



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO - PATOLÓGICAS DE LINFOMAS NO
HODGKIN EXTRAGANGLIONARES DE LA REGIÓN BUCAL Y
MAXILOFACIAL EN UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL PARA
CÁNCER DE MÉXICO.**

Que para obtener el grado de
Maestra en Patología y Medicina Bucal

P R E S E N T A

Karina Lizbeth Yáñez Barraza

Comité Tutorial:

M. en C. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

Dra. María Esther Irigoyen Camacho

M. en C. Alejandro Avilés Salas

México D.F., Junio de 2011.

Índice

1. Antecedentes	
1.1 Introducción	4
1.2 Epidemiología de las neoplasias linfoides	4
1.3 Etiología y factores predisponentes	6
1.4 Clasificación	7
1.5 Etapificación	9
1.6 Pronóstico	10
1.7 Linfomas de cabeza y cuello	12
1.8 Cuadro clínico	13
2. Planteamiento del problema	22
3. Justificación	23
4. Objetivos	
4.1 General	25
4.2 Específicos	25
5. Método	
5.1 Tipo de estudio	27
5.2 Universo de estudio	27
5.3 Criterios de inclusión	27

5.4	Criterios de exclusión	28
5.5	Criterios de eliminación	28
5.6	Variables	29
5.7	Fases del estudio	30
5.8	Análisis estadístico	32
6.	Resultados	33
7.	Discusión	71
8.	Referencias bibliográficas	87
9.	Anexos	
9.1	Clasificación de la OMS (2008)	99
9.2	Clasificación de Ann Arbor	103
9.3	Escala ECOG	104
9.4	Lugar de nacimiento	106
9.5	Localización de la lesión	108
9.6	Sintomatología	109

1. Antecedentes

1.1 Introducción.

Los linfomas son tumores clonales de células linfoides B, T o NK que recapitulan diferentes estadios de diferenciación celular ^{1- 4}. La transformación de dichas células representa un proceso de múltiples etapas que incluye la acumulación progresiva de alteraciones genéticas que resultan en la expansión clonal de las mismas, y el establecimiento de un proceso maligno sólido o leucémico ². Los procesos linfoproliferativos sólidos tradicionalmente se han dividido en linfomas de Hodgkin (LH) y linfomas no-Hodgkin (LNH). Estos últimos son un grupo heterogéneo de neoplasias mucho menos predecibles que los LH y tienen una mayor predilección por diseminarse a sitios extraganglionares ³.

1.2 Epidemiología de las neoplasias linfoides.

En las décadas recientes la incidencia mundial de neoplasias linfoides se ha incrementado dramáticamente ^{3, 5}, ya que durante la segunda mitad del siglo XX ésta aumentó aproximadamente de 2% a 4% entre la totalidad de las neoplasias malignas ^{6, 7}. Dentro de las neoplasias linfoides, los LNH constituyen el grupo más numeroso.

A nivel mundial los LNH constituyen la décima neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada. En los Estados Unidos ocupan el quinto lugar ⁵ y representan cerca del 4% de todas las neoplasias malignas ⁴ y se diagnostican

aproximadamente 19 casos nuevos al año por cada 100,000 habitantes, mientras que en los países subdesarrollados representan el séptimo lugar entre todos los casos de cáncer^{2, 6}.

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias de México, hasta el año 2002 las enfermedades hemato-oncológicas tuvieron una incidencia elevada, particularmente en la población infantil y adulta-joven. Del total de casos nuevos por cáncer registrados en todas las edades en ese año 9.6% (10,400) correspondieron a enfermedades hemato-oncológicas. Con respecto al registro de defunciones en ese año (58,612), el 5.8% (3,428) correspondieron a leucemias, lo que significó una tasa de 3.2 por cada 100,000 habitantes⁸. En el Instituto Nacional de Cancerología los LNH ocuparon el tercer lugar en varones y el segundo en mujeres, dentro de los 10 principales tumores no genitales que fueron estudiados en el periodo comprendido entre 1985 y 1994, y entre los casos nuevos, estos representaron el sexto lugar en ambos sexos (4%), así como el quinto sitio como causa de muerte en varones y el sexto en mujeres⁹.

Diversas series han demostrado que el linfoma difuso de células grandes (LDCG) inmunofenotipo B representa el subtipo más frecuente, ya que constituye de 30 a 40% de los LNH del adulto en países occidentales. En México, según datos del Registro Histopatológico de Neoplasias, este corresponde al 48.1%, seguido del linfoma de Hodgkin (LH) que representa el 21%, mientras que en la literatura internacional este lugar es ocupado por el linfoma folicular, lo que contrasta con lo

observado en México, en donde éste último constituye solamente 4.2% de la totalidad de linfomas ¹⁰.

Bañuelos y cols ¹¹ realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó casos del Hospital Central Militar, el Hospital Español y el Centro de Especialidades Hemato-oncológicas de México en un periodo de 7 años que comprendió de 1999 a 2006, y encontraron 1047 linfomas, de los cuales 85.76% fueron LNH y 13.94% LH. De los primeros, el inmunofenotipo más frecuente fue el B con 74.6%, mientras que 11.07% correspondieron al inmunofenotipo T, el resto (14.3%) se ubico en la categoría de inmunofenotipo nulo. Entre los LNH de estirpe B, el subtipo más prevalente fue el difuso de células grandes (37.2%), mientras que entre los linfomas T predominó el T periférico, seguido del linfoma mixto de células grandes y pequeñas, y en tercer lugar se encontró el linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal ¹¹.

1.3 Etiología y factores predisponentes.

Entre los factores etiológicos y predisponentes se incluyen la susceptibilidad genética, inmunosupresión ^{2, 6}, enfermedades autoinmunes y agentes infecciosos. Se ha sugerido cierta asociación con las siguientes enfermedades: artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren (SS), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme y tiroiditis crónica ^{5, 6, 12}. Entre los agentes infecciosos se incluye al virus de Epstein Barr (EBV), virus del herpes humano tipo 8 (HHV8), virus linfotrópico de células T humano tipo 1, (HTLV-1) y

Helicobacter pylori. El EBV es un patógeno de la familia Herpes-viridae capaz de transformar a las células B, T y NK ^{1, 2, 4, 6, 13, 14}. Este virus juega un papel en la patogénesis de ciertos tipos de LNH (Linfoma de Burkitt, linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal, linfoma plasmablastico y recientemente se ha descrito asociado a linfoma difuso de células grandes del anciano), es más frecuente en ciertos sitios anatómicos (linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal) y se ha asociado a estados de inmunosupresión. Las células B infectadas de manera latente por EBV expresan RNAs codificados por EBV (EBER1 y EBER2) ¹³. La infección por *Helicobacter pylori* es el ejemplo más comúnmente mencionado de microorganismo que estimula la tumorigénesis, aunque algunos otros agentes, tales como *Chlamydia psittaci* y *Borrelia burgdorferi* se han asociado también a LNH extraganglionares de la zona marginal tipo MALT (MZBCL-MALT) ¹².

1.4 Clasificación.

La clasificación de los linfomas ha sido modificada en múltiples ocasiones a lo largo de su historia de acuerdo al conocimiento de la ontogenia del sistema inmune ^{5, 15 - 19}. La clasificación actual es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual fue desarrollada por la Sociedad de Hematopatología de Europa y la Asociación Europea de Hematopatologos, usando una combinación de características genéticas, morfológicas, inmunofenotípicas y síndromes clínicos ²⁰ (Anexo 1). Algunas modificaciones que incluyó la OMS en su clasificación más reciente son la introducción de categorías

provisionales, el reconocimiento de poblaciones pequeñas de clonas linfoides y la identificación de enfermedades caracterizadas por involucro de sitios anatómicos específicos o por otras características clínicas como la edad ¹. Asimismo, reconoce una categoría provisional de neoplasias de células B con características de LDCG inmunofenotipo B (LDCGB) y LH clásico; también incluye un linfoma de células B no clasificable con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Burkitt (LB). De la misma manera, hace énfasis en la importancia del sitio anatómico. En adición a los MZBCL-MALT y al linfoma primario mediastinal de células grandes B, tanto los linajes de células B y T involucran sitios cutáneos o extraganglionares, así como al SNC. En esta nueva clasificación, la edad también es un factor importante en la definición de la enfermedad, ya que se describen el linfoma folicular (LF) y el de la zona marginal pediátricos, los cuales tienden a ser localizados y tener un excelente pronóstico. En contraste, algunas enfermedades parecen ocurrir más frecuentemente en la edad avanzada, como el LDCGB EBV+ en personas ancianas, quienes tienen una supervivencia disminuida ¹.

Se han propuesto algunas clasificaciones con la finalidad de organizar clínicamente las diferentes entidades histológicas en términos de agresividad y pronóstico. Una de ellas, propuesta por la OMS, plantea los siguientes 3 términos para los linfomas ²¹:

1. Indolentes. Representan cerca del 40% de todos los LNH, siendo el subtipo más común el LF. La supervivencia de los pacientes con enfermedad no tratada es medida en años.

2. Agresivos. Abarcan aproximadamente al 50% de los casos e incluyen al LDCGB y ocasionalmente a algunos linfomas de células T/NK extraganglionares. La supervivencia de los pacientes con enfermedad no tratada es medida en meses.
3. Altamente agresivos. Incluyen al LB y al linfoblástico. Se observan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y se caracterizan por inicio agudo, alta tasa de proliferación celular y tendencia a la transformación leucémica. La supervivencia de los pacientes con enfermedad no tratada es medida en semanas⁴.

La relevancia de esta clasificación clínica reside en que los linfomas indolentes generalmente están asociados con un periodo de supervivencia razonablemente largo, incluso sin tratamiento, pero usualmente no son curables con tratamiento convencional; por otro lado, las variantes agresivas y altamente agresivas son curables pero rápidamente fatales si no son tratadas o no responden a la terapia. Los pacientes con linfomas indolentes pueden tener supervivencia prolongada aunque los resultados del tratamiento tengan solamente una respuesta parcial, mientras que en el caso de los agresivos o altamente agresivos, solamente aquellos pacientes que muestran respuesta completa al tratamiento pueden esperar una supervivencia razonable o cura²¹.

1.5 Etapificación.

La etapificación de los linfomas es un elemento importante para conocer la extensión de la enfermedad de forma estandarizada y que pueda ser reproducible, así como para guiar las decisiones terapéuticas. El sistema de etapificación para linfomas más comúnmente utilizado en todo el mundo es el sistema de Ann Arbor, que se desarrolló en 1971 para el LH y más tarde fue adaptado para el LNH. Este sistema se basa en el número de sitios anatómicos afectados (ganglionares o extraganglionares), localización y la presencia o ausencia de síntomas B (Anexo 2). Cada fase o etapa clínica se subdivide en categorías A y B, denominándose B para aquellos pacientes con síntomas generales definidos y A para los que tienen ausencia de los mismos. La clasificación B se otorga a los pacientes con:

- Pérdida de peso inexplicable de más del 10% del peso corporal en los 6 meses previos a su diagnóstico.
- Fiebre de origen desconocido con temperaturas superiores a 38 °C.
- Sudoración nocturna.

El prurito por sí solo no se incluye en la clasificación B, como tampoco los procesos febriles asociados a una enfermedad infecciosa ²². Los linfomas que se presentan localizados en cabeza y cuello tienden a estar asociados a una etapa temprana ²¹.

1.6 Pronóstico.

El pronóstico es más dependiente del diagnóstico histopatológico, siendo influenciado secundariamente por parámetros clínicos como la edad, presencia de enfermedad extraganglionar y la etapa clínica (I/II vs III/IV). La determinación del pronóstico para cada tipo de LNH se relaciona a múltiples variantes en la biología celular del tumor, el primer grupo de variantes incluye: citogenética, inmunofenotipo, fracción de crecimiento, nivel de deshidrogenasa láctica (DHL) y producción de microglobulina β -2. El segundo grupo depende de la carga tumoral, la cual puede afectar la estrategia de tratamiento. Los 2 sistemas pronósticos más utilizados son el índice pronóstico internacional (IPI) para linfomas agresivos y el índice pronóstico internacional para LF (FLIPI por sus siglas en inglés) para linfomas indolentes, especialmente el LF ²¹.

En el IPI se encontró que los siguientes factores están relacionados significativamente con un periodo de supervivencia o libre de recurrencia más corto: edad mayor a 60 años, concentración de DHL mayor a los valores normales, calidad de vida del paciente de acuerdo al Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) mayor o igual a 2 (Anexo 3), estadio clínico de Ann Arbor III o IV, y número de sitios extraganglionares involucrados mayor a 1. En este índice se otorga un punto por cada una de las características descritas para lograr un total de 0 a 5 puntos que representan un grado incrementado de riesgo:

- IPI 0-1. Riesgo bajo.
- IPI 2. Riesgo bajo- intermedio.
- IPI 3. Riesgo intermedio alto.

- IPI 4-5. Riesgo alto.

De acuerdo a esta escala, las tasas de supervivencia a 5 años son de 73% para 0-1, 51% para 2-3 y 26% para 4-5 ²¹.

El FLIPI considera 5 factores pronósticos adversos: edad mayor a 60 años, estadio clínico de Ann Arbor III o IV, nivel de hemoglobina menor a 12 g/dl, número de áreas extraganglionares involucradas mayor de 4, y nivel de DHL mayor a los límites establecidos como normales. Los grupos de riesgo reconocidos son 3 y sus tasas de supervivencia a 5 y 10 años son las siguientes:

- Riesgo bajo. 91% y 71% (0 - 1 factor adverso).
- Riesgo intermedio. 78% y 51% (2 factores adversos).
- Riesgo alto. 52% y 36% (3 o más factores adversos) ²¹.

1.7 Linfomas de cabeza y cuello.

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias en México del año 2002 ²³, las neoplasias malignas localizadas en cabeza y cuello representaron 17.6% de la totalidad de las registradas en toda la economía ²⁴, en donde los linfomas comprendieron de 3% a 5% de ellas ^{4, 5, 25, 26}.

En cavidad bucal y región maxilofacial (CBM) los linfomas pueden ocurrir como lesiones desarrolladas a partir del tejido linfoide pre-existente, como consecuencia de la extensión de procesos originados en estructuras linfoides cercanas (por ejemplo, el anillo de Waldeyer) e incluso pueden presentarse como

manifestación de una enfermedad diseminada. Es la neoplasia maligna no epitelial más frecuente y constituye el tercer grupo de neoplasias más comunes en este sitio, después del carcinoma de células escamosas (CEC) y las neoplasias de glándulas salivales ³; de ellos, los LNH son el tipo tumoral más frecuente, representando cerca de 75% de los linfomas en esta área ²⁶. Algunos tipos de LNH son especialmente comunes, entre los que destacan las neoplasias de células B como LDCGB, MZBCL-MALT, LF, linfoma de células del manto y LB. El linfoma más frecuente de células T y NK es el linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal (L T/NK) ¹⁹. En países Latinoamericanos como Perú, Guatemala y México existe una alta incidencia de linfoma extraganglionar de células T N/K tipo nasal, el cual está fuertemente asociado con el VEB ^{27, 28}.

En general, los LNH de cabeza y cuello son diagnosticados más frecuentemente entre los 60 y 80 años de edad ²⁹, la relación hombre-mujer es de 1.6:1, con excepción de los linfomas originados de las glándulas salivales, órbita y glándula tiroides, los cuales ocurren más frecuentemente en mujeres ³⁰.

1.8 Cuadro clínico de los linfomas de cabeza y cuello.

Los síntomas generalizados como fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, fatiga o prurito son poco frecuentes en LNH comparado con los LH (27% vs. 41%). La mayoría de pacientes con LNH presentan linfadenopatía localizada o generalizada como manifestación principal de la enfermedad y solamente alrededor de una cuarta parte de los casos se originan en tejido linfoide

extraganglionar ³¹, por lo que resulta conveniente definir el origen y extensión de los casos que se presentan en los tejidos bucales y maxilofaciales para estadificación y fines terapéuticos.

La linfadenopatía local es la presentación más frecuente en cabeza y cuello, tanto en LH como en LNH. Estos son ganglios únicos no dolorosos con características específicas que permiten diferenciarlos de metástasis de carcinoma escamocelular, ya que a diferencia de estos últimos no son indurados y no están adheridos a planos profundos ¹.

En general, el involucro de sitios extraganglionares se observa en 10%-35% de los casos. Estos sitios incluyen tracto gastrointestinal, piel, testículos, riñones, hueso, y sistema nervioso central (SNC) ⁴. La región de cabeza y cuello es el segundo sitio anatómico más frecuente de presentación de linfomas extraganglionares después del tracto gastrointestinal, ya que cerca del 25% se desarrollan en esta localización ^{3, 32, 33}. En cabeza y cuello frecuentemente son tumores submucosos y no ulcerativos, distintos al carcinoma de células escamosas ^{21,34}, aunque clínicamente los linfomas agresivos como Burkitt, LDCGB y T/NK se caracterizan por destrucción de la maxila, mandíbula y senos paranasales, apareciendo en la mayoría de los casos como lesiones ulcerativas y necrosantes. La mitad de los linfomas extraganglionares de cabeza y cuello se localizan en la región del anillo de Waldeyer ³², donde la amígdala palatina es el sitio más comúnmente involucrado, y en el 10% de los pacientes se asocian a diseminación hacia el tracto gastrointestinal, por lo que son necesarios estudios

complementarios para estadificar la enfermedad ²¹. Los linfomas más comunes en este sitio son: LDCGB, LF, Burkitt y de células del manto ^{32, 35}.

Los linfomas intrabucales ocurren frecuentemente en pacientes con infección por VIH, siendo en estos los más frecuentes el LDCGB y el linfoma plasmablastico ³⁶. En pacientes con y sin inmunosupresión los síntomas pueden imitar otras enfermedades bucales ³⁷, tales como enfermedad periodontal, osteomielitis u otras neoplasias y en ocasiones pueden ser interpretados como lesiones de naturaleza inflamatoria, ya que generalmente consisten en aumento de volumen y ulceración secundaria a trauma, aunque también puede encontrarse dolor, fetidez, parestesia, anestesia y decoloración de la mucosa; en el caso de afección de la amígdala palatina uno de los síntomas frecuentes es disfagia o sensación de cuerpo extraño en la garganta ³². Las lesiones usualmente muestran crecimiento rápido con afección de huesos maxilares, lo que puede significar un indicador de estadios avanzados de enfermedad indolente ^{4, 38}. El involucro de un ganglio linfático es usualmente el primer signo que lleva al diagnóstico ^{39, 40}. Estos linfomas pueden presentarse en cualquier parte de la boca, pero son más comunes en encía, paladar y lengua ^{3, 4, 29, 41}. Las manifestaciones clínicas iniciales en ambos maxilares son neoformación y pérdida de dientes, y el tipo de LNH más prevalente en localización intrabucal es el LDCGB ³⁵.

Los linfomas de las glándulas salivales representan aproximadamente 2-5% de las neoplasias de esta localización. La parótida es afectada en 80% de los casos, seguida por la glándula submandibular (16%), glándula sublingual (2%) y

glándulas salivales menores (2%)³²; clínicamente son neoplasias de carácter indolente, tienden a permanecer localizadas por periodos largos en sitios primarios de ganglios linfáticos locales y regionales⁴², la paresia es infrecuente en comparación a otras neoplasias malignas de la parótida. Los pacientes afectados en esta localización son generalmente adultos, con predilección por el sexo femenino en proporción aproximada de 2 a 1 con respecto al sexo masculino. Los tipos histológicos más frecuentes en esta localización son: MZBCL-MALT, LF y LDCGB, y en 20% de los casos (principalmente los MZBCL-MALT) están asociados a Síndrome de Sjögren y sialoadenitis mioepitelial^{32, 42, 43}. En linfomas de bajo grado, el pronóstico es generalmente bueno; sin embargo, no se ha definido un tratamiento estandarizado para todos los casos⁴².

Por otra parte, el conocimiento limitado acerca de la patología de linfomas originados en la cavidad nasal dio origen a controversias sobre la nomenclatura, usando en el pasado una amplia variedad de términos como reticulosis polimorfa, pseudolinfoma, síndrome de granuloma de la línea media y granuloma letal de la línea media⁴⁴. En casi todos los casos figura la infección por virus Epstein Barr. Tuling y cols¹³ reportaron que el 100% de los casos de pacientes con inmunosupresión tenían infección por EBV, mientras que en pacientes no inmunosuprimidos el 33% tuvo infección por EBV. Por otra parte Schwartz y cols reportaron 87% de expresión de EBV en L T/NK⁴⁵.

La edad media de presentación de dicha entidad es a los 50 años, con predominio en el sexo masculino. El L T/NK es el tipo más frecuente en esta

región anatómica y se ha designado linfoma tipo nasal ⁴⁶. Raras veces se origina en cavidad bucal, aunque la extensión de la enfermedad nasal y paranasal puede involucrar con frecuencia al paladar. Los tumores pueden variar en extensión; así, en una serie de 12 casos de linfomas angiocéntricos publicada por Mosqueda y cols ⁴⁴ se encontró una variación de 1 a 5 cm de diámetro mayor, y muchos pacientes habían notado su lesión varios meses antes del diagnóstico; la media del tiempo de inicio de síntomas previo al diagnóstico fue de 7.4 meses, con un intervalo de 1-24 meses ⁴⁴. Estos tumores causan comúnmente obstrucción nasal, rinorrea y epistaxis, pero se pueden presentar algunos otros signos que van de acuerdo a la evolución de la enfermedad, tales como deformación facial y alteración de la visión y en ocasiones puede ser confundido con un proceso inflamatorio reactivo ⁴⁷, lo que dificulta y suele retrasar su diagnóstico. Estos son tumores muy agresivos que pueden causar destrucción ósea y extenderse a los senos paranasales, hueso alveolar, paladar duro, carrillos, espacio buccinador, espacio para-nasofaríngeo, fosa infra-temporal, nasofarínge, orbita y cavidad intracraneal. El diagnóstico se basa en el examen histopatológico, el cual en ocasiones es difícil debido a la existencia de necrosis amplia alrededor del tumor, por lo que es necesario realizar una apropiada selección del sitio de la biopsia para realizar el diagnóstico oportuno, por lo que generalmente se requiere de la toma de varias muestras para reducir la posibilidad de incluir solamente tejido necrótico ⁴⁸. El pronóstico es pobre cuando existe involucro multiorgánico y este linfoma presenta una alta tasa de mortalidad ^{21, 47}. El tratamiento del LT/NK basado en quimioterapia tiene una tasa de respuesta de 50 a 60%, pero la tasa

de supervivencia y libre de recurrencia es muy baja. El esquema de tratamiento recomendado para estadios limitados incluye radiación con quimioterapia. La presentación localizada tiene una tasa de supervivencia de 40% a 5 años, mientras que en la forma agresiva solo es del 9% ²¹.

El LDCGB es la forma patológica más frecuentemente localizada en senos paranasales. Es un tumor moderadamente agresivo que comúnmente se extiende a la órbita ⁴⁹, su presentación clínica más común consiste en síntomas de sinusitis, y subsecuentemente puede ocurrir diplopia y exoftalmos con la diseminación del tumor.

El LB es un linfoma de células B de alto grado, el cual se divide en 3 categorías de acuerdo a las observaciones epidemiológicas:

1. Endémico (LBE)
2. Esporádico (LBEs)
3. Asociado a VIH

El 95% de los LBE están asociados a virus de Epstein Barr (EBV), mientras que solamente del 5% al 15% de LBEs y 40% de LB asociados a VIH están asociados a EBV. Los subtipos de LB difieren en sus manifestaciones clínicas; así, el LBE afecta predominantemente la mandíbula y huesos de la cara, mientras que el LBEs se origina más comunmente en el intestino y tracto respiratorio superior, afectando en algunos casos el anillo de Waldeyer. Por su

parte, el asociado a VIH afecta principalmente ganglios linfáticos y médula ósea. El LBE afecta principalmente a niños, mientras que el LBEs también se puede presentar en adultos jóvenes, y en los 3 tipos de LB se ve más afectado el sexo masculino que el femenino ⁵⁰.

Los linfomas de bajo grado tienen una tasa baja de crecimiento y un curso clínico largo. El involucro de la médula ósea usualmente está presente en el momento de su diagnóstico. Los estadios I y II pueden ser tratados inicialmente con quimioterapia y radioterapia de consolidación, y estos pacientes pueden ser curados aunque la tasa de recaída es alta. Los estadios avanzados (III y IV) usualmente no pueden ser curados con QT / RT. Los linfomas agresivos son tratados mediante quimioterapia; se utiliza radioterapia solamente en estadios tempranos y para los tumores residuales. Los pacientes con enfermedad avanzada son tratados únicamente con quimioterapia ²¹. Los linfomas muy agresivos están íntimamente asociados a leucemia linfoblástica aguda y son tratados de la misma manera, con cursos múltiples de QT combinada y profilaxis de sistema nervioso central (SNC), debido a la alta tasa de invasividad a este.

Pocos estudios analizan las características clínico-patológicas de los LNH de la región de cabeza y cuello. Al respecto, Van de Rijn y cols en Guatemala ⁵¹ reportan una serie de 33 casos en la que el 52% de los casos se localizan en región sinonasal, donde los linfomas de células T/NK fueron los de mayor frecuencia en esta localización, mostrando una diferencia significativa con respecto a lo observado en la población Europea, en donde los linfomas con

inmunofenotipo B muestran mayor prevalencia. Por su parte Nathu y cols ³⁴ publicaron en 1999 una serie de 79 pacientes vistos en un periodo de 10 años en Florida, E.U.A., hicieron análisis de sobrevida y reportaron que 52 pacientes tuvieron enfermedad estadio I y el resto estadio II, y que 71% de los pacientes tuvieron localización extraganglionar con predominio de presentación en el anillo de Waldeyer.

Las series de LNH extraganglionares de cabeza y cuello son variadas en cuanto a su origen y han sido reportadas desde la segunda mitad del siglo pasado hasta lo que va del siglo actual ^{3, 41, 52 - 58}. Uno de los problemas principales para su aplicación en estudios comparativos es que los métodos de clasificación no son uniformes, ya que mientras que algunos autores reportan sus series de acuerdo a la clasificación de Rappaport ⁵² y la de la Formulación de Trabajo (Working Formulation) ^{34, 54}, otras más lo hacen de acuerdo a la clasificación REAL (Revised European American Classification of Lymphomas) ⁵⁵⁻⁵⁷ y a la clasificación previa de la OMS ^{3, 41, 42, 58, 59}. El número de casos reportados ha sido variable, y la serie que reporta menos casos incluye a 18 pacientes ³, mientras que la mayor es de 361 ⁵⁴. De acuerdo al número de años en que se recabó la información, el periodo más corto fue de 4 años ^{3, 56} mientras que el más largo ha sido de 33 ⁵². Estas series son de diversos países: Estados Unidos ^{41, 52, 58}, Japón ⁴, Canadá ⁵⁴, Arabia Saudita ⁵⁵, Nigeria ⁵⁶, Grecia ³ y Argentina ⁵⁷. Las características genéticas, socio-económicas y culturales de estas poblaciones son distintas a las de la población mexicana, por lo que los

resultados no se pueden extrapolar. Algunos de ellos incluyen únicamente los LNH extraganglionares localizados en el anillo de Waldeyer ^{52, 55}, mientras que otro solo incluye los linfomas de células del manto ⁵⁸, por lo que los estudios clínico-patológicos que incluyen todos los LNH extraganglionares de región bucal y maxilofacial son sumamente escasos a nivel mundial. En México existe una serie de casos de LNH que fue publicada en 2008 por Cornejo et al ⁵⁹; sin embargo, esta solo incluye a pacientes con infección por VIH, por lo que no es representativa de la población general. Asimismo, Bañuelos y cols ¹¹ publicaron en 2007 un estudio multicéntrico sobre LH y LNH diagnosticados en la población mexicana; estos autores clasificaron morfológica e inmunohistoquímicamente a las lesiones, e hicieron análisis clínico-patológico de acuerdo a la edad, sexo y sitio de presentación ¹¹. En el mismo año Tirado y cols ⁸, hicieron un análisis epidemiológico de las neoplasias hemato-oncológicas, basándose en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias de México del año 2002.

2. Planteamiento del Problema

La alta prevalencia de ciertos tipos de linfomas no Hodgkin Extraganglionares de la Región Bucal y Maxilofacial y sus graves consecuencias para la salud en la población mexicana, hacen necesario un diagnóstico preciso y oportuno de estos padecimientos. Por otra parte, su posible asociación con factores genéticos, infecciosos e inmunológicos, así como su ocasional expresión a nivel de la región bucal o maxilofacial como primera manifestación de enfermedad sistémica hacen necesario un mayor conocimiento de estas neoplasias, con objeto de establecer un correcto diagnóstico que permita su tratamiento específico y oportuno.

En 2008 la OMS modificó la clasificación de linfomas que había sido utilizada previamente con fines de diagnóstico, enfatizando la importancia de la localización de la neoplasia, la edad del paciente, sus características inmunofenotípicas y su asociación a agentes etiológicos infecciosos, por lo cual es importante tipificar, de acuerdo a estas modificaciones, a las neoplasias linfoides extraganglionares que ocurren en cavidad bucal y región maxilofacial lo que mejorará su tratamiento en el futuro, al avanzar sobre el conocimiento de su conducta biológica y facilitar la comparación con otras series correspondientes a este tipo de neoplasias..

En México no existe información publicada sobre series de casos de linfomas no Hodgkin extraganglionares de cavidad bucal y maxilofacial que establezcan las

características clínicas y patológicas de los mismos, considerando las modificaciones a la clasificación de la OMS.

3. Justificación

Las enfermedades hemato-oncológicas resultan importantes, entre otras razones, por el incremento observado en su incidencia a nivel mundial durante las últimas décadas. En la región de cabeza y cuello se ha reportado que los LNH extraganglionares representan hasta 40% de todos los linfomas en esta localización.

El pronóstico del paciente está determinado en gran parte por el tipo clínico-patológico del linfoma, por lo cual es de suma importancia realizar su diagnóstico de manera oportuna y certera, lo que permite planear una terapéutica de acuerdo a las características de la enfermedad de cada paciente.

Recientemente la OMS realizó modificaciones al sistema de clasificación que había sido utilizado previamente con objeto de facilitar la unificación de criterios con fines comparativos entre los distintos centros de estudio (Anexo 1). De acuerdo a dichas modificaciones y al hecho de que no existen estudios con criterios unificados sobre los diversos tipos de linfomas registrados en estudios previos a nivel internacional, resulta particularmente importante conocer el

comportamiento biológico de los linfomas de acuerdo a su clasificación actual y localización.

Los resultados obtenidos en este estudio podrían aportar datos útiles para enriquecer la información clínica, patológica y pronóstica de los LNH extraganglionares de dicha región, así como dar pauta a futuras investigaciones sobre los linfomas que tienen la mayor prevalencia en la población mexicana.

4. Objetivos

4.1 General.

- Describir las características clínico-patológicas de los linfomas no Hodgkin extraganglionares de la región bucal y maxilofacial de pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología de México en el periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2004 y aplicar las modificaciones sugeridas por la OMS en la clasificación de estas neoplasias.

4.2 Específicos.

- Describir las los grupos de edad y sexo más comúnmente afectados de los pacientes con linfomas no Hodgkin extraganglionares de la región bucal y maxilofacial de la población estudiada.
- Reclasificar a los linfomas no Hodgkin de la región bucal y maxilofacial de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS en su más reciente clasificación (2008).
- Establecer la asociación entre el tipo histológico de los linfomas extraganglionares primarios de la región maxilofacial con las características clínicas de los pacientes.
- Identificar el tipo histológico de los linfomas extraganglionares primarios de la región maxilofacial y su posible asociación con el estado de los pacientes al momento de su última consulta.

- Determinar el porcentaje de expresión del virus de Epstein Barr en los linfomas difusos de células grandes, de células T/NK, plasmablastos y de Burkitt.

5. Método

5.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio de retrospectivo, observacional y descriptivo.

5.2 Universo de estudio.

Población:

- Pacientes que hayan ingresado al Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el periodo comprendido del año 2000 al 2004.

Grupo de estudio:

- Pacientes que presentaron diagnóstico confirmado de linfoma no Hodgkin extraganglionar de la región bucal y maxilofacial y que tengan o no afección ganglionar secundaria.

5.3 Criterios de inclusión:

- Pacientes admitidos en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido del año 2000 al 2004.
- Pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin extraganglionar de la región bucal y maxilofacial.
- Pacientes que cuenten con expediente completo.

- Pacientes que cuenten con laminilla del caso a estudiar.
- Pacientes que cuenten con panel de inmunohistoquímica que confirme diagnóstico, o en su caso bloque de parafina para realizarlo.

5.4 Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan ingresado al Departamento de Hemato-oncología fuera del período establecido.
- Pacientes con diagnóstico inicial de enfermedad ganglionar.
- Pacientes sin laminilla ni bloque de parafina.
- Pacientes que no tengan laminilla y cuenten con bloque de parafina pero que el tejido no sea valorable o esté en mal estado de conservación.

5.5 Criterios de eliminación:

- Casos de pacientes que al ser revisados no correspondan a un diagnóstico de linfoma o cuya lesión no esté localizada en región bucal o maxilofacial.

5.6 Variables

Definición Operacional de Variables		
Variable	Tipo	Medición
Edad	Continua	Números absolutos en número de años cumplidos
Sexo	Binomial	Hombre o mujer
Lugar de Nacimiento	Nominal	Se codificará de acuerdo al estado de nacimiento (Anexo 5)
Localización de la lesión	Nominal	Se codificará de acuerdo a la localización de la lesión. (Anexo 6)
Tiempo de sintomatología previa al diagnóstico	Continua	Se considerará en meses como números absolutos.
Sintomatología	Nominal	Se reportará de manera abierta, incluyendo síntomas B. (Anexo 7)
Diagnóstico	Nominal	De acuerdo a la clasificación de la OMS (2008). (Anexo 1)
Niveles de Deshidrogenasa láctica (DHL)	Binaria	Alterada o no alterada
Estadio del linfoma	Nominal	Acorde a la clasificación de Ann Arbor. (Anexo 2)
Infección de VIH	Nominal	Presente o ausente
Periodo de seguimiento	Continua	Se medirá en número de meses completos
Biopsia de médula ósea	Nominal	Se evaluará de acuerdo a los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - No realizada - No infiltrada - Infiltrada
Aspirado de médula	Nominal	

ósea		Se evaluará de acuerdo a los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - No realizada - No infiltrada - Infiltrada
Estado del paciente a la fecha de su última consulta	Nominal	Serán 4 criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Vivo con linfoma - Vivo sin linfoma - Muerto por linfoma - Muerto por otra causa

5.7 Fases del estudio

5.7.1 Fase 1. Recolección de datos

Del registro de expedientes de nuevo ingreso con diagnóstico de linfoma no Hodgkin del Instituto Nacional de Cancerología de México se obtuvieron los números de expedientes de pacientes que ingresaron a la Institución en el periodo comprendido del año 2000 a 2004. Una vez obtenidos los números de expediente, se revisaron los mismos a fin de seleccionar los de los pacientes con diagnóstico de LNH extraganglionar primario de la región bucal y maxilofacial y de ellos se obtuvo la información requerida para la base de datos que incluye las variables previamente descritas.

5.7.2 Fase 2. Reclasificación de linfomas.

Una vez revisados los datos de cada paciente, se obtuvieron los números de caso con que se realizó el diagnóstico, con los cuales se solicitaron al archivo del

Departamento de Patología Quirúrgica del Instituto las laminillas y bloques. En conjunto con un hematopatólogo experto en patología linfoide (Dr. Alejandro Avilés Salas) se revisaron las laminillas de cada paciente en un microscopio de dos cabezas de la marca Olympus, modelo UDO CX31RBSF y se reclasificaron de acuerdo a los criterios de la OMS en su clasificación más reciente (2008) y con la siguiente sistemática:

- Inicialmente se realizó diagnóstico morfológico. Cada caso fue incluido en alguno de los siguientes rubros:
 - o Linfomas de células grandes con probable inmunofenotipo B
 - o Linfomas con probable inmunofenotipo T (en este rubro se incluyeron todos aquellos casos que sugirieron LT/NK)
 - o Linfomas de células pequeñas
- Se realizó un microarreglo para cada rubro de diagnóstico morfológico con los casos que tenían bloque de parafina, para lo que se seleccionó un campo representativo de la lesión.
- Se realizaron cortes a 3 micrómetros y se tiñó una laminilla con hematoxilina y eosina. Posteriormente se realizaron estudios de inmunohistoquímica, según la técnica de estreptavidina-biotina-peroxidasa, utilizando los anticuerpos prediluidos de acuerdo al cuadro 1.
- En todos los estudios de inmunohistoquímica se interpretó el resultado como positivo o negativo, excepto en el índice de proliferación celular, en cuyo caso se contaron 100 células y se obtuvo el porcentaje de expresión del mismo.

- De acuerdo a la interpretación inmunohistoquímica de cada caso, se reclasificó cada lesión de acuerdo a la Clasificación de la OMS (2008).

5.8 Análisis estadístico

Se realizó el análisis de las variables epidemiológicas claves a través de medias y desviaciones estándar (DE) de las variables continuas; en las variables nominales se presentaron las proporciones y la distribución de frecuencias correspondientes.

Se estudió la asociación de las variables sociodemográficas, clínicas e inmunohistoquímicas con el tipo de linfoma mediante la prueba de χ^2 , t de student y prueba exacta de Fisher según fuera apropiado; se utilizó la prueba de Tukey para comparaciones múltiples entre las diferentes variables. Se obtuvieron los intervalos de confianza correspondientes. Para el análisis de sobrevida se utilizó el método de Kaplan Meier. Se consideró un nivel de significancia para $\alpha \leq .05$ para la pruebas estadísticas. Las pruebas se realizaron para las variables continuas con el estadístico de Cox y para las nominales con LogRank test. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 12 y STATA versión 10.

6. Resultados

Se registraron un total de 821 casos de linfomas no Hodgkin (LNH) en el periodo 2000 a 2004, de los cuales 137 (16.68%) correspondieron a linfomas extraganglionares de la región bucal y maxilofacial (LNH-ECBM). La distribución por año de estos casos se presenta en la figura 1, en la cual se aprecia que se registró un porcentaje constante de estas neoplasias (14.7%-15.8%), a excepción del año 2000, en que los LNH-ECBM representaron 24.8% de los casos.

De los 137 casos de LNH-ECBM registrados, 20 fueron excluidos del estudio debido a que carecían de laminillas y bloques de parafina. En los 117 casos restantes la media de edad fue de 51.6 años(\pm 18.5) con un intervalo de 16 a 95 años, dichos linfomas fueron revisados y clasificados morfológicamente por consenso entre el investigador responsable (KLYB) y un tutor (AAS) en 3 diferentes grupos (figura 2): el grupo de linfomas de células pequeñas correspondió a 20% de la totalidad (LCP, 23 casos); el de linfomas inmunofenotipo T sugestivos de células T/NK a 30% (LT/NK, 35 casos), y el grupo más numeroso fue el de linfomas difusos de células grandes, equivalente a 50.4% (LDCG, 59 casos) (Figura 3). En el grupo de LCP 7 fueron compatibles con linfomas de células del manto, 7 fueron sugestivos de MZBCL-MALT, 7 fueron LF y 2 no pudieron clasificarse morfológicamente, por lo cual solo quedaron descritos como LCP (figura 2). Por otra parte, en el grupo de LDCG, 1 caso fue sugestivo de LB y 2 casos sugestivos de linfoma plasmablastico. Del

total de LNH-ECBM se encontraron bloques de parafina en 64 casos (41 LDCG, 14 LT/NK y 9 LCP), a los cuales se les realizó un microarreglo tisular y los marcadores de inmunohistoquímica correspondientes para cada grupo (cuadro 1). Al realizar análisis estadístico mediante la prueba de Tukey para comparaciones múltiples se encontró significancia estadística al ajustar el diagnóstico morfológico por la edad ($P=0.0002$): LDCG (Media 56.86 ± 17.9), LT/NK (Media 40.6 ± 15.9), LCP (Media 55 ± 17.4), LF (Media 55.5 ± 17.7).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa al ajustar la edad al momento del diagnóstico con el estado al momento de su última consulta ($P=.9205$), lo cual sugiere que el pronóstico no está asociado a la edad en los pacientes estudiados y que probablemente se relacione con otros factores como el diagnóstico, el tratamiento y la etapa clínica.

Linfomas difusos de células grandes

Los linfomas difusos de células grandes representaron el 50.4% de todos los linfomas (figura 3); el intervalo de edad de los pacientes fue de 22 a 95 años, con una media de 56.86 años. La mayor proporción de casos se encontró entre la 4^a y 8^a décadas, 11 de ellos se encontraron en la 7^a década, seguido de la 4^a, 6^a y 8^a décadas (10 casos cada una), mientras que en la 3^a hubieron 4 casos y en la 9^a solo uno (figura 4).

Treinta y cinco casos afectaron al sexo masculino (61%) y 24 ocurrieron en mujeres (39%) (cuadro 2) ($P>0.05$), en el sexo masculino la mediana de edad fue de 50 años (intervalo min-max 27-84 años), mientras que en las mujeres fue de 68.5 años (intervalo min-max 22-95 años), mostrando diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0063$). Los estados de la república que derivaron mayor número de pacientes fueron el Estado de México con 15, 11 pacientes fueron originarios del Distrito Federal, 7 de Guerrero, 5 de Veracruz, 4 de Puebla, 4 de Oaxaca, 3 de Guanajuato, 3 de Hidalgo, 2 de Tlaxcala y el resto (5 casos) fueron derivados de Chiapas, Jalisco, Michoacán, Sinaloa, y Zacatecas (un caso cada uno).

En cuanto a la localización anatómica, en 22 pacientes (37.3%) hubo afección del anillo de Waldeyer (amígdala palatina); en este caso los signos y síntomas más frecuentes fueron disfagia (50%), aumento de volumen amigdalino (32%), pérdida de peso (32%) y odinofagia (27%), y en menor proporción los pacientes manifestaron astenia, adinamia, hiporexia, otalgia, diaforesis y hemoptisis. La segunda localización más frecuente fue la región sinonasal con 12 casos (20.3%), en donde se encontraron como signos predominantes obstrucción nasal (58%), disfagia (42%) y aumento de volumen regional (42%); la localización en encía se reportó en 10 casos (17%), en los que los pacientes refirieron disfagia (80%), aumento de volumen (50%) y dolor local (50%); en glándula parótida se reportaron 7 casos al igual que en paladar duro (11.9%) y en ambas localizaciones se asoció con disfagia y aumento de volumen (71% cada uno). En

paladar duro además se encontró asociación con pérdida de peso (43%) y disfonía (29%); sólo un linfoma estuvo localizado en carrillo y el paciente tuvo como manifestaciones aumento de volumen, parestesia y ptosis palpebral (cuadro 2).

El tiempo de sintomatología previa al diagnóstico fue variable de acuerdo al tipo morfológico y localización; de esta manera, los LDCG tuvieron un intervalo de 1 a 36 meses, sin embargo, al momento de separarlos por localización se encontró que el intervalo mayor (2 a 36 meses) correspondía a parótida, seguido de la amígdala palatina (1-24 meses) y localización sinonasal (2-18 meses) (cuadro 2).

Los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) se encontraron alterados en 23 pacientes (39%); asimismo, hubo 9 casos (15%) de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), 2 de los cuales tenían diagnóstico de linfoma plasmablastico, 2 fueron clasificados como variante centro germinal (CG), 1 como no centro germinal (No CG) y el resto no fueron subclasificados debido a que no fueron incluidos en el microarreglo; en 2 casos (3%) se encontró infiltración a médula ósea por células neoplásicas (cuadro 3).

Del total de pacientes con LDCG, el 44% (26 pacientes) se encontraban vivos con enfermedad al momento de su última consulta, mientras que 34% (20 pacientes) se encontraban sin evidencia de enfermedad. Doce pacientes (20%) tuvieron muerte atribuible a la enfermedad y solamente un paciente murió libre de enfermedad (causa no especificada) (cuadro 4). Los pacientes tuvieron un

seguimiento de 1 a 62 meses, al analizar la supervivencia mediante el método de Kaplan Meier, se encontró que el 85% de los pacientes permanecía vivo a los 10 meses de seguimiento, mientras que a los 12 meses solo el 75% de ellos estaba vivo y a partir de los 15 meses la probabilidad de morir incrementó al 32% (Figura 5), no se encontró diferencia significativa al analizar por sexo.

18 de los 59 casos de LDCG fueron excluidos del análisis de inmunohistoquímica debido a que no se contó con el bloque de parafina respectivo. Se escogieron campos representativos de cada bloque, con los cuales se realizó un microarreglo, y se les efectuó un perfil de inmunohistoquímica de acuerdo al tipo morfológico para subclasificarlos de acuerdo a la expresión de los diferentes anticuerpos utilizados (cuadro 1). Los anticuerpos básicos utilizados fueron CD20, CD3, Bcl-6, Mum-1 y CD10, y como anticuerpos adicionales se usaron CD138,

Bcl-2, Alk-1, LMP1, Índice de proliferación celular (Ki-67), Kappa y Lambda. De acuerdo a la expresión inmunohistoquímica, la mayor proporción de casos correspondió a la No CG (49%), mientras que el 24.5% (10 casos) a la variante CG, 2 casos (5%) fueron clasificados como linfomas plasmablastos, 1 caso resultó plasmocitoma con restricción de cadenas ligeras lambda y 19.5% (8 casos) no pudieron ser subclasificados debido a que la expresión inmunohistoquímica no fue específica (cuadro 5).

Tanto en la variante CG como en la NCG, el sexo masculino tuvo mayor afectación (60% en ambos casos); no se encontró diferencia significativa entre los 2

subgrupos al analizar por edad, el intervalo de edad fue más amplio en la variante NCG (22 a 95 años, media 62.9 años \pm 16.37, IC 95% 51.1-74.6) que en la variante CG (45 a 83 años, media 63.4 años \pm 16.42, IC 95% 55.7-71.1)($P>0.05$). La edad promedio de los pacientes con la variante NCG fue mayor que los que tenían la CG (IC 95% 0.94-1.01) y en ambos casos el sitio más afectado fue el anillo de Waldeyer (amígdala palatina). También el tiempo previo al diagnóstico fue menor en los linfomas NCG (1 a 15 meses, media de 4.4 \pm 3.6, IC 95% 2.8-6.2) que en los CG (1-21 meses, media de 5.5 meses \pm 6.4, IC 95% .49-9.7) pero sin mostrar diferencia estadísticamente significativa ($P=0.7444$); así mismo, en el grupo NCG se encontraron 6 casos de muerte por enfermedad, 7 vivos sin enfermedad y 6 pacientes vivos con enfermedad al momento de su última consulta, mientras que en el grupo CG hubieron 4 vivos sin enfermedad y 5 vivos con enfermedad y no se reportaron muertes atribuibles al linfoma (cuadro 5), al comparar la sobrevida entre los linfomas (CG $n=10$ y NCG $n=20$) mediante el método de Kaplan Meier (figura 5) se encontró que curva correspondiente a la variante NCG se encuentra por debajo que la de CG, no obstante esta diferencia no fue significativa (Cox -41.5601, $P=0.1489$).

Con respecto a la expresión inmunohistoquímica de los diferentes anticuerpos utilizados, todos los LDCG NCG expresaron CD20 (100%), mientras MUM-1 fue fuertemente expresado en el 68% (15 casos), y 2 casos lo expresaron focalmente (9%). Bcl-6 tuvo fuerte expresión en 9 casos (45%) y la co-expresión MUM-1 y Bcl-6 se observó en 8 casos (40%). En cuanto al índice de proliferación celular

(Ki-67), la variante NCG tuvo una media de expresión de 67.4% (\pm 30.98%, IC95% 56.42-78.37). El 79% de los casos NCG tuvieron un índice de mayor de 50% con un promedio de 78.2%, 4 casos expresaron menos de 50% de proliferación (media de 31%) y un caso no fue valorable, encontrando diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo CG, donde hubo una media de expresión de Ki-67 del 46.1% (\pm 30.98%, IC95% 23.93-68.26) ($P=0.0443$), 6 casos tuvieron un índice de proliferación menor a 50% (Media= 24%), mientras que 4 tuvieron una expresión mayor de 50% (Media= 79%); el 100% (10 casos) expresaron CD20 y CD10, mientras que Bcl-6 fue expresado en 6 casos (60%) y en 2 casos (20%) fue focalmente positivo.

Los linfomas plasmablasticos ($n=2$) expresaron fuertemente CD138 y MUM-1, mientras que CD20 fue negativo en ambos casos y la proliferación celular fue de 75% y 90% respectivamente. El resto de los casos (8) expresó CD20 y la expresión de anticuerpos adicionales no fueron específicos de algún subtipo, por lo cual no fue posible subclasificarlos, ningún caso fue positivo para VEB.

Al analizar el estado del paciente al momento de su última consulta considerando la etapa clínica de la enfermedad, se encontró que la mayor proporción de pacientes con LDCG tipo CG fue diagnosticada en etapas clínicas I y II (30 y 50%, respectivamente). El 66% de los pacientes en etapa clínica I lograron curación de la enfermedad, mientras que el paciente restante se mantenía con la enfermedad y se asoció a niveles de DHL elevados. En la etapa clínica II un paciente infectado con VIH falleció por la enfermedad. En el grupo de NCG el

50% de pacientes se diagnosticaron en etapa clínica II y en 40% de los casos se encontró curación de la enfermedad, mientras que 30% murieron a causa de la misma (cuadro 6).

Linfomas de células T/NK (LT/NK)

Los LT/NK representaron el 29.9 % de todos los linfomas incluidos en este estudio (figura 3); el intervalo de edad de los pacientes fue de 16 a 84 años (media 40.6 ± 15.9). El mayor número de casos se encontró entre la 2ª y 5ª décadas (29 casos), con un pico en la 5ª década (11 casos), seguido de la 4ª y 3ª (8 y 6 casos respectivamente), mientras que los 6 casos restantes se distribuyeron entre la 6ª, 7ª, 8ª y 9ª décadas (figura 6).

Veintidos casos afectaron al sexo masculino (63%) y 13 ocurrieron en mujeres (37%) sin diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$) (cuadro 7). Los estados referidores de pacientes fueron: Estado de México con 9 pacientes, 7 del Distrito Federal, 4 de Chiapas, 4 de Puebla, 3 de Michoacán, 3 de Veracruz, 2 de Morelos y el resto (3 casos) fueron derivados de Guerrero, Hidalgo y Tlaxcala (un caso cada uno).

En cuanto a la localización anatómica (cuadro 6), en 23 pacientes (66%) se encontró la lesión con localización sinonasal; en este caso la signo-sintomatología más frecuente fue obstrucción nasal (78%), aumento de volumen local (57%), rinitis (39%) y fiebre (17%), y en menor proporción los pacientes

manifestaron pérdida de peso, ptosis palpebral, sensación de cuerpo extraño, dolor local, diaforesis, voz nasal, epistaxis, anosmia, dacriocistitis y cefalea. La segunda localización más frecuente fue la palatina con 8 casos (22.9%), en donde los signos y síntomas asociados fueron aumento de volumen (37.5%), pérdida de peso (37.5%), fiebre (37.5%), disfagia (37.5%) y disfonía (37.5%); la localización en labio se reportó en 2 casos (5.8%), ambos pacientes presentaron aumento de volumen y uno de ellos pérdida de peso; en amígdala y carrillo se reportaron 1 caso en cada una de estas áreas, y en ambos casos los pacientes reportaron aumento de volumen.

Los niveles de DHL se encontraron alterados en 4 pacientes (11%); asimismo, hubo 1 caso (3%) de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) e infiltración a médula ósea por células neoplásicas (cuadro 3).

Con respecto al estado del paciente al momento de su última consulta, 16 pacientes (46%) se mantenían vivos con enfermedad, 13 (38%) se encontraron vivos sin enfermedad y 6 (17%) murieron a causa de la misma (cuadro 4). Al analizar la sobrevida mediante el método de Kaplan Meier, se encontró una probabilidad de sobrevida de 1 a 9 meses del 88%, la cual disminuyó a 73% a partir de los 21 meses (Figura 6). Al igual que en el caso de LDCG, el sexo no mostró una diferencia significativa en la sobrevida de los pacientes.

El tiempo previo al diagnóstico fue variable de acuerdo a la localización; el intervalo mayor se observó en la localización sinonasal (1 - 60 meses), seguido de la palatina (1-24 meses) y del labio (21-24 meses) (cuadro 7).

21 de los 35 casos de LTNK fueron excluidos del análisis de inmunohistoquímica debido a que no contaban con bloque de parafina. Se escogieron campos representativos de cada bloque, con los cuales se realizó un microarreglo tisular y un perfil de inmunohistoquímica (cuadro 1). Los anticuerpos utilizados fueron CD20, CD3, CD-4, CD-8, CD56, LMP1, y Granzima B. Solamente 5 de los 14 casos incluidos en el microarreglo (35.7 %) pudieron ser analizados, ya que el resto (9 casos) no fueron valorables debido a que algunos de ellos tenían amplias zonas de necrosis o el tejido se había agotado. De los 5 casos, el 100% expresó CD3, 3 casos expresaron CD8 de manera focal y 4 fueron positivos para el VEB.

Ocho de 14 pacientes fueron diagnosticados en etapas clínicas I y II (36 y 21% respectivamente). De los pacientes diagnosticados en etapa clínica I, 80% tenían DHL alterada, 40% lograron curación de la enfermedad, 40% se mantenían vivos con enfermedad y el 20% restante murió a causa de la misma. De los 3 pacientes en etapa clínica II, uno tenía niveles de DHL elevados, 2 se mantenían con enfermedad y uno libre de ella. Solo hubo un paciente diagnosticado en etapa clínica III, quien logró curación de la enfermedad y no tuvo niveles de DHL alterados (cuadro 6).

Linfomas de células pequeñas (LCP)

Los LCP representaron el 19.7% de todos los linfomas (figura 3); el intervalo de edad de los pacientes fue de 23 a 84 años, el valor de la media y la mediana coincidió en 55 años (± 17.4). Estos casos fueron separados en 3 grupos morfológicos diferentes:

1. Linfomas foliculares (LF)
2. Linfomas extraganglionares de la zona marginal tipo MALT (MZBCL-MALT)
3. Linfoma de células del manto (MNT)

Linfomas Foliculares

Este grupo estuvo constituido por 7 casos, todos fueron de bajo grado, con patrón folicular mayor al 75%. De estos, 5 se presentaron en el sexo femenino (72%) y 2 en el sexo masculino (28%), con intervalo de edad de 33 a 84 años, mediana de 54 y media de 55.5 años (± 17.7) (cuadro 8).

Estos linfomas estuvieron localizados en parótida (2 casos), región submandibular (2 casos), labio, amígdala y zona sinonasal (1 caso cada uno); en todos los casos la manifestación principal fue aumento de volumen, pero en la región submandibular los pacientes tuvieron además síntomas B y adenopatía

cervical, mientras que en el caso de amígdala hubo sensación de cuerpo extraño (cuadro 8).

El nivel de DHL se encontró alterado en 1 paciente (14%); no hubo casos de infección por el virus de inmunodeficiencia humana ni de infiltración a médula ósea (cuadro 3). Con respecto al estado de los pacientes al momento de su última consulta, 2 (28%) se mantenían vivos con enfermedad, 4 (56%) se encontraron vivos sin enfermedad y 1 (6%) murió a causa de la misma (cuadro 4).

El tiempo previo al diagnóstico fue variable de acuerdo a la localización; así, el caso de localización sinonasal tuvo 2 meses de sintomatología previos al diagnóstico, mientras que en la zona submandibular el periodo fue de 20 a 24 meses (cuadro 8).

Linfomas extraganglionares de la zona marginal tipo MALT

En este grupo se incluyeron 7 casos, 4 de los cuales se presentaron en el sexo masculino (57%) y 3 en el sexo femenino (43%). El intervalo de edad en que se presentaron fue de 23 a 78 años, con una mediana de 55 años y media de 54.2 años (± 20.9) (cuadro 8).

Estas lesiones tuvieron localización parotídea en 5 casos (71%), mientras que los otros 2 casos se encontraron en amígdala y región sinonasal (1 caso cada uno); el tiempo máximo de signo-sintomatología fue de 96 meses y el mínimo de 4; en

todos los casos de parótida la única manifestación fue aumento de volumen, mientras que en amígdala el paciente manifestó adenopatía, pérdida de peso, malestar general y disfagia. El caso que se presentó en la zona sinonasal se acompañó de rinorrea, obstrucción nasal, dolor, cefalea y otalgia (cuadro 8).

El nivel de DHL se encontró alterado en 2 pacientes (24%); un caso tuvo infiltración a médula ósea y no hubo casos asociados a infección por el virus de inmunodeficiencia humana (cuadro 3). Con respecto al estado del paciente al momento de su última consulta, 1 paciente (14%) se mantenía vivo con enfermedad, 3 (42%) se encontraron vivos sin enfermedad y los 3 pacientes restantes (42%) murieron a causa de la misma (Cuadro 4). En 6 casos el diagnóstico pudo ser confirmado mediante análisis de inmunohistoquímica, la expresión de anticuerpos en estos casos fue del 100% para CD20 y Bcl-2, mientras que solo el 83% expresó CD43; ningún caso expresó CD3, CD23, Cyclina-D1 ni CD5. Un paciente fue diagnosticado en etapa clínica I, mientras que la etapa clínica II y la III incluyeron 2 pacientes cada una. Los pacientes diagnosticados en etapa clínica II fallecieron con la enfermedad y se encontraban en grupo de edad mayor de 70 años, mientras que de los estadificados en la etapa clínica III, uno permanecía vivo sin enfermedad y el otro había muerto a causa de la misma (cuadro 6).

Linfomas de células del manto (MNT)

Este grupo incluyó 7 casos, de los cuales 5 se presentaron en el sexo masculino (72%) y 2 en el sexo femenino (28%). El intervalo de edad en que se presentaron fue de 31 a 73 años, con una mediana de 52 años y media de 53.14 años (± 16.4) (cuadro 8).

Estos linfomas tuvieron localización amigdalina en 3 casos (42%), hubo 2 casos en parótida (28%) y los otros 2 se localizaron en labio y piso de boca, respectivamente. El intervalo mínimo-máximo de tiempo de signo-sintomatología previa al diagnóstico fue de 4 a 24 meses; en todos los casos de amígdala la única manifestación fue disfonía, mientras que solo un paciente refirió náuseas; en glándula parótida los pacientes manifestaron disfonía y disfagia. En labio hubo aumento de volumen, pérdida de peso y disfagia. En piso de boca la única manifestación fue aumento de volumen (cuadro 8).

El nivel de DHL se encontró alterado en 2 pacientes (24%); ningún caso tuvo infiltración a médula ósea, ni infección por el virus de inmunodeficiencia humana (cuadro 3). Con respecto al estado del paciente al momento de su última consulta, 3 pacientes (42%) se mantenían vivos con enfermedad, 2 (28%) se encontraron vivos sin enfermedad y los 2 pacientes restantes (28%) murieron a causa de la misma (cuadro 4). Solo uno de los casos incluidos en el microarreglo tuvo expresión inmunohistoquímica de Cyclina D1, CD20 y Bcl-2, pero no expresó CD5, en este caso el paciente fue diagnosticado en etapa clínica II, tuvo DHL alterada y se encontraba vivo con enfermedad al momento de su última consulta (cuadro 6). Los 6 casos restantes fueron diagnosticados con bases morfológicas.

Hubo 2 casos de LCP que fueron incluidos en el microarreglo pero que no expresaron marcadores específicos de algún subtipo de linfoma, por lo que tampoco pudieron ser clasificados morfológicamente como sugestivos de algún tipo específico de LCP, por lo cual se quedaron clasificados con este último diagnóstico.

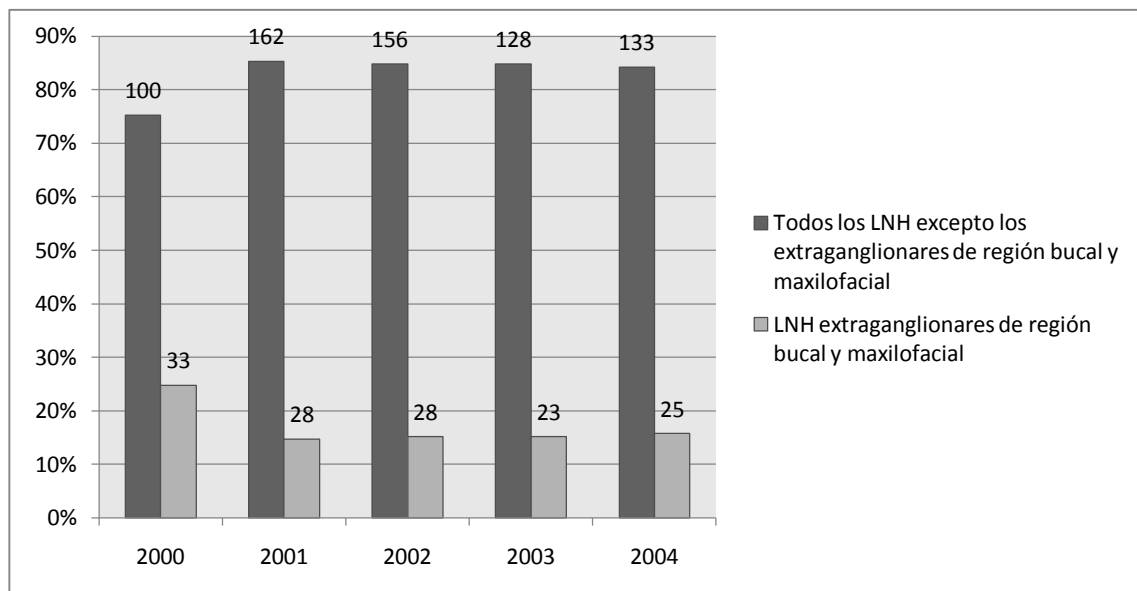


Figura 1. Distribución de linfomas extraganglionares de región bucal y maxilofacial con respecto a la totalidad de linfomas registrados por año en el Instituto Nacional de Cancerología de México en el periodo de 2000 a 2004.

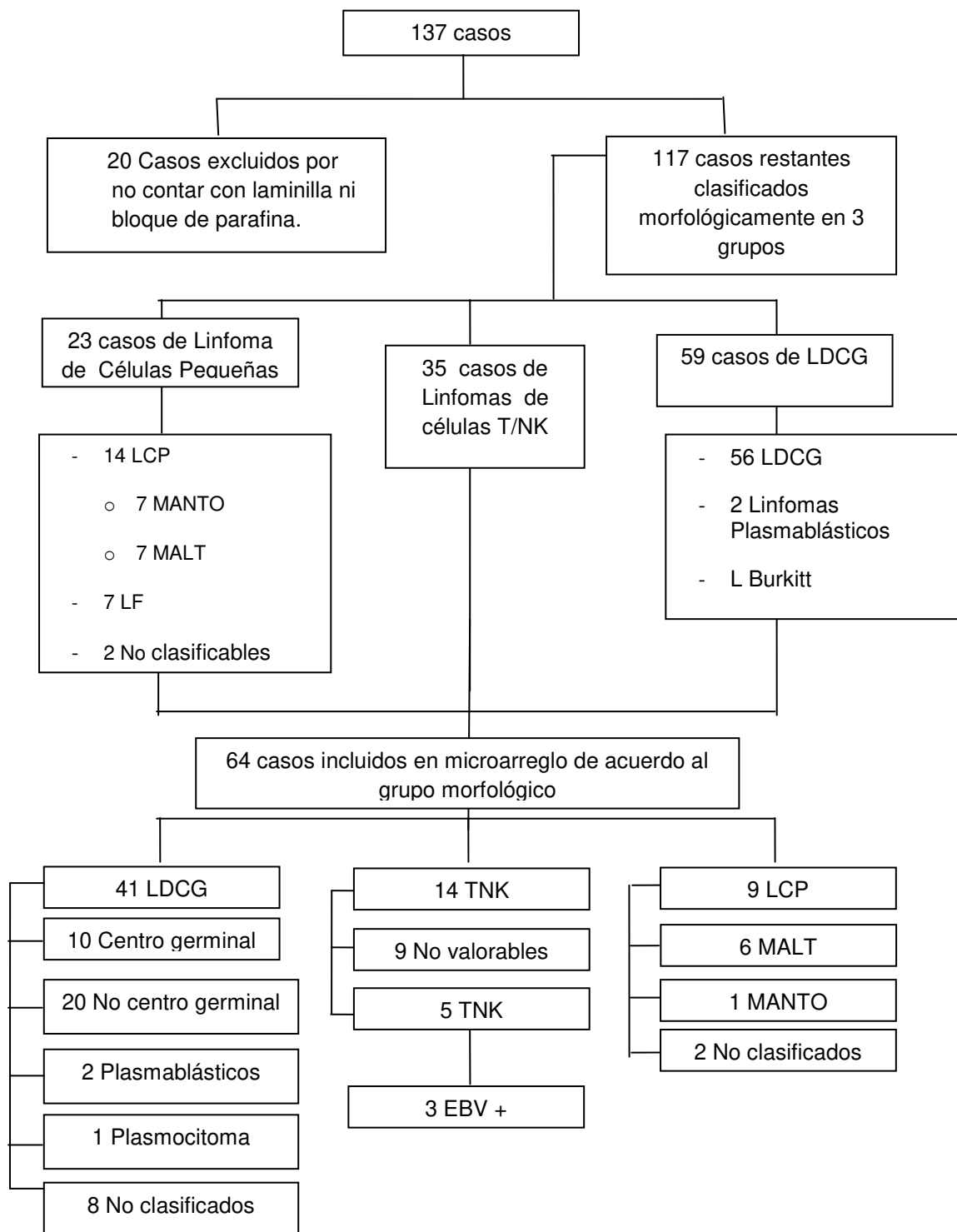


Figura 2. Casos encontrados, perdidos y clasificados morfológica e inmunohistoquímicamente. De los 137 casos, solo se incluyeron 117 para la clasificación morfológica y 64 para inmunotipificación.

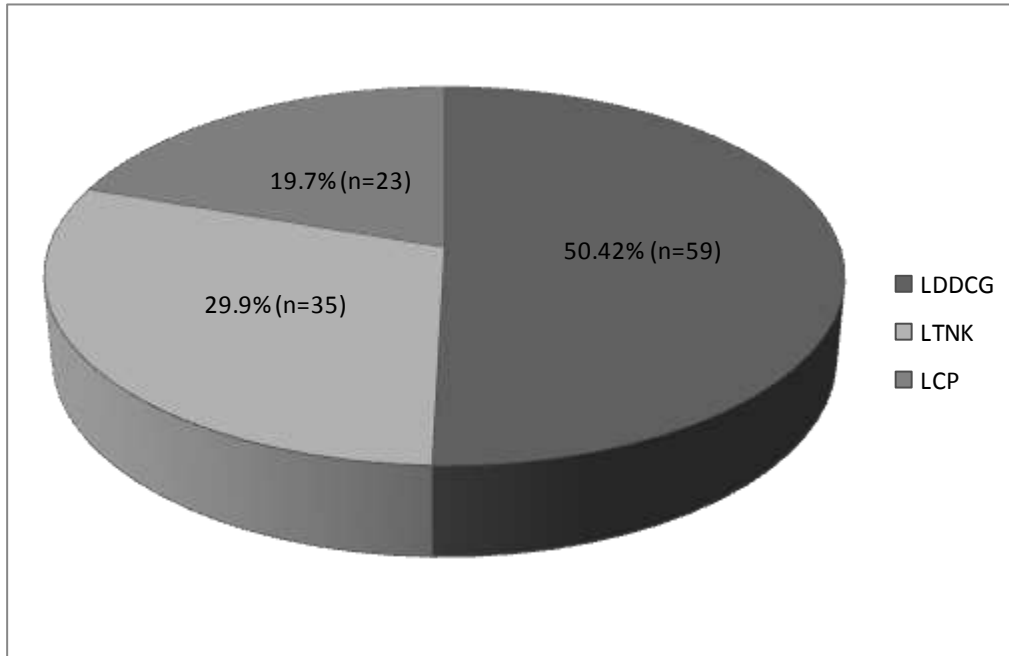


Figura 3. Distribución de los 3 grupos de linfomas extraganglionares de región bucal y maxilofacial encontrados en la población estudiada del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2000 a 2004 (n=117).

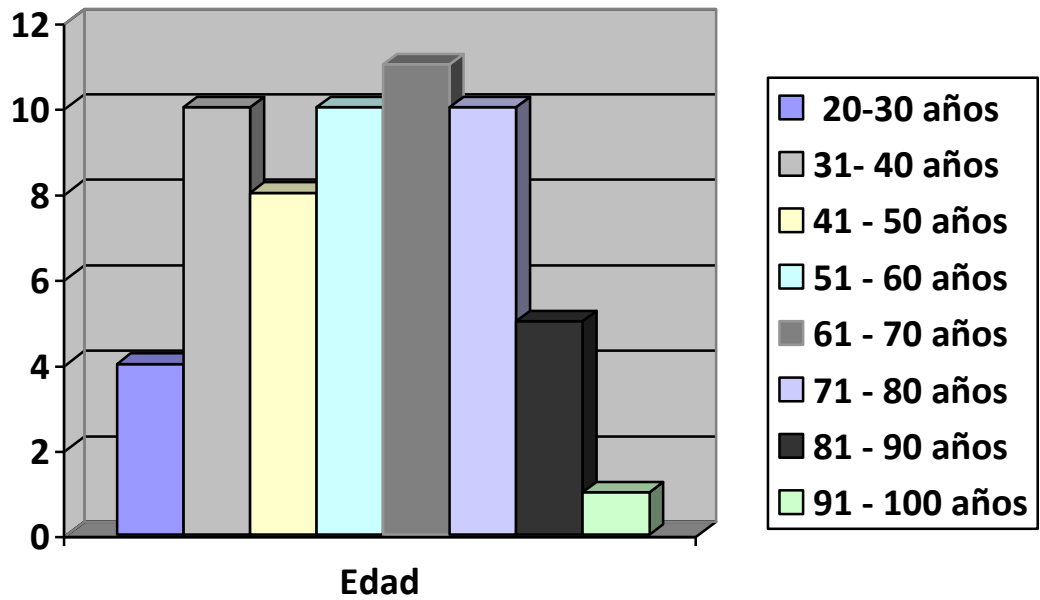
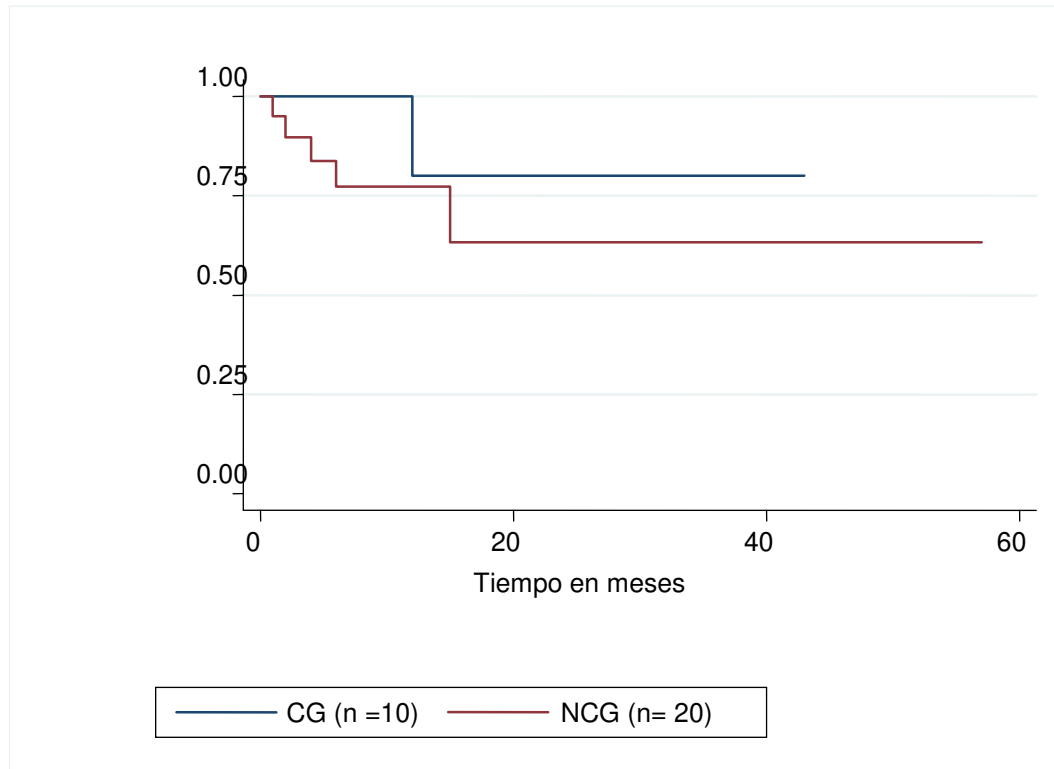


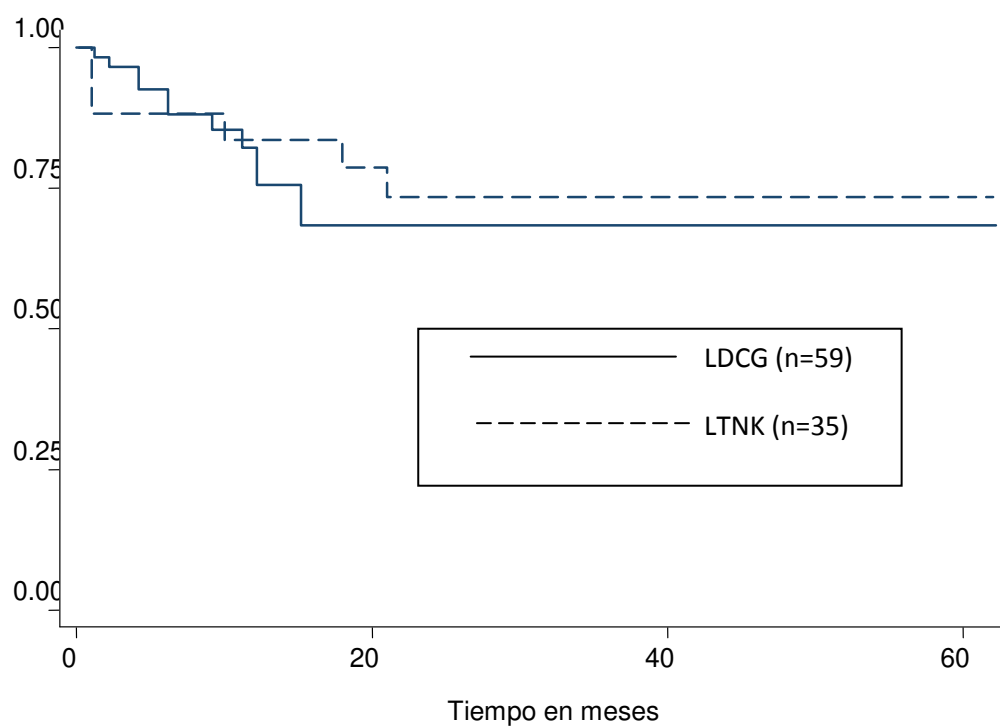
Figura 4. Distribución por edad de los pacientes con diagnóstico morfológico de linfoma difuso de células grandes que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2000 a 2004 (n=59).

Figura 5. Supervivencia de pacientes con LDCG tipo centro germinal y no centro germinal (Kaplan-Meier) que fueron diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo del año 2000 a 2004.



CG. Centro Germinal
NCG. No centro Germinal

Figura 6. Supervivencia de pacientes con LDCG y LTNK (Kaplan-Meier) que fueron diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo del año 2000 a 2004.



LDCG. Linfoma difuso de células grandes
LTNK. Linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal.

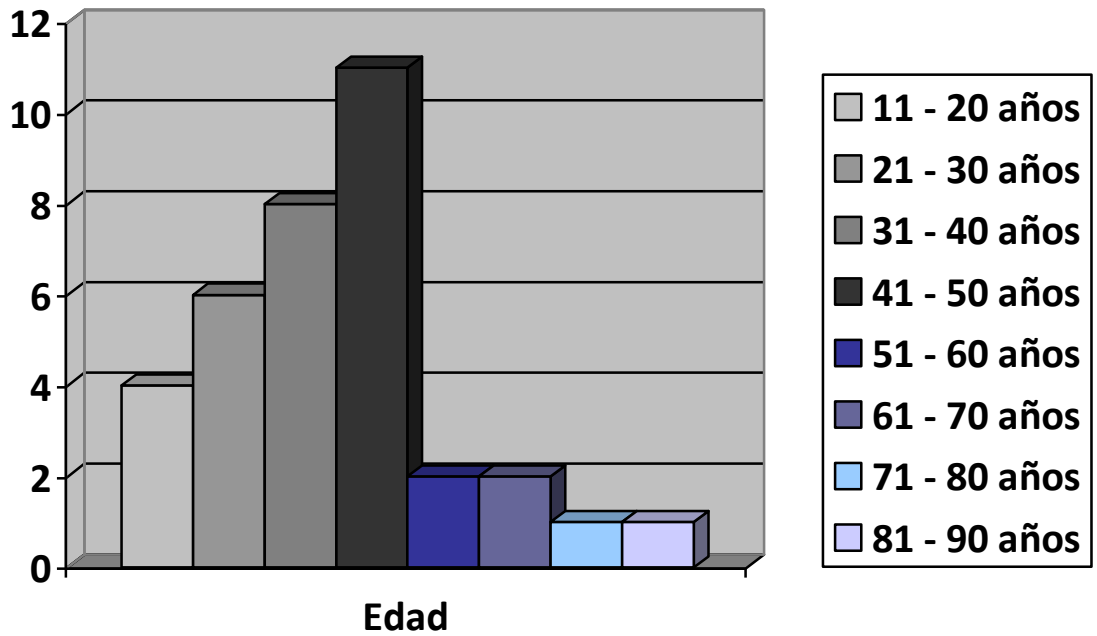


Figura 6. Distribución por edad de los pacientes con diagnóstico morfológico de linfoma de células T/NK que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2000 a 2004 (n=35).

Cuadro 1. Anticuerpos utilizados para estudio inmunohistoquímico en los 3 grupos de LNH extraganglionares de la región bucal y maxilofacial.

Anticuerpo	Clona	Dilución	Fabricante	LDCG¹	LTNK²	LCP³
CD3	Policlonal	1:150	Dako	Si	Si	Si
CD4	IM153C1:20	1:10	BSB		Si	
CD5	CD5/54/F6	1:100	Dako		Si	Si
CD8	CRM31K	1:50	BSB		Si	
CD10	56C6	1:10	BSB	Si		
CD20	L26	1:300	Dako	Si	Si	Si
CD23	MHM6	1:50	Dako			Si
CD30	Ber-H2	1:50	BG	Si		
CD43	DF-TI	1:50	Dako			Si
CD56	CM164C	1:20	BG		Si	
CD57	CD57	1:100	BG		Si	
CD138	M115	1:150	Dako	Si		
Bcl-2	124	1:80	Dako	Si		
Bcl-6	PG-B6P	1:50	BSB	Si		
MUM-1	MUM1P	1:200	Dako	Si		
ALK-1	ALK1	1:50	Dako	Si		
LMP-1	EBV01,02,03	1:50	CM	Si	Si	
Ciclina D1	RBT14	1:50	BSB			Si
Ki-67	36X-297	1:30	BG	Si		Si
Kappa	A8B5	1:50	Dako	Si		
Lambda	N10/2	1:500	Dako	Si		
Granzima B	11FIO	1:10	Dako		Si	

¹ Linfoma difuso de células grandes

² Linfoma de células T/NK

³ Linfoma de células pequeñas

7. Discusión

El cáncer bucal es un problema de salud pública que va en ascenso en un gran número de países, y cada año se identifican entre 350,000 y 400,000 casos nuevos en todo el mundo ⁶⁰. Esta enfermedad es más común en regiones del centro y sur de Asia; así, en ciertas zonas de la India es el tipo de cáncer más común en hombres y el tercero más común en mujeres ⁶¹. En países de América del Sur como Brasil, Uruguay y Argentina se presentan las tasas más altas a nivel de Latinoamérica ⁶². En México, de acuerdo a un estudio realizado por Mohar y cols ⁶³ con base en los archivos del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) durante un periodo de 10 años (1985-1994), los tejidos de la región bucal y maxilofacial (excluyendo las glándulas salivales) representaron la quinta localización más frecuente en el sexo masculino, después de los tumores de testículo, pulmón, LNH y próstata con un 4.6% de la totalidad de tumores malignos, mientras que en el sexo femenino dicha localización ocupó el sitio 13 en frecuencia (1.3%), por debajo de los tumores cervicouterinos, de mama, ovario y otras localizaciones. En el mismo estudio el cáncer bucal representó el 4to sitio de afección en el sexo masculino y el 5to en el femenino dentro de los tumores no genitales. Por otra parte, la Secretaría de Salud informó que de 5,327 defunciones causadas por neoplasias malignas en 1999, el 0,7% correspondieron a casos de cáncer de cavidad bucal ⁶⁴.

De todos los tipos histológicos de neoplasias malignas que se desarrollan en los tejidos bucales, el carcinoma escamocelular es el más común; sin embargo, en

esta localización se pueden presentar en frecuencias variables otros tipos de neoplasias malignas, tales como linfomas, sarcomas, adenocarcinomas y melanomas, así como lesiones metastásicas a la región bucal y maxilofacial. Algunos factores genéticos, ambientales, infecciosos y nutricionales favorecen que se presente en algunas poblaciones una mayor frecuencia de trastornos linfoproliferativos (TLP), e incluso un buen número de series sobre neoplasias malignas de dicha región sitúan a los LNH como la segunda categoría más frecuente, solo después del carcinoma de células escamosas (CEC) ^{54, 65, 66}, mientras que algunas otras reportan que ocupa el tercer sitio después del CEC y las neoplasias de glándulas salivales ^{3, 67}. Asimismo, la mayoría de dichas series indican que los LNH no representan más del 3% al 5%, del total de tumores de dicha región anatómica ^{54, 68 - 70}, pero algunos reportes aislados muestran que en laboratorios de patología bucal en Libia ⁷¹ y México esta entidad se ha registrado en cifras que van desde 6.1% ⁶⁷ hasta 12.7% ⁷² del total de casos de cáncer bucal diagnosticados, lo que refuerza la necesidad de investigar si dicha frecuencia es registrada en dicha proporción en centros oncológicos y determinar la variedad de TLP presentes en nuestra población, a fin de obtener información que sirva de base para conocer la expresión clínico-patológica de estos con objeto de favorecer su identificación y manejo adecuado por parte del estomatólogo, así como para generar una base de datos que permita iniciar estudios destinados a investigar los posibles agentes iniciadores y desencadenantes de los mismos y los factores que pudieran modificar su expresión.

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es una institución de referencia nacional para pacientes con cáncer que cuenta con la infraestructura necesaria para el diagnóstico de los diversos tipos de linfomas. Debido a que en la actualidad el diagnóstico preciso de este tipo de neoplasias requiere del empleo de técnicas de inmunohistoquímica y un sistema de clasificación histomorfológica y de estadificación clínica basado en múltiples y sofisticados estudios, la institución garantiza la confiabilidad del diagnóstico y por tanto la posibilidad de comparar los resultados de este estudio con investigaciones similares realizadas en otras poblaciones.

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias de México, hasta 2002 los LNH ocupaban el sexto lugar entre los casos nuevos de cáncer tanto en varones como en mujeres (4%), mientras que en el Instituto Nacional de Cancerología de México estos ocuparon el tercer lugar en varones y el segundo en mujeres dentro de los 10 principales tumores no genitales que fueron estudiados en el periodo comprendido entre 1985 y 1994 ⁹.

A nivel internacional se estima que los linfomas en conjunto representan aproximadamente 4% de la totalidad de neoplasias que afectan la economía corporal ^{6, 7}. Los linfomas no Hodgkin (LNH) se presentan con mayor frecuencia que los linfomas de Hodgkin (LH), y la incidencia y distribución de los LNH con respecto a los LH es variable de acuerdo al país de estudio. Así, Bañuelos y cols.¹¹ en un estudio multicéntrico sobre linfomas de todas las localizaciones, realizado en 3 hospitales de tercer nivel de la ciudad de México (Hospital Central

Militar, Hospital Español de México y el Centro de Especialidades Hemato-Oncológicas) informaron una mayor frecuencia de LNH con respecto a los LH (86% y 14%, respectivamente). Por su parte, y a manera de comparación, Och y cols.⁷³ en un estudio realizado en Corea del Sur que incluyó 5318 pacientes adultos diagnosticados en el periodo de 1989 a 2008, observaron una frecuencia de 96% y 4% para LNH y LH, respectivamente. En estudios similares tanto Morton y cols⁷⁴ en un estudio realizado en población estadounidense como Carreón y cols⁷⁵ en un estudio realizado en Estados Unidos en población asiática, encontraron mayor proporción de LNH con respecto a LH (87% y 80% de LNH respectivamente). De acuerdo a la frecuencia registrada de los diferentes subtipos de LNH registrados en los 4 estudios antes mencionados, en todos ellos se aprecia que el LNH más frecuentemente diagnosticado fue el linfoma difuso de células grandes (LDCG) inmunofenotipo B, el cual comprendió del 24.2% al 43.4% de sus casos, mientras que de los linfomas con inmunofenotipo T, el más comúnmente diagnosticado fue el linfoma T periférico (2.1% a 7.9%) (cuadro 10).

Los LNH se clasifican de acuerdo a su localización inicial y extensión en ganglionares y extraganglionares. En nuestro estudio este último grupo representó el 46.6% (383 casos) de la totalidad de linfomas registrados en 5 años (821 casos), de los cuales, el 35.8% (137 casos) se presentaron de manera primaria en la región bucal y maxilofacial. Es interesante observar que en otro estudio realizado en México, Bañuelos y cols.¹¹ registraron una frecuencia de linfomas extraganglionares muy similar a la encontrada en la presente

investigación (45%), siendo el tracto gastrointestinal el sitio más comúnmente afectado (16%). Por su parte, Och y cols.⁷³ en Corea del Sur encontraron que los linfomas extraganglionares representaron una cifra menor (38.9 %), pero concuerdan en que el sitio principal de afección fue el tracto gastrointestinal con 18.3%. Los otros 2 trabajos no informan sobre linfomas extraganglionares.

Los trabajos dirigidos a establecer la frecuencia de los LNH extraganglionares de la región bucal y maxilofacial (LNH-ECBM) y sus diferentes subtipos son escasos, tal como se muestra en el cuadro 11, donde se aprecia además que en México no existen estudios que establezcan la frecuencia y características demográficas y clínico-patológicas de los mismos y, por otra parte, existe evidencia epidemiológica de que la frecuencia de algunos de los subtipos se ha incrementado en los últimos años en algunos países de Latinoamérica^{5, 28, 44, 45, 47, 48, 51}, por lo que resulta importante establecer si existen similitudes o discrepancias con respecto a lo registrado en nuestra población para tomarse como base para el diseño de estudios destinados a investigar su origen y comportamiento, así como para comparar las distintas modalidades terapéuticas utilizadas para los distintos subtipos en distintos grupos de pacientes.

Desafortunadamente, los estudios publicados sobre este tema a nivel mundial no permiten establecer comparaciones precisas entre la prevalencia de los distintos subtipos de linfomas, ya que han utilizado clasificaciones distintas que han estado vigentes a lo largo de las últimas cuatro décadas (cuadro 11), y es por tanto difícil homologar entre los diversos subtipos reportados. Sin embargo, en algunos

casos es posible hacer algunas aproximaciones al respecto con base en la morfología general de los mismos. Asimismo, algunas de las entidades comprendidas en este grupo de lesiones son de muy baja prevalencia en algunas poblaciones, lo que provoca que exista un número muy reducido de estudios publicados sobre el tema y, por otra parte, las modificaciones realizadas en las clasificaciones utilizadas actualmente incorporan información sobre las nuevas técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular, lo que ha ocasionado que los diagnósticos sean cada vez más específicos, numerosos y de gran complejidad, reduciendo con ello el número de trabajos que cuentan con toda la información necesaria para su publicación.

Al igual que ha sido reportado en todos los estudios publicados sobre el tema ^{11, 73-75}, los linfomas originados de la línea celular B representaron la mayor proporción de linfomas registrados en nuestro estudio, con 70% de los casos; sin embargo, no es posible comparar estos resultados con los estudios propios de la región bucal y maxilofacial, ya que los mismos solo incluyen linfomas de estirpes linfoides específicas y no son series amplias con criterios actualizados de diagnóstico. Con respecto a los linfomas con inmunofenotipo T, es interesante observar que en la presente investigación estos comprendieron el 30%, y que el LT/NK resultó ser el subtipo más comúnmente identificado en este último grupo. Estos hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura internacional por algunos autores, ^{5, 28, 44, 45, 47, 48, 51} quienes hacen mención de una mayor prevalencia de L T/NK en la población del sureste asiático y algunos países del

continente americano, particularmente México, Guatemala y Perú, y asimismo sugieren que esta distribución geográfica puede deberse a cierta predisposición racial y a la alta incidencia de infección por EBV ^{44, 76- 78}. Este tipo de linfoma se origina a consecuencia de la transformación maligna de las células T/NK, generalmente ocurre en sitios extraganglionares, donde son difíciles de diagnosticar y pueden ser confundidos con procesos reactivos. El linfoma se origina de células T infectadas en la sangre de pacientes que han tenido infección primaria aguda por dicho virus y manifiestan síndrome hematofagocítico asociado ⁴⁷. Se considera que este virus juega un papel en la patogénesis de ciertos tipos de LNH (LB, linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal, linfoma plasmablastico y recientemente se ha descrito asociado a LDCG del anciano), es más frecuente en ciertos sitios anatómicos (linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal) y se encuentra asociado a estados de inmunosupresión, pero también se ha observado una mayor prevalencia en pacientes con hipersensibilidad severa a piquetes de mosquito. Las anormalidades genéticas juegan un papel importante, ya que se han encontrado mutaciones en el gen de supresión tumoral p53 en más del 48% de los tumores examinados, y en el oncogén Ras, el proto-oncogen c-kit y β -catenina también se han encontrado mutaciones, aunque con menor frecuencia ⁴⁷. Estas observaciones destacan la importancia de establecer las bases necesarias para investigaciones futuras que permitan identificar la probable etiopatogenia de este

y otros tipos de linfoma, como base para determinar una terapéutica más específica y eficaz.

El pronóstico de los pacientes afectados por LNH es variable, dependiendo del subtipo específico y es influenciado secundariamente por parámetros clínicos como la edad, presencia de enfermedad extraganglionar y estadio de la enfermedad (I y II vs III y IV). Determinar el pronóstico de cada una de las variantes de los LNH se relaciona con múltiples diferencias en la biología de las células tumorales, así como de la carga tumoral, que es claramente un factor pronóstico importante en los linfomas ²¹. En la presente serie encontramos que la etapa clínica en que se realizó el diagnóstico fue determinante junto con otros factores como los niveles de DHL, la infección por VIH y la edad. Así, encontramos que en el grupo de LDCG tipo CG la mayor proporción de pacientes fue diagnosticado en etapas clínicas tempranas (I y II); sin embargo, estos pacientes tenían otros factores que modificaron el pronóstico, tales como infección por VIH y niveles de DHL incrementados. También en el grupo NCG y en los linfomas inmunofenotipo T se realizó el diagnóstico del mayor número de casos en estas dos etapas clínicas (I y II) (cuadro 6). En el caso de los linfomas MALT se encontraron 2 casos diagnosticados en la etapa III, y el diagnóstico tardío implicó que uno de estos pacientes falleciera, aún a pesar de tratarse de un subtipo de linfoma con carácter relativamente indolente. Como lo han reportado diversos autores, la etapa clínica de diagnóstico más común ha sido la II ^{52, 53, 55}, lo cual es importante, ya que Shibuya y cols ⁵³ encontraron diferencia

en la sobrevida de los pacientes al comparar mediante el método de Kaplan Meier los pacientes diagnosticados en etapa clínica I vs la etapa II, pues estos autores encontraron que el primer grupo tuvo sobrevida de 83% a 10 años, mientras que el segundo fue de 75%. Van der Waal y cols por su parte ⁷⁹ hallaron una mayor proporción de pacientes diagnosticados en etapa I y encontraron diferencia estadística en el promedio de sobrevida y sobrevida libre de recurrencia entre los pacientes diagnosticados en etapas clínicas I y II con respecto a pacientes en etapas clínicas III y IV, así como en pacientes con enfermedad local con relación a los que tenían diseminación de la misma. De acuerdo a Epstein y cols ⁵⁴ el pronóstico de los pacientes está íntimamente asociado con el diagnóstico, estadio y grado histológico de la enfermedad. En nuestro estudio es difícil evaluar la supervivencia de los pacientes, ya que además de considerar la etapa clínica de diagnóstico, sería necesario considerar el tipo de tratamiento utilizado y otros parámetros clínicos sobre los cuales no contamos con la información necesaria.

Como se ha mencionado antes, el LDCG representa la mayor proporción de linfomas en región bucal y maxilofacial, y al subdividirlos en tipos CG y NCG, se encontró una mayor frecuencia de este último grupo, de la misma manera en que Bhattacharyya y cols ⁸⁰ lo reportaron en un estudio en que analizaron 13 casos de LDCG de la cavidad bucal, en los que reportan 38% y 62% de CG y No CG respectivamente; asimismo, encontraron que un mayor número de pacientes con LDCG NCG murieron a consecuencia de la enfermedad, mientras que de los

pacientes del otro grupo solamente uno murió por complicaciones del tratamiento. En nuestro estudio estos resultados son similares puesto que encontramos una mayor proporción de muertes en el grupo NCG y una mayor proporción de curación en el grupo CG. La expresión de ciertos marcadores de inmunohistoquímica determina el diagnóstico final de cada linfoma, pero adicionalmente hay otros marcadores que son utilizados como factores pronósticos, tales como Ki-67, el cual es un marcador del ciclo celular usado como marcador de proliferación celular. Su expresión varía de 30 a 100%, y los tumores con una expresión >80% son denominados altamente proliferativos o tumores agresivos⁸⁰. En nuestra serie los LNH NCG presentaron un índice de proliferación celular mucho mayor que los LNH CG, lo que se correlaciona claramente con la agresividad observada.

En los diferentes tipos de linfoma diagnosticados en nuestra serie se observó una mayor frecuencia en el sexo masculino, con excepción del linfoma folicular y el linfoma extraganglionar de la zona marginal tipo MALT (MZBCL-MALT), en cuyo caso el sexo femenino tuvo mayor proporción de afectados (61%), lo cual concuerda con lo reportado en la mayoría de estudios (cuadro 12)^{13, 14, 42, 54, 57, 58, 68, 79, 80}, a excepción de la serie de Kolokotronis y cols, en donde reportan una mayor prevalencia de los LNH en el sexo femenino³, sin embargo no dan una explicación sobre estos hallazgos.

Por otra parte, nuestros resultados de prevalencia del linfoma extraganglionar de la zona marginal tipo MALT son similares a los reportados por otros autores como

Toso y cols,⁴² quienes realizaron un análisis de 9 pacientes con linfoma MALT de las glándulas salivales en la Universidad Piedmont del este de Italia, y reportaron una frecuencia del 89% en el sexo femenino, mientras que en nuestro estudio representó el 66%. Una posible explicación a esta mayor prevalencia en las mujeres podría ser el hecho que este tipo de TLP se asocia comúnmente a enfermedades autoinmunes, las cuales se observan con mayor frecuencia en dicho género^{5, 6, 12}. El linfoma extraganglionar de la zona marginal tipo MALT (MZBCL-MALT) es una entidad bien conocida histológicamente, está compuesta por células neoplásicas de la zona marginal (células B monocitoides) y un número variable de células plasmáticas, las cuales invaden y destruyen el epitelio glandular, dando lugar a la lesión linfoepitelial, resultado de la atrofia del epitelio columnar y a proliferación de células basales, asociado con infiltración de linfocitos B de la zona marginal. El MZBCL-MALT generalmente se encuentra asociado a un proceso inflamatorio crónico como lesión linfoepitelial benigna o sialoadenitis linfoepitelial (SALE). Aunque la SALE ocurre preferentemente en pacientes con síndrome de Sjögren (SS), también puede ocurrir en ausencia de SS, pero los pacientes con dicha enfermedad autoinmune tienen incrementado en 44 veces el riesgo de padecer MZBCL-MALT^{12, 42, 81, 82}.

Como se ha mencionado en estudios previos, la localización más común de los linfomas extraganglionares de cabeza y cuello se encuentra en el anillo de Waldeyer, en donde su frecuencia va de 32 a 51% de acuerdo a las diferentes series publicadas.^{3, 34, 52-54} En región sinonasal se ha reportado 18% de los casos

⁵⁴, y en menor proporción los podemos observar en otras localizaciones como paladar, encía, labios, glándulas salivales y piso de boca ^{3, 34, 41, 53, 54, 57, 79}. Sin embargo, Van de Rijn y cols ⁵⁰ difieren de estos resultados y reportan una mayor proporción en la región sinonasal (51%). En nuestro estudio el sitio más frecuentemente afectado fue la amígdala palatina para los LDCG y linfoma de células del manto, mientras que en los de inmunofenotipo T el sitio de predilección fue la región sinonasal y para los MZBCL-MALT, el sitio de mayor frecuencia fueron las glándulas salivales, específicamente la glándula parótida. La predilección de los linfomas inmunofenotipo T por la región sinonasal ha sido observada por otros autores como Van de Rijn y cols, ⁵⁰ quienes han descrito que en su serie los pacientes afectados tienen ascendencia maya en 57% de los casos, por lo cual sugieren una carga genética importante y por otra parte asociación de algunos factores socioeconómicos. Así mismo, refieren que sus hallazgos han sido compatibles con los reportados en otros estudios del sureste asiático y hacen referencia a la teoría de la población de América por grupos nómadas que cruzaron a través del estrecho de Bering durante una época de glaciación ⁵¹, esta posible explicación puede tener influencia en diferentes sectores de la población de América; sin embargo, se hace necesario un estudio genético amplio que permita comparar el HLA de diferentes poblaciones afectadas tanto en América como en el Sureste Asiático con la finalidad de corroborar dicha hipótesis.

La presentación clínica de los LNH es variable, de acuerdo a la localización, pues la sintomatología está determinada por el sitio de afección y en la mayoría de casos no ocasionan síntomas B. En todas las localizaciones en el presente estudio se encontró aumento de volumen como manifestación principal, ocasionalmente indoloro y se acompañó por sensación de cuerpo extraño cuando estuvo localizado en región sinonasal y en amígdala palatina. En los casos de localización sinonasal adicionalmente se registraron rinorrea, halitosis, descarga posterior, obstrucción nasal y en algunos casos se presentó úlcera palatina. Por su parte, en el caso de la afección amigdalina los pacientes reportaron además disfagia y odinofagia. Nuestros hallazgos concuerdan con lo descrito por numerosos autores ^{3, 29, 34, 41, 42, 48, 52-55, 57, 58, 79, 80,} ya que la sintomatología solo fue local y como ha sido descrito por Richards y cols ²⁹, el LNH puede ser considerado como un imitador peligroso, ya que su presentación clínica puede ser confundida con algún proceso inflamatorio reactivo o infeccioso y por tanto esta situación, aunada a un manejo inadecuado pueden retrasar el diagnóstico, lo que conlleva a un peor pronóstico. Adicionalmente, la escasez de información sobre linfomas en la región bucal y maxilofacial en nuestro país provoca una desinformación en el profesional de la salud que tiene primer contacto con el paciente y por ello inicialmente no se tiene la sospecha clínica de la enfermedad. Generalmente estas neoplasias suelen ser confundidas con otros procesos locales, en cavidad bucal generalmente se presentan como aumento de aumento de volumen persistente con ulceración secundaria y se pueden acompañar de otros síntomas como mal olor, parestesia, dolor, anestesia, cambio de coloración,

etc. Dependiendo del sitio de afección será el diagnóstico diferencial; así, en encía por ejemplo es común que se realice diagnóstico inicial de problemas periodontales crónicos, en lesiones sinonasales suele hacerse diagnóstico de sinusitis crónica o problemas respiratorios crónicos, en paladar los diagnósticos diferenciales pueden incluir escleroma respiratorio, sialometaplasia necrosante, micosis profundas (histoplasmosis, paracoccidioidomicosis), sarcoma de kaposi, entre otros, mientras que en zona retromolar la sintomatología puede sugerir pericoronitis y en glándulas salivales adenomas o adenocarcinomas.

Finalmente, es importante resaltar que el estudio de las neoplasias linfoproliferativas presenta numerosas limitantes, entre las que se pueden mencionar: 1. No es posible realizar comparaciones entre las diversas series mundiales publicadas ya que a lo largo de las últimas décadas se han realizado modificaciones a las clasificaciones que han sido utilizadas previamente, lo que impide homologar las lesiones solo con base en su morfología celular; 2. Los diagnósticos son cada vez más específicos y se basan en técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular que en muchas regiones no son de fácil acceso; 3. Las clasificaciones utilizadas aún están sujetas a modificaciones futuras, debido a que se han incluido en ellas categorías provisionales de algunas neoplasias que aún están sujetas a estudio, ya que a la fecha no se ha determinado su etiología y comportamiento biológico. Nuestro estudio en particular tuvo además otras restricciones, entre las que están: 1. Al ser un estudio retrospectivo se excluyeron varios casos (20 inicialmente) que no

podieron ser clasificados morfológicamente ya que no se encontró bloque de parafina ni laminilla, en algunos casos debido a que los pacientes habían solicitado el material y en otros estaba extraviado, y adicionalmente se excluyeron 53 casos del análisis inmunohistoquímico ya que el tejido del bloque de parafina estaba agotado, en malas condiciones o no correspondía a la tumoración; 2. La información clínica no se encontró completa en todos los casos, especialmente la relativa el estadio clínico de la enfermedad y por tanto no se pudo comparar el comportamiento de los linfomas con respecto al mismo, 3. En el caso de los linfomas sugestivos de linfomas T/NK, el número de casos perdidos por la falta de tejido o malas condiciones del mismo fue mayor, debido al mecanismo propio de la enfermedad, al provocar angiocentricidad, angioinvasión y angiodestrucción, lo que indujo una gran proporción de necrosis tisular que no permitió a su vez un análisis inmunohistoquímico adecuado, 4. Con este mismo material de LNH se han realizado diversos estudios intrahospitalarios que han provocado el agotamiento del tejido en varios de los casos. 5. Tuvimos una gran proporción de pérdida de seguimiento de los pacientes que no permitió evaluar correctamente el comportamiento a largo plazo de los diferentes subtipos de LNH, lo cual podría ser debido a que algunos pacientes cambiaran de institución para recibir el tratamiento, otros podrían haber considerado baja la probabilidad de lograr curación de la enfermedad o en múltiples casos no tuvieron los recursos económicos necesarios para sustentar su tratamiento. Esto último podría haber influido además en el desenlace del paciente, ya que mientras que algunos de

ellos tuvieron acceso a terapias que han logrado buena respuesta, otros no lo lograron.

Para concluir, es de suma importancia hacer notar que el estomatólogo debe conocer las diversas manifestaciones clínicas de LNH en cavidad bucal y región maxilofacial para diagnosticar esta condición maligna de manera rápida y apropiada, ya que es quien tiene el contacto inicial con el paciente y el diagnóstico en etapas iniciales es uno de los factores que más influyen en mejorar el pronóstico de este grupo de entidades neoplásicas malignas.

7. Referencias bibliográficas

1. Jaffe ES, Lee HN, Stein H, Isaacson P. Classification of lymphoid neoplasm: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008;112:4384-99.
2. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non Hodgkin lymphoma. *Oncogene*. 2004; 23: 6524-34.
3. Kolokotronis A, Konstantinou N, Christakis I, Papadimitriou P, Matiakis A, Zaraboukas T, et al. 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; 99: 303-10.
4. Mawardi H, Cutler C, Treister N. Medical management update: Non-Hodgkin lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 19-33.
5. Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non Hodgkin's lymphoma (NLH): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005; 84:1-12.
6. Ekstrom SK, Baeklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 2069-77.
7. Weisenburger DD. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma: Recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol*. 1994;5:19-24.
8. Tirado-Gómez LL, Mohar BA. Epidemiología de las neoplasias hematológicas. *Cancerología*. 2002;2:109-20.

9. Cervera CE, Cortés FJ, Espinoza ZR, Labardini MJ. Linfomas en: Clínicas Oncológicas de Iberoamérica. Hemato-oncología Parte I. Planeación y Desarrollo Editorial S.A. de C.V., México 2009. pp. 21-5.
10. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de Cáncer 2000. Mortalidad/ Morbilidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México. 2000.
11. Bañuelos EM, Rodríguez MC, Zarate OA. Epidemiología y subtipos de neoplasias linfoides: estudio multicéntrico. Rev Sanid Milit Mex. 2007;61: 302-9.
12. Bende RJ, Maldegem FV, Noesel CJM. Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extraganglionar marginal zone B-cell lymphomas. Haematologica. 2009; 94: 1109-23.
13. Tuling LI, Fernandes BJ, Mock D. Epstein-Barr virus detection in non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity: an immunocytochemical and in situ hybridization study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; 92: 184-93.
14. Iamaroon I, Pongsiriwet S, Mahanupab P, Kitikamthon R, Pintong J. Oral non-Hodgkin lymphomas: studies of EBV and p53 expression. Oral Dis. 2003;9: 14-8.
15. Child JA, Jack AS, Morgan GJ. The lymphoproliferative disorders. Handbook of diagnosis, investigation and management. London: Chapman and Hall Medical; 1998, P 398.

16. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of tumor pathology, section 3, fascicle 8. Washington D.C.: U.S. Armed Forces Institute of Pathology. 1966.
17. Lukes RJ, Collins RD. Immunological characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974; 34: 1488-503.
18. Stansfeld A, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Sundstrom C, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; 1: 292-3.
19. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Clearly ML et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84: 1361-92.
20. Swedlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues, 4th ed. WHO/International Agency for Research on Cancer: Lyon: 2008.
21. Zapater E, Bagán JV, Carbonell F, Basterra J. Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral Dis*. 2010; 16: 119-28.
22. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res*. 1971; 31:1860-61.
23. Secretaría de Salud. Dirección general de Epidemiología. Compendio de Cáncer 2002. Mortalidad/ Morbilidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México. 2002.

24. Tirado-Gómez LL, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer en cabeza y cuello. *Cancerología*. 2007; 2: 9-17.
25. Zapater E, Bagán JV, Campos A, Armengot M, Abril V, Basterra J. Non Hodgkin's lymphoma of the head and neck in association with HIV infection. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1996;113:69-72.
26. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2003;43:7-26.
27. Quintanilla-Martínez L, Franklin J, Guerrero I. Histological and immunophenotypic profile of nasal NK/T cell lymphomas from Peru: high prevalence of p53 overexpression. *Hum Pathol*. 1999;30:849-55.
28. Aviles A, Rodríguez L, Guzman R. Angiocentric T-cell lymphoma of the nose, paranasal sinuses and hard palate. *Hematol Oncol*. 1992;10: 141-7.
29. Richards A, Costelloe MA, Eveson JW, Scully C, Irvine GH, Rooney N. Oral mucosal non-Hodgkin's lymphoma- a dangerous mimic. *Oral Oncol*. 2000; 36: 556-8.
30. Jacobs C, Hoppe RT. Non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck extranodal site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985; 11: 357-64.
31. Söderholm AL, Lindqvist C, Heikinheimo K, Forssell K, Happonen RP. Non Hodgkin's lymphomas presenting through oral symptoms. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1990; 19: 131-4.
32. Vega F, Lin P, Medeiros J. Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann Diagn Pathol*. 2005; 9:340-50.

33. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol.* 1999; 10:1023-33.
34. Nathu RM, Mendenhall NP, Almasri NM, Lyunch JW. Non Hodgkin lymphoma of the head and neck: a 30 year experience at the University of Florida. *Head Neck.* 1999; 21: 247-54.
35. Weber A, Rahemtullah A, Ferry JA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic and imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2033; 13:371– 92.
36. Riedel DJ, González-Cuyar LF, Zhoo XF, Redfield RR, Gilliam BI. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet infect Dis.* 2008; 8:261-7.
37. Jayakrishnan R, Thomas G, Kumar A, Nair R. Non- Hodgkin's lymphoma of the hard palate. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2008; 12: 85-7.
38. Feinberg SM, Ou SH, Gu M, Shibuya TY. Burkitt's lymphoma of the base of the tongue: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2077; 86: 356–60.
39. Talmon Y, Gilbey P, Falah R, Samet A, Cohen H, Khoury J. Primary B cell lymphoma of the tongue. *IMAJ.* 2007; 9: 755–6.
40. Jovanovic MB. An exophytic localized lymphoma of the tongue base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 139: 468–9.
41. Kemp S, Gallagher G, Kabani S, Noonan V, O'Hara C. Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization

- classification with reference to 40 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 105: 194–201.
42. Toso A, Aluffi P, Capello D, Conconi A, Gaidano G, Pia F. Clinical and molecular features of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas of salivary glands. *Head and Neck.* 2009; 31: 1181-7.
43. Lima I, Carneiro AS, Amorim CA, Santiago MB. Hodgkin lymphoma as a complication of primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2008; 18: 200-2.
44. Mosqueda TA, Meneses GA, Zárata OA, Ruiz-Godoy RLM, Ochoa CFJ, Mohar BA. Angiocentric lymphomas of the palate: clinico-pathological considerations in 12 cases. *J Oral Pathol Med.* 1997; 26: 93-7.
45. Schwartz EJ, Molina KH, Zhao S, Marinelli RJ, Warnke RA, Natkunam Y. Immunohistochemical characterization of nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma using a tissue microarray, an analysis of 84 cases. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130 343-51.
46. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 70–77.
47. Al-Hakeem DA, Fedele S, Carlos R, Porter S. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Oral Oncol.* 2007; 43:4-14.

48. Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S. Extranodal NK/T cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol.* 2008; 26: 66-72.
49. Cuadra-García I, Proulx GM, Wu CL, Wang CC, Pilch BZ, Harris NL, et al. Sinonasal lymphoma: a clinicopathologic analysis of 58 cases from the Massachusetts General Hospital. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 1356–69.
50. God JM, Haque A. Burkitt Lymphoma: Pathogenesis and immune evasion. *J Oncol.* 2010;2010. pii: 516047. Epub 2010 Oct 5.
51. Van de RM, Bhargava V, Molina KH, Carlos BR, Warne RA, Cleary ML, et al. Extranodal Head and neck lymphomas in Guatemala: High frequency of Epstein barr Virus associated sinonasal lymphomas. *Hum Pathol.* 1997; 28: 834-9.
52. Scoot HS, Silloo BK. Primary lymphoma of Waldeyer's ring. *Cancer.* 1984: 56: 157-66.
53. Shibuya H, Kamiyama R, Watanabe I, Horiuchi J, Suzuki S. Stage I and II Waldeyer's ring and oral-sinonasal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1987; 59: 940-4.
54. Epstein JB, Epstein JD, 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; 92: 519-25.
55. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, AlJurf M, Martin JM, et al. Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical

- features, management, and prognosis of 130 adult patients. *Head and Neck*. 2001; 23:547-58.
56. Ifechukwukwu UV, Olufunmilayo OF, Adelusola KA, Durosinmi MA. Orofacial Non-Hodgkin's lymphoma in Nigerians. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62: 1347-50.
57. Keszler A, Piloni MJ, Paparella ML, Soler MDD, Cabrera RP, Narbaitz M. Extranodal oral non-Hodgkin's lymphomas. A retrospective study of 40 cases in Argentina. *Acta Odontol Latinoam*. 2008; 21: 43-8.
58. Guggisberg K, Jordan RCK. Mantle cell lymphoma of the oral cavity: case series and comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109: 98-104.
59. Cornejo JP, Volkow FP, Avilés SA, Calderón FE. AIDS and Non-Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico. *Rev Invest Clin*. 2008; 60: 375- 81.
60. Parkin DM, Pisani P, and Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999; 80: 827-41.
61. Bhurgri Y. Cancer of the oral cavity – Trends in Karachi South (1995–2002). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6: 22-6.
62. Tumino R, Vicario G. Head and neck cancers: oral cavity, pharynx, and larynx. *Epidemiol Prev*. 2004; 28: 28-33.
63. Mohar A, Frias MM, Suchil BL, Mora MT, De La Garza JG. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Publica Mex*. 1997;39:253-8.

64. Meza GG, Muñoz IJ, Páez VC, Cruz LB, Aldape BB. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años. *Avances Odontoestomatol* 2009; 25: 19-28.
65. DePena CA, Van Tassel P, Lee YY. Lymphoma of the head and neck. *Radiol Clin North Am.* 1990;28:723-43.
66. Mc Gurk M, Goepel JR, Hancock BW. Extranodal lymphoma of the head and neck: a review of 49 consecutive cases. *Clin Radiol.* 1985; 36:455-8.
67. Romero LE, Sepúlveda IR. Frecuencia de diagnósticos histopatológicos en un periodo de 20 años (1989-2008). *Rev Cubana Estomatol.* 2010; 47: 96-104.
68. Shihdoh M, Takami T, Arisue M, Yamashita T, Saito T, Kohgo T, et al. Comparison between submucosal (extranodal) and nodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the oral and maxillofacial region. *J Oral Pathol Med.* 1997; 26:283-9.
69. Freeman RC, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer.* 1972; 29: 252-60.
70. Otter R, Gerrits WB, Sandt MM, Hermans J, Willemze R. Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989; 25: 1203-10.
71. Subhashraj K, Orafi M, Nair KV, El-Gehani R, Elarbi M. Primary malignant tumors of orofacial region at Benghazi Libya: a 17 years review. *Cancer Epidemiol.* 2009; 33: 332-6.

72. Mosqueda TA, Ibañez MN, Díaz FMA, Irigoyen CE, Sida ME. Frecuencia de neoplasias malignas de la región bucal y maxilofacial en dos servicios de patología bucal de la ciudad de México. *Rev Invest Clin.* 2000; 1: 31-5.
73. Och YS, Suh Ch, Ho LD, Sook ChH, Jeoung PCh, Soo JS, et al. Distribution of lymphoid neoplasm in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol.* 2010;85: 760-4.
74. Morton ML, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006; 107: 265-76.
75. Carreon JD, Morton LM, Devesa SS, Clarke CA, Gomez SL, Glaser SL, et al. Incidence of lymphoid neoplasm by subtype among six Asian ethnic groups in the United States, 1996-2004. *Cancer Causes Control.* 2008; 19: 1171-81.
76. Arber DA, Weiss LM, Albuja PF, Chen YY, Jaffe ES. Nasal lymphomas in Peru: high incidence of T-Cell immunophenotype and Epstein Barr Virus infection. *Am J Surg Pathol.* 1993;17: 392-9.
77. Meneses García A. Diagnóstico diferencial de las lesiones sinonasales. En: *Clínicas Oncológicas de Iberoamérica-Tópicos selectos de oncología bucal.* México: Planeación y desarrollo editorial S.A. de C.V. pp. 149-72.
78. Navarro RL, Zárate OA, Meneses A, Kingma DW, Jaffe ES. High grade AIL and Epstein Barr virus infection in 22 cases from Mexico. *Mod Pathol.* 1994; 7:117 A.

79. Van der Waal RIF, Huijgens PC, Van der Valk I, 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 Maxillofacial Surg.* 2005; 34: 391-5.
80. Bhattacharyya I, Chehal HK, Cohen DM, Al-Quran SZ. Primary diffuse large B-cell Lymphoma of the Oral cavity: germinal center classification. *Head and Neck Pathol.* 2010; 4:181-91.
81. Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW. Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: a clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic study. *Hum Pathol.* 1997; 28: 850-61.
82. Schmid U, Helbron D, Lennert K. Developmental of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjögren's Syndrome). *Virchows Arch A.* 1982; 395: 11-43.
83. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5:649-55.

8. ANEXOS

.1 Clasificación de la OMS de neoplasias linfoides de células B maduras, células T y células T/NK (2008) ¹.

- Neoplasias de células B maduras
 - Leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico pequeño
 - Leucemia prolinfocítica de células B
 - Linfoma esplénico de la zona marginal
 - Leucemia de células peludas
 - Leucemia / Linfoma esplénico no clasificable*
 - Linfoma esplénico difuso de células B de la pulpa roja*
 - Leucemia variante de células peludas*
 - Linfoma linfoplasmacítico/ macroglobulinemia de Waldeström
 - Enfermedad de cadenas pesadas
 - Mieloma de células plasmáticas
 - Plasmocitoma solitario de huesos
 - Plasmocitoma extraóseo
 - Linfoma de células B extraganglionar de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
 - Linfoma ganglionar de la zona marginal
 - Linfoma pediátrico ganglionar de la zona marginal
 - Linfoma folicular
 - Linfoma folicular pediátrico
 - Linfoma primario cutáneo folicular
 - Linfoma de células del manto

- Linfoma difuso de células B grandes, NOS
 - Tipo rico en histiocitos
 - Tipo rico en células T
 - Tipo primario del sistema nervioso central
 - Tipo primario de piel de piernas y tipo del adulto mayor asociado a EBV*
- Linfoma difuso de células grandes B con inflamación crónica
- Granulomatosis linfomatoide
- Linfoma de células B grandes primario mediastinal
- Linfoma de células B grandes intravascular
- Linfoma de células B grandes ALK+
- Linfoma Plasmablástico
- Linfoma de células B grandes asociado a VHH8
- Enfermedad de Castleman
- Linfoma de efusión primaria
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B, no clasificable, tipo Burkitt
- Linfoma de células B, no clasificable, tipo linfoma de Hodgkin
- Neoplasias de células maduras T y T/NK
 - Leucemia prolinfocítica de células T
 - Leucemia linfocítica granular de células T grandes
 - Desorden linfoproliferativo crónico de células /NK*
 - Leucemia agresiva de células NK

- Enfermedad sistémica linfoproliferativa de células T EBV+ de la niñez
- Linfoma hidroa tipo vacuniforme
- Leucemia /linfoma de células T del adulto
- Linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal
- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- Linfoma de células T hepatoesplénico
- Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis
- Micosis fungoides
- Síndrome de Sezary
- Desórdenes linfoproliferativos de células T CD30+ primarios de piel
 - Papulosis linfomatoide
 - Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes
- Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
- Linfoma primario cutáneo epidermotrópico agresivo de células T citotóxicas CD8+*
- Linfoma primario cutáneo de células T pequeñas a medianas CD4+*
- Linfoma periférico de células T NOS
- Linfoma angioinmunoblástico de células T
- Linfoma anaplásico de células grandes ALK+
- Linfoma anaplásico de células grandes ALK -*
- Linfoma de Hodgkin
 - Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

- Linfoma de Hodgkin clásico:
 - Esclerosis nodular
 - Rico en linfocitos
 - Celularidad mixta
 - Depleción linfocítica
- Desordenes linfoproliferativos postransplante (PTLD)
 - Lesiones tempranas
 - Hiperplasia plasmacítica
 - Mononucleosis infecciosa tipo PTLD
 - PTLD polimórfico
 - PTLD monomórfico (tipos B, T y NK)**
 - PTLD tipo linfoma de Hodgkin clásico**

* Entidades provisionales para las cuales el grupo de trabajo de la OMS tuvo evidencia insuficiente para reconocerlas como una enfermedad distinta al momento.

**Estas lesiones son clasificadas de acuerdo a la leucemia o linfoma a las cuales corresponden.

8.2 Clasificación de Ann Arbor para estadificación de linfomas

Estadio	Descripción
I IE	Involucro de una sola región linfática Involucro de una sola región extraganglionar
II IIE	Involucro de 2 o más regiones linfáticas en un mismo lado del diafragma. Afección localizada de un sitio u órgano extralinfático y de 1 o más ganglios linfáticos de un mismo lado del diafragma. Opcional: Se recomienda que el número de regiones de ganglios involucrados sea indicado por un subíndice (por ejemplo: II3).
III IIIE IIIS IIISE	Afección de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma. Afección de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma y de una región localizada de un órgano o sitio extraganglionar. Afección de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma y del bazo. Afección de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma y del bazo y región extralinfática.
IV	Afección difusa o diseminada de 1 o más órganos o tejidos extraganglionares, con o sin afección ganglionar, o involucro de un órgano extraganglionar aislado con involucro ganglionar distante (no-regional).

8.3 Escala ECOG

La **escala ECOG** es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.

Fue diseñada por el *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸³. La principal función de esta escala es la de objetivar la calidad de vida del paciente o "estatus performance".

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores son:

- **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- **ECOG 1:** El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante

varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.

- **ECOG 3:** El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- **ECOG 4:** El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- **ECOG 5:** El paciente está moribundo o morirá en horas.

8. 4 Lugar de nacimiento de los pacientes con Linfoma no Hodgkin
extraganglionar de la región bucal y maxilofacial

Código	Estado
1	Aguascalientes
2	Baja California Norte
3	Baja California Sur
4	Campeche
5	Chiapas
6	Chihuahua
7	Coahuila
8	Colima
9	Durango
10	Distrito Federal
11	Guanajuato
12	Guerrero
13	Hidalgo
14	Jalisco
15	Michoacán
16	Morelos
17	Nayarit
18	Nuevo León
19	Oaxaca

20	Puebla
21	Querétaro
22	Quintana Roo
23	San Luis Potosí
24	Sinaloa
25	Sonora
26	Tabasco
27	Tamaulipas
28	Tlaxcala
29	Veracruz
30	Yucatán
31	Zacatecas
32	Estado de México

8.5 Localización de la lesión

- Amígdalas Palatinas
- Mucosa de carrillos
- Mucosa labial
- Mucosa lingual
- Piso de boca
- Paladar blando
- Paladar duro
- Encía (superior e inferior)
- Maxilar
- Mandíbula
- Glándulas salivales
- Región sinonasal

8. 6 Sintomatología

- Síntomas B :
 - Pérdida de peso inexplicada de más del 10% del peso corporal habitual en seis meses previos a la primera consulta médica.
 - Fiebre inexplicada con una temperatura superior a 38 grados centígrados de duración mayor a 2 semanas. Una enfermedad febril breve asociada a una infección conocida no es un síntoma B.
 - Sudoración nocturna profusa.