias por aceptar la dirección y brindarme esta oportunidad.

Al Dr. Máximo Francisco Fraga Rodríguez, director de esta Tesis por acompañarme en esta carrera de fondo desde el principio.

Al Dr. Juan Manuel Seoane Lestón, por su dedicación a este proyecto y compartir tantos conocimientos conmigo.

Al Dr. David Suárez Quintanilla, por permitirme formar parte de esta bonita profesión que es la ortodoncia. Es un honor haber sido su alumna.

Al Dr. Francisco Gude Sampedro, por su paciencia ante mis infinitas preguntas, e introducirme en este hasta ahora desconocido, mundo de la estadística.

A la Dra. María P. Pata por su enorme colaboración en este trabajo.

Al Dr. José Luis Bello López por enseñarme a entender su pasión, la Hematología.

A los Servicios de Hematología, Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial y Anatomía Patológica de los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Galicia.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

El objetivo de esta tesis fue analizar las características de los pacientes con linfoma No-Hodgkin en la región oral, conocer su presentación clínico-biológica, valorar el tiempo al diagnóstico, el tratamiento recibido y la respuesta de la neoplasia al mismo. El diseño del estudio fue observacional retrospectivo. En los resultados hallamos que: los pacientes presentaron una media de edad de 67 años y las localizaciones más frecuentes fueron la amígdala, parótida y anillo de Waldeyer. La mayoría se presentaron como estadios I-II, y el tiempo al diagnóstico fue de 65 días. Más del 90% eran un fenotipo B, y la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad fue del 73% y 68% respectivamente.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMO

O obxectivo desta tese foi analizar-las características xerais dos doentes con Linfoma Non-Hodgkin na rexión oral, coñece-la presentación clínico-biolóxica valorar o tempo ó diagnóstico, o tratamento recibido e a resposta da neoplasia o mesmo. O deseño do estudio foi observacional retrospectivo. Nos resultados obtenidos hachamos que: os doentes presentaron una media de idade de 67 anos, as localizacións máis frecuentes foron a amígdala, parótida e anillo de Waldeyer. A maioría presentáronse como estadios I-II, e o tempo ó diagnóstico foi de 65 días. Máis do 90% eran un fenotipo B, e a supervivencia global e supervivencia libre de enfermedad foi do 73% y 68% respectivamente.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ABSTRACT

The objective of this thesis was to analyze the characteristics of the patients with Non-Hodgkin's lymphoma in the oral region, to know its clinical-biological presentation, to assess the time to diagnosis, the treatment received and the response of the neoplasm to it. The study design was retrospective observational. In the results we find that: the patients had a mean age of 67 years and the most frequent locations were the tonsil, parotid gland and Waldeyer's ring. Most presented as stages I-II, and the time to diagnosis was 65 days. More than 90% were B phenotype, and the Overall Survival and Disease-Free Survival were 73% and 68%, respectively.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

INDICE

1 INTRODUCCIÓN 37

1.1 Definición De Linfoma 37

1.1.1 Linfoma de Hodgkin 37

1.1.2 Linfomas No-Hodgkin 38

1.1.2.1 Etiología y Patogénesis de los Linfomas No-Hodgkin 39

1.1.2.2 Clasificación de los Linfomas No-Hodgkin 41

1.1.2.3 Clínica de los Linfomas No-Hodgkin 43

1.1.2.4 Alteraciones biológicas de los Linfomas No-Hodgkin 43

1.1.2.5 Diagnóstico de los Linfomas No-Hodgkin 44

1.1.2.6 Estadios Clínicos 45

1.1.2.7 Principales Entidades de los LNH 47

1.1.2.8 Tratamiento de los LNH 54

1.1.2.9 LNH extranodales de la cavidad oral y región maxilofacial 56

2 OBJETIVOS 63

3 MATERIAL Y MÉTODOS 67

3.1 Selección de pacientes 67

3.1.1 Criterios de inclusión 67

3.1.2 Criterios de exclusión 68

3.2 Diseño del estudio 68

3.3 Análisis Estadístico 68

3.3.1 Análisis descriptivo 69

3.3.2 Intervalo diagnóstico 70

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.3 Análisis de la supervivencia 70

4 RESULTADOS....75

4.1 Estudio descriptivo....75

4.1.1 Características de los pacientes 75

4.1.1.1 Edad....75

4.1.1.2 Sexo 76

4.1.1.3 Hábitos de consumo 77

4.1.1.4 Enfermedades Asociadas....78

4.1.1.5 ECOG 78

4.1.2 Características de la lesión neoplásica....80

4.1.2.1 Tamaño 80

4.1.2.2 Localización 80

4.1.2.3 Estudio Histopatológico 81

4.1.2.4 Inmunohistoquímica y Genética del tumor 85

4.1.2.5 Estadio 87

4.1.3 Manifestaciones clínicas....90

4.1.3.1 Síntomatología local y signos iniciales 90

4.1.3.2 Síntomas B....95

4.1.3.3 Índice Pronóstico Internacional del Linfoma 95

4.1.4 Datos de laboratorio....95

4.2 Tiempo al diagnóstico....96

4.3 Tratamiento 102

4.3.1 Respuesta al tratamiento de primera línea....104

4.4 Supervivencia....104

4.4.1 Supervivencia global 104

4.4.1.1 Caracterización de los pacientes....104

4.4.1.2 Análisis univariante de la supervivencia 105

4.4.1.3 Modelos de Cox multivariantes de la supervivencia global....112

4.4.2 Supervivencia libre de enfermedad 113

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.2.1 Caracterización de los pacientes 113
4.4.2.2 Análisis univariante de la supervivencia..... 114
4.4.2.3 Modelos de Cox multivariantes de la supervivencia libre de enfermedad 118

5 DISCUSIÓN 121

6 CONCLUSIONES 137

7 BIBLIOGRAFÍA 141

8 ANEXOS..... 169

8.1 ANEXO 1. Informe favorable al comité de ética de la Investigación..... 169

8.2 ANEXO 2. Los resultados de la tesis se publicaron en la revista *Journal of Clínical Medicine.* 173

8.3 ANEXO 3. Certificado de la Publicación..... 187

8.4 ANEXO 3. Índice de figuras y Tablas..... 191

8.4.1 Figuras..... 191

8.4.2 Tablas 193

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ABREVIATURAS:

ABC:	Activated B Cell
ALK:	Anaplasic Lymphoma Kinase
BTK:	Cinasa Bruton Tyrosin
CAR-T:	Chimeric Antigen Receptor T-Cell
CAV:	Cavidad
CD:	Cluster de Diferenciación
CG:	Centro Germinal
CHOP:	Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Prednisona
CRS:	Células Reed-Sternberg
D:	Dermis
DH:	Doble Hit
ECG:	Electrocardiograma
FLIPI:	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GCB:	Germinal Center B cell like
H:	Hígado
Hb:	Hemoglobina
HTLV-1:	Virus Linfotrópico Humano de Células T tipo 1
HVH:	Herpesvirus Humano
ID:	Intervalo diagnóstico
Ig:	Inmunoglobulina

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

IHQ: Inmunohistoquímica

IPI: Índice Pronóstico Internacional

IQT: Inmuno-poliquimioterapia

L: Lung

LBDCG: Linfoma B Difuso de Célula Grade

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LDH: Lactato-deshidrogenasa

LF: Linfoma Folicular

LH: Linfoma de Hodgkin

LLC: Leucemia Linfoide Crónica

LM: Linfoma de Células del Manto

LNH: Linfoma no-Hodgkin

LNH-EP: Linfoma no-Hodgkin Extranodal Primario

MALT: Tejido Linfoide Asociado a Mucosas

MESA: Mioepitelial Sialadenitis

MG: Microglobulina

MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index

MO: Médula Ósea

NCG: No Centro Germinal

NK: Natural Killer

NOS: Not Otherwise Specified

NPM: Nucleofosmina

NR: No Respuesta

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

OMS:	Organización Mundial de la Salud
O:	Ósea
P:	Pleura
PET:	Tomografía por emisión de positrones
QX:	Cirugía
R:	Rituximab
RC:	Respuesta Completa
R-CVP:	Rituximab-Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona
RP:	Respuesta Parcial
RT:	Radioterapia
SG:	Supervivencia Global
SLE:	Supervivencia Libre de Enfermedad
SNC:	Sistema Nervioso Central
TC:	Tomografía computerizada
TCR:	receptor de célula T
TH:	Triple Hit
T. MTO:	Tratamiento de Mantenimiento
TPH:	Trasplante de Precursores Hematopoyéticos
ul:	Microlitro
VEB:	Virus de Epstein-Barr
VHC:	Virus Hepatitis C
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VSG:	Velocidad de Sedimentación Globular

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Introducción

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1 INTRODUCCIÓN:

1.1 DEFINICIÓN DE LINFOMA:

Los linfomas son un grupo de neoplasias causadas por linfocitos clonales que se acumulan en el sistema linfático, causando de forma característica la presencia de adenopatías. En ocasiones infiltran la médula ósea, apareciendo en sangre periférica (leucemización), y otros tejidos.

Los linfomas se subdividen en dos grandes grupos: el Linfoma de Hodgkin (LH) y los Linfomas no Hodgkin (LNH).

1.1.1 Linfoma de Hodgkin:

En 1832 Thomas Hodgkin, definió por primera vez el linfoma de Hodgkin. Hoy en día, abarca a un grupo de neoplasias clonales producidas por la proliferación de células linfoides B del centro germinal, que con asiduidad, aparecen primariamente en los adenopatías periféricas, principalmente en la región cervical.

Su principal característica histológica es la aparición de células Reed-Sternberg (CRS) malignas rodeadas por células inflamatorias.

Del cómputo total de los linfomas, estos representan en torno a un tercio, con una incidencia de 2-4 casos por cada 100.000 habitantes/año, presentando dos picos de incidencia en su distribución por edades: uno entre los 15-30 año, y otro a partir de los 50 años, siendo la incidencia mayor en hombres de raza blanca.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Con respecto a su etiopatogenia, se ha postulado la hipótesis de la implicación del Virus de Epstein-Barr (VEB) en el desarrollo de dicha enfermedad. Posiblemente, la infección por este virus produzca alguna de las alteraciones genéticas implicadas en este proceso.

La manifestación clínica más habitual en este tipo de linfomas es el agrandamiento paulatino e indoloro de los ganglios linfáticos superficiales, principalmente a nivel cervical-supraclavicular (60-80%). También son frecuentes en la región axilar (10-20%) y en la inguinal (5-10%).

En las formas que se presentan en estadios más avanzados, las adenopatías se acompañan de los denominados Síntomas B (fiebre >38º, sudoración nocturna y pérdida de peso ≥10% en los 6 meses precedentes), y ocasionalmente, de prurito generalizado, aunque en un porcentaje importante de casos la enfermedad cursa de un modo asintomático, con aumento y reducción del tamaño de las adenopatías durante largos períodos de tiempo *(Moraleda et al. 2017).*

1.1.2 Linfomas No-Hodgkin:

Estas neoplasias, son un grupo extenso y complejo que abarca el sistema linfático, tanto a nivel ganglionar como extraganglionar. Son producidas por la proliferación clonal de linfocitos y aproximadamente el 85% son de origen celular B. El 15% son T o Natural Killer (NK). Los linfomas B y T recapitulan en muchos sentidos las fases de la diferenciación de las células B y T en estado normal de manera que, en muchos casos, la clasificación de los subtipos de linfomas se ha realizado en base a su correspondiente estadio de diferenciación celular *(Armitage et al. 1998, Armitage et al. 2017).* Actualmente, con los últimos avances en genómica, se identifican subentidades de LNH entre tipos morfológicamente y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fenotípicamente idénticos con comportamiento biológico/pronóstico diferentes, lo que ha permitido identificar nuevas entidades de LNH.

Como hemos comentado en la introducción, los LNH son la patología más frecuente dentro las neoplasias hematológicas con una tasa bruta anual de 14.6 casos /100.000 hombres/año y de 11.6/casos/100.000 mujeres/año. Esta incidencia, que ha ido aumentando en los últimos años, ha convertido a los LNH en el octavo tipo tumoral más frecuente en España según los últimos datos recogidos *(Arranz et al. 2017, Bray et al 2018).*

1.1.2.1 Etiología y Patogénesis de los Linfomas No-Hodgkin:

Frecuentemente, la etiología de los LNH es desconocida. Sin embargo, se han detectado numerosos factores relacionados con el debut o el progreso de algunos subtipos de LNH *(San Miguel et al. 2020).* Entre estos podemos citar:

- Agentes infecciosos: Virus como el de la Hepatitis C (VHC), Virus de Epstein Barr (VEB) y el Herpesvirus Humano 8 (HVH8). Bacterias como el Helicobacter Pylori (HP), Chlamydia Psittaci y protozoos como el Plasmodium *(Viswanatha et al. 2007).*
- Alteraciones Inmunitarias: inmunodepresión debida al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), inmunodeficiencias congénitas, enfermedades autoinmunes o tratamientos inmunosupresores.
- El contacto con tóxicos, residuos, pesticidas, radiación, etc.

Determinadas alteraciones en el genoma en interacción con el microambiente, intervienen en la patogénesis de los LNH. Alguno de los mecanismos más importantes que intervienen en la linfomagénesis son: la acumulación de alteraciones genéticas con la activación de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

protooncogenes, la eliminación/inactivación de genes supresores de tumores que han sufrido una mutación, como el p53, las infecciones por algunos de los agentes citados previamente, la estimulación continua por un antígeno con selección de un clon celular y la deficiencia en el sistema inmune. Entre las variaciones genéticas más habituales en los linfomas B se encuentran traslocaciones que afectan los genes de las cadenas pesadas de las Igs (IGH), pertenecientes al cromosoma 14q32. La reubicación de los oncogenes, puede generar proteínas de fusión o, en el caso de los linfomas, una activación excesiva de genes normales *(Nogai et al. 2011).*

Se ha encontrado asociación entre alguna de estas alteraciones genéticas y/o moleculares con la aparición de algunos subtipos histológicos. Podemos destacar las siguientes:

- Implicando al gen MYC: Traslocación (8;14), Traslocación (8;22), Traslocación (2;8), en el linfoma de Burkitt. El gen myc (cr 8) con los genes de las inmunoglobulinas (IgH) en Cr14, cadenas κ en Cr 2 y λ en Cr 22.
- El gen BCL-2 y el de la cadena pesada de las IgH, típica de los linfomas foliculares, se ve implicado por Traslocación (14;18).
- Traslocación (3;14) que afecta al gen IgH en el cromosoma 14 y BCL-6 en el cromosoma 3q27, en el LBDCG.
- Traslocación (11;14): implica el gen BCL-1 y el gen de la cadena pesada de las IgH, característica de los linfomas del manto.
- Traslocación (11;18): se asocia a los genes API2 y MALT1 en los L.MALT.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Traslocación (2;5) que genera el gen de unión ALK con la NPM (ALK-NPM), en el linfoma anaplásico de células grandes ALK+.

1.1.2.2 Clasificación de los Linfomas No-Hodgkin:

Las nuevas clasificaciones de las neoplasias linfoides identifican los distintos tipos de LNH en base a sus características morfológicas, inmunofenotípicas, moleculares y genéticas, asociadas a una determinada clínica y biología del tumor. La clasificación más reciente es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de *2016 (Swerdlow et al. 2016)* (Tabla 1).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 1. Clasificación para las neoplasias linfoides OMS (2016). Modificada de Moraleda et al. 2011.

Células B	Células T y NK
Células B: • Leuc/linf linfoblástico **Células Maduras B** • LLC/Linf linfocítico cél pequeña • Linfocitosis monoclonal cél B • Leuc prolinfocítica cél B • Linf marginal esplénico • Tricoleucemia • Linf /Linfoma esplénico inclasificable • Linf linfoplasmacítico • Linf marginal extranodal del tejido linfoide asociado mucosas (MALT) • Linf marginal ganglionar • Linf folicular • Linf folicular tipo pediátrico • Linf folicular primario cutáneo • Linf de células del manto • LDCGB • LDCGB rico en céls.T/histiocitos • LDCGB Primario SNC • LDCGB Cutáneo • LDCGB VEB+ no especificado • LDCGB asociado a inflamación crónica • Linf. Cél. grande B VHH-8 + • Ganulomatosis linfomatoide • Linf de cél. grande B mediastínico • Linf. de cél. grande B intravascular • Linf. célula grande B ALK+ • Linf. plasmablástico • Linf. primario de cavidades • Linf. Burkitt • Linf. alto grado Cél. B con reordenamientos myc y bcl-2 y/o bcl-6 • Linf. alto grado de cél. B no especificado • Linf. Cél. B inclasificable, entre LBDCG/LH clásico. **Linfoproliferativos Postrasplantes** • Hiperplasia plasmacítica • Mononucleosis infecciosa • Hiperplasia folicular florida • L.infoprolif. polimórfico postrasplante • L. infoprolif.momonomórfico postrasplante	**Células T:** • **Leuc**/linf linfoblástico **Células Maduras T y NK:** • **Leuc.prolinfocítica de células T** • **Leuc. de linfocitos grandes granulares T** • **Enfermedades crónicas linfoproliferativas céls. NK** • **Linf. sistémico T VEB + infantil** • **Micosis fungoides** • **Síndrome de Sézary** • **Linf. Cél. T citotóxica primario cutáneo agresivo CD8 + epidermotropismo** • **Linf. T CD8+ primario cutáneo acral** • **Enfermedad linfoproliferativa cél. T pequeña/mediana CD4+ primariamente cutáneo** • **Linf. T folicular** • **Linf. T periférico fenotipo TFH** • **Enfermedad linfoproliferativa T VEB + infantil** • **Linf. T asociado enteropatía** • **Linf. T hepatoesplénico** • **Linf. T tipo paniculitis subcutánea** • **Enfermedades linfoproliferativas T cutáneas CD30+** • **Linf. T primarios cutáneos γσ** • **Linf. T periféricos, NOS** • **Linf. T angioinmunoblástico** • **Linf. anaplásico céls.grandes ALK+** • **Linf. anaplásico céls.grandes ALK-** • **Linf. anaplásico céls. grandes asociado a implantes** • **Leuc. agresiva NK** • **Leuc/linf**. T adulto

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.1.2.3 Clínica de los Linfomas No-Hodgkin:

En general, los LNH suelen presentarse en pacientes de avanzada edad, (mediana de 65 años), excepto en la leucemia/linfoma linfoblástico y de Burkitt que se presentan en una población más joven. Las características clínicas más comunes de los LNH son *(Armitage et al. 1998, Arranz et al. 2017):*

- Adenopatías periféricas: Se presenta en un 90% de los casos. Generalmente son múltiples, generalizadas, de distribución asimétrica, indoloras y de consistencia firme.
- Esplenomegalia: en el 50% de los pacientes.
- Aproximadamente un 30% de los pacientes presentan afectación extraganglionar (extranodal), coincidiendo con la ganglionar o como afectación extranodal primaria. Los lugares extranodales más frecuentes afectados son: médula ósea, tracto gastrointestinal, orofaringe (5-10%), SNC, piel, sistema nervioso central y timo.
- Sintomatología general: los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso ≥10% en los 6 meses precedentes) son menos frecuentes que en el LH. Su presencia se asocia con enfermedad avanzada y peor pronóstico.
- Síntomas debidos a la anemia, neutropenia (infecciones) y trombopenia (púrpura).

1.1.2.4 Alteraciones biológicas de los Linfomas No-Hodgkin:

- Anemia, neutropenia o trombopenia: Las citopenias pueden ser debidas a infiltración medular, de origen autoinmune o por secuestro esplénico.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Aparición de células linfomatosas en sangre periférica (leucemización) más frecuentes en algunos tipos de linfomas.
- Infiltración medular: más común en linfomas indolentes
- Elevación de lactato-deshidrogenasa sérica (LDH). Elevada en linfomas con alto índice proliferativo y enfermedad extensa. Se usa como factor pronóstico.
- Alteraciones en el proteinograma: hipogamaglobulinemia y menos habitualmente una paraproteína monoclonal.
- Otras alteraciones: elevación del ácido úrico y de la VSG.
- Alteraciones cromosómicas y/o moleculares: las más frecuentes ya citadas previamente en el apartado de Etiología y Patogénesis.

1.1.2.5 Diagnóstico de los Linfomas No-Hodgkin:

El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio anatomopatológico de una biopsia tisular de un ganglio o en su caso de tejido extraganglionar. Los estudios iniciales para evaluar el estado general del paciente y la extensión de los linfomas son los siguientes *(Cheson et al. 2014):*

- Anamnesis y exploración física.
- Bioquímica hepática y renal, ß2 microglobulina, LDH, ácido úrico, hemograma y examen citológico de sangre periférica, proteinograma y estudio de gammaglobulinas.
- Serología (virus hepatitis B y C, VIH). Helicobacter Pylori si el LNH se asocia a mucosas del tubo digestivo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Estudio de la médula ósea mediante biopsia y aspirado, estudio citológico, del inmunofenotipo por citometría de flujo e inmunohistoquímica.
- Pruebas de imagen: Tomografía computerizada (TC). TAC/PET de uso cada vez más generalizado, salvo en casos de LNH indolentes
- Electrocardiograma (ECG)
- Si se sospecha un LNH extranodal se hace la exploración del tejido correspondiente, en función de la clínica o tipo de linfoma. Gastroscopia y/o colonoscopia con biopsia, en caso de afectación y/o sospecha del tubo digestivo.
- Estudio de Líquido Cefalorraquídeo (LCR): en los LBDCG con factores de riesgo de afectación de SNC, clínica neurológica, linfomas con reordenamiento MYC y BCL-2 (doble hit), linfomas linfoblásticos y de Burkitt.

1.1.2.6 Estadios Clínicos:

Tanto en los LNH como el LH, los estadios clínicos se establecen según los criterios de Ann Arbor revisados posteriormente en Costwold y Lugano *(Cheson et al. 2016)* (Tabla 2).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2: Estadios de Ann Arbor revisados en Costwold y Lugano.

Estadio	Características
Estadio I	Una región ganglionar /linfoide (el anillo de Waldeyer, bazo y timo)
Estadio II	Dos o + áreas ganglionares unilateral al diafragma
Estadio III	Dos o + áreas ganglionares bilateral al diafragma III-1: adenopatías abdominales zona alta III-2: adenopatías abdominales zona baja
Estadio IV	Diseminación en uno o + órganos/tejido extraganglionar
Subclasificación A/B, ausencia/presencia, respectivamente: - Fiebre > 38ºC - Sudores nocturnos - Disminución del peso >10% en los últimos 6 meses	

- **Pronóstico de los Linfomas No-Hodgkin:**

El pronóstico depende en primer lugar de la histología del tumor. Otros factores relevantes son: la masa tumoral, el grado de extensión y el estado general del paciente para tolerar el tratamiento.

Algunos de los principales factores de mal pronóstico son:

- Estadios III-IV
- Presencia de masas voluminosas (*bulky*) > 7-10 cm
- La presencia de marcadores de proliferación: elevación LDH y/o ß2 microglobulina, alto índice mitótico (Ki-67).
- Sintomatología B
- Edad avanzada
- Reordenamientos MYC y BCL2 y/o BCL6 en linfomas B difusos de células grandes (doble hit).

Algunas de estas variables se han utilizado para crear el Índice Pronóstico Internacional (IPI) *(International Non-Hodgkin's*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993) que se emplea esencialmente en las entidades agresivas. Puede aplicarse en los linfomas indolentes, siendo menos exacto en este último caso. Para algunos tipos de linfomas se han creado índices pronósticos propios como el FLIPI para los linfomas foliculares o el MIPI para los linfomas del manto (Tablas 3 y 4).

Tabla 3: Variables del Índice Pronóstico Internacional.

Factor pronóstico	Variables
Edad enfermo	≤60 años vs. >60 años
ECOG	<2 vs. ≥2
Estadio clínico	I/II vs. III/IV
Número de localizaciones extraganglionares	≤1 vs. >1
LDH en suero	≤ normal vs. >normal

Tabla 4: Clasificación Índice Pronóstico Internacional

Grupos de riesgo	Número de factores
Bajo	≤1
Intermedio-bajo	2
Intermedia-alto	3
Alto	≥4

1.1.2.7 Principales Entidades de los LNH:

- **Linfomas de Células Precursoras agresivos:**

Linfoma/leucemia linfoblástica:

Habitualmente debuta en niños y varones de corta edad. Las características inmunológicas y morfológicas son las de la leucemia linfoblástica B ó T. El 85% de los casos son de tipo T y suelen

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

presentarse con masa mediastínica. El tratamiento es el mismo que el utilizado en la leucemia linfoblástica

- **Linfomas Células B Maduras agresivos:**

Linfoma B Difuso de Células Grandes B (LBDCG):

Abarca distintos subgrupos de LNH que cursan como el clásico linfoma de alto grado, y suponen aproximadamente el 30-40% de los LNH.

Su incidencia máxima se presenta entre los 60-70 años de edad y afecta con mayor frecuencia a varones. La morfología celular es variable, pero predomina la variante centroblástica.

Cursa con adenopatías localizadas, de crecimiento rápido y sintomatología general. Entre un 30-40% de los pacientes presentan afectación extranodal primaria. La infiltración medular (10-20%), tiene menor presencia que en los linfomas indolentes (60-70%).

Para establecer el pronóstico se utilizan hallazgos clínicos y de laboratorio con los que se elabora el Índice Pronóstico Internacional (IPI) ya mencionado anteriormente y el R-IPI *(Sehn et al. 2007).*

El LBDCG se subclasifica según sus características moleculares, clínicas y morfológicas. Sin embargo, muchos casos son biológicamente heterogéneos y no pertenecen a ninguna categoría específica por lo que se denominan LBDCG, NOS. A su vez estos se subclasifican en base a su perfil génico: centro-germinales (CG) y de células B activadas (ABC). Existe un tercer subtipo que no puede ser clasificado en los dos anteriores (inclasificables) *(Scott et al. 2015).* La inmunohistoquímica (IHQ) permite reconocer los subgrupos centrogerminal (CG) y no centrogerminal (No-CG) mediante la aplicación de diversos algoritmos, siendo el de Hans el más usado, que utiliza los antígenos CD10, BCL6 e IRF4/MUM-1 *(Hans et al.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2004). Los linfomas de CG (CD10+ y/o BCL-6+, MUM1-), tienen un mejor pronóstico que los No-CG (CD10-, MUM1+, independiente de BCL-6).

Los genes más habitualmente reordenados en el LBDCG son el BCL-6 (30%), BCL-2 (20%) y el C-MYC (5-10%). Se ha demostrado una asociación entre el reordenamiento de este último y una pobre respuesta al tratamiento y, en consecuencia, un mal pronóstico. Los linfomas doble o triple hit presentan un alto índice proliferativo y muestran un reordenamiento de los genes C-MYC, BCL-2 y/o BCL-6 por técnicas de FISH. Cuando los linfomas expresan simultáneamente las proteínas BCL-2 y C-MYC se denominan "doble expresores", y aparecen más habitualmente en los subgrupos de célula activadas tipo B.

Linfomas del manto:

Se incluye dentro de los LNH de células B maduras y suponen aproximadamente, el 7 por ciento de los LNH en adultos. Aunque a menudo se clasifica junto con las formas indolentes de los LNH, su comportamiento suele ser el de un linfoma agresivo. Predomina en hombres de edad avanzada y suele presentar afectación medular y del tubo digestivo o del anillo de Waldeyer.

La mayoría de los casos de LCM se derivan de células B pre-germinales del centro de la zona del manto, aunque un subconjunto de LCM puede originarse a partir de la zona marginal o de células B de memoria de sangre periférica.

Muy frecuentemente al diagnóstico se detecta afectación extraganglionar, de médula ósea y sangre periférica. Típicamente presenta una traslocación (11;14) y sobreexpresión del gen CD1 (BCL-1) *(Campo et al. 2015).*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Linfoma de Burkitt:

Se origina en células del CG y es el segundo más frecuente en pacientes con SIDA, después del linfoma de célula grande B.

La forma endémica es típica de zonas de malaria y asociada al Virus de Epstein Barr (VEB). En casi todos los casos el oncogén MYC está sobreexpresado habitualmente debido a una t(8;14). Se diagnostica con más frecuencia en niños de sexo masculino, debutando con una masa tumoral de gran tamaño a nivel mandibular y los tejidos adyacentes.

Tiene su incidencia máxima en hombres de 20 años de edad. Mayoritariamente afecta al abdomen. En esta forma y en la asociada a inmunodeficiencias, la infección por el VEB afecta al 20% de los pacientes.

A pesar de su alto índice proliferativo, la respuesta al tratamiento con quimioterapia es buena *(Ferry 2006).*

- **LNH indolentes o de bajo grado:**

Linfoma Linfocítico:

Es la forma ganglionar de la leucemia linfoide crónica (LLC), con la misma morfología y fenotipo. Se presenta en pacientes de edad avanzada y el tratamiento es igual al de la LLC.

Linfoma Linfoplasmocitoide:

Es un linfoma linfocítico con diferenciación plasmacítica. Frecuentemente presenta secreción de inmunoglobulinas y cuando presenta una paraproteína monoclonal IGM se denomina Macroglobulinemia de Waldenström.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Linfomas de Zona Marginal:

Este grupo de linfomas tienen su origen en los folículos germinales a nivel marginal. Se clasifican de acuerdo con el lugar anatómico en el que surgen, tales como el bazo (esplénico), mucosas (MALT) o ganglio linfático (ganglionar). Las entidades más frecuentes son los linfomas asociados a mucosas (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT). La función principal del MALT es la réplica inmunitaria a antígenos sistema digestivo, anillo de Waldeyer, tracto respiratorio, piel y glándulas salivales.

Muy frecuentemente está precedida por una enfermedad inflamatoria (H. Pylori en el linfoma gástrico) o inmune (síndrome de Sjögren en los linfomas de tiroides y de las glándulas salivares).

Estos linfomas suelen presentarse en forma localizada y su pronóstico está condicionado por la extensión de la infiltración.

Linfoma folicular:

Representa aproximadamente un 25% de los LNH siendo el segundo linfoma más frecuente de los de células B, y es el característico de los denominados indolentes. Está asociado a la t(14;18) con reordenamiento BCL2/IGH que da lugar a la sobreexpresión de BCL-2, lo que reduce la apoptosis e incrementa la supervivencia celular.

Se presenta habitualmente en pacientes de mediana edad o mayores, con adenopatías generalizadas no dolorosas y frecuentemente infiltración medular (estadios III-IV). Se pueden transformar en linfomas de alto grado con una tasa anual del 3-5% y se debe sospechar cuando el paciente presenta el crecimiento brusco de las adenopatías y la aparición de síntomas generales. Solo el 10% presentan enfermedad localizada (estadio I), en este caso pueden alcanzar remisión con radioterapia.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La evolución natural de esta entidad es la típica de un LNH indolente, con un curso benigno y supervivencia de unos 10 años. Responden bien a la inmunoquimioterapia aunque rara vez alcanza la curación completa. Aunque presenta una respuesta favorable a la inmunoquimioterapia tipo R-CHOP ó R-CVP, las recaídas son constantes, entre un 10-15% al año, y raramente se curan *(Kahl et al. 2016).*

- **Linfomas de células T maduras y NK:**

Incluye a una serie de linfomas dispares, que se presentan con linfadenopatías o con enfermedad extranodal. Representan el 15% de los LNH en los países occidentales, siendo mucho menos frecuentes que los linfomas de inmunofenotipo B pero generalmente más agresivos y de peor pronóstico. Debido a la gran variabilidad morfológica, inmunofenotípica y clínica, son difíciles de identificar, y se subclasifican en base a la zona más afectada al diagnóstico (cutáneos, ganglionares, extraganglionares y leucémicos). Aquí describiremos algunas características clínicopatológicas de los más frecuentes:

Linfomas cutáneos:

Sobresalen dos entidades dentro de este grupo, la Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary.

La Micosis Fungoide es un linfoma cutáneo epidermotropo de células clonales T con fenotipo CD4+. Debuta con eritema descamativo que evoluciona a placas induradas, tumores ulcerados y prurito. La infiltración linfomatosa afecta a dermis y epidermis, formando los abscesos de Pautrier. Este tipo de linfoma se considera indolente y. la mediana de supervivencia es de 10 años. Un 10% de los pacientes se desarrollan una fase leucémica que es el Síndrome de Sézary. Dependiendo del estadio, el tratamiento de elección será

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

quimioterapia localizada y/o radioterapia y/o PUVA o, en caso de ser necesario, quimioterapia a nivel sistémico.

El síndrome de Sézary cursa con dermatitis, eritrodermia generalizada, linfadenopatía y células T CD4+ circulantes en sangre periférica. Se considera un linfoma agresivo.

Neoplasias de células T maduras no cutáneas:

Se origina en los linfomas T postímicos y se dividen en tres subtipos según su lugar de afectación *(Vose et al. 2008):*

- Linfomas T ganglionares

- Linfomas T extraganglionares

- Entidades leucémicas

Entre todos ellos, nos referiremos a dos entidades que por su frecuencia o por su localización habitual interesa describir.

Linfoma T Periférico no Especificado:

Estos linfomas se clasifican dentro de los linfomas T ganglionares y derivan de células T en varios estadios de diferenciación. Es la entidad de células T maduras más frecuente en el adulto. Proceden de linfocitos T CD4+ y se detecta con frecuencia una alteración en el receptor de célula T (TCR). Cursan con afectación ganglionar o extraganglionar, esencialmente a nivel gastrointestinal y la piel.

Linfoma Natural Killer de Tipo Nasal:

Pertenecen al grupo de los linfomas T extraganglionares y con una histología polimorfa e invasión de las paredes vasculares. A nivel celular, presentan fenotipo NK y se muestra en ellas el VEB, que

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

parece jugar un papel patogénico importante en el desarrollo de esta neoplasia. El tipo nasal afecta habitualmente a la región nasofaríngea, pero puede afectar otras zonas extranodales.

Todas estas entidades se caracterizan por su mal pronóstico y su escasa respuesta a los regímenes convencionales de quimioterapia.

1.1.2.8 Tratamiento de los LNH:

Para elegir el tratamiento de primera línea se analizan previamente la extensión de la enfermedad, los factores pronósticos, la edad y el estado general del paciente. Generalmente el tratamiento es inmuno-quimioterapia, combinando diferentes citostáticos con anticuerpos monoclonales, y más recientemente se han incorporado agentes dirigidos a dianas terapéuticas. La radioterapia se emplea como tratamiento de elección en LNH indolentes localizados (15%), o como tratamiento adyuvante, en pacientes con masas *bulky* tras la inmunoquimioterapia. A continuación, haremos un breve resumen de los tratamientos más utilizados.

- **Linfomas indolentes:**

En esta sección nos referiremos esencialmente al tratamiento del linfoma folicular como prototipo de los linfomas indolentes. La radioterapia está limitada a los estadios I-II con escasa masa tumoral, frecuentemente asociado a inmunoquimioterapia con un número de ciclos limitado. Con ello se logra una Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) del 50% a los 10 años.

En estadios III-IV, se recomienda un período de observación (“esperar y ver”), habitualmente se inicia el tratamiento en pacientes sintomáticos, con masa *bulky* o aumento de la masa tumoral. Los esquemas más habitualmente utilizados son los que combinan el Rituximab (R), que es un anticuerpo monoclonal anti CD20, con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

poliquimioterapia tipo CVP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona) (R-CVP), CHOP (Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona) (R-CHOP) o Bendamustina (R-B). Con estos tratamientos se obtienen excelentes respuestas iniciales, pero recaen al cabo de unos años, por lo que cada vez es más frecuente el uso de tratamiento de mantenimiento con Rituximab tras la primera remisión *(Salles et al. 2011, Kahl et al. 2016).* En algunos pacientes resistentes al tratamiento inicial o en recaída puede valorarse el trasplante autólogo o el alogénico. Recientemente se ha comenzado a introducir drogas diana como los inhibidores de BTK (Ibrutinib y Acalabrutinib) y de bcl2 (Venetoclax) *(Gopal et al. 2018, Zinzani et al. 2020).*

- **Linfomas agresivos:**

En este tipo de neoplasias, el tratamiento de elecciones el mismo que el de los linfoma B difuso de células grandes, (R-CHOP) *(Feugier et al. 2005, Pfreundschuh et al. 2006),* alcanzándose supervivencias globales a los 5 años de aproximadamente el 90% en los pacientes de IPI bajo, y del 60% en los de IPI alto. En los pacientes que recaen, se utilizan tratamientos de rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos *(Oliansky et al. 2011).* En pacientes refractarios o en recaída se ha aprobado el tratamiento con linfocitos T modificados genéticamente para expresar receptores antigénicos quiméricos sintéticos (CAR-T cell) *(Abramsom et al. 2020, Westin et al 2021),* los inhibidores de puntos de control como nivolumab y pembrolizumab y la terapia con anticuerpos monoclonales solos, o ligados a toxinas *(Pishko et al. 2017).* Recientemente, se ha incorporado al tratamiento de pacientes en recaída la terapia dirigida, como son los inhibidores del proteasoma (bortezomib) y la lenalidomida, ibrutinib, acalabrutinib, e idelalisib *(Dunleavy et al. 2009, Nowakowski et al. 2015, Offner et al. 2015, Wang et al. 2020).*

El linfoma de Burkitt se trata con altas dosis de agentes alquilantes, asociado a metotrexato y citarabina. En los linfomas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

T/NK, se complementa al tratamiento tipo CHOP con el etopósido (CHOEP), realizándose a posteriori un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

1.1.2.9 LNH extranodales de la cavidad oral y región maxilofacial:

Los linfomas representan el tercer grupo de neoplasias más común en la cavidad oral y la región maxilofacial, después del carcinoma de células escamosas y las neoplasias en las glándulas salivares *(Epstein et al. 2001, Van der Waal et al 2005).* Como ya expusimos anteriormente, los linfomas se dividen de manera tradicional en linfomas de Hodgkin (LH), y linfomas no-Hodgkin (LNH). Los LH habitualmente presentan afectación nodal, mientras que los LNH, en un 48% de los casos, cursan extranodalmente *(Zapater et al 2010).*

La región orofacial es la segunda localización anatómica más frecuente de LNH extranodales, tras el tracto gastrointestinal, a pesar de que los linfomas extranodales suponen menos de un 5% de las neoplasias de la cavidad oral *(Epstein et al 2001).*

Las principales localizaciones de los LNH en la cavidad oral son:

- **Linfomas del anillo de Waldeyer:**

Se denomina anillo de Waldeyer al conjunto de estructuras formadas por tejido linfoide situadas en la faringe y cuya función es la protección y defensa de las vías aéreas y digestiva superiores. Forman esta región anatómica la nasofaringe, las amígdalas palatinas, la base de la lengua y la pared de la orofaringe. El anillo de Waldeyer se considera la segunda localización más común de los linfomas extraganglionares después del tracto gastrointestinal, representando

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

entre un 15 y un 20% de los linfomas, y lun 50% de los linfomas extraganglionares en esta región *(Nathu et al. 1999, Yuen et al. 1999).*

El pico de incidencia corresponde con hombres de más de 50 años y debuta con una masa tumoral y ulcerada, acompañada de obstrucción de las vías aéreas, deficiencia auditiva y dolor.

Dentro de esta región anatómica, la zona más frecuentemente afectada son las amígdalas (>50%), seguido de la nasofaringe y de la base de la lengua *(Yuen et al. 1999, Ezzat et al. 2001).*

En relación con su histología el 80-90% son linfomas no Hodgkin de línea B *(Menarguez et al. 1994, Solomides et al. 2002),* predominando el linfoma de células grandes B difusas (LBDCG) en un 70-80% de los casos. En comparación con los LBDCG nodales, los LBDCG extranodales presentes en el anillo de Waldeyer se detectan en estadios iniciales, con ausencia de síntomas B e infiltración medular, niveles de LDH normales y un Índice Pronóstico Internacional bajo o intermedio/bajo *(López-Guillermo et al. 2005).*

Otros tipos de LNH comunes, aunque con una incidencia mucho menor que el LBDCG, es el linfoma MALT (15%), el linfoma periférico T (8%), el linfoma folicular (6%), y el de manto (3%). Estos tres últimos, con frecuencia, están asociados a la presencia de enfermedad con diseminación en el momento de su diagnóstico *(Quiñones et al. 2005).*

- **Linfomas de las glándulas salivales:**

Los linfomas de las glándulas salivales representan aproximadamente un 3% de los tumores de las glándulas salivales. La glándula parótida es la que se ve afectada con una mayor frecuencia (80%), seguida de la glándula submandibular (16%), la glándula sublingual (2%) y las glándulas menores (2%). Normalmente esta

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

patología afecta a adultos con una ratio de hombres respecto a mujeres de 1:2.

La clínica habitual es la presencia de masas indoloras y, en un pequeño porcentaje de pacientes, una leve parestesia o dolor del nervio facial.

El 20% de los pacientes con linfomas de las glándulas salivales presentan evidencias clínicas de Síndrome de Sjögren, y el subtipo histológico más frecuentes son el LBDCG y el linfoma MALT *(Daniels et al. 1991).*

Otra patología frecuentemente asociada al desarrollo de los LNH es la sialadenitis mioepitelial (MESA). Los pacientes con MESA o síndrome de Sjögren presentan un 43.8 veces más de probabilidades de desarrollar un linfoma que en la población general *(Daniels et al. 1991).*

- **Linfomas en maxilar superior e inferior:**

Tradicionalmente la aparición de un LNH en la cavidad oral con localización primaria en los maxilares ha sido anecdótica, aunque en los últimos años la incidencia de LNH primarios en esta zona se está incrementando de forma notable. En 2012, *Triantafillidou et al*, publicaron un estudio en 58 pacientes diagnosticados LNH en la cavidad oral y la región orofacial de los cuales, el 41,4% de las neoplasias se localizaban en el maxilar o en la mandíbula. Walter et al en 2015, obtuvieron resultados similares; el 43.5% de los LNH en esta región anatómica estaban localizados en alguno de los maxilares.

La tumoración aparecía con mayor frecuencia en la mucosa oral del maxilar superior, siendo poco habitual su localización en tejido óseo y en mandíbula *(Triantafillidou et al. 2012, Walter et al. 2015).*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En la mayoría de los casos los LNH en maxilar o mandíbula son linfomas LBDCG, y presentan su pico de incidencia entre la sexta y la séptima década de vida.

Las lesiones intraorales características en estas entidades cursan con edema (con o sin ulceración), y un crecimiento rápido que puede afectar a las regiones óseas subyacentes.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Objetivos

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2 OBJETIVOS:

1. Analizar las características epidemiológicas generales al diagnóstico en este grupo de pacientes.
2. Encontrar si existen patologías, enfermedades virales, autoinmunes o hábitos de consumo asociados o predisponentes a la aparición de LNH.
3. Conocer la presentación clínica y localización más frecuente de los tumores en este grupo de pacientes.
4. Investigar si existen alteraciones analíticas destacables al diagnóstico.
5. Valorar el tiempo al diagnóstico desde el primer síntoma/signo que presentaba el paciente y que factores influyen en mayor medida en el intervalo al diagnóstico.
6. Describir la distribución de la población a estudio para las categorías diagnósticas de LNH según la clasificación de la OMS y categorías moleculares.
7. Analizar el tratamiento/respuesta del tumor en este grupo de pacientes
8. Estudiar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y qué factores pronósticos inciden de forma significativa en ambas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Material y métodos

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3 MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1 SELECCIÓN DE PACIENTES:

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo, para identificar los LNH extranodales primarios (LNH-EP) de cavidad oral diagnosticados en Galicia, entre 1 de enero 2005 y el 1de enero de 2016, mediante la búsqueda en la plataforma IANUS (Plataforma de Electronic Clinical Records-SERGAS), que incluye información de los 14 hospitales de la red pública de la comunidad autónoma, que atienden a unos 2.700.000 habitantes. Se completó la selección mediante una búsqueda activa en los registros de los servicios clínicos implicados en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes: Hematología, Anatomía Patológica, Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial.

Para su inclusión debían haber sido diagnosticados de LNH y clasificados según criterios de la OMS 2001 u OMS 2008 en el período de tiempo referido. Para confirmar el diagnóstico y la clasificación de los LNH, se revisaron los estudios anatomopatológicos de los casos incluídos en el estudio. La elección del período de estudio está basada en la introducción de manera generalizada del anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab) como tratamiento de los LNH-B asociado a la quimioterapia.

3.1.1 Criterios de inclusión:

Para la definición de los casos de LNH-EP, se consideraron aquellos linfomas que se presentaron como masa tumoral principal y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de forma primaria como extraganglionares y localizados en el área anatómica a estudio, o si teniendo afectación ganglionar, ésta era menor y asociada a un componente extraganglionar clínicamente dominante *(d'Amore et al. 1991).*

3.1.2 Criterios de exclusión:

Se excluyeron pacientes con afectación medular significativa (infiltración medular linfomatosa > 20%) o si la afectación extraganglionar era secundaria a una forma ganglionar principal con diseminación extranodal *(Dawson et al. 1961, Herrmann et al. 1980, d'Amore et al. 1991).*

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio planteado fue retrospectivo y se incluyeron un total de 145 pacientes. La recogida de datos se realizó de la historia clínica de los mismos. Para este proceso se solicitó el acceso a IANUS con fines de investigación. No se realizó ningún tipo de manipulación de muestra biológica ni de fármacos. El seguimiento de la evolución del paciente se realizó de la misma manera.

El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (Código de Registro: 2018/596).

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos fueron recogidos con el programa Excel, y el análisis estadístico realizado con el Statistical Package for Social Sciences – SPSS (Versión 20. 0).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.1 Análisis descriptivo:

Se realizó un análisis descriptivo individual para cada variable, utilizando la media y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartil, testándose las diferencias entre presencia/ausencia de evento con un test ANOVA o un test Kruskall-Wallis.

Los parámetros descriptivos analizados con respecto a los pacientes fueron: la edad, sexo, hábitos de consumo, enfermedades asociadas y ECOG, registrados en las historias clínicas de cada uno de los sujetos en el momento del diagnóstico.

En el análisis descriptivo de la lesión neoplásica se recogió el tamaño de la masa principal, su localización, el diagnóstico histopatológico y la genética/inmunohistoquímica, así como el estadiaje referenciado en la historia clínica por el doctor, en base a los parámetros anteriores y en la fecha del diagnóstico.

Las variables estudiadas en relación con la sintomatología fueron los síntomas/signos locales y sistémicos (síntomas B), y el índice Pronóstico Internacional en la fecha de inicio de la enfermedad.

Se tomó registro también de los datos de laboratorio más significativos en este tipo de neoplasia; recuento leucocitario, plaquetario, de hemoglobina, LDH, Gammaglobulina y Beta2 microglobulina.

Para las variables categóricas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. Las diferencias entre presencia/ausencia de evento se evaluaron con el test X^2 o con el test X^2 con permutación si la frecuencia esperada en algún de las celdas es inferior a 5.

Tanto para las variables continuas como categóricas se presenta el odds ratio (OR), obtenido por estimación de máxima verosimilitud (MLE), y su intervalo de confianza 95%. Se incluye también el valor de p.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.2 Intervalo diagnóstico:

El test no-paramétrico de Mann-Whitney y el test Kruskal-Wallis se utilizaron para comparar el tiempo hasta el diagnóstico en base a las distintas características presentadas por los pacientes en el momento de presentación del primer síntoma. Para este análisis, la variable *tiempo hasta el diagnostico*, fue dicotomizada en *tiempo hasta el diagnóstico corto* (<65 días) y *tiempo hasta el diagnóstico largo*, (>65 días) utilizando como punto de corte la mediana del tiempo diagnóstico global y tomando como referencia la fecha del síntoma inicial y la fecha del diagnóstico hitopatológico. Se realizó un análisis univariante utilizando una regresión logística con la variable *tiempo hasta el diagnóstico* dicotomizada como variable dependiente. Además, se realizó una regresión logística multivariante utilizando el intervalo de diagnóstico (ID) como variable dependiente (*Castro et al. 2022).*

3.3.3 Análisis de la supervivencia:

Se evaluó la supervivencia global (SG), definiendo el tiempo hasta el evento como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento/último contacto.

Se evaluó también la supervivencia libre de enfermedad (SLE), considerando como tiempo hasta el evento el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la recaída.

Se llevó a cabo la estimación de modelos pronósticos basados en modelos de regresión de Cox de riesgos proporcionales**,** testándose la asunción del modelo de Cox de proporcionalidad en los riesgos a lo largo del tiempo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Para la obtención de un modelo con el mayor valor pronóstico, se aplicaron distintas metodologías que permitieron seleccionar las variables con mayor capacidad predictiva. Las metodologías seleccionadas fueron el método LASSO, la selección paso a paso (*stepwise backward selection*), con validación mediante bootstrap (en esencia es equivalente al modelo clásico de selección paso a paso, pero utilizando validación cruzada, con el fin de obtener resultados más robustos), y método Elastic Net con validación cruzada.

La capacidad de discriminación del modelo se estimó mediante el índice de concordancia C (denominada AUC en las tablas de resultados), así como el índice de concordancia D de Sommers. Los resultados se presentan en forma de nomograma, con la variable respuesta expresada como supervivencia a los 6, 12 meses y 3 años.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Resultados

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4 RESULTADOS:

4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO:

Se estudiaron 145 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin en cavidad oral en los distintos centros hospitalarios públicos de Galicia, entre el año 2005 y 2016.

Los pacientes analizados pertenecían esencialmente a pacientes tratados en los Servicios de Hematología, Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial.

4.1.1 Características de los pacientes:

4.1.1.1 Edad:

Tal y como muestra la figura 1, la aparición de este tipo de neoplasias es más frecuente entre los 60-89 años, edad en la que se diagnosticaron el 66,9% de los casos. Tenían ≤60 años el 30,3% de los pacientes y >60 años el 69,6%.

La media de edad de presentación es de 67,3 ± 16,6 años, con un rango de edad de 7,3 a 94,5 años, y una mediana de 69,7 años. La media de edad en los hombres es de 65,6 ± 16,3 años y en las mujeres de 69,1 ± 16,8 años.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

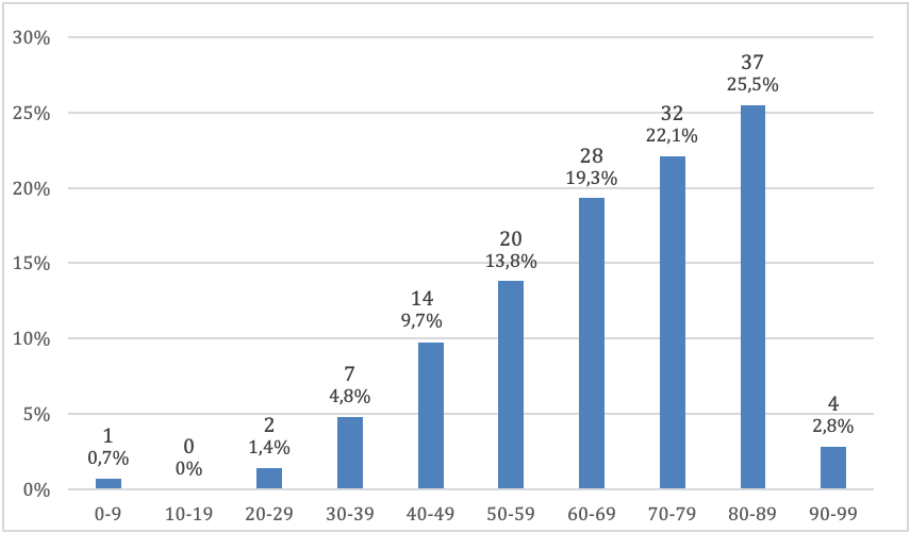


Figura 1: Porcentaje por décadas de pacientes diagnosticados de LNH.

4.1.1.2 Sexo:

De toda la muestra analizada, 74 (51%) de los pacientes eran hombres y 71 (49%), eran mujeres.

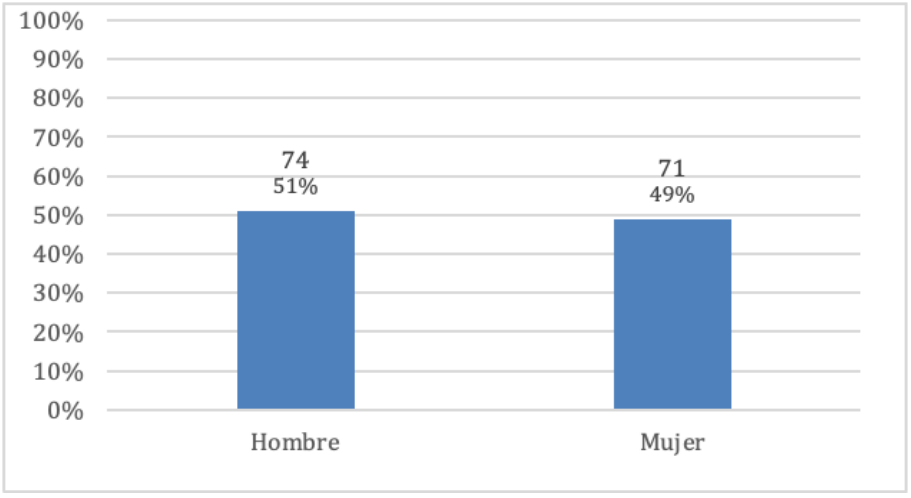


Figura 2: Distribución por sexos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1.1.3 Hábitos de consumo:

- **Alcohol:**

Del número total de pacientes, solo 12 (8,3%) presentaban en la historia clínica una ingesta alta de alcohol, y 1 (0,7%) había sido bebedor, aunque había abandonado la ingesta 5 años antes de diagnóstico.

- **Tabaco:**

Según los datos que figuraban en la historia clínica 19 pacientes (13,1%) eran fumadores (>10 cigarrillos/día) y 13 (9%) eran exfumadores. Por tanto, casi la cuarta parte de los pacientes tenían antecedentes de hábito tabáquico.

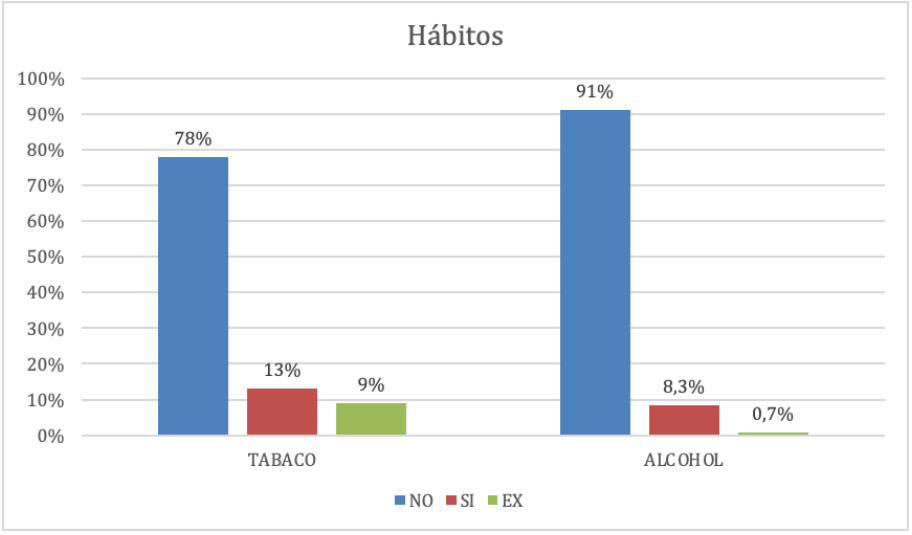


Figura 3: Hábitos de consumo en nuestros pacientes.

4.1.1.4 . Enfermedades Asociadas:

En la figura 4 observamos el número de pacientes que presentaban algunas de las patologías asociadas en la literatura con la aparición o predisposición a padecer LNH. La más frecuente fue la presencia de una segunda neoplasia (15,2%), seguida de la infección por Hepatitis B/C (7,6%), y la infección por VIH (5,5%). Se diagnosticaron enfermedades autoinmunes en 5 pacientes (3,5% de los casos). En conjunto casi un tercio de los pacientes habían tenido alguna patología asociada o predisponente con la aparición de LNH.

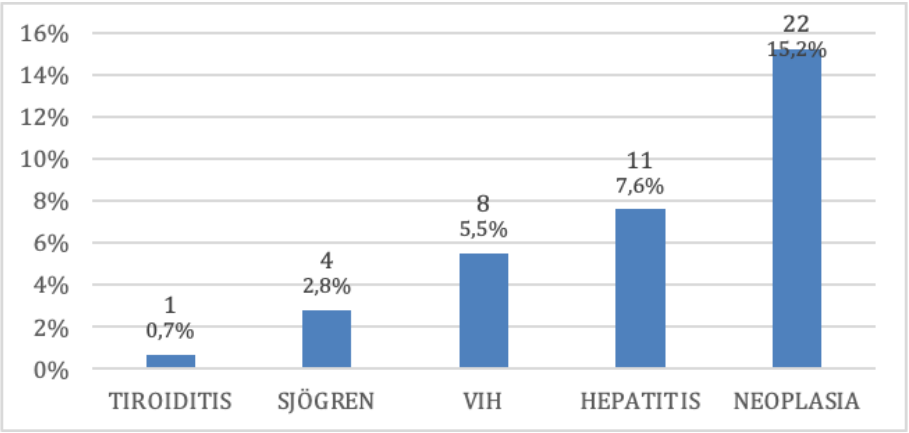


Figura 4: Enfermedades asociadas a la aparición/predisposición de LNH.

4.1.1.5 ECOG:

Cuando valoramos los pacientes según el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), que es la escala funcional que mide la calidad de vida de los pacientes con neoplasias (Figura 5), podemos observar que el 69,7% de los pacientes presentaban un ECOG de 0 en el momento del diagnóstico, seguido de un ECOG 1 (24,8%). Es decir, la mayoría de los pacientes, al diagnóstico presentaban un buen estado general. Solamente un 5,6% de los pacientes presentaron un ECOG al diagnóstico mayor o igual a 2 (Tabla 5).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

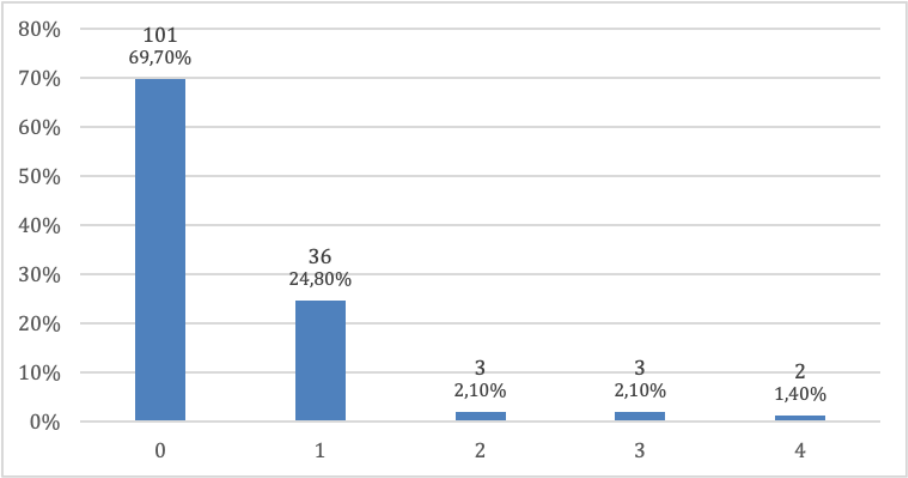


Figura 5: Valoración del ECOG de nuestros pacientes al diagnóstico

Tabla 5: Características generales de los pacientes

Características generales de los pacientes			
		nº	%
Sexo			
	Hombre	74	51
	Mujer	71	49
Edad			
	≤60	44	30,34
	>60	101	69,66
Alcohol			
	Si	13	9
	No	132	91
Tabaco			
	Si	32	22
	No	113	78
Enf. asociadas			
	Neoplasias	22	15,2
	Hepatitis B/C	11	7,6
	VIH	8	5,5
	Sjögren	4	2,8
	Tiroiditis	1	0,7
ECOG			
	0-1	137	94,5
	2-3	6	4,2
	4-5	2	1,4

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1.2 Características de la lesión neoplásica:

4.1.2.1 Tamaño:

En 139 de los casos se pudo determinar el tamaño de la lesión primaria mediante técnicas de imagen (TAC o TAC/PET). El diámetro mayor medio de dicha lesión fue de 38,4 mm, y la mediana de 36 mm, siendo el tamaño de la lesión mínima 10 mm y el máximo de 100 mm. Presentaban masa *bulky* (considerada como ≥ 7cm) 6 pacientes (4,3%).

4.1.2.2 Localización:

La localización más frecuente de la masa primaria o principal del tumor fue la amígdala (25,5%), valorando ésta como región aislada del anillo de Waldeyer, seguido de la parótida (19,3%) y el Anillo de Waldeyer en su conjunto (14,5%), considerando ésta cuando más de una de las entidades anatómica que conforman esta región estaban afectadas (Figura 6).

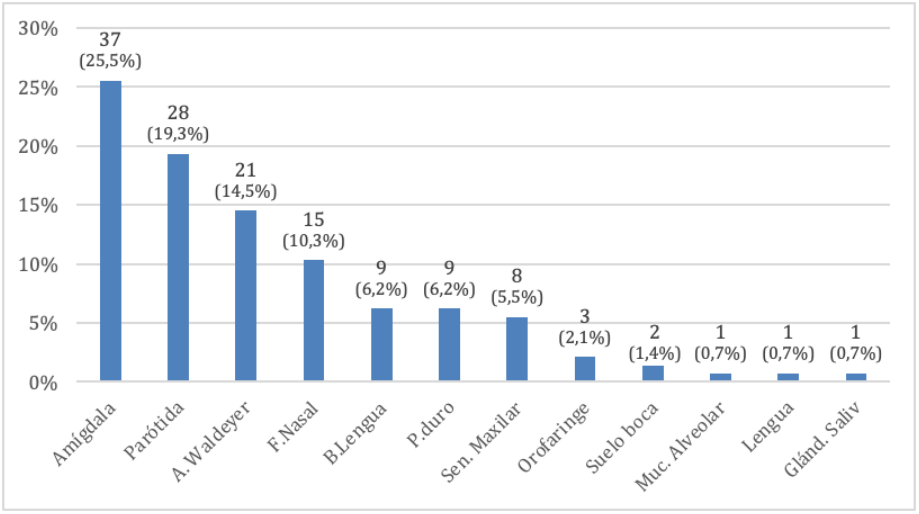


Figura 6: Localización de los LNH

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1.2.3 Estudio Histopatológico:

El 91,7% de los LNH estudiados presentaban fenotipo B y el 8,3% fenotipo T/NK. El 78,9% de los casos tenían histología de alto grado, mientras que solo el 21,5% eran de bajo grado.

Tal y como se muestra en la figura 7, el tipo histológico más frecuente fue el Linfoma B Difuso de Células Grandes, observado en un 54,5% de los pacientes diagnosticados, seguido del Linfoma Folicular (13,1%) y del Linfoma de Células del Manto (11,7%) (Figura 7).

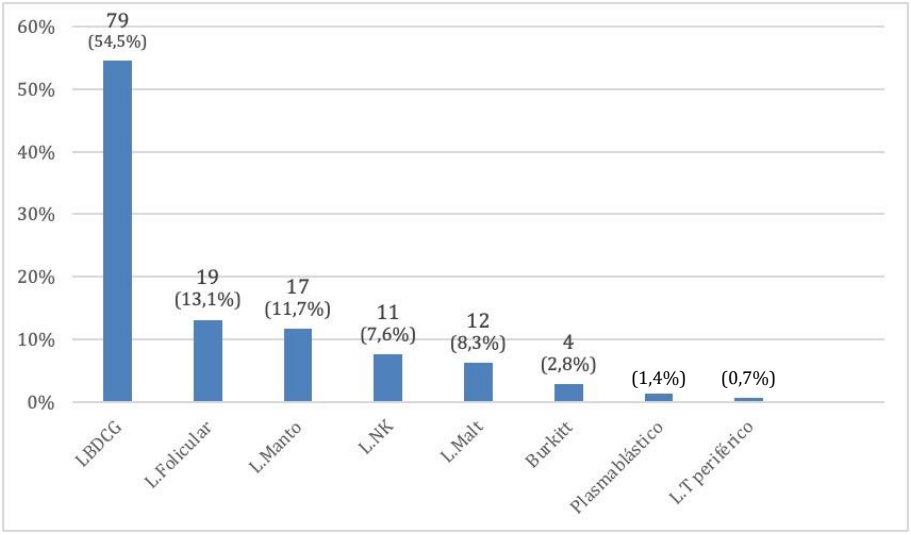
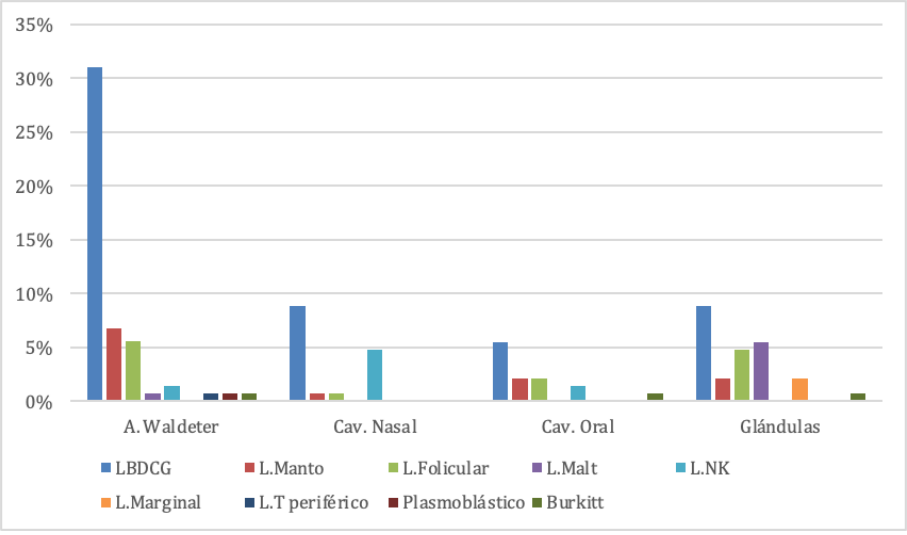


Figura 7: Frecuencia de los subtipos de LNH en nuestros pacientes

Si relacionamos el tipo de histología tumoral con respecto a la localización anatómica, observamos que el Linfoma B Difuso de Células Grandes, es el más frecuente en todas las localizaciones, destacando la presencia en el anillo de Waldeyer (31%), incluyendo en esta región amígdalas, base de la lengua y orofaringe. La segunda localización más frecuente de este tipo histológico era en cavidad

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

nasal/paladar duro (8,9%), las glándulas salivales (8,9%) y por último el resto de la cavidad oral (5,5%). En la cavidad nasal/paladar duro tras el LBDCG destacó la presencia del LNH T/NK.



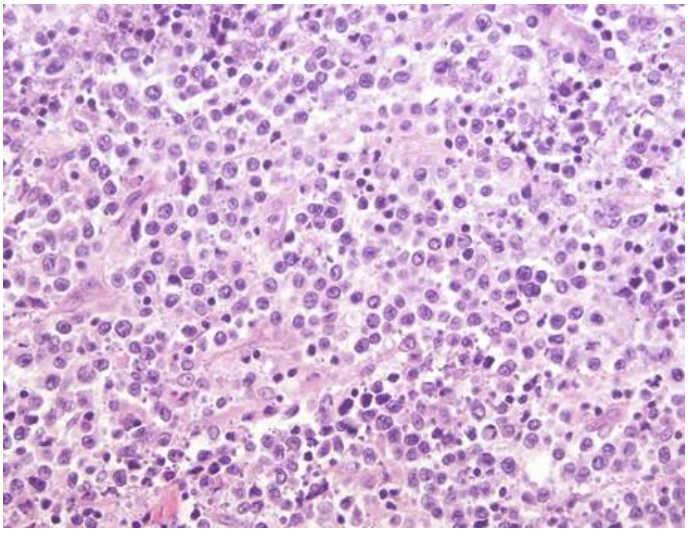


Figura 8: LBDCG. Hematoxilina Eosina (40x)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

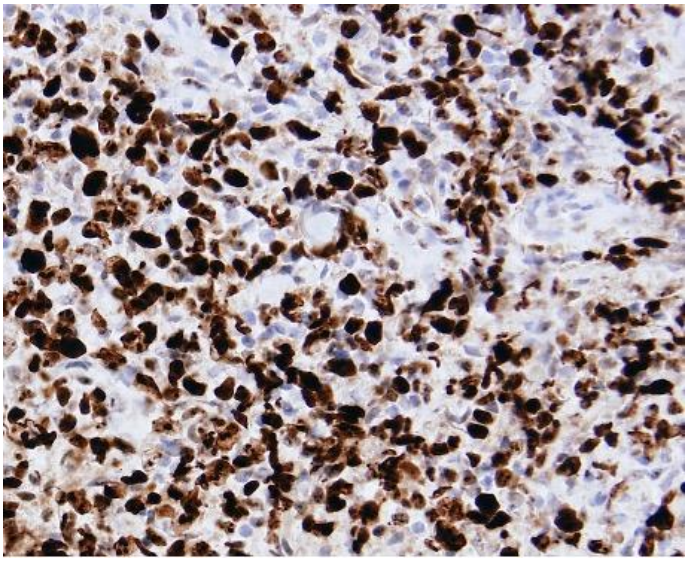


Figura 9: LBDCG. KI67 (20x). La inmunotinción para Ki67 pone de manifiesto un alto índice proliferativo en las células tumorales (positividad nuclear)

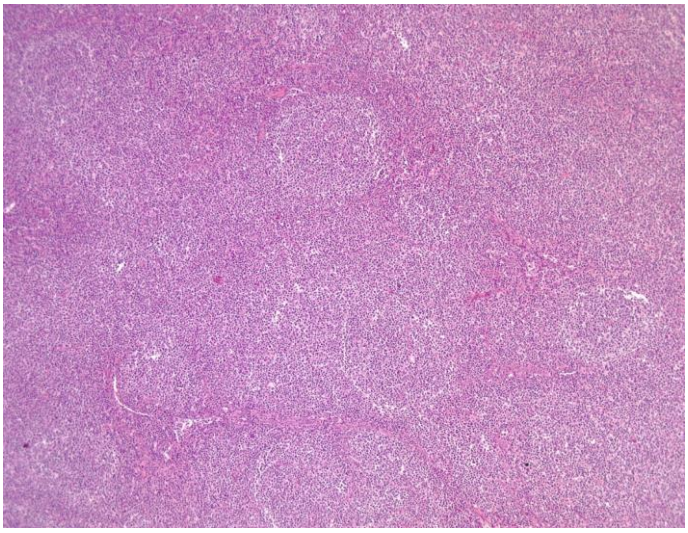


Figura 10: Linfoma Folicular grado 3. Hematoxilina Eosina (5x)

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

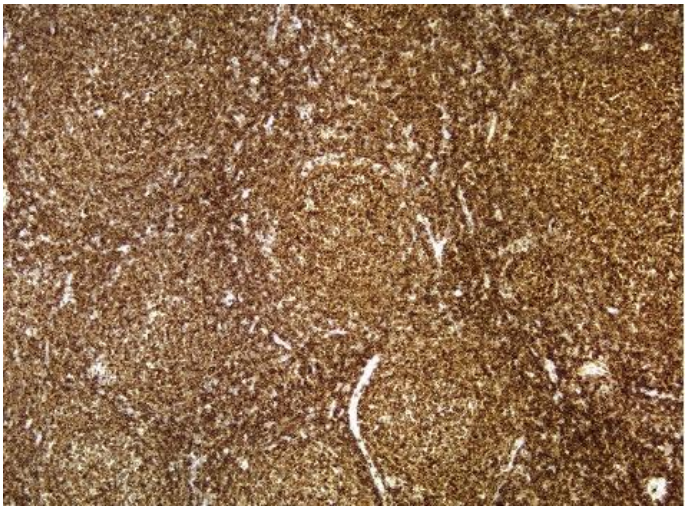


Figura 11: Linfoma Folicular BCL2 (10x). Postitividad citoplasmática característica para BCL-2 mediante inmunohistoquímica

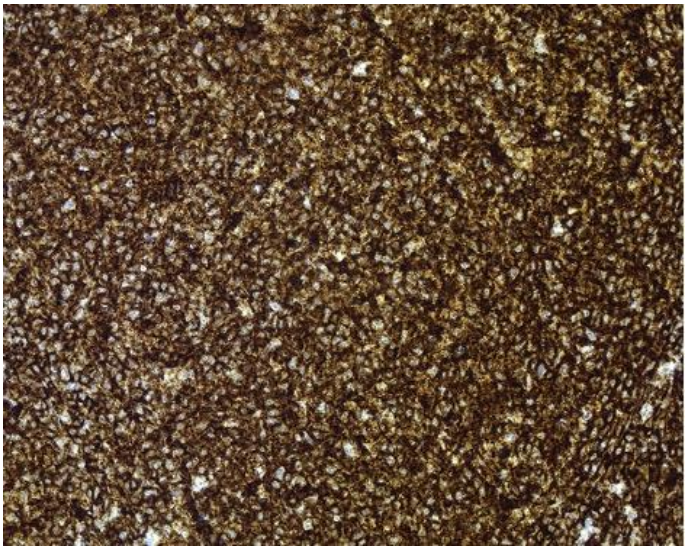


Figura 12: Linfoma Folicular CD20 5x. La inmunotinción para CD20 (positividad de membrana) demuestra la estirpe B de las células neoplásicas (20x).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

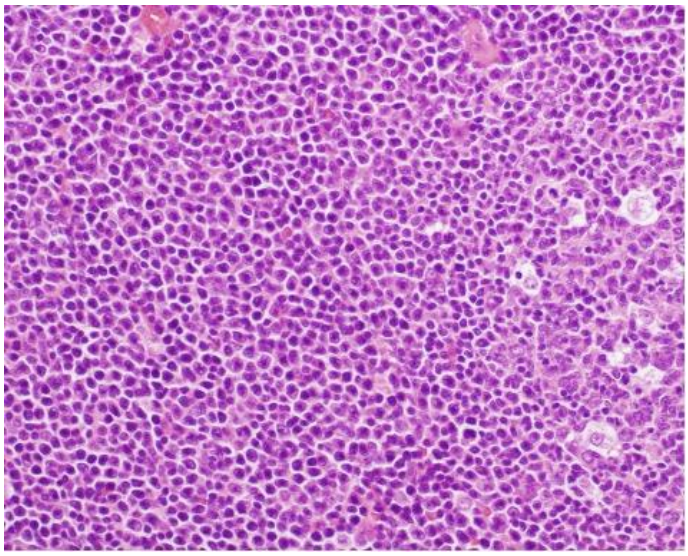


Figura 13: Linfoma del Manto. Hematoxilina Eosina (20x)

4.1.2.4 Inmunohistoquímica y Genética del tumor:

Además del estudio inmunofenotípico se valoró el grado de proliferación celular, el origen celular de las células tumorales y el reordenamiento genético. En 94 de los pacientes se analizó el Ki67 como marcador de proliferación celular y 52, (55,3%) presentaron un Ki67muy elevado (Ki67 ≥ 80%), y 42 (44,7%) bajo (Ki67< 80%).

Aplicando el algoritmo de Hans para valorar mediante inmunohistoquímica el origen celular (utilizando anticuerpos anti CD10, BCL6 y MUM1), en los casos diagnosticados de LBDCG NOS, de los 73 pacientes que fueron diagnosticados de LBDCG, 44 (55,7%) eran Centro Germinal y 35 (44,3%) no Centro Germinal o Activado (ABC).

El estudio tumoral determinó que 79 casos (53,8%) eran BCL2+, 63 (43,4%) eran BCL6 y tan solo 1 (0,7%) era MYC+. Ninguno de los LBDCG presentó reordenamiento de los genes MYC y BCL2 (doble hit) o MYC, BCL2 y BCL6 (triple hit) (Tabla 6).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 6: Localización y Características Histopatológicas de los Linfomas

Localización y Características Histopatológicas de los Linfomas			
		nº	%
Localización			
	A.Waldeyer		
		A. Waldeyer completo	21	14,5
		Amígdala	37	25,5
		Base lengua	9	6,2
		Nasofaringe	0	0
		Orofaringe	3	2,1
		Hipofaringe	0	0
	Cav Nasal		
		Fosa nasal	15	10,3
		Seno maxilar	8	5,5
	Cav. Oral		
		Paladar duro	9	6,2
		Suelo boca	2	1,4
		Mucosa alveolar	1	0,7
		Lengua	1	0,7
	Glándulas		
		Parótida	28	19,3
		Menores	1	0,7
Histología			
	LBDCG	79	54,5
	L.Folicular	19	13,1
	L.Manto	17	11,7
	L.Malt	12	8,3
	L.NK	11	7,6
	Burkitt	4	2,8
	L.Plasmoblástico	2	1,4
	L.T periférico	1	0,7
Ki67			
	Alto (>80%)	52	55,3
	Bajo	42	44,7
Genética molecular LBDCG y origen celular			
	Doble Hit	0	0
	Triple Hit	0	0
	Centro germinal	44	55,7
	No centro germinal	35	44,3

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1.2.5 Estadio:

De los 143 pacientes en los cuales se pudo definir el estadio en el momento del diagnóstico por medio de técnicas radiológicas tipo TAC o PET/TAC, el estadio II fue el más frecuente, representando un 35,7% del total de las neoplasias, seguido del estadio I (33,6%), el estadio IV (21%), y el estadio III (9,8%). Se clasificaron como estadios iniciales (I-II) 99 pacientes (69,3%) y como estadios avanzados (III-IV) 44 pacientes (30,8%) (Tabla 7). En todos los estadios los pacientes presentaban una edad similar (Figura 14).

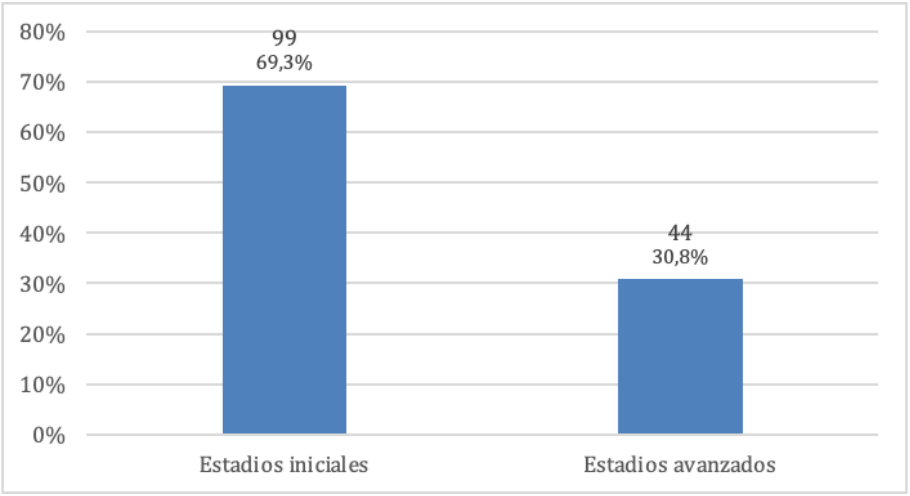


Figura 14: Distribución del estadio de los pacientes al diagnóstico

En la siguiente figura se representa la distribución conjunta de los pacientes en base al estadio tumoral y la localización al diagnóstico. Como puede verse en la figura 15 en todas las localizaciones anatómicas predominaban los estadios I-II (Figura 15-19).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

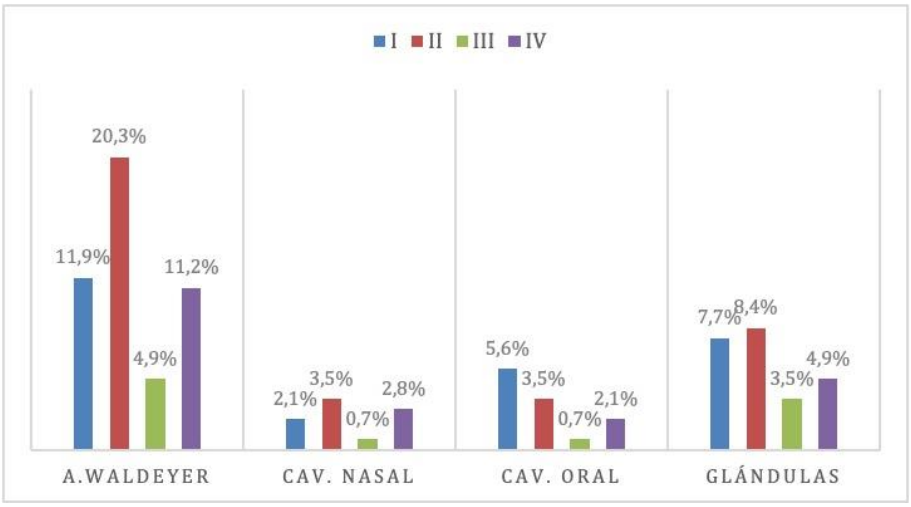


Figura 15: Distribución del estadio de los pacientes al diagnóstico según su localización.

Figura 16: Linfoma en amígdala palatina

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

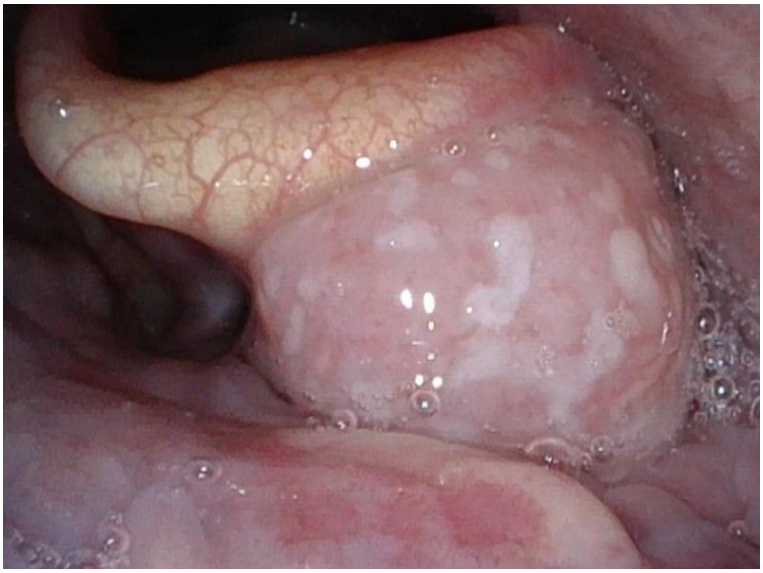


Figura 17: Linfoma en amígdala lingual

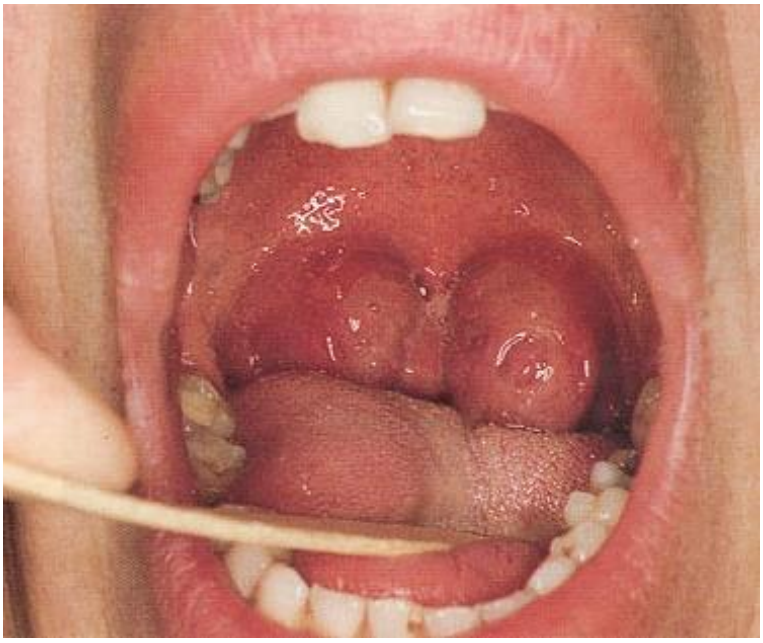


Figura 18: Linfoma en amígdala palatina bilateral

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 19: Linfoma en rinofaringe

Tabla 7: Estadio al diagnóstico y edad del paciente

ESTADIO	FRECUENCIA	EDAD
I	48 (33,6%)	65,4 ± 16,1
II	51 (35,7%)	70,3 ± 16,6
III	14 (9,8%)	64,5 ± 20,9
IV	30 (21%)	65,9 ± 16,1

4.1.3 Manifestaciones clínicas:

4.1.3.1 Síntomatología local y signos iniciales:

En la figura 20 vemos representada la sintomatología inicial, donde la hinchazón es el síntoma más frecuente, presentándose en un 51,4% de los casos, seguido del dolor (20,1%), disfagia (13,9%), irritación nasal (6,2%), presencia de adenopatías loco-regionales (3,5%), odinofagia (2,8%), alteración de la visión (1,4%) y cefalea (0,7%).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

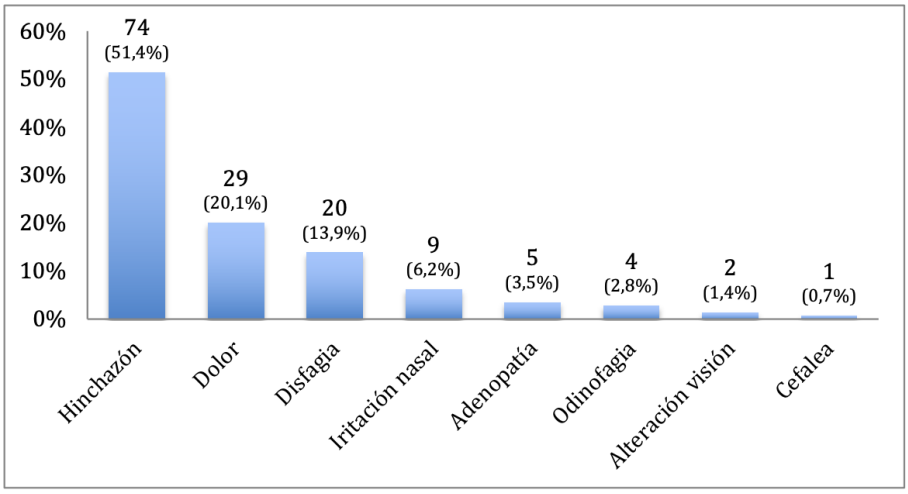


Figura 20: Síntomas y signos de los pacientes al diagnóstico

Relacionando la localización del tumor con sintomatología que presentaban los pacientes nos encontramos lo siguiente (Figura 21).

- Anillo de Waldeyer: El síntoma más frecuente fue el de hinchazón, en un 41% de los pacientes, seguido de disfagia en un 26,1%, dolor 23,2%, odinofagia 5,8%, cefalea 1,4% y aumento de tamaño de adenopatías regionales 1,4%.
- Cavidad nasal: La hinchazón y la irritación nasal fueron los síntomas más frecuentes en esta zona, representando un 34,8% de los casos, seguido de dolor 21,7%, y de alteración de la visión en un 8,7%.
- Cavidad oral: En esta localización el síntoma más frecuente fue hinchazón en un 70,6% de los casos, a continuación la presencia de dolor en un 17,6%, y por último disfagia en un 11,8%.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- • Glándulas salivales: La hinchazón fue el más frecuente en el 74,3% de los pacientes, seguida de dolor 14,3%, y del aumento de tamaño de adenopatías en un 11,4%.

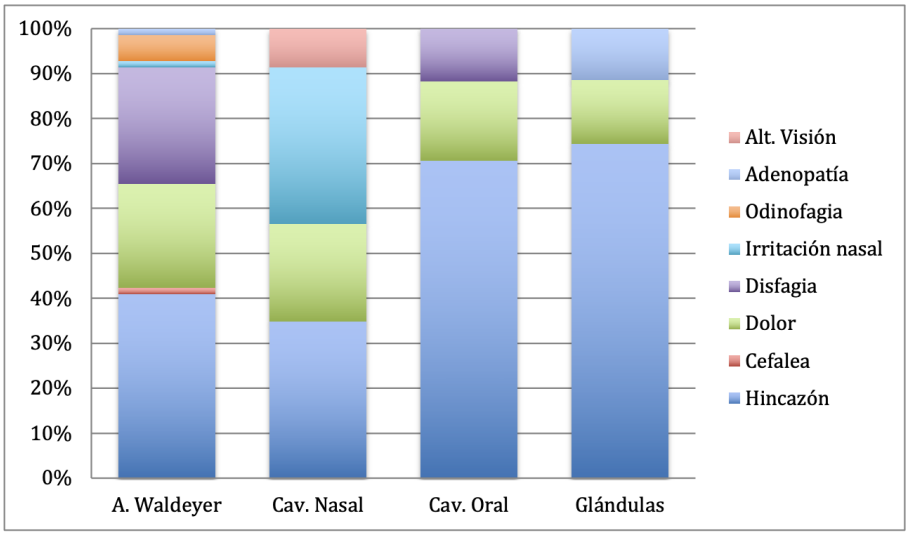


Figura 21: Relación localización y presencia de síntomas/signos al diagnóstico

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

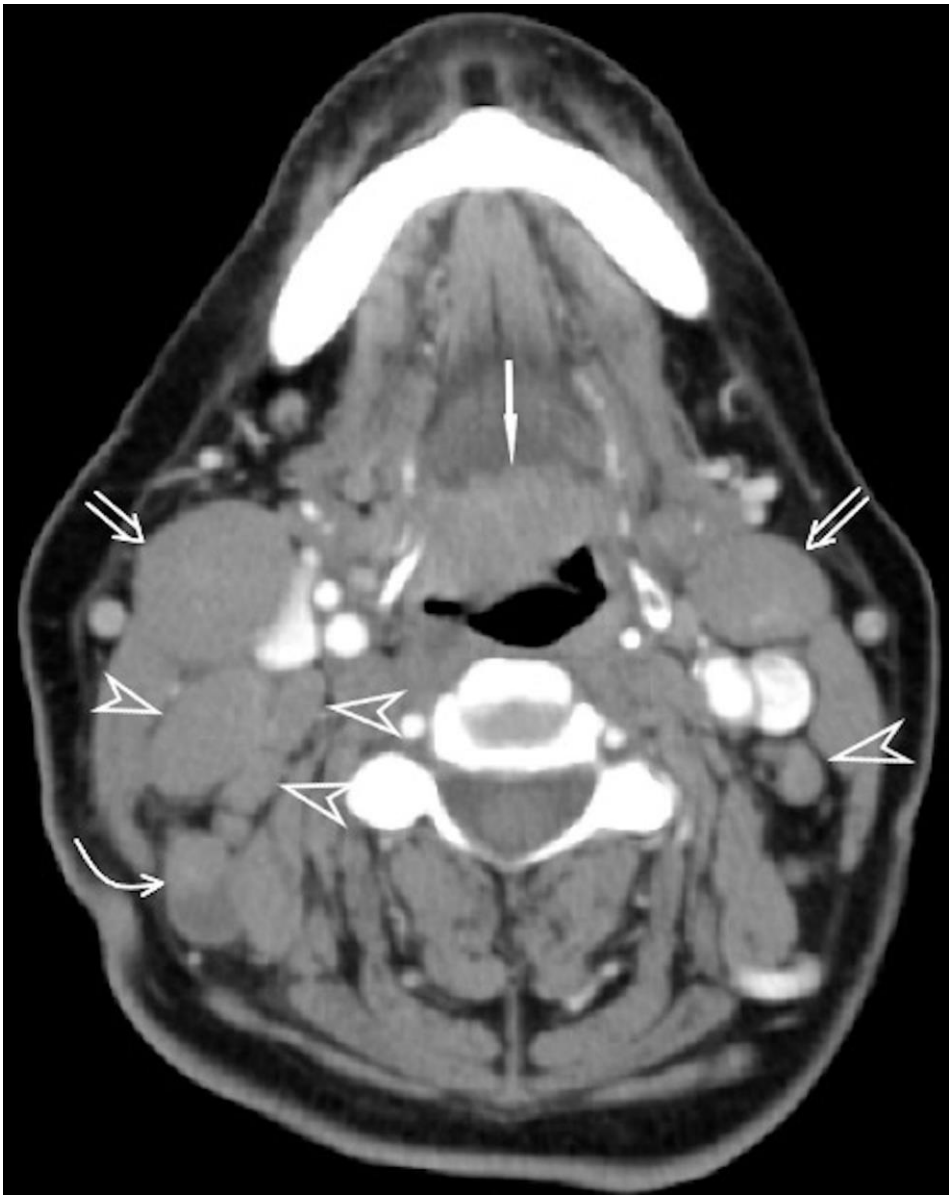


Figura 22: TC de cuello que muestra una masa a nivel preepiglótico y adenopatías múltiples en ambos lados

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 23: TC que muestra la masa tumoral en la cara anterior izquierda, envolviendo hueso maxilar y senos maxilares, incluyendo la raíz del canino.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1.3.2 Síntomas B

Tan solo 28 de los pacientes (19,3%), presentaban sintomatología B en el momento del diagnóstico.

4.1.3.3 Índice Pronóstico Internacional del Linfoma

En el momento del diagnóstico el cálculo del Índice Pronóstico Internacional dió como resultado que en 81 de los pacientes (56,6%) era 0, en 54 de los pacientes (37,8%) era, y en 8 pacientes (5,6%) era 2. En dos de los pacientes el IPI no pudo determinarse debido a la ausencia de TAC/PET para calcular de forma fiable el estadio en momento del diagnóstico.

4.1.4 Datos de laboratorio

De los 145 pacientes estudiados 7 (5,2%), presentaban leucopenia (recuento leucocitario <4.000/ul), 17(12,7%) leucocitosis (recuento leucocitario >11.000/ul), 15 (11,3%) trombopenia (recuento plaquetario < 150.000/ul), 9 (6,8%) trombocitosis (recuento plaquetario > 400.000/ul), anemia 53 (39,6%) (Hb<13gr/dl en varones y < 12gr/dl en mujeres). La LDH estaba elevada (LDH>418 UI/L) en 31 casos (24,6%).

Solo 12 de los pacientes (8,3%) presentaban hipogammaglobulinemia y 3 (2,1%) hipergammaglobulinemia. La Beta2 microglobulina estaba elevada en 43 de los pacientes (29,7%). Se encontró un pico monoclonal solo en 4 pacientes (3%) (Tabla 8).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 8: Datos de laboratorio al diagnóstico

Datos de laboratorio	
Leucopenia (<4.000/ul)	7 (5,2%)
Leucocitosis (>11.000/ul)	17(12,7%)
Trombopenia(<150.000/ul)	15 (11,3%)
Trombocitosis (>400.000/ul)	9 (6,8%)
Anemia (Hb<13 gr/dl V, <12gr/dl M)	53 (39,6%)
LDH elevada (LDH>418 u/l)	31 (24,6%)
Gammaglobulina disminuida (<0,74gr/L)	12 (8,3%)
Gammaglobulina elevada (>1,91gr/L)	3 (2,1%)
Beta2 microglobulina elevada (>2,53 mg/L)	43 (29,7%)

4.2 TIEMPO AL DIAGNÓSTICO

Del total de pacientes, en 139 existía registro detallado de los síntomas iniciales. Se analizaron las características de los mismos, así como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aparición de este primer síntoma hasta el diagnóstico histopatológico definitivo del tumor (Intervalo Diagnóstico. ID). La media del ID fue de 65 días (IQR 32-119). (*Castro et al. 2022).* (Tablas 9 y 10).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 9: Comparación de los intervalos diagnósticos en relación a las características de los pacientes.

LNH extranodal		Intervalo diagnóstico			
Variable	**N (%)**	**Media (SD)**	**Mediana (Rango intercuartil)**	**90%**	**p**
Edad					
<60	40 (29%)	135(29)	83 (33-172)	299	.198
≥ 60	95 (68%)	95(11)	61 (31-104)	226	
Sexo					
Hombre	70 (50.4%)	95(13)	62(26-117)	255	.308
Mujer	69 (49.6%)	118(19)	68(37-138)	244	
Tabaco					
Fumador	109 (78.4%)	104(13)	62(32-116)	238	.843
No Fumador	18 (13.9%)	108(24)	70(28-151)	300	
Exfumador	12 (8.6%)	128(43)	98(32-160)	457	
Comorbilidad					
No	103(74%)	117(15)	69(32-135)	302	.027*
Si	36(26%)	76(11)	57(31-117)	181	
Neoplasias					
No	116(83.5%)	113(13)	69(32-129)	283	.054
Si	23(16.5%)	74(15)	53(22-103)	211	
Hepatitis B/C					
No	128 (92%)	107(12)	63(31-117)	263	.614
Si	11 (8%)	97(16)	115(51-122)	187	
VIH					
No	131 (94%)	108(12)	63(32-120)	258	.164
Si	8 (6%)	78(17)	91(26-120)		
Síntomas B					
No	112 (80.5%)	109(13)	69(32-120)	242	.648
Si	27 (19.5%)	98(21)	48(31-122)	283	
LDH					
Normal	93(67%)	106(15)	62(31-118)	238	.931
Elevada	30(22%)	109(20)	56(31-164)	275	
ECOG					
0-1	131 (94%)	107(12)	63(32-120)	243	.998
(2-3) & (4-5)	8 (6%)	107(32)	97(28-178)		
IPI					
0	79 (57%)	118(17)	71(36-133)	297	.547
1	50 (36%)	91(15)	48(31-107)	239	
2	8 (6%)	112(30)	90(41-178)		

LDH: lactato deshidrogenasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: International Prognostic Index; *: estadísticamente significativo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 10: Comparación de los intervalos diagnósticos en base a los síntomas de presentación y las características del tumor.

LNH extranodal		Intervalo diagnóstico			
Variable	**N (%)**	**Media (SD)**	**Mediana (rango intercuarti)**	**Percentil 90**	**P**
Síntomas					
Hinchazón	73 (52.5%)	113(14)	76(33-127)	302	.049*
Dolor	28 (20%)	102(23)	43(27-139)	293	
Disfagia	20 (14,5%)	63(12)	45(31-74)	191	
Irritación nasal	9 (6.5%)	95(18)	92(54-134)		
Linfoadenopatías	5 (3.5%)	83(42)	59(20-158)		
Odinofacgia	4 (3%)	302(255)	59(26-821)		
Localización					
Anillo Waldeyer (ref)	66(47.5%)	100(19)	59(31-102)	250	.383
Cavidad nasal/ seno maxilar	23(16.5%)	99(21)	62(29-135)	238	
Cavidad oral	16(11.5%)	75(20)	37(23-111)	229	
Glándulas	34(24.5%)	139(23)	100(57-173)	357	
Tamaño tumoral					
< 36mm.	68(49%)	129(20)	76(34-172)	308	.061
≥36mm.	66(48%)	86(12)	57(28-101)	182	
Estadio					
(I-II)	95 (68.3%)	124(16)	72(36-140)	315	.004*
(III-IV)	43 (30.9%)	69(10)	47(25-104)	171	
Histología					
LBDCG(ref)	80(58%)	86(10)	59(31-103)	173	.085
LF	16(12,5%)	83(21)	56(31-106)	241	
LMC	19(14%)	164(56)	94(34-219)	417	
LNK	9(6,5%)	157(61)	89(26-267)		
MALT	11(8%)	165(42)	135(51-277)	431	
Otros	4(3%)	66(23)	66(25-109)		
Ki67					
<80	40 (29%)	140(29)	94(37-190)	259	.048*
≥80	50(36%)	79(13)	47(21-105)	172	

LBDCG*:* Linfoma B difuso de células grandes LF: Linfoma Folicular; LMC*:* Linfoma de células del Manto; LNK: Linfoma Natural Killer; MALT*:* mucosa-associated lymphoid tissue; *: estadísticamente significativo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los subgrupos de pacientes que presentaron intervalos diagnósticos más cortos (tablas 8 y 9) fueron: (1) pacientes con LNH-PE que presentaban comorbilidades ($p = 0,02$), (2) aquellos casos con disfagia como síntoma de presentación ($p = 0,04$), (3) tumores con mayor actividad proliferativa (Ki67 > 80 %) ($p=0,04$), y (4) los diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad ($p = 0,004$).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 11: Análisis univariante de factores relacionados con menor intervalo de diagnóstico LDH: lactato deshidrogenasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: International Prognostic Index; LBDCG: **Linfoma B difuso de células grandes LF: Linfoma Folicular; LMC:** Linfoma de células del Manto; LNK: Linfoma Natural Killer; **MALT:** mucosa-associated lymphoid tissue; *: estadísticamente significativo.

Modelo	Componentes	B	SE	Wald	P	OR (C.I 95%)
Intervalo-edad	≥60	-0.492	0.381	1.67	0.196	0.611(0.290-1.288)
Intervalo-sexo	Hombre	0.433	0.341	1.611	0.204	1.542(0.709-3.010)
Intervalo-tabaco	No fumador	-0.581	0.520	1.246	0.264	0.560(0.202-1.551)
	Fumador	-0.822	0.642	1.640	0.200	0.440(0.125-1.547)
Intervalo-comorbilidad	Comorbilidad	0.019	0.387	0.003	0.960	1.020(0.477-2.178)
Intervalo-neoplasias	Neoplasia	-0.511	0.466	1.202	0.273	0.600(0.241-1.495)
Intervalo- hepatitis B/C	Hepatitis B/C	0.622	0.651	0.913	0.339	1.863(0.520-6.676)
Intervalo-VIH	VIH	1.175	0.835	1.980	0.159	3.238(0.630-16.636)
Intervalo-síntomas B	Síntomas B	-0.872	0.450	3.754	0.053	0.418(0.173-1.010)
Intervalo-LDH	LDH ≥418u/l	0.247	0.423	0.341	0.559	1.280(0.559-2.931)
Intervalo-ECOG	ECOG ≥2	0.015	0.728	0.000	0.983	1.015(0.244-4.233)
Intervalo-IPI	IPI 1	0.500	0.365	1.881	0.170	1.649 (0.807-3.372)
	IPI 2	0.178	0.742	0.057	0.811	1.194(0.279-5.117)

Modelo	Componentes	B	SE	Wald	P	OR (C.I 95%)
Interval-síntomas	Hinchazón	0.192	0.235	0.669	0.413	1.212 (-)
	Dolor	0.095	0.448	0.45	0.832	1.1(0.457-2.649)
	Disfagia	-1.579	0.606	6.776	0.009*	0.206(0.063-0.677)
	Irritación Nasal	-0.416	0.711	0.342	0.559	0.660(0.164-2.658)
	Linfoadenopatía	-0.598	0.943	0.402	0.526	0.550(0.087-3.490)
	Odinofagia	0.906	1.178	0.591	0.442	2.475(0.246-24.925)
Interval-localización	Cavidad Nasal	0.685	0.494	1.925	0.165	1.985(0.754-5.226)
	Cavidad oral	0.244	0.558	0.191	0.662	1.276 (0.427-3.810)
	Glándulas	0.361	0.424	0.727	0.394	1.435(0.626-3.293)
Interval-tamaño	≥36mm	0.359	0.347	1.072	0.300	1.432(0.726-2.827)
Intervalo-stadio	III-IV	0.476	0.371	1.644	0.200	1.619(0.778-3.333)
Intervalo-histologia	DLBCL	0.150	0.224	0.449	0.503	1.162(-)
	MCL	-0.402	0.552	0.530	0.467	0.669(0.227-1.973)
	FL	-0.469	0.516	0.825	0.364	0.626(0.228-1.720)
	NKL	-0.373	0.707	0.279	0.598	0.688(0.172-2.753)
	MALT	0.032	0.646	0.002	0.960	1.033(0.291-3.661)
	Other	-1.249	1.176	1.127	0.288	0.287 (0.029-2.876)
Ki67	≥80	-0.100	0.425	0.056	0.814	0.905(0.394-2.079)

La regresión univariante reveló una asociación significativa entre el ID y los síntomas de presentación, tales como disfagia (HR = 0,206, IC del 95 %: 0,063–0,677), pero no entre la ID y cualquiera de los siguientes: el valor de Ki-67, el estadio del LNH, la comorbilidad, la edad, sexo, consumo de tabaco, patología asociada, presencia de síntomas B, LDH elevada, estado funcional ECOG, valor del IPI, número de sitios afectados, tamaño tumoral o subtipos histológicos (tabla 10).

Se demostró una asociación significativa entre el ID y los síntomas de presentación en la regresión multivariante (tabla 11 y 12).

Tabla 12: Análisis multivariante de factores relacionados con menor intervalo de diagnóstico.

Modelo	B	Error estándar	Wald	Valor p	OR(95%)
Referencia	-0.818	0.625	1.715	0.190	0.441 (-)
Estadio	0.259	0.490	0.279	0.598	1.295 (0.495-3.388)
Síntomas	1.134	0.467	5.903	0.015*	3.107 (1.245-7.754)
Localización	0.349	0.461	0.517	0.450	1.417 (0.574-3.502)
Morbilidad	-0.384	0.514	0.557	0.455	0.681 (0.248-1.867)
Ki67	-0.035	0.456	0.006	0.938	0.965 (0.395-2.358)

4.3 TRATAMIENTO:

En la figura 24 se muestran las distintas opciones terapéuticas que recibieron los pacientes como tratamiento de primera línea. El tratamiento más frecuente fue la inmuno-poliquimioterapia, realizado en la mayoría de los casos con CVP-R o CHOP-R. Esta combinación la recibieron el 78% de los pacientes, seguido de inmuno-poliquimioterapia combinada con radioterapia en el 18%. Radioterapia sola la recibieron el 2% de los pacientes. El 2% restante fue tratado

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

con otras combinaciones como cirugía/radioterapia y anticuerpos monoclonales.

El tratamiento de mantenimiento con Rituximab (una dosis de 375 mg/m^2 cada 2 meses, durante dos años) se realizó en un 11% de los casos que correspondían esencialmente a los pacientes diagnosticados de Linfoma Folicular

Fueron trasplantados tras la recaída un 7% de los pacientes en estadios iniciales y un 18% de los estadios avanzados.

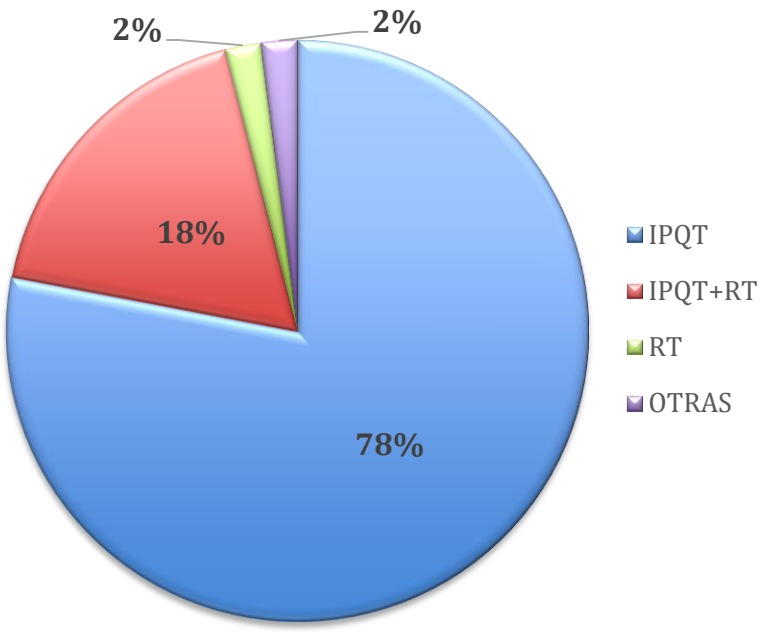


Figura 24: Tratamiento de primera línea de los pacientes con LNH-EP.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.1 Respuesta al tratamiento de primera línea:

Con el tratamiento de primera línea se obtuvo un 77,9% de respuestas globales (RG) con un 66,2% de respuestas completas (RC). Eran resistentes al tratamiento de primera línea el 15,9% de los pacientes (Tabla 13).

Tabla 13: Respuesta del tumor al tratamiento de primera línea

RESPUESTAR	FRECUENCIA	%
Completa	96	66,2%
Parcial	17	11,7%
No respuesta	23	15,9%

4.4 SUPERVIVENCIA:

4.4.1 Supervivencia global:

4.4.1.1 Caracterización de los pacientes:

Para el análisis de la supervivencia global se incluyeron 145 pacientes y se realizó el análisis en función de si los pacientes habían sufrido el evento (exitus), incluyéndose su odds ratio, su intervalo de confianza al 95%, así como su valor de p y el valor asociado al test correspondiente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

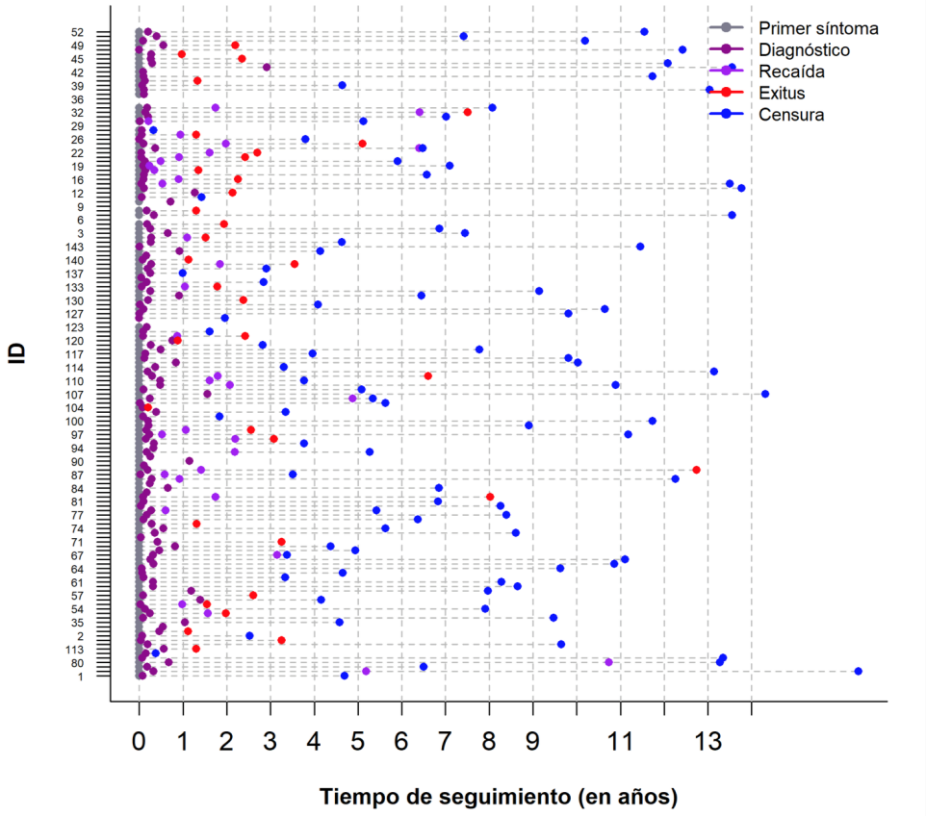


Figura 25: Seguimiento de los pacientes y eventos que han tenido lugar

4.4.1.2 Análisis univariante de la supervivencia:

La supervivencia estimada en cada uno de los momentos temporales se muestra en la tabla 13, donde se incluye el nº de pacientes en riesgo (*n.risk*), en nº de pacientes que experimentan el evento (*n.event*), el error estándar, y el intervalo de confianza al 95%.

Se producen un total de 14 eventos, que se corresponderían con una incidencia acumulada al año (*1-year cumulative incidence*) de 10.3% (1-0.897), que se incrementa al 25% a los 3 años, y al 27% a los 5 años.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 14: Supervivencia Global estimada de los 3 meses a los 5 años.

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower.95.CI	upper.95.CI
90	132	4	0.971	0.0141	0.944	0.999
180	128	7	0.949	0.0187	0.913	0.987
365	120	14	0.897	0.0260	0.848	0.950
1096	84	33	0.750	0.0379	0.679	0.828
1826	64	34	0.739	0.0389	0.666	0.819

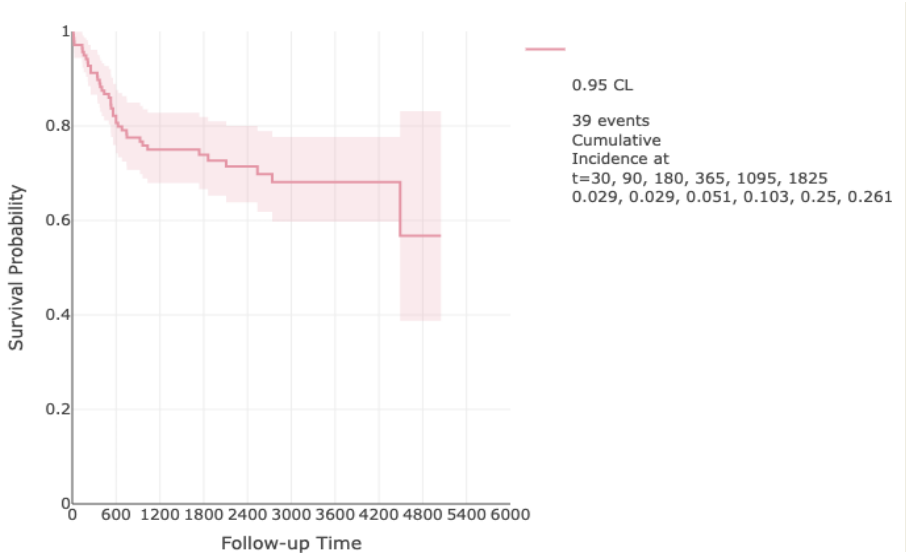


Figura 26: Curva de Kaplan Meyer de supervivencia estimada con intervalo de confianza al 95%.

La Supervivencia Global de los pacientes a los 3 y 5 años fue del 75% y 73% respectivamente.

En la tabla 14 se presentan los modelos de Cox de riesgos proporcionales univariantes. Se incluye el hazard ratio estimado, su intervalo de confianza al 95% y el error estándar, el estadístico Z y el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

p-valor asociado, el test de razón de verosimilitud (compara el modelo en cuestión con un modelo nulo, sin covariables), con los grados de libertad asociados y el p-valor, así como los índices de discriminación R^2 y la D de Sommers.

Los niveles de hemoglobina y otras localizaciones (*versus* oral) presentan un efecto protector: al incrementarse en una unidad el nivel de hemoglobina, se reduce el riesgo de muerte en un factor de 0.69 (reducción del riesgo en un 31%) (manteniendo fijas las restantes covariables), y si el tumor se localiza en otras localizaciones diferentes a la oral el riesgo de muerte se reduce en un factor de 0.446 (reducción del riesgo en un 55.4%). Además, los pacientes con valores inferiores del Índice Pronóstico (niveles 0-1) tienen reducido el riesgo en un factor de 0.365 (reducción del riesgo del 63%). Las mujeres tienen reducido el riesgo en un factor de 0.718.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 15: Coeficientes estimados para los modelos de Cox univariantes (HR: hazard ratio, conf.low-conf. high: intervalo de confianza al 95%, Model.L.R: estadístico Chi2 del test de razón de verosimilitud, Dxy: D de Sommers).

term	HR	std.error	conf.low	conf.high	statistic	p.value	Model.L.R.	d.f.	P	R2	Dxy
Diag_Interval	0.998	0.002	0.995	1.002	-1.025	0.305	1.365	1	0.243	0.011	0.070
Tamaño lesion_mayor_mm	1.015	0.010	0.997	1.034	1.594	0.111	2.341	1	0.126	0.019	0.135
Ki67 porcentaje	1.004	0.007	0.990	1.017	0.534	0.593	0.293	1	0.588	0.004	0.045
Ki67_30=1	0.890	0.418	0.392	2.022	-0.278	0.781	0.439	2	0.803	0.003	0.045
Ki67_30=Missing	1.151	0.383	0.543	2.441	0.367	0.713	0.439	2	0.803	0.003	0.045
ß2microg	**1.134**	**0.032**	**1.066**	**1.206**	**3.967**	**0.000**	**9.613**	**1**	**0.002**	**0.099**	**0.295**
LDH	**1.002**	**0.001**	**1.001**	**1.003**	**4.265**	**0.000**	**11.990**	**1**	**0.001**	**0.101**	**0.272**
Hemoglobina	**0.691**	**0.092**	**0.578**	**0.828**	**-4.021**	**0.000**	**15.314**	**1**	**0.000**	**0.122**	**0.308**
sexo=1	0.718	0.326	0.379	1.360	-1.017	0.309	1.049	1	0.306	0.008	0.094
Neoplasias_previas=1	1.866	0.380	0.885	3.932	1.639	0.101	2.388	1	0.122	0.018	0.093
Infección_VIH=1	0.902	0.725	0.218	3.734	-0.143	0.886	0.023	1	0.879	0.000	0.000
Infección_hepatitis=1	0.532	0.727	0.128	2.208	-0.869	0.385	0.917	1	0.338	0.007	0.055
Localización_multiple=1	2.048	0.383	0.967	4.336	1.873	0.061	3.070	1	0.080	0.024	0.132
Síntomas_B=1	**2.156**	**0.349**	**1.087**	**4.275**	**2.199**	**0.028**	**4.331**	**1**	**0.037**	**0.033**	**0.160**
Alto_bajo_grado=2	0.626	0.488	0.240	1.630	-0.960	0.337	2.242	2	0.326	0.017	0.143

term	HR	std.error	conf.low	conf.high	statistic	p.value	Model.L.R.	d.f.	P	R2	Dxy
Alto_bajo_grado=Missing	1.451	0.410	0.649	3.244	0.907	0.364	2.242	2	0.326	0.017	0.143
PS/ECOG=2-4	**7.947**	**0.455**	**3.254**	**19.405**	**4.551**	**0.000**	**13.342**	**1**	**0.000**	**0.099**	**0.144**
IPI=0-1	**0.365**	**0.345**	**0.186**	**0.717**	**-2.926**	**0.003**	**9.087**	**1**	**0.003**	**0.070**	**0.231**
Localización_oral=otras	**0.446**	**0.367**	**0.217**	**0.915**	**-2.203**	**0.028**	**4.203**	**1**	**0.040**	**0.032**	**0.146**
Tipo_histo LBDCG/OTROS	1.240	0.322	0.660	2.331	0.669	0.503	0.449	1	0.503	0.003	0.030
CG=1	1.024	0.348	0.518	2.025	0.069	0.945	0.005	1	0.945	0.000	0.005
Inmunoquimiot 1=1	1.767	1.011	0.243	12.828	0.563	0.573	0.390	1	0.533	0.003	0.022
Edad Menor60	0.476	0.383	0.225	1.009	-1.937	0.053	4.217	1	0.040	0.032	0.127
Estadio=1	**2.162**	**0.325**	**1.143**	**4.089**	**2.371**	**0.018**	**5.418**	**1**	**0.020**	**0.042**	**0.187**
Diag_Interval_w	0.998	0.002	0.995	1.002	-0.991	0.322	1.142	1	0.285	0.009	0.070

Para las variables categóricas que han resultado significativas, se lleva a cabo el log-rank test, para evaluar las diferencias en las curvas de supervivencia de Kaplan Meyer (en el gráfico se incluye el estadístico x^2 del log-rank test, y su p-valor asociado) La línea punteada negra indica el tiempo mediano de supervivencia (tiempo correspondiente a una supervivencia del 50%).

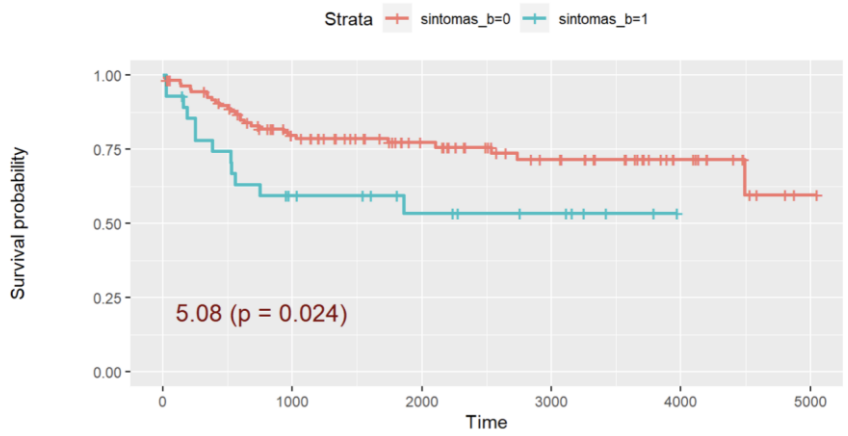


Figura 27: Curvas de Supervivencia Global estimadas para la variable, ausencia ---y presencia de síntomas B---.

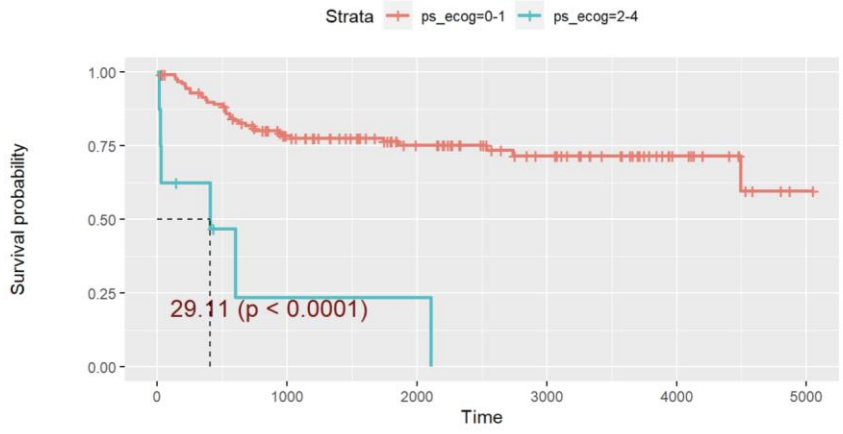


Figura 28: Curvas de Supervivencia Global estimadas para la variable ECOG.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

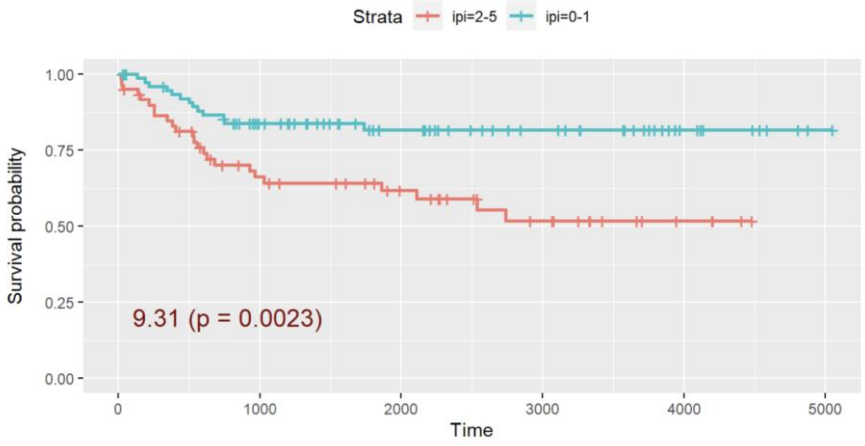


Figura 29: Curvas de Supervivencia Global estimadas para la variable IPI.

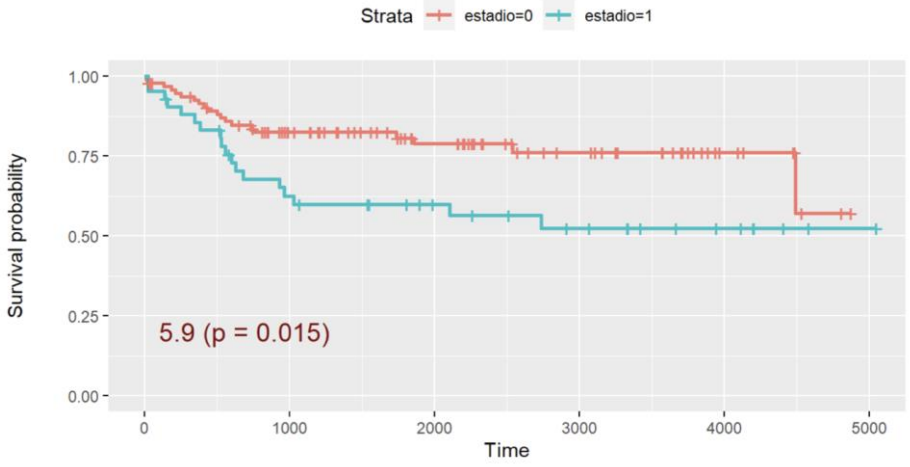


Figura 30: Curvas de Supervivencia Global estimadas para la variable Estadio I-II--- **vs** III-IV---

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

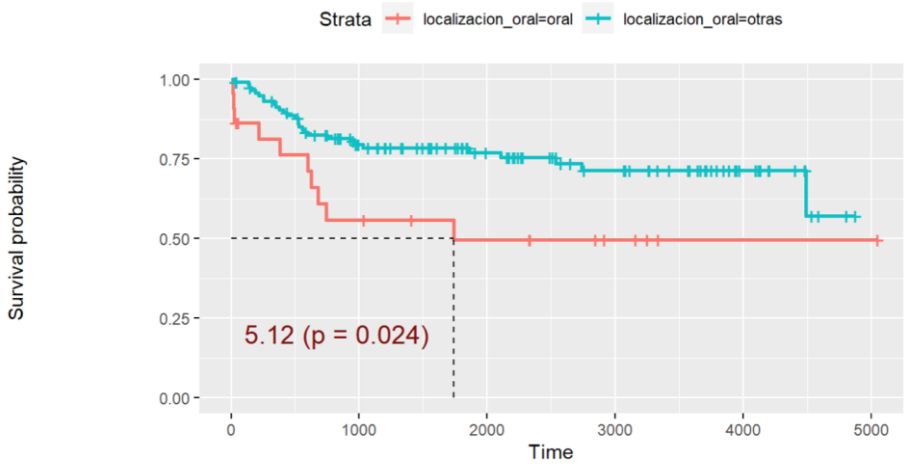


Figura 31: Curvas de supervivencia global estimadas para la variable localización.

4.4.1.3 Modelos de Cox multivariante de la supervivencia global

Tabla 16: Coeficientes estimados para los modelos pronósticos de Cox multivariantes (HR: hazard ratio, conf.low-conf.high: intervalo de confianza al 95%, Model.L.R: estadístico Chi2 del test de razón de verosimilitud, Dxy: D de Sommers).

term	estimate	std.error	conf.low	conf.high	statistic	p.value	Model.L.R.	d.f.	P
LDH	**1.002**	**0.001**	**1.001**	**1.004**	**3.177**	**0.001**	**62.639**	**11**	**0**
Hemoglobina	**0.700**	**0.117**	**0.556**	**0.881**	**-3.044**	**0.002**	**62.639**	**11**	**0**
Sexo=1	**0.456**	**0.391**	**0.212**	**0.982**	**-2.007**	**0.045**	**62.639**	**11**	**0**
Neoplasias_previas=1	**3.597**	**0.477**	**1.411**	**9.167**	**2.682**	**0.007**	**62.639**	**11**	**0**
Localizac. multiple=1	1.858	0.463	0.750	4.601	1.339	0.180	62.639	11	0
Sintomas_B=1	2.161	0.418	0.953	4.898	1.845	0.065	62.639	11	0
PS/ECOG=2-4	**11.483**	**0.552**	**3.893**	**33.868**	**4.423**	**0.000**	**62.639**	**11**	**0**
Localización_oral=otras	0.543	0.497	0.205	1.438	-1.229	0.219	62.639	11	0
CG=1	**2.784**	**0.429**	**1.200**	**6.455**	**2.385**	**0.017**	**62.639**	**11**	**0**
Edad_cat=Menor60	0.486	0.517	0.177	1.337	-1.397	0.162	62.639	11	0

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Como podemos ver en la tabla15:

- Por cada incremento en una unidad de la concentración de LDH se incrementa la razón de riesgo en un factor de 1.002 (incremento del 0.2%).
- Por cada incremento en una unidad de la concentración de hemoglobina se reduce la razón de riesgo en un factor de 0.700 (reducción del 30%%).
- Los pacientes con neoplasia previas tienen incrementado el riesgo del evento en un factor de 3.597, respecto a los pacientes que no las han presentado.
- Los pacientes con valores superiores de PS/ECOG (de 2 a 4) tienen incrementado el riesgo del evento en un factor de 11.48 respecto a los pacientes en los niveles 0 y 1.
- Las mujeres tienen reducido el riesgo del evento en un factor de 0.456 (reducción del 54.4%).
- Los pacientes en la categoría no-CG tienen incrementado el riesgo del evento en un factor de 2.784**.**

4.4.2 Supervivencia libre de enfermedad:

4.4.2.1 Caracterización de los pacientes:

Para la Supervivencia Libre de Enfermedad se presenta el análisis descriptivo de las variables en función de si el paciente ha sufrido el evento (exitus). Se incluye el odds ratio y su intervalo de confianza al 95%, así como su p-valor (*p.ratio*), y el p-valor asociado al test correspondiente (*p.overall*).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.2.2 Análisis univariante de la supervivencia:

La supervivencia estimada en cada uno de los momentos temporales se muestra en la tabla siguiente, donde se incluye el nº de pacientes en riesgo (*n.risk*), en nº de pacientes que experimentan el evento (*n.event*), el error estándar, y el intervalo de confianza al 95%.

Se producen un total de 29 eventos, que se corresponderían con una incidencia acumulada al año (*1-year cumulative incidence*) de 17.6% (1-0.824), que se incrementa al 28.1% a los 3 años**,** y al 31.7% a los 5 años**.**

Tabla 17: Supervivencia Libre de Enfermedad estimada de los 3 meses a los 5 años.

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower.95..CI	upper.95..CI
90	84	7	0.923	0.0278	0.870	0.980
180	83	8	0.912	0.0296	0.856	0.972
365	74	16	0.824	0.0399	0.749	0.906
1096	53	25	0.719	0.0479	0.631	0.819
1826	37	27	0.683	0.0518	0.588	0.792

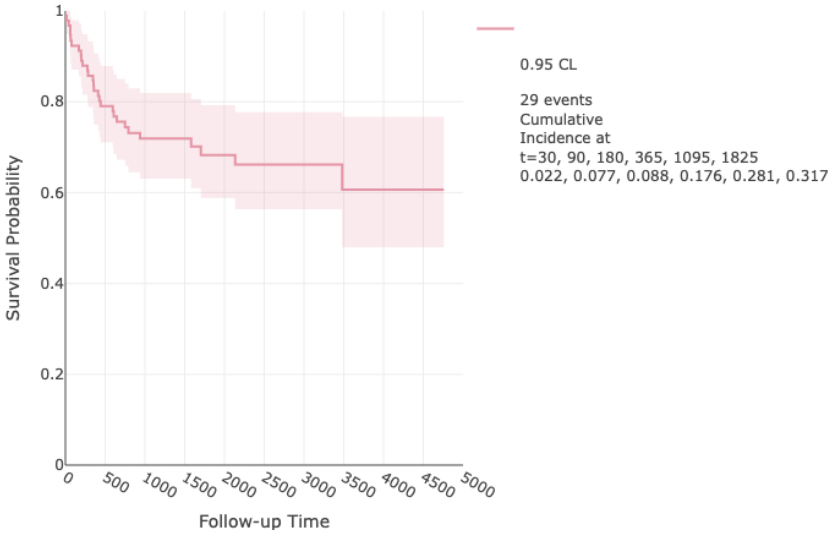


Figura 32: Curva estimada de supervivencia Libre de Enfermedad con intervalo de confianza al 95%

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La Supervivencia Libre de Enfermedad de los pacientes a los 3 y 5 años fue del 71% y 68% respectivamente.

En la tabla 17 se presentan los modelos de Cox de riesgos proporcionales univariantes. Se incluye el hazard ratio estimado, su intervalo de confianza al 95% y el error estándar, el estadístico Z y el p-valor asociado, el test de razón de verosimilitud (compara el modelo en cuestión con un modelo nulo, sin covariables), con los grados de libertad asociados y el p- valor, así como los índices de discriminación R^2 y la D de Sommers.

Los pacientes en la categoría IPI 0-1 tienen reducido el riesgo en un factor de 0.436 (unda reducción del 56.4%).

Las siguientes variables son factores de riesgo de recaída**:**

- ß2 microglobulina: al incrementarse en una unidad su concentración el riesgo se incrementa en un factor de 1.35 (un incremento del 35%).
- Estadio: los pacientes en **e**stadio III-IV tienen incrementado el riesgo en un factor de 2.29.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 18: Coeficientes estimados para los modelos de Cox univariantes (HR: hazard ratio, conf.low-conf.high: intervalo de confianza al 95%, Model.L.R: estadístico Chi2 del test de razón de verosimilitud, Dxy: D de Sommers).

Variable	HR	std.error	conf.low	conf.high	statistic	p.value	Model.L.R.	d.f.	P	R2	Dxy
Diag_Interval	0.996	0.002	0.992	1.001	-1.461	0.144	3.429	1	0.064	0.041	0.174
Tamañolesion_mayor_mm	1.003	0.012	0.979	1.028	0.263	0.792	0.068	1	0.794	0.001	0.055
Ki67 porcentaje	1.005	0.008	0.990	1.020	0.640	0.522	0.419	1	0.517	0.008	0.163
Ki67_30=1	1.195	0.502	0.447	3.199	0.356	0.722	0.873	2	0.646	0.010	0.126
Ki67_30=Missing	1.508	0.450	0.624	3.644	0.912	0.362	0.873	2	0.646	0.010	0.126
ß2microglobulina	**1.348**	**0.145**	**1.015**	**1.789**	**2.064**	**0.039**	**3.609**	**1**	**0.057**	**0.056**	**0.346**
LDH	1.193	0.501	0.990	1.019	0,351	0.512	0.418	2	0.619	.073	0.354
Hemoglobina	0.882	0.116	0.702	1.109	-1.075	0.283	1.138	1	0.286	0.015	0.134
Sexo=1	0.947	0.374	0.455	1.974	-0.144	0.885	0.021	1	0.886	0.000	0.060
Neoplasias_previas=1	1.125	0.492	0.429	2.949	0.239	0.811	0.056	1	0.813	0.001	0.024
Infección_VIH=1	0.665	1.018	0.090	4.892	-0.400	0.689	0.184	1	0.668	0.002	0.011
Infección_hepatitis=1	1.460	0.611	0.441	4.832	0.620	0.535	0.345	1	0.557	0.004	0.015
Localizacion_multiple=1	0.569	0.732	0.136	2.388	-0.770	0.441	0.710	1	0.400	0.008	0.034
Síntomas_b=1	0.778	0.539	0.270	2.240	-0.464	0.642	0.229	1	0.632	0.003	0.033
Alto_bajo_grado=2	0.715	0.466	0.287	1.783	-0.719	0.472	0.553	2	0.759	0.006	0.060
Alto_bajo_grado=Missing	0.956	0.620	0.283	3.223	-0.073	0.942	0.553	2	0.759	0.006	0.060
PS/ECOG=2-4	2.965	1.037	0.389	22.617	1.048	0.294	0.817	1	0.366	0.009	0.023
IPI=0-1	**0.436**	**0.387**	**0.204**	**0.931**	**-2.144**	**0.032**	**4.668**	**1**	**0.031**	**0.054**	**0.150**
Localización_oral=otras	0.788	0.494	0.299	2.075	-0.483	0.629	0.221	1	0.638	0.003	0.040
TipoLBDCG/Otros	1.362	0.383	0.643	2.885	0.807	0.420	0.658	1	0.417	0.008	0.070
Inmunoquimioterapia1	451.235	14.734	0.000	Inf	0.415	0.678	4.004	1	0.045	0.045	0.066
Edad Menor60	0.590	0.420	0.259	1.343	-1.258	0.209	1.696	1	0.193	0.019	0.127
Alc_tab=SI	0.414	0.539	0.144	1.191	-1.636	0.102	3.278	1	0.070	0.037	0.128
Estadio III-IV	**2.295**	**0.374**	**1.103**	**4.775**	**2.222**	**0.026**	**4.673**	**1**	**0.031**	**0.053**	**0.182**

Para las variables categóricas que han resultado significativas, se lleva a cabo el log-rank test, para evaluar las diferencias en las curvas de supervivencia de Kaplan Meyer (en el gráfico se incluye el estadístico x^2 del log-rank test, y su p-valor asociado) La línea punteada negra indica el tiempo mediano de supervivencia (tiempo correspondiente a una supervivencia del 50%).

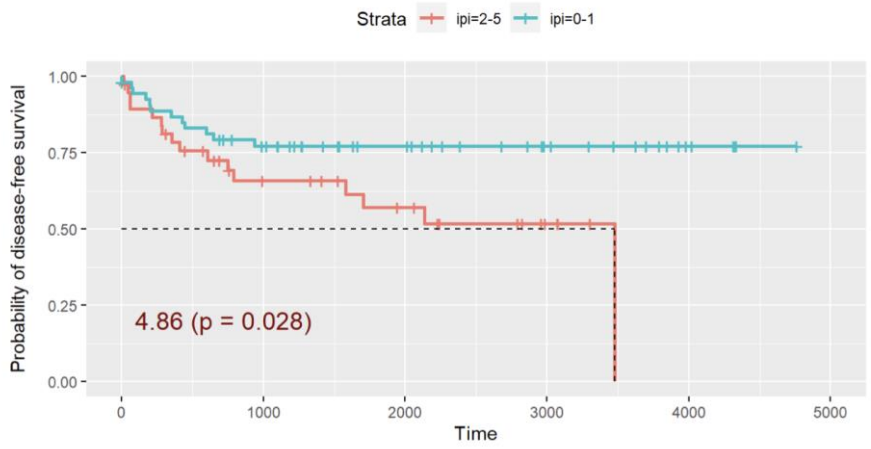


Figura 33: Curvas de supervivencia estimadas de la variable IPI.

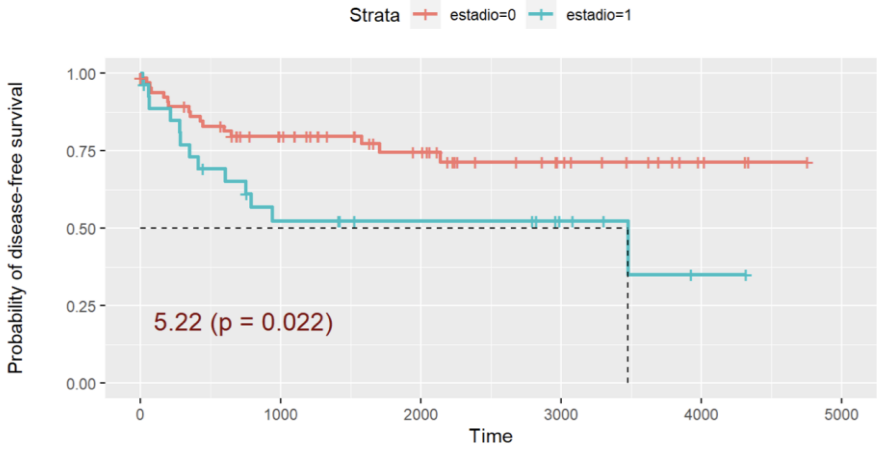


Figura 34: Curvas de supervivencia estimadas de la variable estadio: I-II---vs III-IV--

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.2.3 Modelos de Cox multivariantes de la supervivencia libre de enfermedad

Tabla 19: Coeficientes estimados para los modelos de Cox multivariantes (HR: hazard ratio, conf.low-conf.high: intervalo de confianza al 95%, Model.L.R: estadístico Chi2 del test de razón de verosimilitud, Dxy: D de Sommers).

term	estimate	std.error	conf.low	conf.high	statistic	p.value	Model.L.R.	d.f.	P
IPI=0-1	0.231	0.447	0.096	0.555	-3.276	0.001	20.833	40	
CG=1	3.921	0.504	1.460	10.532	2.711	0.007	20.833	40	

Como podemos ver en la tabla 18:

- Los pacientes con valor de IPI de 0-1 ven reducido el riesgo de recaída/muerte en un factor de 0.23 (reducción del 77%), respecto a los pacientes con valor 2-5.
- Los pacientes con valor de no-CG ven incrementado el riesgo de recaída/muerte en un factor de 3.29, respecto a los pacientes con valor 0.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Discusión

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5 DISCUSIÓN:

Los LNH, son un grupo de neoplasias extenso y complejo que puede presentarse tanto a nivel ganglionar como extraganglionares, producidas por proliferaciones de células linfoides maduras e inmaduras B, T y NK en diferentes fases de maduración. En contraposición con los linfomas de Hodgkin, los LNH presentan una diseminación y evolución muy variable, desde formas rápidamente letales, hasta subtipos con una lenta evolución y buena calidad de vida *(Scherfler et al. 2012, Bagan et al. 2015).* De todas formas, los nuevos tratamientos con poliquimioterapia y anticuerpos monoclonales han mejorado de manera sustancial la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes afectados por este tipo de neoplasia *(Walter et al 2015).*

En los últimos 20 años la incidencia de los LNH ha aumentado notablemente, siendo en la actualidad, el sexto tumor más común en Estados Unidos y el octavo en España. En este momento, este tipo de tumores suponen el 4% de todas las neoplasias, con una tasa bruta de incidencia anual en España de 13,1 casos por cada 100.000 habitantes/año *(Bray et al. 2018).*

Por otro lado, los últimos descubrimientos en el campo de la inmunología, la genética y la biología molecular, han permitido el diagnóstico más preciso de estas patologías y la descripción de nuevas entidades, así como el desarrollo de nuevos sistemas pronósticos que puedan dividir a los pacientes según su riesgo. Estos sistemas, tratan de identificar aquellos pacientes que precisan aproximaciones terapéuticas agresivas, diferenciándolos de aquellos cuyo curso clínico

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

indolente permiten tratamientos más conservadores o terapias de soporte, debido a la larga supervivencia que presentan los pacientes.

En pacientes resistentes al tratamiento inicial o en recaída puede valorarse el tratamiento de rescate seguido de trasplante autólogo o alogénico. Más recientemente se ha comenzado a introducir nuevos tratamientos en este grupo de pacientes con tumores resistentes o en recaída, como son las drogas diana y la inmunoterapia con linfocitos T modificados genéticamente para expresar receptores antigénicos quiméricos (CAR-T cell), anticuerpos biespecíficos activadores de células T, fármacos inmunomoduladores, inhibidores de puntos de control inmunitarios (Inhibidores de Check-point) y anticuerpos monoclonales conjugados, etc *(Wang et al. 2020).*

Las formas extraganglionares suponen el 40% de los LNH, siendo la región orofacial la segunda localización anatómica más frecuente de éstos, tras el tracto gastrointestinal. *(Epstein et al 2001, Ajayi et al. 2007).*

Existen muy pocos estudios en la literatura acerca de los LNH primarios de la región orofacial, aunque con frecuencia, se presentan en la literatura médica casos aislados. Esta escasez es debida a la rareza de estas patologías, lo que finalmente dificulta su conocimiento y evolución *(Kemp et al. 2008).* Dentro de esta área anatómica, las localizaciones más frecuentes comunicadas en las diferentes revisiones que se refieren a esta localización, son el anillo de Waldeyer, cavidad nasal y glándulas salivares *(Vega et al. 2005, Salplahta et al. 2012, Jackson et al. 2015, Walter et al 2015).*

En nuestro estudio hemos revisado de forma retrospectiva 145 pacientes diagnosticados de LNH en la región oral entre los años 2005 y 2016, en los distintos centros hospitalarios públicos de Galicia. La distribución por sexos era prácticamente idéntica, rondando la mitad en cada uno (51% eran hombres, y 49% eran mujeres). La edad media

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

al diagnóstico fue de 67 años, con un crecimiento progresivo de esta patología en cada una de las décadas sucesivas de la vida, presentándose la mitad de los casos a partir de la octava década. Estos datos suponen una diferencia con la presencia de los LNH en general y de los obtenidos por otros autores en estudios de LNH en este tipo de localización que confirman la aparición más temprana y mayor incidencia en varones *(Iguchi et al. 2012, Scherfler et al. 2012, Siegel et al. 2012, Bagán et al. 2015, Jaffe et al. 2017).*

Algunos estudios sugieren que la presencia de neoplasias hematológicas en varios miembros de una misma familia, las enfermedades autoinmunes, la infección por hepatitis C, B o H. Pylori y factores de riesgo modificables como el consumo de alcohol y tabaco podrían estar asociados o predisponer al desarrollo de determinados subtipos específicos de LNH y la supervivencia de estos pacientes *(Nieters et al. 2006, Tramacere et al. 2012, Chihara et al. 2015).*

En nuestro estudio no hallamos una relación directa entre la ingesta de alcohol y el tabaquismo con la aparición de esta patología ni con la supervivencia de los pacientes.

Existen numerosas publicaciones que han demostrado la asociación entre la infección por el virus de la hepatitis B y C y el desarrollo de alguno los principales subtipos de LNH, especialmente en áreas con alta prevalencia de estas infecciones. En estos estudios se ha detectado RNA circulante del VHC o infección crónica por el VHB en 11% y 4% respectivamente de los casos *(Taborelli et al. 2016, Couronné et al. 2018).* Nuestro estudio ha mostrado una incidencia menor, probablemente debido a que en un porcentaje alto de nuestros pacientes no se realizaron técnicas moleculares para la detección viral.

Los linfomas son una complicación importante de la infección por VIH y epidemiológicamente los pacientes VIH positivos tienen

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

una incidencia de 60 a 200 veces mayor de presentar un linfoma no Hodgkin (LNH). Los linfomas más comúnmente asociados con el VIH son el LBDCG, incluyendo el linfoma primario del SNC, y el linfoma de Burkitt. En nuestros pacientes mostraron una serología positiva para VIH un pequeño número de casos, todos eran linfomas LBDCG y tuvieron un comportamiento clínico agresivo, confirmando los datos de publicaciones previas *(Dunleavy et al. 2012).*

Las enfermedades asociadas que hemos observado más frecuentemente fueron una segunda neoplasia y enfermedades autoinmunes en porcentajes similares a los descritos en diversos estudios epidemiológicos en los LNH *(Chattopadhyay et al. 2019, Hu et al. 2019).*

En nuestro grupo de estudio, prácticamente todos los pacientes presentaron buen estado general al diagnóstico, si bien el 20% presentaron sintomatología B, incidencia similar a los LNH nodales. La síntomas y signos más frecuentes relacionados con el tumor fueron: hinchazón en la mitad de los casos, seguido de dolor, disfagia, irritación nasal, presencia de adenopatías regionales, odinofagia, y con menor incidencia alteración de la visión y cefalea. Las localizaciones más frecuentes de la masa principal del tumor fueron: amígdala en la cuarta parte de los pacientes, seguido de parótida y anillo de Waldeyer en su conjunto. El diámetro medio de la lesión tumoral fue unos 4 cm, solo casos aislados debutaron con masa *bulky*. Estos hallazgos en su conjunto coinciden con los comunicados por otros autores en LNH-EP en región orofacial *(Okumu et al. 2012, Scherfler et al. 2012, Bagán et al. 2014).*

En el momento del diagnóstico los pacientes no presentaron alteraciones relevantes en el hemograma salvo anemia normocítica-normocrómica en casi el 40%, sin reticulocitosis, probablemente como resultado de una eritropoyesis ineficaz. El estudio bioquímico tampoco aportó datos sobresalientes excepto hipogammaglobulinemia

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

en pacientes con LNH de bajo grado y elevación de la LDH y/o B2 microglobulina en una cuarta parte de casos, hallazgos que se encuentran de forma habitual en pacientes con procesos linfoproliferativos.

Aunque la definición de LNH extraganglionar primario (LNH-EP) es muy controvertida, actualmente se aceptan como linfomas extraganglionares primarios los que no tienen afectación nodal, o ésta es menor y se asocia a un componente extraganglionar predominante. En la selección de los casos incluídos en nuestro estudio como LNH-EP, hemos utilizado el sentido más estricto de esta definición, descartando todos aquellos que pudiesen suscitar alguna duda con respecto a este criterio. En este sentido, se excluyeron pacientes con infiltración medular importante, o si la afectación extraganglionar pudiera ser debida a una forma ganglionar principal con diseminación extraganglionar secundaria. Basándonos en estos criterios, la mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados en estadios iniciales y solo un tercio estadios avanzados, porcentajes que se aproximan a los publicados en otros estudios *(Bagán et al. 2014*).

A pesar de que el Índice Pronóstico Internacional se aplica esencialmente a los LBDCG y agresivos y hoy en día existen índices pronósticos para diferentes subtipos de linfomas, por la dispersión de casos y ya que predominaban los linfomas agresivos decidimos aplicar el IPI a toda la población a estudio. Cuando se valoró el IPI, la mayoría de nuestros pacientes pertenecían al grupo pronóstico de bajo riesgo (IPI 0-1).

El 92% de los casos fueron linfomas tipo B, siendo la histología más frecuente el LBDCG en más de la mitad de los casos, seguido en orden de frecuencia del Linfoma Folicular, Linfoma de células del Manto, MALT y una escasa representación de otros LNH B como Linfoma de Burkitt y Plasmablástico, datos concordantes con otras publicaciones *(Iguchi et al. 2012, Scherfler et al. 2012, Bagán et al.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2014). En este sentido, los LNH B extraganglionares primarios de la región oral reproducen en orden de frecuencia, la histología de los LNH nodales, pero con una presencia mayor del LBDCG y menor del linfoma folicular. En el caso de este último es lógico, ya que es un linfoma eminentemente ganglionar. El linfoma de células del Manto se diagnosticó en un porcentaje superior de pacientes que la reflejada por otros autores en la región orofacial, pero que podemos considerar dentro del rango de frecuencia comunicado en la literatura para los LNH en general *(Swerdlow et al. 2016, Campo et al. 2017).*

Los LNH T/NK supusieron menos del 10% de los pacientes, cercano a los porcentajes comunicados por varios autores de países occidentales, tanto en los linfomas extraganglionares como ganglionares, y alejado de los porcentajes descritos en pacientes de origen asiático *(Vose et al. 2008).*

Entre los casos de LBDCG está descrito un subtipo que muestra reordenamientos de MYC y BCL2 o MYC y BCL6 (doble hit, DH) o MYC, BCL2 y BCL6 (triple hit) representando entre un 3-14% de los LBDCG NOS y más del 30% de los linfoma B de alto grado con rasgos comunes de linfoma de Burkitt y LBDCG. Este tipo de linfomas de alto grado con DH/TH debuta frecuentemente en estadios avanzados, con un IPI y LDH altos, e infiltración de médula ósea y SNC *(Friedberg, 2017).* Los reordenamientos de MYC, BCL2 y/o BCL6 se detectan por medio de técnicas citogenéticas (cariotipo) y/o FISH, para el diagnóstico de estos linfomas agresivos. Ninguno de los LBDCG de nuestro estudio presentó reordenamiento de los genes MYC y BCL2 o BCL6 (doble hit) o MYC, BCL2 y BCL6 (triple hit).

En base al perfil de expresión genética, los LBDCG NOS (not otherwise specified) pueden ser divididos en dos subgrupos moleculares: el tipo CGB, el tipo ABC y aproximadamente un 10% de los casos no pueden ser incluídos en ninguno de los dos subtipos y permanecen como inclasificables. Existen diversos algoritmos que se

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

apoyan en la detección de la expresión por inmunohistoquímica de 3 a 5 antígenos, aplicables a nivel clínico para subclasificar estos grupos. Se ha encontrado buena correlación entre los diferentes algoritmos cy el gold-standard molecular, en torno a un 85% para el algoritmo de Hans *(Hans 2004),* que hemos aplicado en nuestro estudio. Estos subtipos moleculares de LBDGC tienen importancia, ya que presentan diferente pronóstico clínico y respuesta diferencial a los tratamientos dirigidos. El análisis inmunohistoquímico y la aplicación del algoritmo de Hans (utilizando CD10, BCL6 y MUM1) en nuestros casos diagnosticados de LBDCG NOS, determinó que el 56% era centro germinal y 44% no centro germinal, datos similares a los referidos en la *(Scott et al. 2015).* Aproximadamente, la mitad de los LNH-EP estudiados presentaban un alto grado de proliferación, analizado con el marcador Ki-67.

Los síntomas de presentación de los procesos onco-hematológicos suelen ser vagos e inespecíficos, con un amplio espectro de síntomas y por lo tanto gran dificultad diagnóstica *(Lyratzopoulos et al. 2015*). Los LNH se consideran de dificultad diagnóstica intermedia, y los pacientes suelen someterse a frecuentes consultas médicas antes del diagnóstico, lo que alarga el intervalo de tiempo al diagnóstico (ID) *(Lyratzopoulos et al. 2015*). En los escasos estudios disponibles, centrados en los LNH-EP en diversas localizaciones, encontraron un ID con una mediana en un rango de 51 a 132 días *(Allgar et al. 2005, Abel et al.2008).* Por otra parte, el único estudio de LNH de cabeza y cuello, que incluyó los linfomas extraganglionares, mostró un ID con mediana de 90 días, que es mucho más alta que la encontrada para los LNH-EP en nuestra serie que fue de 65 días.

Según nuestros datos, el tipo histológico del linfoma juega un papel clave en el retraso del diagnóstico, siendo los tumores agresivos más propensos a ser diagnosticados antes que los tumores de bajo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

grado, que pueden tener un curso indolente y podrían confundirse fácilmente con lesiones de tipo benigno. Observamos un ID más corto asociado con tumores con mayor actividad proliferativa (Ki67 > 80 %), lo que es consistente con informes similares de LNH extranodales de otras localizaciones anatómicas y de LNH-EP que afectan a la cabeza y el cuello (*Summerfield et al. 2000).* De hecho, los subtipos histológicos con mayor agresividad clínica incluídos en nuestra serie, como el LBDCG, presentaron un ID más corto que los linfomas foliculares y los linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), que suelen seguir un curso indolente (*Castro et al. 2022).* Esta misma distribución de subtipos histopatológicos se ha observado para LNH en otras localizaciones *(Howell et al. 2003).*

Los síntomas de presentación en nuestra serie determinaron también el intervalo al diagnóstico. Los siguientes síntomas facilitaron un diagnóstico más temprano: disfagia y dolor en los LNH del anillo de Waldeyer, los tumores observables en la cavidad oral y la presencia de síntomas B, mientras que los síntomas inespecíficos generados por los linfomas sinonasales determinaron los mayores intervalos hasta el diagnóstico (*Castro et al. 2022).* Estos hallazgos concuerdan con lo que sucede en diferentes tipos de LNH-EP *(Allgar et al. 2005, Abel et al.2008, Nikonova et al. 2015).*

Diversas neoplasias, como el cáncer de mama, pulmón, colorrectal, ovario y oral, han mostrado una asociación paradójica entre intervalos diagnósticos más cortos y presentar un estadio avanzado al diagnóstico *(Seoane et al. 2012).* Esta asociación, contraria a la intuición, parece estar justificada por los factores de confusión de la indicación (paradoja del tiempo de espera) donde los profesionales priorizan para el diagnóstico a los pacientes gravemente enfermos y donde los tumores más proliferativos son los que han mostrado un menor intervalo hasta el diagnóstico.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los hallazgos hematimétricos no resultaron relevantes y no parecen contribuir a la sospecha diagnóstica y a acortar el ID. Esto probablemente es debido a la naturaleza extraganglionar del LNH en nuestra serie, que excluyó a los pacientes con afectación ganglionar importante y/o infiltración medular significativa. La hipogammaglobulinemia demostró ser más común en el LNH indolentes, y la elevación de marcadores de proliferación como LDH y Beta2-microglobulina en el análisis bioquímico apareció en una cuarta parte de los casos (*Castro et al. 2022).* Así, en los tumores extraganglionares de cabeza y cuello, la elevación de la LDH sugiere la presencia de patología de origen linfoide y un alto grado de agresividad *(Freedman et al. 2020).*

De nuestro estudio se puede deducir que los LNH-PE orales presentan al diagnóstico pocos síntomas específicos y son dependientes del subtipo histológico y la localización del tumor, lo que determina una baja sospecha diagnóstica y amplios intervalos temporales hasta el diagnóstico definitivo ("retrasos diagnósticos"). Estas circunstancias y la presentación clínica heterogénea de los LNH suponen un reto diagnóstico. En el caso de los LNH-EP, se ha sugerido el uso de algoritmos de diagnóstico, que incluyan el examen endoscópico cuidadoso de las cavidades superiores, biopsia de los tumores extraganglionares, análisis de sangre completos que incluyan LDH, serología de VIH, recuento de linfocitos CD4+, etc., y exámenes radiológicos complementarios (TAC, resonancia magnética, ortopantomografía, etc.) *(Bagán et al. 2015, Oishi et al. 2017).*

En cuanto al tratamiento de elección en los casos con linfomas B, fue la poliquimioterapia CVP en los linfomas indolentes y CHOP en los LBDCG durante muchos años. La introducción en el tratamiento de estos linfomas del anticuerpo monoclonal anti CD20 (rituximab) en combinación con la poliquimioterapia han mejorado las respuestas y la duración de la misma. En pacientes con LBDCG el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tratamiento con R-CHOP ha conseguido una supervivencia a largo plazo de un 60-70% de los casos, convirtiéndose actualmente el tratamiento estándar del LBDCG *(Feugier et al. 2005, Pfreundschuh 2006).* La radioterapia puede ser el tratamiento principal para algunos tipos de linfomas indolentes en estadios I-II, aunque en los indolentes en estadios avanzados o LNH de histología agresiva, se utiliza más frecuentemente asociada a inmunoquimioterapia. El trasplante de precursores hematopoyéticos se utiliza en pocos casos como parte del tratamiento inicial, sin embargo, es frecuente su uso tras la recaída del tratamiento de primera línea.

Afortunadamente, hay un número cada vez mayor de opciones de tratamiento disponibles para personas con linfoma recidivante. Entre las más novedosas podemos citar la inmunoterapia con linfocitos CAR-T *(Abramsom et al. 2020, Westin et al 2021)*, los inhibidores de puntos de control como nivolumab y pembrolizumab y la terapia con anticuerpos monoclonales solos o ligados a toxinas *(Pishko et al. 2017)*. Recientemente, se ha incorporado al tratamiento de pacientes en recaída la terapia dirigida, con fármacos como los inhibidores del proteasoma (bortezomib), la lenalidomida, Ibrutinib, acalabrutinib, e idelalisib *(Dunleavy et al. 2009, Nowakowski et al. 2015, Offner et al. 2015, Wang et al. 2020).*

En el caso de nuestros pacientes, el tratamiento se basó esencialmente en inmuno-poliquimioterapia ya mencionada anteriormente y se combinó con radioterapia en la quinta parte de casos. Escasos pacientes recibieron radioterapia sola o fueron tratados con otras combinaciones como cirugía/radioterapia asociada a anticuerpos monoclonales tipo rituximab.

Esta pauta terapéutica fue similar tanto en los diagnosticados en estadios iniciales como avanzados. El tratamiento de mantenimiento con Rituximab (una dosis de 375 mg/m2 cada 2 meses, durante dos años) se realizó en un 11% de los casos, que correspondían

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

esencialmente a los Linfomas Foliculares, estrategia que ha demostrado prolongar de forma significativa la SLP y la SLE *(Salles et al. 2011).*

En 8% de los pacientes recibieron un trasplante como terapia de consolidación tras la recaída y tratamiento de rescate. A pesar de no existir estudios aleatorizados en el momento de introducción del rituximab, el trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos se mantiene como el tratamiento de elección para estos pacientes, debido a que menos del 10% de los que han sido tratados con regímenes de rescate sin trasplante, alcanzan remisiones prolongadas *(Oliansky et al. 2011).* En nuestro estudio, la respuesta global al tratamiento fue excelente, con una respuesta en el 78% de los pacientes (remisión completa 66% y parcial en el 12%), similar a la obtenida en los LNH en general *(Sehn et al. 2007).*

Encontramos en la literatura diversos factores con valor pronóstico para los LNH: edad, sexo, estado general y nutricional, la presencia de otras enfermedades al diagnóstico, (infecciones por VHB, VHC y VIH), así como sintomatología B, masa bulky, afectación medular, elevación de LDH y β2-microglobulina, etc. Sin embargo, a nivel individual, ninguno de ellos tiene un valor pronóstico de peso que determine las decisiones clínicas. El índice pronóstico más utilizado es el clásico Índice Pronóstico Internacional (IPI) que abarca 5 variables estadísticamente significativas (edad, ECOG, estadio clínico, número de localizaciones extraganglionares y LDH) *(International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993)*. Sin embargo, este índice fue desarrollado antes de la introducción del rituximab. A partir de la aparición del mismo, se han propuesto nuevos índices pronósticos utilizando diferentes factores *(Sehn et al. 2007, Zhou et al. 2014, Montalbán et al. 2017*). En nuestra investigación decidimos usar el IPI porque su utilidad se extiende a

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

diferentes tipos de LNH y en el período de tiempo estudiado era el score pronóstico de uso habitual.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en el conjunto de nuestros pacientes a los 5 años fue del 73% y 68% respectivamente y no hemos encontrado una diferencia significativa en la supervivencia entre los pacientes con linfomas de bajo y alto grado. Estos datos de supervivencia en los LNH-EP son similares a las supervivencias encontradas en pacientes con LNH nodales de alto grado y bajo grado (SG en LBDCG 65% a los 5 años y en L. Folicular 70%) *(Solal-Céligny et al. 2004, Sehn et al. 2015).*

En el análisis univariante de la supervivencia, el score alto del IPI en su conjunto, la LDH y ß2 microglobulina, la sintomatología B y el estadio avanzado de la enfermedad y el ECOG son factores que incidieron de forma negativa en la supervivencia de los pacientes. En el análisis multivariante se confirma la importancia del estado general de los pacientes, la LDH y el ser varón como factores pronósticos relevantes en la disminución de la supervivencia de nuestros pacientes. Los resultados de nuestro estudio coinciden plenamente con publicaciones de referencia que consideran estos factores como de mal pronóstico en los LNH en general *(Solal-Céligny et al. 2004, Sehn et al. 2007, Sehn et al. 2015).*

El nivel más alto de hemoglobina se mostró como un factor protector de la mortalidad, tanto en el análisis univariante como multivariante, probablemente debido a que induce un mejor estado general del paciente y presupone la ausencia de una causa que deriva en anemia como son la infiltración medular, fenómenos autoinmunes o esplenomegalia importante.

La disminución del riesgo en los pacientes con extensión tumoral locoregional, frente a los exclusivamente orales, puede ser debido a que actuaría como sistema de “alarma inicial” induciendo un

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

intervalo diagnóstico más corto y un tratamiento más intensivo de estos casos, que lógicamente se traslada finalmente, a una mejor respuesta tumoral y de la supervivencia.

Los pacientes con neoplasias previas han tenido una peor supervivencia global. Este hallazgo probablemente sea debido a que las enfermedades hematológicas secundarias a la exposición previa a tratamientos con quimioterapia, pueden empeorar el estado general de los pacientes y dar lugar a neoplasias con alteraciones genéticas y moleculares que inducen una mala respuesta al tratamiento y peor evolución.

El modelo multivariante reveló un peor pronóstico en los pacientes con LBDCG no centro germinal. La distinción del origen celular entre LBDCG del centro germinal (CGB) y los post-centro germinal (subtipo ABC) es un factor predictivo relevante en este tipo de linfomas, ya que refleja una biología diferente basada en la expresión genética, anomalías cromosómicas y mutaciones recurrentes más frecuentes en los *ABC (Rosenwald et al. 2002).* Estas alteraciones van asociadas a una supervivencia menor de los pacientes a los que se les trató con R-CHOP y han llevado a la aparición de ensayos clínicos con la adición al R-CHOP de nuevas drogas como ibrutinib, bortezomib y lenalidomida a fin de mejorar la supervivencia *(Dunleavy et al. 2009, Nowakowski et al. 2015, Offner et al. 2015).*

Cuando analizamos la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que habían obtenido remisión completa con el tratamiento de primera línea, en el análisis univariante nos encontramos de nuevo como factores pronósticos adversos el score IPI, los niveles altos (mayor o igual a 2) de la ß2 microglobulina y el estadio avanzado de la enfermedad (III-IV), factores que concuerdan con los encontrados en el análisis de la supervivencia global. El análisis multivariante confirmó el importante valor predictivo del IPI y el origen celular no centro germinal de los LBDCG NOS.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tras el estudio de este importante grupo de pacientes, podemos concluir que los LNH-EP orales representan un importante reto para el diagnóstico debido a la diversidad de morfologías, anomalías moleculares y los variados cuadros clínicos que presentan. Hasta hace poco tiempo la literatura al respecto ha sido escasa y frecuentemente contradictoria, utilizando clasificaciones histopatológicas que no tenían en cuenta las nuevas entidades de LNH-EP. Nuestro estudio confirma algunos de los hallazgos comunicados por otros autores en los LNH-EP de la cavidad oral, aportando nuevos hallazgos clínico-biológicos. Sin embargo, se necesitan investigaciones posteriores para conocer en profundidad el espectro molecular de estos LNH y perfilar mejor los factores pronósticos que determinan la supervivencia de estos pacientes.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Conclusiones

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6 CONCLUSIONES:

1. Entre las características generales de nuestros pacientes con LNH-EP oral, destacar la distribución por sexos de 1:1, con una edad media de presentación de 67 años y crecimiento progresivo de su incidencia con la edad.
2. No hemos encontrado una clara asociación del LNH-EP con enfermedades virales, enfermedades autoinmunes o hábitos de consumo que predispongan o se asocien a la aparición de LNH.
3. Los pacientes presentaban al diagnóstico un buen estado general y los síntomas/signos fueron esencialmente locales: tumoración, dolor y disfagia. Las localizaciones más frecuentes de la masa principal fueron: amígdala, parótida y anillo de Waldeyer en su conjunto. La mayoría se presentaron como estadios I-II de la clasificación de Ann Arbor e IPI bajo.
4. Entre las alteraciones biológicas destacaron la anemia normocítica-normocrómica y una elevación de LDH y/o ß2 microglobulina.
5. El tiempo al diagnóstico desde el primer síntoma fue de 65 días, período más corto que el referido en la literatura en este tipo de localización. Los LNH agresivos, con alto índice proliferativo, los que presentaban síntomas como disfagia, dolor, síntomas B y afectación del anillo de Waldeyer tuvieron un ID más corto. (*Castro et al. 2022)*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6. La mayoría de los LNH-EP presentaron fenotipo B. El LBDCG fue el más frecuente, y los subgrupos moleculares Centro Germinal y no Centro Germinal estaban representados a partes iguales.
7. La mayoría de nuestros pacientes, recibieron tratamiento inicial con inmuno-poliquimioterapia. La respuesta global al tratamiento fue excelente, con un 78% de respuestas globales y un 62% de respuestas completas.
8. La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad fueron del 73% y 68% respectivamente a los 5 años. Como factores que incidieron de forma negativa sobre nuestros pacientes destacan: un peor estado general del paciente al diagnóstico, la presencia de sintomatología B, el estadio avanzado de la enfermedad, la elevación de LDH y/o ß2 microglobulina, la anemia y el score IPI (3-5) en su conjunto.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bibliografía

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7 BIBLIOGRAFÍA

Abbondanzo SL, Wenig BM. Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic and immunophenotypic study of 120 cases. Cancer. 1995 Mar 15;75(6):1281-91. doi: 10.1002/10970142(19950315)75:6<1281:aidcncr2820750610>3.0.co;2-i. PMID: 7882278.

Abel GA, Friese CR, Magazu LS, Richardson LC, Fernandez ME, De Zengotita JJ, Earle CC. Delays in referral and diagnosis for chronic hematologic malignancies: a literature review. Leuk Lymphoma 2008; 49(7):1352-9. doi: 10.1080/10428190802124281.

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purev E, Maloney DG, Andreadis C, Sehgal A, Solomon SR, Ghosh N, Albertson TM, Garcia J, Kostic A, Mallaney M, Ogasawara K, Newhall K, Kim Y, Li D, Siddiqi T. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32888407.

A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. **1997**, 89, 3909–3918. https://doi.org/10.1182/blood.V89.11.3909 .

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Ajayi OF, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Ogunlewe MO, Effiom OA, Omitola OG, Arotiba GT. Primary malignant neoplasms of orofacial origin: a retrospective review of 256 cases in a Nigerian tertiary hospital. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007 May;36(5):403-8. doi: 10.1016/j.ijom.2007.01.007. Epub 2007 Mar 27. PMID: 17391919.

Allgar VL, Neal RD. Delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the National Survey of NHS Patients: Cancer. Br J Cancer. 2005 Jun 6;92(11):1959-70. doi: 10.1038/sj.bjc.6602587. PMID: 15870714; PMCID: PMC2361797.

Andersen RS, Vedsted P, Olesen F, Bro F, Søndergaard J. Patient delay in cancer studies: a discussion of methods and measures. BMC Health Serv Res. 2009 Oct 19;9:189. doi: 10.1186/1472-6963-9-189. PMID: 19840368; PMCID: PMC2770466.

Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2780-95. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780. PMID: 9704731.

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153383.

Arranz R, Canales MA. Linfomas no Hodgkin. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 4ª Edición. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 383-415.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

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 Jan-Feb;36(1):57-62. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.10.008. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25456517.

Boulaadas M, Benazzou S, Sefiani S, Nazih N, Essakalli L, Kzadri M. Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the oral cavity. J Craniofac Surg. 2008 Jul;19(4):1183-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181764b56. PMID: 18650758.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020

Jul;70(4):313. PMID: 30207593.

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood. 2015 Jan 1;125(1):48-55. doi: 10.1182/blood-2014-05-521898. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25499451.

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011; May 12;117(19):5019-32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Classification. Cancer Res. 1971 Nov;31(11):1860-1. PMID: 5121694.

Castro AB, Seoane J, Rodríguez MFF, Sampedro FG, Romero JS, Martin-Biedma B, Castelo-Baz P. Diagnostic Interval in Extranodal Non-Hodgkin Head and Neck Lymphomas. J Clin Med. 2022 Feb 6;11(3):853. doi: 10.3390/jcm11030853. PMID: 35160304; PMCID: PMC8836384.

Chattopadhyay S, Zheng G, Sud A, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Houlston R, Hemminki A, Hemminki K. Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma: Family history and survival. Int J Cancer 2019; Mayo; 4. https://doi.org/10.1002/ijc.32391.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753; PMCID: PMC4979083.

Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, Hoos A, Barrington SF, Armand P. Refinement of the Lugano

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood. 2016 Nov 24;128(21):2489-2496. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27574190.

Chi HS, Lee KW, Chiang FY, Tai CF, Wang LF, Yang SF, Lin SF, Kuo WR. Head and neck extranodal lymphoma in a single institute: a 17-year retrospective analysis. Kaohsiung J Med Sci. 2012 Aug;28(8):435-41. doi: 10.1016/j.kjms.2012.02.014. Epub 2012 Apr 22. PMID: 22892165.

Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. Expert Review of Anticancer Therapy 2015; 15:5: 531-544, DOI: 10.1586/14737140.2015.1023712.

Couronné L, Bachy E, Roulland S, Nadel B, Davi F, Armand M, Canioni D, Michot JM, Visco C, Arcaini L, Besson C, Hermine O. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. Ann Oncol. 2018 Jan 1;29(1):92-100. doi: 10.1093/annonc/mdx635. PMID: 29045541.

d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, Pedersen NT, Thorling K, Hastrup J, Pedersen M, Jensen MK, Johansen P, Andersen E, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. Eur J Cancer. 1991;27(10):1201-8. doi: 10.1016/0277-5379(91)90081-n. PMID: 1835586.

Daniels T. Benign lymphoepithelial lesion and Sjogren's syndrome. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, editors. Surgical pathology

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

of the salivary glands. Major problems in pathology series, vol. 25. Philadelphia7 WB Saunders; 1991. p. 1 - 83.

Dapkevičiūtė A, Šapoka V, Martynova E, Pečeliūnas V. Time from Symptom Onset to Diagnosis and Treatment among Haematological Malignancies: Influencing Factors and Associated Negative Outcomes. Medicina (Kaunas). 2019 Jun 3;55(6):238. doi: 10.3390/medicina55060238. PMID: 31163661; PMCID: PMC6631661.

Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. Br J Surg. 1961 Jul;49:80-9. doi: 10.1002/bjs.18004921319. PMID: 13884035.

Department of Health. Improving outcomes: a strategy for cancer. Second Annual Report 2012. London; Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/attachment_data/file/213232/IOSC-Second-Annual-Report-Final.pdf.

Din NU, Ukoumunne OC, Rubin G, Hamilton W, Carter B, Stapley S, Neal RD. Age and Gender Variations in Cancer Diagnostic Intervals in 15 Cancers: Analysis of Data from the UK Clinical Practice Research Datalink. PLoS One. 2015 May 15;10(5):e0127717. doi: 10.1371/journal.pone.0127717. PMID: 25978414; PMCID: PMC4433335.

Dunleavy KM, Kass E, Wilson W, et al. (2013) Lymphomas of the head and neck. http://emedicine.medscape.com/article/ 854110-overview

Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, Dave SS, Wright G, Grant N, Shovlin M, Jaffe ES, Janik JE, Staudt LM, Wilson WH.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2009 Jun 11;113(24):6069-76. doi: 10.1182/blood-2009-01-199679. Epub 2009 Apr 20. PMID: 19380866; PMCID: PMC2699229.

Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. Blood. 2012 Apr 5;119(14):3245-55. doi: 10.1182/blood-2011-08-373738. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22337719; PMCID: PMC3321851.

Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001 Nov;92(5):519-25. doi: 10.1067/moe.2001.116062. PMID: 11709688.

Etemad-Moghadam S, Tirgary F, Keshavarz S, Alaeddini M. Head and neck non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year demographic study of 381 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010 Sep;39(9):869-72. doi: 10.1016/j.ijom.2010.03.029. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20538427.

Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, AlJurf M, Martin JM, Ajarim

DS, Bazarbashi SN, Stuart RK, Zucca E. Localized non-Hodgkin's lymphoma of

Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. Head Neck. 2001 Jul;23(7):54758.doi:10.1002/hed.1077.PMID:11400243.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. Oncologist. 2006 Apr;11(4):375-83. doi: 10.1634/theoncologist.11-4-375. PMID: 16614233.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005 Jun 20;23(18):4117-26. doi: 10.1200/JCO.2005.09.131. Epub 2005 May 2. PMID: 15867204.

Frata P, Buglione M, Grisanti S, Bonetti B, Vitali E, De Stefani A, Magri E, Peveri A, Marini G, Rossi G, Magrini SM. Localized extranodal lymphoma of the head and neck: retrospective analysis of a series of 107 patients from a single institution. Tumori. 2005 Nov-Dec;91(6):456-62. PMID: 16457141.

Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. UpToDate. March 2020.

Friedberg JW. How I treat double-hit lymphoma. Blood. 2017 Aug 3;130(5):590-596. doi: 10.1182/blood-2017-04-737320. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28600333.

Fujita A, Tomita N, Fujita H, Motohashi K, Hyo R, Yamazaki E, Hattori M, Fujisawa S, Kanamori H, Ogawa K, Motomura S, Kodama F, Ishigatsubo Y. Features of primary extranodal lymphoma in Kanagawa, a human T-cell leukemia virus type 1 nonendemic area in Japan. Med Oncol. 2009;26(1):49-54. doi: 10.1007/s12032-008-9080-0. Epub 2008 Jun 21. PMID: 18568429.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, Yacoub A, Lill M, Martin P, Vitolo U, Spencer A, Radford J, Jurczak W, Morton J, Caballero D, Deshpande S, Gartenberg GJ, Wang SS, Damle RN, Schaffer M, Balasubramanian S, Vermeulen J, Cheson BD, Salles G. Ibrutinib as Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results From the Open-Label, Multicenter, Phase II DAWN Study. J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2405-2412. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8853. Epub 2018 May 31. PMID: 29851546.

Guevara-Canales JO, Morales-Vadillo R, Sacsaquispe-Contreras SJ, Barrionuevo-Cornejo C, Montes-Gil J, Cava-Vergiú CE, Soares FA, Chaves-Netto HD, Chaves MD. Malignant lymphoma of the oral cavity and the maxillofacial region: overall survival prognostic factors. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Jul 1;18(4):e619-26. doi: 10.4317/medoral.18903. PMID: 23722134; PMCID: PMC3731090.

Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D, Tubbs R, Lavertu P. Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123(12):1318-23. doi: 10.1001/archotol.1997.01900120068011.

Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004 Jan 1;103(1):275-82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545. Epub 2003 Sep 22. PMID: 14504078.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Hart S, Horsman JM, Radstone CR, Hancock H, Goepel JR, Hancock BW. Localised extranodal lymphoma of the head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience (1971-2000). Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004 May;16(3):186-92. doi: 10.1016/j.clon.2003.10.010. PMID: 15191005.

Herrmann R, Panahon AM, Barcos MP, Walsh D, Stutzman L. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer. 1980 Jul 1;46(1):215-22. doi: 10.1002/1097-0142(19800701)46:1<215::aid-cncr2820460136>3.0.co;2-6. PMID: 7388763.

Howell RE, Wright BA, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 Feb;95(2):205-12. doi: 10.1067/moe.2003.49. PMID: 12582362.

Hu S, Zhou D, Wu Y, Zhao Y, Wang S, Han B, Duan M, Li J, Zhu T, Zhuang J, Cao X, Cai H, Feng J, Zhang Y, Zhang F, Zeng X, Zhao Y, Wang Q, Zhang W. Autoimmune disease-associated non-Hodgkin's lymphoma-a large retrospective study from China. Ann Hematol. 2019 Feb;98(2):445-455. doi: 10.1007/s00277-018-3515-2. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30370485.

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 Nov;132(11):1224-31. doi: 10.3109/00016489.2012.694474. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23025415.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):987-94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402. PMID: 8141877.

Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, Pangalis GA, Stathis A, Porro E, Conconi A, Cortelazzo S, Gaidano G, Lopez Guillermo A, Johnson PW, Martelli M, Martinelli G, Thieblemont C, McPhail ED, Copie-Bergman C, Pileri SA, Jack A, Campo E, Mazzucchelli L, Ristow K, Habermann TM, Cavalli F, Nowakowski GS, Zucca E. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands: A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). Oncologist. 2015 Oct;20(10):1149-53. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0180. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26268740; PMCID: PMC4591947.

Jaffe ES, Barr PM, Smith SM. Understanding the New WHO Classification of Lymphoid Malignancies: Why It's Important and How It Will Affect Practice. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017;37:535-546. doi: 10.1200/EDBK_175437. PMID: 28561690; PMCID: PMC6324533.

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 Jan;20(1):103-11. doi: 10.1097/00000478-199601000-00012. PMID: 8540601.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J (2001) World Health Organization classification of tumours pathology and genetics,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC,2001.

Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. Blood. 2016 Apr 28;127(17):2055-63. doi: 10.1182/blood-2015-11-624288. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26989204.

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 Feb;105(2):194-201. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.02.019. Epub 2007 Jun 29. PMID: 17604660.

Kim J, Kim EY, Lee SK, Kim DI, Kim CH, Kim SH, Choi EC. Extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: computed tomography findings of head and neck involvement. Acta Radiol. 2010 Mar;51(2):164-9. doi: 10.3109/02841850903476572. PMID: 20092373.

King AD, Lei KI, Richards PS, Ahuja AT. Non-Hodgkin's lymphoma of the nasopharynx: CT and MR imaging. Clin Radiol. 2003 Aug;58(8):621-5. doi: 10.1016/s0009-9260(03)00182-x. PMID: 12887955.

Kirita T, Ohgi K, Shimooka H, Okamoto M, Yamanaka Y, Sugimura M. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible treated with radiotherapy, chemotherapy, and autologous peripheral blood stem cell transplantation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000 Oct;90(4):450-5. doi: 10.1067/moe.2000.108441. PMID: 11027381.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Kolokotronis A, Konstantinou N, Christakis I, Papadimitriou P, Matiakis A, Zaraboukas T, Antoniades D. Localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity and maxillofacial region: a clinical study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005 Mar;99(3):303-10. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.03.028. PMID: 15716836.

Koo MM, Hamilton W, Walter FM, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Symptom Signatures and Diagnostic Timeliness in Cancer Patients: A Review of Current Evidence. Neoplasia. 2018 Feb;20(2):165-174. doi: 10.1016/j.neo.2017.11.005. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29253839; PMCID: PMC5735300.

Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by Indication in Clinical Research. JAMA. 2016 Nov 1;316(17):1818-1819. doi: 10.1001/jama.2016.16435. PMID: 27802529.

Lee SK, Chwee JY, Ma CA, Le Bert N, Huang CW, Gasser S. Synergistic anticancer effects of Pam3CSK4 and Ara-C on B-cell lymphoma cells. Clin Cancer Res. 2014 Jul 1;20(13):3485-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2522. Epub 2014 May 5. PMID: 24799523.

Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. N Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk J, Pagel JM, Muñoz J, Farooq U, van Meerten T, Reagan PM, Sureda A, Flinn IW, Vandenberghe P, Song KW, Dickinson M, Minnema MC, Riedell PA, Leslie LA, Chaganti S, Yang Y, Filosto S, Shah J, Schupp M, To C, Cheng P, Gordon LI, Westin JR; All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):640-654. doi:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

10.1056/NEJMoa2116133. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34891224.

López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L, Muntañola A, Montoto S, Giné E, Colomer D, Beà S, Campo E, Montserrat E. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. J Clin Oncol. 2005 Apr 20;23(12):2797-804. doi: 10.1200/JCO.2005.07.155. Epub 2005 Feb 22. PMID: 15728226.

Lyratzopoulos G. Markers and measures of timeliness of cancer diagnosis after symptom onset: a conceptual framework and its implications. Cancer Epidemiol. 2014 Jun;38(3):211-3. doi: 10.1016/j.canep.2014.03.009. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24742794.

Lyratzopoulos G, Saunders CL, Abel GA, McPhail S, Neal RD, Wardle J, Rubin GP. The relative length of the patient and the primary care interval in patients with 28 common and rarer cancers. Br J Cancer. 2015 Mar 31;112 Suppl 1(Suppl 1):S35-40. doi: 10.1038/bjc.2015.40. PMID: 25734380; PMCID: PMC4385974.

MacDermed D, Thurber L, George TI, Hoppe RT, Le QT. Extranodal nonorbital indolent lymphomas of the head and neck: relationship between tumor control and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Jul 1;59(3):788-95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.007. PMID: 15183482.

Menárguez J, Mollejo M, Carrión R, Oliva H, Bellas C, Forteza J, Martin C, Ruiz-Marcellán C, Morente M, Romagosa V, et al. Waldeyer ring lymphomas. A clinicopathological study of 79

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cases. Histopathology. 1994 Jan;24(1):13-22.doi: 10.1111/j.1365-2559.1994.tb01266.x. PMID: 8144140.

Mishra P, Das S, Kar R, Jacob SE, Basu D. Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma: A 3-year record-based descriptive study from a tertiary care center in Southern India. Indian J Pathol Microbiol. 2015 Jul-Sep;58(3):296-300. doi: 10.4103/0377-4929.162834. PMID: 26275249.

Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, Rovira J, Lopez-Guillermo A, Alonso S, Martín A, Sancho JM, García O, Sánchez JM, Rodríguez M, Novelli S, Salar A, Gutiérrez A, Rodríguez-Salazar MJ, Bastos M, Domínguez JF, Fernández R, Gonzalez de Villambrosia S, Queizan JA, Córdoba R, de Oña R, López-Hernandez A, Freue JM, Garrote H, López L, Martin-Moreno AM, Rodriguez J, Abraira V, García JF; GELTAMO-IPI Project Investigators. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of β_2-microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. Br J Haematol. 2017 Mar;176(6):918-928. doi: 10.1111/bjh.14489. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28106247.

Moraleda JM, Sureda A. Linfoma de Hodgkin En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 4ª Edición. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 363-382.

Nakamura S, Ichimura K, Sato Y, Nakamura S, Nakamine H, Inagaki H, Sadahira Y, Ohshima K, Sakugawa S, Kondo E, Yanai H, Ohara N, Yoshino T. Follicular lymphoma frequently originates in the salivary gland. Pathol Int. 2006 Oct;56(10):576-83. doi: 10.1111/j.1440-1827.2006.02011.x. PMID: 16984613.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nathu RM, Mendenhall NP, Almasri NM, Lynch JW. Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a 30-year experience at the University of Florida. Head Neck. 1999 May;21(3):247-54. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199905)21:3<247::aid-hed10>3.0.co;2-6. PMID: 10208668.

Neal RD. Do diagnostic delays in cancer matter? Br J Cancer. 2009 Dec 3;101 Suppl 2(Suppl 2):S9-S12. doi: 10.1038/sj.bjc.6605384. PMID: 19956171; PMCID: PMC2790696.

Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, Hamilton W, Hendry A, Hendry M, Lewis R, Macleod U, Mitchell ED, Pickett M, Rai T, Shaw K, Stuart N, Tørring ML, Wilkinson C, Williams B, Williams N, Emery J. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associates with poorer outcomes? Systematic review. Br J Cancer 2015; 112 Suppl 1(Suppl 1): S92-107. doi: 10.1038/bjc.2015.48.

Nieters A, Deeg E, Becker N. Tobacco and alcohol consumption and risk of lymphoma: results of a population-based case-control study in Germany. Int J Cancer. 2006 Jan 15;118(2):422-30. doi: 10.1002/ijc.21306. PMID: 16080191.

Nikonova A, Guirguis HR, Buckstein R, Cheung MC. Predictors of delay in diagnosis and treatment in diffuse large B-cell lymphoma and impact on survival. Br J Haematol. 2015 Feb;168(4):492-500. doi: 10.1111/bjh.13150. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25324181.

Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2011 May 10;29(14):1803-11. doi:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

10.1200/JCO.2010.33.3252. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21483013.

Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, Reeder CB, Foran JM, Nelson GD, Thompson CA, Rivera CE, Inwards DJ, Micallef IN, Johnston PB, Porrata LF, Ansell SM, Gascoyne RD, Habermann TM, Witzig TE. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. J Clin Oncol. 2015 Jan 20;33(3):251-7. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5714. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25135992.

Offner F, Samoilova O, Osmanov E, Eom HS, Topp MS, Raposo J, Pavlov V, Ricci D, Chaturvedi S, Zhu E, van de Velde H, Enny C, Rizo A, Ferhanoglu B. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. Blood. 2015 Oct 15;126(16):1893-901. doi: 10.1182/blood-2015-03-632430. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26232170; PMCID: PMC4616024.

Oishi N, Bagán JV, Javier K, Zapater E. Head and Neck Lymphomas in HIV Patients: a Clinical Perspective. Int Arch Otorhinolaryngol. 2017 Oct;21(4):399-407. doi: 10.1055/s-0036-1597825. Epub 2017 Feb 1. PMID: 29018505; PMCID: PMC5629092.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649-55. PMID: 7165009.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Okumu SB, Chindia ML, Gathece LW, Dimba EA, Odhiambo W. Clinical features and types of paediatric orofacial malignant neoplasms at two hospitals in Nairobi, Kenya. J Craniomaxillofac Surg. 2012 Jan;40(1):e8-14. doi: 10.1016/j.jcms.2011.01.020. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21376609.

Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. Br J Cancer. 2009 Dec 3;101 Suppl 2(Suppl 2):S5-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605383. PMID: 19956163; PMCID: PMC2790711.

Oliansky DM1, Czuczman M, Fisher RI, Irwin FD, Lazarus HM, Omel J, Vose J, Wolff SN, Jones RB, McCarthy PL Jr, Hahn T. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant. 2011; Jan;17(1):20-47e30. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.07.008.

Olszewski AJ, Ollila T, Reagan JL. Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas. Br J Haematol. 2018; 81(4):495-504. doi: 10.1111/bjh.15224.

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M; MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006 May;7(5):379-91. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7. PMID: 16648042.

Picard A, Cardinne C, Denoux Y, Wagner I, Chabolle F, Bach CA. Extranodal lymphoma of the head and neck: a 67-case series. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2015 Apr;132(2):71-5. doi: 10.1016/j.anorl.2014.07.005. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25553969.

Pishko A, Nasta SD. The role of novel immunotherapies in non-Hodgkin lymphoma. Transl Cancer Res. 2017 Feb; 6(1):93-103. doi: 10.21037/tcr.2017.01.08. PMID: 28955654; PMCID: PMC5612371.

Quiñones-Avila Mdel P, Gonzalez-Longoria AA, Admirand JH, Medeiros LJ. Hodgkin lymphoma involving Waldeyer ring: a clinicopathologic study of 22 cases. Am J Clin Pathol. 2005 May;123(5):651-6. PMID: 15981804.

Richards MA. The National Awareness and Early Diagnosis Initiative in England: assembling the evidence. Br J Cancer. 2009 Dec 3;101 Suppl 2(Suppl 2):S1-4. doi: 10.1038/sj.bjc.6605382. PMID: 19956152; PMCID: PMC2790704.

Rinaggio J, Aguirre A, Zeid M, Hatton MN. Swelling of the nasolabial area. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000 Jun;89(6):669-73. doi: 10.1067/moe.2000.106341. PMID: 10846118.

Roh JL, Huh J, Moon HN. Lymphomas of the head and neck in the pediatric population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sep;71(9):1471-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.06.004. Epub 2007 Jul 12. PMID: 17624446.

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltnane JM, Hurt EM, Zhao H, Averett L, Yang L, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Klausner RD, Powell J, Duffey PL, Longo DL, Greiner TC, Weisenburger DD, Sanger WG, Dave BJ, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Montserrat E, López-Guillermo A, Grogan TM, Miller TP, LeBlanc M, Ott G, Kvaloy S, Delabie J, Holte H, Krajci P, Stokke T, Staudt LM; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002 Jun 20;346(25):1937-47. doi: 10.1056/NEJMoa012914. PMID: 12075054.

Salles G1, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet.. 2011; Jan 1;377(9759):42-51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.

Salplahta D, Comănescu MV, Anghelina F, Ioniţă E, Mogoantă CA, Anghelina L. Non-Hodgkin lymphomas of Waldeyer's ring. Rom J Morphol Embryol. 2012;53(4):1057-60. PMID: 23303032.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Linfomas No Hodgkin. Hematología. Manual Básico Razonado. Elsevier España. 5ª Edición. 2020

Scherfler S, Freier K, Seeberger R, Bacon C, Hoffmann J, Thiele OC. Cranio-maxillofacial non-Hodgkin's lymphoma: clinical and histological presentation. J Craniomaxillofac Surg. 2012 Oct;40(7):e211-3. doi: 10.1016/j.jcms.2011.10.021. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22093243.

Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, Kridel R, Barry GS, Hother C, Abrisqueta P, Boyle M, Meissner B, Telenius A, Savage KJ, Sehn LH, Slack GW, Steidl C, Staudt LM, Connors JM, Rimsza LM, Gascoyne RD. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2848-56. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2383. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240231; PMCID: PMC4554747.

Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007 Mar 1;109(5):1857-61. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17105812.

Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood. 2015 Jan 1;125(1):22-32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25499448.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Seoane J, Takkouche B, Varela-Centelles P, Tomás I, Seoane-Romero JM. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: a systematic review with meta-analysis. Clin Otolaryngol. 2012 Apr;37(2):99-106. doi: 10.1111/j.1749-4486.2012.02464.x. PMID: 22429704.

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, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jul-Aug;62(4):220-41. doi: 10.3322/caac.21149. Epub 2012 Jun 14. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2012 Sep-Oct;62(5):348. PMID: 22700443.

Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22835603.

Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haïoun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004 Sep 1;104(5):1258-65. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434. Epub 2004 May 4. PMID: 15126323.

Solomides CC, Miller AS, Christman RA, Talwar J, Simpkins H. Lymphomas of the oral cavity: histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr vírus infection. Hum Pathol. 2002 Feb;33(2):1537.doi:10.1053/hupa.2002.30721.PMID:11957138.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Storck K, Brandstetter M, Keller U, Knopf A. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. Head Face Med. 2019; 3;15(1):1. doi: 10.1186/s13005-018-0186-0.

Summerfield GP, carey PJ, Galloway MJ, Tinegate HN. An Audit of Delays in Diagnosis and Treatment of Lymphoma in District Hospitals in the Northern Region of the United Kingdom. Lab Haematol. 2000; 22(3):157-60. doi: 10.1046/j.1365-2257.2000.00303.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26980727; PMCID: PMC4874220.

Taborelli M, Polesel J, Montella M, Libra M, Tedeschi R, Battiston M, Spina M, Di Raimondo F, Pinto A, Crispo A, Grimaldi M, Franceschi S, Dal Maso L, Serraino D. Hepatitis B and C viruses and risk of non-Hodgkin lymphoma: a case-control study in Italy. Infect Agent Cancer.2016; 11: 27. doi: 10.1186/s13027-016-0073-x.

Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, Bagnardi V, Rota M, Bellocco R, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C, Negri E. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. Ann Oncol. 2012 Nov;23(11):2791-2798. doi: 10.1093/annonc/mds013. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22357444.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Triantafillidou K, Dimitrakopoulos J, Iordanidis F, Gkagkalis A. Extranodal non-hodgkin lymphomas of the oral cavity and maxillofacial region: a clinical study of 58 cases and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg. 2012 Dec;70(12):2776-85. doi: 10.1016/j.joms.2012.01.018. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22494508.

van der Waal RIF, 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 the International Prognostic Index. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005; 34(4): 391-5.doi: 10.1016/j.ijom.2004.08.009.

Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. Chin Clin Oncol. 2015; 4(1):10. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.12.01.

Vega F, Lin P, Medeiros LJ. Extranodal lymphomas of the head and neck. Ann Diagn Pathol. 2005 Dec;9(6):340-50. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2005.09.020. PMID: 16308165.

Viswanatha DS, Dogan A. Hepatitis C virus and lymphoma. J Clin Pathol. 2007 Dec;60(12):1378-83. doi: 10.1136/jcp.2007.051870.

Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25):4124-30. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558. Epub 2008 Jul 14. PMID: 18626005.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Walter C, Ziebart T, Sagheb K, Rahimi-Nedjat RK, Manz A, Hess G. Malignant Lymphomas in the Head and Neck Region - a Retrospective, Single-Center Study over 41 Years. *Int J Med Sci* 2015; 12(2):141-145. doi:10.7150/ijms.10483.

Wang L, Li LR, Young KH. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma. J Hematol Oncol. 2020 Dec 14;13(1):175. doi: 10.1186/s13045-020-01011-z. PMID: 33317571; PMCID: PMC7734862.

Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, Campbell C, Andersen RS, Hamilton W, Olesen F, Rose P, Nafees S, van Rijswijk E, Hiom S, Muth C, Beyer M, Neal RD. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. Br J Cancer. 2012 Mar 27;106(7):1262-7. doi: 10.1038/bjc.2012.68. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22415239; PMCID: PMC3314787.

Westin JR, Kersten MJ, Salles G, Abramson JS, Schuster SJ, Locke FL, Andreadis C. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. Am J Hematol. 2021 Oct 1;96(10):1295-1312. doi: 10.1002/ajh.26301. Epub 2021 Aug 13.PMID: 34310745 Review.

Yuen A, Jacobs C .Lymphomas of the head and neck. Semin Oncol. 1999 Jun;26(3):338-45.PMID: 10375090 Review.

Zapater E, Bagán JV, Carbonell F, Basterra J. Malignant lymphoma of the head and neck. Oral Dis. 2010; 16(2):119-28. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01586.x

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW , Gordon LI, LaCasce AS , Crosby-Thompson A , Vanderplas A, Zelenetz AD , Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A , Kaminski MS , Czuczman MS , Millenson M , Niland J , Gascoyne RD , Connors JM , Friedberg JW, Winter JN. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014; 123 (6): 837-842. https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108.

Zinzani PL, Flinn IW, Yuen SLS, Topp MS, Rusconi C, Fleury I, Le Dû K, Arthur C, Pro B, Gritti G, Crump M, Petrich A, Samineni D, Sinha A, Punnoose EA, Szafer-Glusman E, Spielewoy N, Mobasher M, Humphrey K, Kornacker M, Hiddemann W. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. Blood. 2020 Dec 3;136(23):2628-2637. doi: 10.1182/blood.2020005588. PMID: 32785666; PMCID: PMC7735159.

Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F.Richard. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites.Ann Oncol. 1999; 10(9):1023-33. doi: 10.1023/a:1008313229892.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Anexos

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8 ANEXOS

8.1 ANEXO 1: INFORME FAVORABLE AL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es

galicia

DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 27/06/19:

Título: Linfomas No Hodgkin extranodales en región orofacial
Promotor: *Máximo Fraga Rodríguez*
Tipo de estudio: EPA OD
Version: v5
Código del Promotor: MFR-RIT-2018-01
Código de Registro: 2018/596

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Santiago	Máximo Fraga Rodríguez

Documento asinado dixitalmente por:
Paula López Vázquez (03/07/2019 10:56)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=5AOC-A4G4-8OAH-OF4O-TDC6-4156-2144-1857-42

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es

galicia

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El comité cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación.
2. El comité tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del comité es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula Mª López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Belen Pérez Marcos (Vicesecretaria). Farmacéutica de Atención Especializada
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
Mª José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica..

En Santiago de Compostela,

Documento asinado dixitalmente por:
Paula López Vázquez (03/07/2019 10:56)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-A4G4-BOAH-OF4O-TDC6-4156-2144-1857-42

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
Xacobeo 2021

8.2 ANEXO 2. LOS RESULTADOS DE LA TESIS SE PUBLICARON EN LA REVISTA *JOURNAL OF CLÍNICAL MEDICINE*.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Título: Diagnostic Interval in Extranodal Non-Hodgkin Head and Neck Lymphomas

Autores: *Castro, A.B.; Seoane, J.; Rodríguez, M.F.F.; Sampedro, F.G.;Romero, J.S.; Martin-Biedma, B.; Castelo-Baz, P.*

Revista: Journal of Clinical Medicine
Factor de impacto 2020: 4.242
Factor de impacto 2021: 4.964; Categoría: Q2;
Citescore 2021: 4.4; Categoría: Q1
Editorial: MDPI
Editor: Alexandre Bozec
Recibido: 8 December 2021
Aceptado: 3 February 2022
Publicado: 6 February 2022

DOI: 10.3390/jcm11030853.

PMID: 35160304; **PMCID:** PMC8836384.

El artículo *Diagnostic Interval in Extranodal Non-Hodgkin Head and Neck Lymphomas* en la revista *Journal of Clinical Medicine* es de libre acceso *"open access". Tal y como se indica en el artículo (anexo 2, en el certificado de la revista (anexo 3) y en el siguiente enlace facilitado por la revista (https:/creativecommons.org/licenses/by/4.0/).*

Contribución autora tesis: Conceptualización; metodología; investigación; recogida de datos; análisis estadístico; redacción.

Contenido de la publicación que se reproduce en la tesis: La metodología y los resultados publicados en este artículo se ven reflejados en la tesis *Linfomas No Hodgkin en cavidad oral: análisis clínico-biológico* en los apartados*: 3.3.2 Intervalo diagnóstico, 4.2 Tiempo al diagnóstico, 5 Discusión y 6 Conclusiones.*

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Diagnostic Interval in Extranodal Non-Hodgkin Head and Neck Lymphomas

Alba Bello Castro [1,*], Juan Seoane [1], Máximo Francisco Fraga Rodríguez [2], Francisco Gude Sampedro [3], Javier Seoane Romero [1], Benjamín Martin-Biedma [1] and Pablo Castelo-Baz [1]

[1] Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, School of Medicine and Dentistry, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 15705 La Coruña, Spain; juanmanuel.seoane@usc.es (J.S.); javier.seoane.romero@gmail.com (J.S.R.); b.martinbiedma@gmail.com (B.M.-B.); pablocastelobaz@hotmail.com (P.C.-B.)
[2] Pathological Anatomy Unit, Universidade de Santiago de Compostela, 15705 La Coruña, Spain; maximo.fraga@usc.es
[3] Unit of Clinical Epidemiology, Clinical University Hospital of Santiago de Compostela, 15705 La Coruña, Spain; francisco.gude.sampedro@sergas.es
* Correspondence: bellocastro.a@gmail.com

Abstract: The aim of this study is to measure the diagnostic interval (DI) of primary extranodal non-Hodgkin lymphomas (PE-NHL) affecting the head and neck and to discover any associated factors. With this aim, we performed a retrospective observational study in northwestern Spain on patients diagnosed between 1 January 2005 and 1 January 2016. A search was made across the electronic health records of the public health system of this region (SERGAS). DI was used as the dependent variable, and different clinicopathological data of the corresponding patients and tumors were analyzed as exposure variables. PE-NHLs were mostly located in Waldeyer's ring, and they presented a B phenotype and had a median DI of 65 days. Shorter diagnostic intervals were observed in (1) PE-NHL patients who had comorbidities (p = 0.02), (2) PE-NHL that caused symptoms of dysphagia (p = 0.04), (3) tumors with the highest proliferative activity (Ki67 > 80%) (p = 0.04), and (4) tumors diagnosed in the advanced stages of the disease (p = 0.004). Univariate analysis revealed a significant association between dysphagia and a shorter DI. We conclude that raising awareness about these neoplasms and warning about the presenting symptoms can contribute to earlier diagnoses of these tumors and to better outcomes.

Keywords: non-Hodgkin lymphomas; head and neck; diagnostic interval; diagnostic delay; dysphagia

check for updates

Citation: Castro, A.B.; Seoane, J.; Rodríguez, M.F.F.; Sampedro, F.G.; Romero, J.S.; Martin-Biedma, B.; Castelo-Baz, P. Diagnostic Interval in Extranodal Non-Hodgkin Head and Neck Lymphomas. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 853. https://doi.org/10.3390/jcm11030853

Academic Editor: Alexandre Bozec

Received: 8 December 2021
Accepted: 3 February 2022
Published: 6 February 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Lymphomas are solid tumors of the immune system, and among these, non-Hodgkin lymphomas (NHLs) account for 90% of the total. NHLs are a broad and heterogeneous group of neoplasms of the lymph nodes and extranodal lymphatic system produced by clonal lymphocyte proliferations [1,2]. Unlike Hodgkin lymphomas, NHLs have an erratic dissemination pattern and very variable evolutions, ranging from highly proliferative and rapidly lethal forms to indolent subtypes that are compatible with a good quality of life without treatment [1,2]. NHLs have an increasing incidence in many regions (western Europe, India, Brazil, and Japan), reaching 6.7 cases/100,000 inhabitants/year in males and 4.7 cases in females in a global (worldwide) context [2,3].

A long interval until diagnosis and treatment in symptomatic cancers (breast, colorectal, head and neck, testicular, and melanoma) seems to be associated with poor outcomes [4]. In hematological cancers, diagnostic and therapeutic delays are associated with an increase in complications, and in particular, such delays are independent prognostic factors in aggressive forms [5].Despite the fact that early diagnosis of symptomatic cancers is a worldwide priority [6], the literature on time intervals in chronic hematological malignancies is

very scarce [7], and, specifically, the magnitude and the determining factors of the diagnostic interval ("diagnostic delay") in PE-NHL are unknown. Considering this lack of studies, our objectives were to measure the diagnostic interval in PE-NHL of the head and neck and to analyze the clinical and pathological variables associated with this time interval.

2. Materials and Methods

A retrospective observational study was designed to identify PE-NHLs diagnosed in Galicia (northwestern Spain) between 1 January 2005 and 1 January 2016 by searching the IANUS system (electronic records of the public health system SERGAS platform), which includes information from hospitals included in the public network of the autonomous community. This system provides healthcare to its 2,700,000 inhabitants. We also performed an active search in the clinical departments that were involved.

Primary extranodal NHLs are defined as lymphomas that are localized in the extranodal compartment. In the case of lymph node involvement, this is minor and is associated with a clinically dominant extranodal component. The patients in our study strictly met these criteria [8–10]. After staging, those classified as having stages III or IV were only deemed primary extranodal if they had minor lymph nodes and/or bone marrow involvement.

For the analysis, the following independent variables were considered: age, sex, smoking, comorbidity, presenting symptoms (symptoms reported at the presentation by the patient who was later diagnosed of PE-NHL) [11] such as B-symptoms (temperature > 38°, weight loss > 10% in the 6 months preceding admission, and night sweats), the number of involved sites, histological subtypes of NHL [12,13], Ki-67 (as a cell proliferation factor $\geq$80% vs. <80%), stage (Ann Arbor staging system) [14], Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status [15], and International Prognostic Index (IPI) for NHL [4].

The diagnostic interval (the date of the first symptom/sign until the date of histological diagnosis) was considered as a dependent variable in the model of pathways to treatment [16]. The investigation was carried out with the authorization of the Research Ethics Committee of the Xunta de Galicia (CEIm-G) with the code MFR-RIT-2018-01 (2018/596) and was in full accordance with the Declaration of Helsinki.

3. Statistical Analysis

Single-variable descriptive analysis was performed using frequencies for qualitative variables and using the mean (standard deviation), the median (interquartile range), and the 90th percentile for quantitative variables. The non-parametric Mann–Whitney U and Kruskal–Wallis tests were used in order to compare the differences in time to diagnosis according to tumor and patient baseline characteristics.

By using the median as a cutting point, we dichotomized the variable "time to diagnosis" as either a short time to diagnosis (<65 days) or a long time to diagnosis (>65 days). Thereafter, a univariate analysis was performed applying logistic regression using the dichotomized variable as a dependent variable. Moreover, a multivariate logistic regression was made using the diagnosis interval (DI) as a dependent variable.

4. Results

A total of 139 patients diagnosed with symptomatic PE-NHL met the inclusion criteria in the study with a male/female ratio of 1.01 and a mean age of 67.5 $\pm$ 16.8 years. The median diagnostic interval for the sample was 65 days (IQR, 32-119).

A total of 131 patients (94%) were in a good clinical condition (ECOG performance score: 0–1), and 57% of cases were categorized into a low-risk prognostic group (IPI score: 0–1), 36–50% of cases had an intermediate risk (IPI score: 2–3), and only 6% of cases were classified as having high risk (IPI score: 4–5). A total of 36 patients (26%), had associated comorbidity and 8 (6%) were HIV+ patients. Patient characteristics are summarized in Table 1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 1. Comparison of diagnostic intervals according to patient characteristics.

Extranodal NHL		Diagnostic Interval			
Variable	***N* (%)**	**Mean (SD)**	**Median (Interquartile Range)**	**90%**	***p*-Value**
Age					
<60	40 (29%)	135 (29)	83 (33–172)	299	0.198
≥60	95 (68%)	95 (11)	61 (31–104)	226	
Gender					
Male	70 (50.4%)	95 (13)	62 (26–117)	255	0.308
Female	69 (49.6%)	118 (19)	68 (37–138)	244	
Tobacco					
Smoker	109 (78.4%)	104 (13)	62 (32–116)	238	0.843
Non-Smoker	18 (13.9%)	108 (24)	70 (28–151)	300	
Former smoker	12 (8.6%)	128 (43)	98 (32–160)	457	
Comorbidity					
No	103 (74%)	117 (15)	69 (32–135)	302	0.027 *
Yes	36 (26%)	76 (11)	57 (31–117)	181	
Neoplasm					
No	116 (83.5%)	113 (13)	69 (32–129)	283	0.054
Yes	23 (16.5%)	74 (15)	53 (22–103)	211	
B/C hepatitis					
No	128 (92%)	107 (12)	63 (31–117)	263	0.614
Yes	11 (8%)	97 (16)	115 (51–122)	187	
HIV					
No	131 (94%)	108 (12)	63 (32–120)	258	0.164
Yes	8 (6%)	78 (17)	91 (26–120)		
B symptoms					
No	112 (80.5%)	109(13)	69 (32–120)	242	0.648
Yes	27 (19.5%)	98(21)	48 (31–122)	283	
LDH					
Normal	93 (67%)	106 (15)	62 (31–118)	238	0.931
High	30 (22%)	109 (20)	56 (31–164)	275	
ECOG					
0–1	131 (94%)	107 (12)	63 (32–120)	243	0.998
(2–3) and (4–5)	8 (6%)	107 (32)	97 (28–178)		
IPI					
0	79 (57%)	118 (17)	71 (36–133)	297	0.547
1	50 (36%)	91 (15)	48 (31–107)	239	
2	8 (6%)	112 (30)	90 (41–178)		

LDH: lactate dehydrogenase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: International Prognostic Index; *: statistically significant.

PE-NHLs were preferentially located in Waldeyer's ring (47.5%) and in salivary glands (24.5%). The most common presenting symptoms were swelling (52.5%) along with pain

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

J. Clin. Med. 2022, 11, 853

(20%). Extranodal masses were measured to have a diameter of 36 mm (34–101) at the time of diagnosis, although only six patients (4.3%) had a bulky mass (>70 mm in diameter). The vast majority (91.7%) had a B phenotype, and Diffuse B-Large Cell Lymphomas (DLBCL) accounted for 58% of the sample. The characteristics of PE-NHL are summarized in Table 2.

Table 2. Comparison of diagnostic intervals according to tumor characteristics.

Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma	Diagnostic Interval				
Variable	**N (%)**	**Mean (SD)**	**Median (Intercuartil Range)**	**90th Centile**	***p*-Value**
Symptoms					
Swelling	73 (52.5%)	113 (14)	76 (33–127)	302	0.049 *
Pain	28 (20%)	102 (23)	43 (27–139)	293	
Dysphagia	20 (14.5%)	63 (12)	45 (31–74)	191	
Nasal irritation	9 (6.5%)	95 (18)	92 (54–134)		
Lymphadenopathy	5 (3.5%)	83 (42)	59 (20–158)		
Odynophagia	4 (3%)	302 (255)	59 (26–821)		
Sites					
Waldeyer's ring (ref)	66 (47.5%)	100 (19)	59 (31–102)	250	0.383
Nasal cavity/maxilar	23 (16.5%)	99 (21)	62 (29–135)	238	
Oral cavity	16 (11.5%)	75 (20)	37 (23–111)	229	
Glands	34 (24.5%)	139 (23)	100 (57–173)	357	
Size					
<36 mm	68 (49%)	129 (20)	76 (34–172)	308	0.061
≥36 mm	66 (48%)	86 (12)	57 (28–101)	182	
Stage					
(I-II)	95 (68.3%)	124 (16)	72 (36–140)	315	0.004 *
(III-IV)	43 (30.9%)	69 (10)	47 (25–104)	171	
Histology					
DLBCL (ref)	80 (58%)	86 (10)	59 (31–103)	173	0.085
FL	16 (12.5%)	83 (21)	56 (31–106)	241	
MCL	19 (14%)	164 (56)	94 (34–219)	417	
NKL	9 (6,5%)	157 (61)	89 (26–267)		
MALT	11 (8%)	165 (42)	135 (51–277)	431	
Otros	4 (3%)	66 (23)	66 (25–109)		
Ki67					
<80	40 (29%)	140 (29)	94 (37–190)	259	0.048 *
≥80	50 (36%)	79 (13)	47 (21–105)	172	

DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; FL: Follicular Lymphoma; MCL: Mantle cell lymphoma; NKL: Natural Killer Lymphoma; MALT: mucosa-associated lymphoid tissue; *: statistically significant.

Some patient subgroups presented shorter diagnostic intervals (Tables 1 and 2). These were: (1) PE-NHL patients who had comorbidities ($p = 0.02$), (2) those cases with dysphagia as presenting symptoms ($p = 0.04$), (3) tumors with the highest proliferative activity (Ki67 > 80%) ($p = 0.04$), and (4) those diagnosed at advanced stages of the disease ($p = 0.004$).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Univariate regression unveiled a significant association between DI and presenting symptoms, such as dysphagia (HR = 0.206, 95% CI 0.063–0.677), but not between DI and any of the following: the Ki-67 value, NHL stage, comorbidity, age, sex, tobacco consumption, associated pathology, presence of B-symptoms, raised LDH, ECOG performance status, IPI score, the number of involved sites, tumor size or histological subtypes (Table 3).

Table 3. Univariate analysis of related factors with shorter diagnosis interval.

Model	Components	B	SE	Wald	*p*-Value	OR (C.I 95%)
Interval-age	≥60	−0.492	0.381	1.67	0.196	0.611 (0.290–1.288)
Interval-gender	Female	0.433	0.341	1.611	0.204	1.542 (0.709–3.010)
Interval-tabaco	Non-smoker	−0.581	0.520	1.246	0.264	0.560 (0.202–1.551)
	Former smoker	−0.822	0.642	1.640	0.200	0.440 (0.125–1.547)
Interval-comorbidity	Comorbidity	0.019	0.387	0.003	0.960	1.020 (0.477–2.178)
Interval-neoplasm	Neoplasm	−0.511	0.466	1.202	0.273	0.600 (0.241–1.495)
Interval-B/C hepatitis	B/C Hepatitis	0.622	0.651	0.913	0.339	1.863 (0.520–6.676)
Interval-HIV	HIV	1.175	0.835	1.980	0.159	3.238 (0.630–16.636)
Interval- B symptoms	B symptoms	−0.872	0.450	3.754	0.053	0.418 (0.173–1.010)
Interval-LDH	LDH ≥ 418 u/L	0.247	0.423	0.341	0.559	1.280 (0.559–2.931)
Interval-ECOG	ECOG ≥ 2	0.015	0.728	0.000	0.983	1.015 (0.244–4.233)
Interval-IPI	IPI 1	0.500	0.365	1.881	0.170	1.649 (0.807–3.372)
	IPI 2	0.178	0.742	0.057	0.811	1.194 (0.279–5.117)
Interval-symptoms	Swelling	0.192	0.235	0.669	0.413	1.212 (-)
	Pain	0.095	0.448	0.45	0.832	1.1 (0.457–2.649)
	Dysphagia	−1.579	0.606	6.776	0.009 *	0.206 (0.063–0.677)
	Nasal irritation	−0.416	0.711	0.342	0.559	0.660 (0.164–2.658)
	Lymphadenopathy	−0.598	0.943	0.402	0.526	0.550 (0.087–3.490)
	Odynophagia	0.906	1.178	0.591	0.442	2.475 (0.246–24.925)
Interval-location	Nasal cavity	0.685	0.494	1.925	0.165	1.985 (0.754–5.226)
	Oral cavity	0.244	0.558	0.191	0.662	1.276 (0.427–3.810)
	Glands	0.361	0.424	0.727	0.394	1.435 (0.626–3.293)
Interval-size	≥36 mm	0.359	0.347	1.072	0.300	1.432 (0.726–2.827)
Interval-stage	III-IV	0.476	0.371	1.644	0.200	1.619 (0.778–3.333)
Interval-histology	DLBCL	0.150	0.224	0.449	0.503	1.162 (-)
	MCL	−0.402	0.552	0.530	0.467	0.669 (0.227–1.973)
	FL	−0.469	0.516	0.825	0.364	0.626 (0.228–1.720)
	NKL	−0.373	0.707	0.279	0.598	0.688 (0.172–2.753)
	MALT	0.032	0.646	0.002	0.960	1.033 (0.291–3.661)
	Other	−1.249	1.176	1.127	0.288	0.287 (0.029–2.876)
Ki67	≥80	−0.100	0.425	0.056	0.814	0.905 (0.394–2.079)

LDH: lactate dehydrogenase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: International Prognostic Index; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; FL: Follicular Lymphoma; MCL: Mantle cell lymphoma; NKL: Natural Killer/T-cell Lymphoma; MALT: mucosa-associated lymphoid tissue; *: statistically significant.

Additionally, we noted a significant association between DI and the presenting symptoms in the multivariate regression (Table 4).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 4. Multivariate analysis of related factors with shorter diagnosis interval.

Model	B	Standard Error	Wald	*p*-Value	OR (C.I 95%)
Reference	−0.818	0.625	1.715	0.190	0.441 (-)
Stage	0.259	0.490	0.279	0.598	1.295 (0.495–3.388)
Symptoms	1.134	0.467	5.903	0.015 *	3.107 (1.245–7.754)
Localization	0.349	0.461	0.517	0.450	1.417 (0.574–3.502)
Morbidity	−0.384	0.514	0.557	0.455	0.681 (0.248–1.867)
Ki67	−0.035	0.456	0.006	0.938	0.965 (0.395–2.358)

*: statistically significant.

5. Discussion

Study Limitations and Strengths

As with any study, there are some weaknesses that must be taken into consideration for adequate interpretation of our data. These points are: (1) differences in geographical distribution of the different NHL subtypes, (2) a potential recall bias, and (3) potential misclassification.

For the first point, epidemiologic data indicate the existence of remarkable differences in the incidence of some NHL subtypes between geographical locations and race; therefore, the extrapolation of data from our cohort should be performed cautiously, particularly to regions with a non-Caucasic population [2].

Based on the retrospective nature of the study, a potential recall bias should be assumed, which could compromise the information recalled by the patients. However, this bias could also affect prospective diagnostic delay designs, as a random design is not possible for ethical reasons. In order to minimize this potential information bias, hospital data were checked against primary healthcare records, which are based on symptom information that is less prone to memory bias than self-reported information [11].

Furthermore, the diagnostic interval could be subject to differential misclassification; non-random recalling of dates when symptoms are vague occurs in indolent forms of PE-NHL. Our observational study included a large patient sample recruited with a high inclusion rate (94.4%), making the presence of selection biases unlikely. However, the fact that researchers involved in the design of the study had also undertaken data retrieval tasks may have resulted in an information bias, but the type of data used in our study and the retrospective nature of our investigation makes the existence of this particular systematic error highly unlikely.

Among the strengths of the analysis, it should be noted that a wide multicenter sample was analyzed, which is highly representative of the study population. Furthermore, restrictive criteria in the case definition (PE-NHL) were used, which avoids misclassifications associated with the use of liberal criteria of PE-NHL [17]. The definitions of time points and diagnostic intervals of the model of pathways to treatment (the Aarhus statement) as well as the requirements of the Aarhus checklist used to estimate the date of the first symptom and the date of the diagnosis [16] have also been followed. In addition, regression analysis has been carried out to control for confounding factors associated with observational studies.

A higher burden of comorbidities has been shown to behave as a diagnostic delay predictor in DLBCLs. However, potential DI inaccuracies must be assumed in the context of comorbid conditions [11,15].

Presenting symptoms of hematological malignancies are usually vague and nonspecific, with a broad symptom signature and diagnostic difficulty [11]. Specifically, lymphomas are considered to be of intermediate diagnostic difficulty, and patients usually undergo multiple primary care consultations prior to diagnosis, thereby lengthening the diagnostic time interval [11]. The few available studies, focused on NHLs at any location, are of European origin and found a median DI in a range of 51 to 132 days [5,7]. Meanwhile,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

the only head and neck NHL study, which considered extranodal lymphomas, showed a median DI of 90 days, which is far higher than that found for PE-NHLs in this series.

According to our data, lymphoma histological grade plays a key role in diagnostic delay, with aggressive tumors such as DLBCL being more prone to be diagnosed earlier than low-grade tumors, which can have an indolent course and might be easily confounded with benign lesions. Indeed, we observed a shorter DI associated with tumors with higher proliferative activity (Ki67 > 80%), which is consistent with similar reports of NHL affecting other anatomic locations and of PE-NHL affecting the head and neck [18]. Furthermore, the subtypes with greater clinical aggressiveness included in our series (e.g., DLBCL) presented a lower DI than mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas and Follicular Lymphomas, which usually follow an indolent course. This same distribution has also been observed for NHL from other locations [19].

Presenting symptoms in our series determine the diagnostic interval. Particularly, the following symptoms provided an earlier diagnosis: dysphagia and pain of the NHLs of Waldeyer's ring, observable tumors in the oral cavity, and the presence of B-symptoms, whereas nonspecific symptoms generated by the sinonasal lymphomas provide the greatest intervals until diagnosis [5,7]. These findings are consistent with what happens in different types of lymphomas in different locations [5,7,15].

In concordance with our series, different neoplasms, such as breast, lung, colorectal, ovarian, and oral cancer, have shown a paradoxical association between shorter diagnostic intervals and having an advanced stage at diagnosis [20]. This counterintuitive association seems to be justified by indication confounders (waiting time paradox) where professionals prioritize severely ill patients for diagnosis and where the most proliferative tumors are the ones that have shown the fewest intervals until diagnosis.

The hematimetry findings were not relevant and do not appear to contribute to diagnostic suspicion, probably due to the extranodal nature of NHL in our series, which excluded patients with significant lymph node involvement and/or bone marrow infiltration. In contrast, hypogammaglobulinemia appeared to be more common in indolent NHL, and the elevation of markers of proliferation such as LDH and beta2-microglobulin [21] in biochemical analysis appeared in a quarter of cases. Thus, in the extranodal tumors in the head and neck, the elevation of LDH suggests the presence of pathology of lymphoid origin and a high degree of aggressiveness.

6. Implications for Clinicians and Researchers

The head and neck PE-NHLs have few specific symptoms and are dependent on the histological subtype and tumor location, which is the reason why they generate a low diagnostic suspicion and wide temporal intervals until definitive diagnosis ("diagnostic delays"). These circumstances and the heterogeneous clinical presentation of NHLs represent a diagnostic challenge for ENT specialists.

Signs and symptoms of PE-NHL may be similar to that of squamous cell carcinomas of the head and neck, and they are only histologically differentiable [17]. In the case of PE-NHL, the symptomatology is very dependent on the location and aggressiveness of the histological subtype [22]. In our series, frequent involvement of Waldeyer's ring and the oral cavity by aggressive subtypes (clear predominance of DLBCL) conditioned the shortest diagnostic intervals. By contrast, PE-NHLs, which had more trivial symptoms and glandular seating, were histologically associated with a high proportion of low-grade B lymphomas (MALT and follicular lymphomas), representing the greatest "diagnostic delays". Based on the above, in order to achieve an early diagnosis and better outcomes, it seems necessary to increase our diagnostic suspicion towards this neoplasm and to use well-established clinical protocols. In the case of NHLs, the use of algorithms of a recommended diagnostic workup has been suggested, including the careful endoscopic examination of upper cavities, a deep biopsy of extranodal diseases, blood analysis (LDH level, HIV serology, CD4+ cell count, etc.), and complementary examinations (orthopantomography,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CT-Scan, MRI, etc.) [23,24]. Particularly, this awareness should be applied to risk groups associated with long diagnostic intervals.

Future research is also necessary to develop strategies based on the early diagnosis of symptomatic NHLs in the head and neck. For this purpose, multicenter studies should be designed which consider the ethnicity and geographic area of the sample that has a clear case definition and that follows the conceptual framework (model of pathways to treatment) and the standards of the Aarhus Declaration developed for improved design on early cancer diagnosis.

7. Conclusions

Head and neck PE-NHLs have a heterogeneous clinicopathological presentation with different presenting symptoms, although their B phenotypes and their locations in Waldeyer's ring predominate. Dysphagia behaves similar to an "alarm symptom" and appears to be associated with earlier diagnoses (shorter DI). However, the interval to diagnosis shows a wide space for improvement. Raising awareness about these neoplasms and warning about any presenting symptoms can contribute to obtaining early diagnoses and better outcomes.

Author Contributions: A.B.C., M.F.F.R. and F.G.S.; Formal analysis, A.B.C., F.G.S. and P.C.-B.; Investigation, A.B.C., M.F.F.R., J.S.R. and P.C.-B.; Methodology, A.B.C., J.S., F.G.S., B.M.-B. and P.C.-B.; Project administration, A.B.C.; Supervision, J.S., M.F.F.R., F.G.S. and B.M.-B.; Validation, J.S.R.; Writing—original draft, A.B.C., J.S. and P.C.-B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: For this study, any type of financing has been received.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the Institutional Review Board from Santiago-Lugo on with the following code.

Informed Consent Statement: Patietn consent was waived after approval by the institutional review board. Data was anonymyzed.

Data Availability Statement: Data can be shared upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

DI	Diagnosis Interval
DLBCL	Diffuse Large B-cell Lymphoma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENT	Ear, Nose and Throat
FL	Follicular Lymphoma
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IPI	International Prognostic Index
IQR	Interquartile Range
LDH	Lactate Dehydrogenase
MALT	Mucous Associated Lymphoid Tissue Lymphoma
MCL	Mantle Cell Lymphoma
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
NKL	NK-T cell Lymphomas
PE-NHL	Primary Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma

References

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* **1997**, *89*, 3909–3918. [CrossRef]
2. Shankland, K.R.; Armitage, J.O.; Hancock, B.W. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* **2012**, *380*, 848–857. [CrossRef]
3. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. Available online: https://www.iccp-portal.org/news/globocan-2018 (accessed on 7 December 2021).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Eng. J. Med.* **1993**, *329*, 987–994. [CrossRef]
5. Allgar, V.L.; Neal, R.D. Delays in the diagnosis of six cancers: Analysis of data from the National Survey of NHS Patients: Cancer. *Br. J. Cancer* **2005**, *92*, 1959–1970. [CrossRef]
6. Neal, R.D. Do diagnostic delays in cancer matter? *Br. J. Cancer* **2009**, *101* (Suppl. 2), S9–S12. Available online: https://www.nature.com/articles/6605384 (accessed on 7 December 2021). [CrossRef]
7. Abel, G.A.; Friese, C.R.; Magazu, L.S.; Richardson, L.C.; Fernandez, M.E.; De Zengotita, J.J.; Earle, C.C. Delays in referral and diagnosis for chronic hematologic malignancies: A literature review. *Leuk. Lymphoma.* **2008**, *49*, 1352–1359. [CrossRef]
8. D'Amore, F.; Christensen, B.E.; Brincker, H.; Pedersen, N.T.; Thorling, K.; Hastrup, J.; Pedersen, M.; Jensen, M.K.; Johansen, P.; Andersen, E. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur. J. Cancer* **1991**, *27*, 1201–1208. [CrossRef]
9. Dawson, I.M.; Cornes, J.S.; Morson, B.C. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br. J. Surg.* **1961**, *49*, 80–89. Available online: https://academic.oup.com/bjs/article-abstract/49/213/80/6234451?redirectedFrom=fulltext (accessed on 7 December 2021). [CrossRef]
10. Herrmann, R.; Panahon, A.M.; Barcos, M.P.; Walsh, D.; Stutzman, L. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* **1980**, *46*, 215–222. Available online: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19800701)46:1%3C215::AID-CNCR2820460136%3E3.0.CO;2-6 (accessed on 7 December 2021). [CrossRef]
11. Lyratzopoulos, G.; Saunders, C.L.; Abel, G.A.; McPhail, S.; Neal, R.D.; Wardle, J.; Rubin, G.P. The relative length of the patient and the primary care interval in patients with 28 common and rarer cancers. *Br. J. Cancer* **2015**, *112*, 35–40. [CrossRef]
12. Campo, E.; Swerdlow, S.H.; Harris, N.L.; Pileri, S.; Stein, H.; Jaffe, E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood* **2011**, *117*, 5019–5032. [CrossRef]
13. Swerdlow, S.H.; Elias Campo, E.; Pileri, S.A.; Harris, N.L.; Stein, H.; Siebert, R.; Advani, R.; Ghielmini, M.; Salles, G.A.; Zelenetz, A.D.; et al. The 2016 Revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* **2016**, *127*, 2375–2390. [CrossRef]
14. Carbone, P.P.; Kaplan, H.S.; Musshoff, K.; Smithers, D.W.; Tubiana, M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971, 31, pp. 1860–1861. Available online: https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/31/11/1860.full.pdf (accessed on 7 December 2021).
15. Nikonova, A.; Guirguis, H.R.; Buckstein, R.; Cheung, M.C. Predictors of delay in diagnosis and treatment in diffuse large B-cell lymphoma and impact on survival. *Br. J. Haematol.* **2015**, *168*, 492–500. [CrossRef]
16. Weller, D.; Vedsted, P.; Rubin, G.; Walter, F.M.; Emery, J.; Scott, S.; Campbell, C.; Andersen, R.S.; Hamilton, W.; Olesen, F.; et al. The Aarhus statement: Improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br. J. Cancer* **2012**, *106*, 1262–1267. [CrossRef]
17. 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*, 1023–1033. [CrossRef]
18. Summerfield, G.P.; Carey, P.J.; Galloway, M.J.; Tinegate, H.N. An audit of delays in diagnosis and treatment of lymphoma in district hospitals in the northern region of the United Kingdom. *Clin. Lab. Haematol.* **2000**, *22*, 157–160. [CrossRef]
19. Howell, R.E.; Wright, B.A.; Dewar, R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **2003**, *95*, 205–212. [CrossRef]
20. Seoane, J.; Takkouche, B.; Varela-Centelles, P.; Tomás, I.; Seoane-Romero, J.M. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: A systematic review with meta-analysis. *Clin. Otolaryngol.* **2012**, *37*, 99–106. [CrossRef]
21. Freedman, A.S.; Friedberg, J.W.; Aster, J.C. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. *UpToDate* **2020**. E-collection.
22. van der Waal, R.I.; Huijgens, P.C.; 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 the International Prognostic Index. *Inter. J. Oral. Maxillofac. Surg.* **2005**, *34*, 391–395. [CrossRef]
23. Bagan, J.V.; Carbonell, F.; Gómez, M.J.; 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. [CrossRef]
24. Oishi, N.; Bagán, J.V.; Javier, K.; Zapater, E. Head and Neck Lymphomas in HIV Patients: A Clinical Perspective. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* **2017**, *21*, 399–407. [CrossRef]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8.3 ANEXO 3. CERTIFICADO DE LA PUBLICACIÓN.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Journal of
Clinical Medicine

Indexed in: PubMed
Indexed in: Scopus
IMPACT FACTOR 4.242

an Open Access Journal by MDPI

CERTIFICATE OF PUBLICATION

Certificate of publication for the article titled:

Diagnostic Interval in Extranodal Non-Hodgkin Head and Neck Lymphomas

Authored by:

Alba Bello Castro; Juan Seoane; Máximo Francisco Fraga Rodríguez; Francisco Gude Sampedro; Javier Seoane Romero; Benjamín Martín-Biedma; Pablo Castelo-Baz

Published in:

J. Clin. Med. 2022, Volume 11, Issue 3, 853

MDPI Academic Open Access Publishing since 1996

Basel, February 2022

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8.4 ANEXO 3. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

8.4.1 Figuras

Figura 1: Porcentaje por décadas de pacientes diagnosticados de LNH. 76
Figura 2: Distribución por sexos 76
Figura 3: Hábitos de consumo en nuestros pacientes. 77
Figura 4: Enfermedades asociadas a la aparición/predisposición de LNH..... 78
Figura 5: Valoración del ECOG de nuestros pacientes al diagnóstico 79
Figura 6: Localización de los LNH..... 80
Figura 7: Frecuencia de los subtipos de LNH en nuestros pacientes 81
Figura 8: LBDCG. Hematoxilina Eosina 40x 82
Figura 9: LBDCG. KI67 20x 83
Figura 10: Linfoma Folicular grado 3. Hematoxilina Eosina 5x 83
Figura 11: Linfoma Folicular BCL2 10x 84
Figura 12: Linfoma Folicular CD20 5x 84
Figura 13: Linfoma del Manto. Hematoxilina Eosina 20x 85
Figura 14: Distribución del estadio de los pacientes al diagnóstico 87
Figura 15: Distribución del estadio de los pacientes al diagnóstico según su localización..... 88
Figura 16: Linfoma en amígdala palatina 88
Figura 17: Linfoma en amígdala lingual..... 89
Figura 18: Linfoma en amígdala palatina bilateral 89
Figura 19: Linfoma en rinofaringe..... 90
Figura 20: Síntomas y signos de los pacientes al diagnóstico 91
Figura 21: Relación localización y presencia de síntomas/signos al diagnóstico 92

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 22: CT de cuello que muestra una masa a nivel preepiglótico y adenopatías múltiples (IIA, IIB y VA) en el ado derecho, y (IIA and IIB) en ell ado izquierdo. 93

Figura 23: CT que muestra la masa tumoral en la cara anterio izquierda, envolviendo hueso maxilar y senos maxilares, incluyendo la raíz del canino. 94

Figura 24: Tratamiento de primera línea de los pacientes con LNH-EP... 103

Figura 25: Supervivencia en años de seguimiento 105

Figura 26: Curva de Kaplan Meyer de supervivencia estimada con intervalo de confianza al 95%. 106

Figura 27: Curvas de Supervivencia Global estimadas para la variable, ausencia ---presencia de síntomas B---. 110

Figura 28: Curvas de Supervivencia Global estimadas para la variable ECOG. 110

Figura 29: Curvas de Supervivencia Global estimadas para la variable IPI. 111

Figura 30: Curvas de Supervivencia Global estimadas para la variable Estadio I-II---/III-IV--- 111

Figura 31: Curvas de supervivencia global estimadas para la variable localización. 112

Figura 32: Curva estimada de supervivencia Libre de Enfermedad con intervalo de confianza al 95% 114

Figura 33: Curvas de supervivencia estimadas de la variable IPI. 117

Figura 34: Curvas de supervivencia estimadas de la variable estadio: I-II---vs III-IV-- 117

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8.4.2 Tablas

Tabla 1. Clasificación para las neoplasias linfoides OMS (2016). Modificada de Moraleda et al. 2011..... 42

Tabla 2: Estadios de Ann Arbor revisados en Costwolds y Lugano. 46

Tabla 3: Variables del Índice Pronóstico Internacional. 47

Tabla 4: Clasificación Índice Pronóstico Internacional 47

Tabla 5: Características generales de los pacientes..... 79

Tabla 6: Localización y Características Histopatológicas de los Linfomas 86

Tabla 7: Estadio al diagnóstico y edad del paciente..... 90

Tabla 8: Datos de laboratorio..... 96

Tabla 9: Comparación de los intervalos diagnósticos en relación a las características de los pacientes. 97

Tabla 10: Comparación de los intervalos diagnósticos en base a los síntomas de presentación y las características del tumor. 98

Tabla 11: Análisis univariante de factores relacionados con menor intervalo de diagnóstico LDH: lactato deshidrogenasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: International Prognostic Index; LBDCG*:* Linfoma B difuso de células grandes LF: Linfoma Folicular; LMC: Linfoma de células del Manto; LNK: Linfoma Natural Killer; MALT: mucosa-associated lymphoid tissue; *: estadísticamente significativo. 100

Tabla 12: Análisis multivariante de factores relacionados con menor intervalo de diagnóstico. 102

Tabla 13: Respuesta del tumor al tratamiento de primera línea 104

Tabla 14: Supervivencia Global estimada de los 3 meses a los 5 años. 106

Tabla 15: Coeficientes estimados para los modelos de Cox univariantes (HR: hazard ratio, conf.low-conf.high: intervalo de confianza al 95%, Model.L.R: estadístico Chi2 del test de razón de verosimilitud, Dxy: D de Sommers). 108

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 16: Coeficientes estimados para los modelos pronósticos de Cox multivariantes (HR: hazard ratio, conf.low-conf.high: intervalo de confianza al 95%, Model.L.R: estadístico Chi2 del test de razón de verosimilitud, Dxy: D de Sommers). 112

Tabla 17: Supervivencia Libre de Enfermedad estimada de los 3 meses a los 5 años. 114

Tabla 18: Coeficientes estimados para los modelos de Cox univariantes (HR: hazard ratio, conf.low-conf.high: intervalo de confianza al 95%, Model.L.R: estadístico Chi2 del test de razón de verosimilitud, Dxy: D de Sommers). 116

Tabla 19: Coeficientes estimados para los modelos de Cox multivariantes (HR: hazard ratio, conf.low-conf.high: intervalo de confianza al 95%, Model.L.R: estadístico Chi2 del test de razón de verosimilitud, Dxy: D de Sommers). 118

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El objetivo de esta tesis fue analizar las características de los pacientes con linfoma No-Hodgkin en la región oral, conocer su presentación clínico-biológica, valorar el tiempo al diagnóstico, el tratamiento recibido y la respuesta de la neoplasia al al mismo. El diseño del estudio fue observacional retrospectivo. En los resultados hallamos que; los pacientes presentaron una media de edad de 67 años y las localizaciones más frecuentes fueron la amígdala, parótida y anillo de Waldeyer. La mayoría se presentaron como estadios III, y el tiempo al diagnóstico fue de 65 días. Más del 90% presentaron un fenotipo B, y la Supervivencia Global y supervivencia Libre de Enfermedad fue del 73% y 68% respectivamente.