

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PPG - MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

Janet Ofelia Guevara Canales

**FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS ASOCIADOS A LA
SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA DE
LA CAVIDAD BUCAL Y DE LA REGIÓN MAXILOFACIAL**

Juiz de Fora

2011

JANET OFELIA GUEVARA CANALES

**FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS ASOCIADOS A LA
SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA DE
LA CAVIDAD BUCAL Y DE LA REGIÓN MAXILOFACIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós – graduação em Clínica Odontológica, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre. Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientadora:

Prof^ª. Dr^ª. Maria das Graças Afonso Miranda Chaves, C.D., M.O., D.O.

Juiz de Fora

2011

Canales, Janet Ofelia Guevara.

Factores pronósticos y predictivos asociados a la supervivencia de pacientes portadores de linfoma de la cavidad bucal y de la región maxilofacial / Janet Ofélia Guevara Canales. – 2011.
63 f.

Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

1. Doenças da boca. 2. Neoplasias bucais. I. Título.

CDU 616.31

JANET OFELIA GUEVARA CANALES

“FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS ASSOCIADOS A
SOBREVIVÊNCIA DO LINFOMA DA CAVIDADE ORAL E DA REGIÃO
MAXILOFACIAL”

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Maria das Graças Afonso Miranda Chaves

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da
Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos (parcial) para obtenção
do título de Mestre em Clínica Odontológica.

Aprovado em 07/07/11

BANCA EXAMINADORA

mpchaves

Prof^ª. Dr^ª. Maria das Graças Afonso Miranda Chaves
Universidade Federal de Juiz de Fora

Fabiola Pessoa P. Leite

Prof^ª. Dr^ª. Fabíola Pessoa Pereira Leite
Universidade Federal de Juiz de Fora

Jaime Giuseppe Rodríguez Chessa

Prof. Dr. Jaime Giuseppe Rodríguez Chessa
Universidad de San Martín de Porres

Henrique Duque de Miranda Chaves Netto

Prof. Dr. Henrique Duque de Miranda Chaves Netto
Universidade de Campinas

DEDICATORIA

A **Dios**, nuestro creador, por su infinita bondad y amor de permitirme estar junto a mi familia a pesar de la distancia.

A **Rafael**, mi esposo, por todo lo que significa su amor, su compañía, su paciencia, su apoyo y sus consejos.

A **Edúa, Esther y Valeria**, mis padres, símbolos del constante trabajo, valores y unión familiar, por su constante protección, comprensión y dedicación.

A **Elmore y Leonor**, mis segundos padres, por su gran incentivo y cariño incondicional.

A todos ustedes los quiero y agradezco por ser parte de mí.

AGRADECIMIENTOS

Al **Programa de Pos-Graduación en Clínica Odontológica de la Universidad Federal de Juiz de Fora (UFJF)**, por permitirme ser parte su historia.

A **Maria das Graças Afonso Miranda Chaves**, mi orientadora, gran profesora, por recibirme y contribuir en mi desarrollo profesional.

A **Fabíola Pessôa Pereira Leite**, por ser más que una profesora, constante presencia para vencer el gran desafío de esta etapa de mi vida.

A **Marcos Vinícius Queiros de Paula**, mano amiga, por su gran soporte, confianza y amistad que me brindo.

A **João Carlos Reis**, por abrirme las puertas de su casa sin aun conocerme.

A **Wanessa de Fátima Alonso Ribeiro**, por su gran paciencia y estar dispuesta a prestar ayuda.

A **Jaime Giuseppe Rodríguez Chessa**, amigo, por haber contribuido al inicio del desarrollo de esta etapa de mi vida.

A los **profesores, funcionarios y compañeros** de la UFJF, por la incansable demostración de amistad y convivencia enriquecedora.

A la **familia Loureiro Reis**, por considerarme parte de su familia y hacerme sentir parte de ella.

A la **familia Pessôa Pereira Leite**, por llevarme en sus oraciones.

Al **Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo**, por su confianza para desarrollar este trabajo de investigación.

Al **Brasil**, por permitirme tener otra visión de la vida, del matrimonio, de la familia y de la profesión.

A todos ustedes familia durante mi estadía en esta tierra.

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo identificar los factores pronósticos y predictivos asociados a la supervivencia de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y de la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo, Sao Paulo, Brasil durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005. Se obtuvieron, retrospectivamente, los datos de las historias clínicas que fueron divididas en relación: al paciente, a la lesión y conducta frente a la lesión. Datos que fueron analizados para determinar: 1) la supervivencia global a los 2 y 5 años y el porcentaje individual de supervivencia de cada posible factor pronóstico, a través, de la técnica actuarial o tablas de mortalidad y 2) los factores pronósticos que fueron evaluados de manera univariada con la prueba de de Log-rank y de manera multivariada con el modelo de regresión de Cox. Todos los valores encontrados a través de las diferentes pruebas estadísticas fueron considerados con significancia a partir de $p < 0.05$. De los 151 pacientes evaluados con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, se encontró una supervivencia global a los 2 años del 60% y a los 5 años del 45%. De las diferentes variables estudiadas como posibles factores pronósticos para la supervivencia al ser analizadas de manera individual (valores univariados) se encontraron con diferencia estadísticamente significativa entre los indicadores: presencia del virus de la inmunodeficiencia humana, estadio clínico, índice de pronóstico internacional, estado general del IPI, concentración sérica de lactato deshidrogenasa, implicación extranodal y tratamiento. También las diferentes variables estudiadas como posibles factores pronósticos para la supervivencia al ser analizadas de manera conjunta (valores multivariados) se encontraron con diferencia estadísticamente significativa: presencia del virus de la inmunodeficiencia humana, presencia del virus de Epstein-Barr, estadio clínico e implicación extranodal. Con estos hallazgos se puede concluir que el mayor nivel del estadio clínico y el mayor número de sitios extranodulares involucrados en el paciente, influyen negativamente en su supervivencia, a la vez también la presencia de infecciones previas como el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de Epstein-Barr actúan como factores pronósticos en la supervivencia de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo identificar os fatores prognósticos e preditivos associados a sobrevida de pacientes com linfoma na cavidade bucal e na região maxilofacial, atendidos no Hospital do Câncer, Hospital A. C. Camargo, São Paulo, Brasil durante o período de janeiro de 1980 a dezembro de 2005. Foram obtidos, retrospectivamente, os dados das histórias clínicas que foram divididas em relação: ao paciente, a lesão e conduta frente a lesão. Os dados foram analisados a fim de determinar: 1) a sobrevida global de 2 a 5 anos e a porcentagem individual de sobrevida de cada possível fator prognóstico, por meio da técnica atuarial ou de tabelas de mortalidade; 2) Fatores prognósticos foram avaliados pela análise univariada com o teste de log-rank e na forma multivariada com o modelo Regressão de Cox. Todos os valores encontrados por meio de diferentes testes estatísticos foram considerados como significativas quando $p < 0,05$. Dos 151 pacientes avaliados com linfoma em cavidade bucal ou na região maxilofacial, foi encontrado uma sobrevida global aos 2 anos de 60% e aos 5 anos de 45%. Das diferentes variáveis estudadas como possíveis fatores de prognóstico para sobrevida quando analisados individualmente (valores univariados) foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os indicadores: presença de vírus da imunodeficiência humana, estado clínico, índice de prognóstico internacional, estado geral do IPI, concentração sérica de lactado desidrogenado, implicação extranodal e tratamento. Também as diferentes variáveis estudadas como potenciais fatores prognósticos para sobrevida quando analisados em conjunto (valores multivariados) foram encontradas estatisticamente significativos: a presença do vírus da imunodeficiência humana, presença de do vírus Epstein-Barr, estado clínico e envolvimento extranodal. Com estes resultados podemos concluir que o nível mais elevado do estágio clínico e o maior número de sítios extranodulares envolvidos, influenciaram negativamente em sua sobrevida, enquanto que a presença de infecções prévias como o vírus da imunodeficiência humana e vírus Epstein-Barr atuaram como fatores prognósticos para a sobrevida dos pacientes com linfoma na cavidade bucal e na região maxilofacial.

LISTA DE ILUSTRACIONES

	Pags.
Gráfico N°1: Curva de supervivencia global de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.	34
Gráfico N°2: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Edad, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.	36
Gráfico N°3: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Estadio clínico, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.	36
Gráfico N°4: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Implicación extranodal, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.	44
Gráfico N°5: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Estado general del IPI, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.	44
Gráfico N°6: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Valor sérico del lactato deshidrogenasa, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.	47

- Gráfico N°7:** Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Presencia del virus de la inmunodeficiencia humana, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005. **47**
- Gráfico N°8:** Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Presencia del virus de Epstein-Barr, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005. **48**

LISTA DE TABLAS

	Pags.
Tabla N°1: Supervivencia en porcentaje a los 2 y a los 5 años de variables evaluados como posibles factores pronósticos de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial.	33
Tabla N°2: Comparación de las curvas de supervivencia de variables evaluados como posibles factores pronósticos de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial.	35

LISTA DE ABREVIATURAS

REAL	Revisión Europea-Americana de Linfoma
OMS	Organización Mundial de la Salud
EBV	Virus de Epstein-Barr
HTLV-1	Virus linfotrópico de células T humano 1
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana
HHV-8	Virus del herpes humano tipo 8
HBV	Virus de la hepatitis B
HCV	Virus de la hepatitis C
HGV	Virus de la hepatitis G
MALT	Linfoma extranodal de la zona marginal de tipo Tejido linfoide asociado a las mucosas
DLBCL	Linfoma de células B grandes difuso
FL	Linfoma folicular
CLL/SLL	Leucemia linfocítica crónica y Linfoma linfocítico pequeño
MCL	Linfoma de las células del manto
BL	Linfoma de Burkitt
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
IPI	Índice de pronóstico internacional
LDH	Lactato deshidrogenasa

SUMARIO

	Pags.	
1	INTRODUCCIÓN	12
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	13
	2.01 Definición	13
	2.02 Clasificación	13
	2.03 Epidemiología	15
	2.04 Etiología	16
	2.05 Patogénesis	17
	2.06 Presentación clínica	18
	2.07 Subtipos histológicos	19
	2.08 Imaginología	22
	2.09 Diagnóstico	23
	2.10 Estadiaje	23
	2.11 Pronóstico	25
	2.12 Tratamiento	26
	2.13 Supervivencia	27
3	PROPOSICIÓN	28
4	METODOLOGÍA	29
	4.01 Consideración ética	29
	4.02 Tipo de investigación	29
	4.03 Población y muestra	29
	4.04 Evaluación de los datos	30
	4.05 Análisis de los datos	34
5	RESULTADOS	36
6	DISCUSIÓN	47
7	CONCLUSIÓN	52
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
	ANEXOS	60

1 INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas de la cavidad bucal son infrecuentes, representan sólo el 5% de todos los tumores malignos que ocurren en el cuerpo humano, correspondiendo a las de estirpe epitelial entre el 90 al 98%, en cambio, otras neoplasias se estiman en una prevalencia del 2 al 10%.

Entre las otras neoplasias se destaca el linfoma, que es la atipia de las principales células del sistema inmunológico que son los linfocitos T y B; originados en el timo y la médula ósea, respectivamente. Una vez que estas células han madurado, pasan al sistema circulatorio y se localizan en los órganos linfoides (ganglios linfáticos y el bazo) y en tejido linfoide asociado a mucosas.

Estas neoplasias son un grupo heterogéneo de tumores que se dividen clásicamente en dos subgrupos, los linfomas de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin, dependiendo de la presencia o ausencia de células de Reed-Sternberg.

Existen parámetros para clasificar grupos de riesgos de pacientes con linfoma, pero que no toman en cuenta el desenvolvimiento de esta patología a lo largo del tiempo. Además que estudios de supervivencia y de factores pronósticos de esta enfermedad, específicamente localizados a nivel de cavidad bucal o en la región maxilofacial no han sido realizados.

El desarrollo de investigaciones sobre sistemas de pronósticos es esencial para identificar grupos de pacientes de riesgo al momento del diagnóstico, es decir, la supervivencia en un ambiente sin tratamiento y de factores predictivos que son las características que se utilizan para estimar la supervivencia de una respuesta a un tipo particular de terapia y comparar nuevas estrategias de tratamiento entre estos grupos, de modo que los enfoques de tratamiento adecuado se pueden aplicar.

Las características de los datos referentes a esta enfermedad tienen la finalidad de aportar al conocimiento de los posibles factores pronósticos y predictivos que influyen en la supervivencia del paciente, ya que son los cirujanos dentistas quienes juegan un papel importante en la detección temprana de esta patología a nivel de la cavidad bucal y en la región maxilofacial en estas localizaciones. Interpretar y medir las características del linfoma es importante para predecir la supervivencia del paciente entendiéndose así la historia natural de esta patología.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.01 Definición

Los linfomas son neoplasias malignas caracterizada por la proliferación de células linfocitos y de sus precursores celulares (KOLOKOTRONIS *et al.*, 2005), es decir, de líneas celulares de linfocitos (KOBLENER *et al.*, 2005). Son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas clonales que comparten la única característica que surge como resultado de la mutación somática de un progenitor linfocítico (VAN DER WAAL *et al.*, 2005).

El linfoma puede originarse en un nódulo o ganglio linfático o en algún órgano, ya sea por una propagación a través del sistema linfático o como una manifestación de la enfermedad primaria extranodal (FOON e FISHER, 2001).

2.02 Clasificación

El linfoma tradicionalmente y principalmente está clasificado de 2 tipos: el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (SWERDLOW *et al.*, 2008; KEMP *et al.*, 2008; KOBLENER *et al.*, 2005) debido a sus diferencias histológicas y patrones de comportamiento (KOLOKOTRONIS *et al.*, 2005).

En el grupo de los linfomas, los linfomas de Hodgkin son definidos por la presencia de células de Reed-Stenberg (FOON e FISHER, 2001) y las otras neoplasias del sistema linfoide son llamados linfomas no Hodgkin (VAN DER WAAL *et al.*, 2005).

El pronóstico es peor en el linfoma no Hodgkin que en el linfoma de Hodgkin ya que en la mayoría de los casos este es ampliamente diseminada en el momento del diagnóstico (URQUHART e BERG, 2001). Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de malignidad linfoproliferativa que son menos predictivos que el linfoma de Hodgkin (LIN e TUCKER, 1998).

Numerosos esquemas de clasificación controversiales se han descrito a lo largo de los años, siendo las primeras de ellas basadas solo en la morfología celular.

En la historia de la clasificación de los linfomas se desarrollaron las siguientes versiones:

- Gall y Mallory (GALL e MALLORY, 1942).
- Rappaport (RAPPAPORT *et al.*, 1956; RAPPAPORT *et al.*, 1966).

- Kiel (Europea) (GERARD-MARCHANT *et al.*, 1974; STANSFELD *et al.*, 1988).
- Lukes y Collins (LUKES e COLLINS, 1974).
- Organización Mundial de la Salud (MATHE *et al.*, 1976).
- Internacional formulación de trabajo para uso clínico (ROSENBERG, 1982).
- Revisión Europea-Americana de Linfoma (REAL) (HARRIS *et al.*, 1994).
- Organización Mundial de la Salud (JAFFE *et al.*, 2001).
- Organización Mundial de la Salud (SWERDLOW *et al.*, 2008).

Sobre las últimas clasificaciones se puede relatar que en 1993, el internacional grupo de estudio del linfoma se reunió en Berlín, Alemania y organizó una clasificación de linfoma conocida como Revisión Europea-Americana de Linfoma (REAL) (HARRIS *et al.*, 1994), basada en las distintas entidades clínicas, morfológicas, inmunológicas y genéticas.

Dos años después, en 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS) comenzó el proyecto de clasificación de los tumores hematopoyéticos y de tejidos linfoides. Ésta fue basada en la REAL con solo pocas modificaciones. Este trabajo de la OMS fue publicado en el 2001 y desde entonces ha sido aceptada por la mayoría de los patólogos y clínicos como el primer sistema mundial de legítima clasificación de consenso. Entonces esta clasificación está basada en la combinación de datos morfológicos, inmunofenotípicos, genética molecular y aspectos clínicos. La clasificación también ayuda a predecir en cierta medida la agresividad clínica del subtipo (JAFFE *et al.*, 2001).

La actual clasificación de los linfomas malignos es el propuesto por la OMS del 2008, que fue desarrollado por la Sociedad de Hematopatología y la Asociación Europea de Hematopatólogos utilizando una combinación de la morfología, inmunofenotipo, características genéticas y los síndromes clínicos (SWERDLOW *et al.*, 2008), que es una revisión de la clasificación del 2001, definiendo algunas nuevas entidades y dando soluciones a problemas de precisión en el diagnóstico (JAFFE, 2009), que incluyen el reconocimiento de pequeñas poblaciones clonales linfoides y la identificación de enfermedades caracterizadas por la participación de determinados sitios anatómicos o por otras características clínicas, como la edad (JAFFE *et al.*, 2008).

2.03 Epidemiología

El linfoma de Hodgkin ocurre en aproximadamente el 14% de todos los linfomas (EPSTEIN *et al.*, 2001) y el restante 86% son linfomas no Hodgkin (LU, 2005; VILLA *et al.*, 2010).

Frecuentemente el linfoma de Hodgkin se presenta como una enfermedad nodal con una predilección de nódulos cervicales y mediastínicos, por lo que la presentación extranodal de la enfermedad de Hodgkin es poco común. Mientras que el linfoma no Hodgkin se presenta de manera relativamente común en una localización extranodal o extraganglionar (KOBLENER *et al.*, 2005; JORDAN e SPEIGHT, 1996; OTTER *et al.*, 1989; LIN, 1998), presentado aproximadamente el 24% afección en localizaciones extraganglionares o extranodales a 48% (FREEMAN *et al.*, 1972; CLARK *et al.*, 1983; JACOBS e HOPPE, 1985; OTTER *et al.*, 1989; JORDAN e SPEIGHT, 1996; RINAGGIO *et al.*, 2000).

La enfermedad extraganglionar aumenta en incidencia más rápidamente que la enfermedad ganglionar en las últimos dos décadas de estudio de la enfermedad (LIN, 1998).

El linfoma de Hodgkin se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes de 20 a 30 años de edad, mientras que el linfoma no Hodgkin se diagnostica con mayor frecuencia entre los 70 y 80 años de edad (URQUHART e BERG, 2001).

El 50% de todos los linfomas ocurren en la región de cabeza y cuello (COBLEIGH e KENNEDY 1986; EPSTEIN *et al.*, 2001), pero estos son raros en la cavidad bucal (VAN DER WAAL *et al.*, 2005; BURKE, 2001).

Los linfomas representan aproximadamente el 5% de todas las neoplasias malignas de la zona de la cabeza y el cuello (BORING *et al.*, 1993) siendo el segundo tipo de neoplasias más frecuentes después del carcinoma de células escamosas (DEPENA *et al.*, 1990; EPSTEIN *et al.*, 2001) y a la vez los linfomas son los más frecuentes tumores malignos no epiteliales de la cavidad bucal y de la región maxilofacial (SHINDOH *et al.*, 1997).

Los linfomas en cavidad bucal ocurren en el 3.5% de todas las neoplasias malignas de la cavidad bucal y los maxilares (FREEMAN *et al.*, 1972; EISENBUD *et al.*, 1983; OTTER *et al.*, 1989; EPSTEIN *et al.*, 2001).

Los linfomas primarios bucales y maxilofaciales representan el 2.2% de todos los cánceres en cabeza y cuello (VILLA *et al.*, 2010; EPSTEIN *et al.*, 2001), el 2.5% de todos los casos de linfoma (EPSTEIN *et al.*, 2001) y el 2% de los linfomas extranodales.

El linfoma de cabeza y cuello ocurre con mayor frecuencia en el Anillo de Waldeyer, (JACOBS e HOPPE, 1985; EPSTEIN *et al.*, 2001) con 66% de los casos (JACOBS e HOPPE, 1985) y puede involucrar, la órbita, los senos paranasales, las glándulas salivales, la tiroides (DEPENA *et al.*, 1990) y la cavidad bucal, en el restante 34% de los pacientes (JACOBS e HOPPE, 1985). En las glándulas salivales el linfoma se presenta en el 5% de los tumores de esta zona (EPSTEIN *et al.*, 2001).

Aproximadamente el 85% de los linfomas que surgen en la cavidad bucal afectan a las amígdalas y el paladar (EISENBUD *et al.*, 1983).

Mientras hay un pico preadolescente en la incidencia del linfoma de Hodgkin, hay generalmente un incremento logarítmico con la edad en el linfoma no Hodgkin (FERLAY *et al.*, 2001).

El género y la raza son características de factores de riesgo siendo el masculino el género más frecuentemente afectados que el género femenino en una razón de 1.4:1 de los principales tipos de linfoma (EPSTEIN *et al.*, 2001) y los de raza morena son más afectados que los blancos (LU, 2005).

Los linfomas extranodales bucales son predominantemente de células B (92%) y menos comunes de células T (8%) (NADIMI, 1994; EPSTEIN *et al.*, 2001; SOLOMIDES *et al.*, 2002).

2.04 Etiología

La causa del linfoma es incierta (KOBLER *et al.*, 2005), como factores de riesgo se incluyen la exposición a los pesticidas y a la radiación, la inmunosupresión a largo plazo y las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren (ALEXANDER *et al.*, 2007). El linfoma se considera una neoplasia oportunista, ya que con frecuencia afecta a pacientes inmunocomprometidos.

Varios virus han sido sugeridos como potencial causa de esta enfermedad (KOBLER *et al.*, 2005). Infecciones que incluyen el virus de Epstein-Barr (EBV), virus

linfotrópico de células T humano 1 (HTLV-1), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8, HVSK) (LYONS e LIEBOWITZ, 1998) y virus de la hepatitis B, C y G (HBV, HCV y HGV) se han asociado con un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin (ZUCKERMAN *et al.*, 1997; YOUNG e ILAND, 2007) que pueden actuar en múltiples clones de células B, sufriendo una transformación neoplásica (ANGIERO *et al.*, 2006). Además de bacterias como *Helicobacter pylori* y la *Clamidia* (YOUNG e ILAND, 2007).

El EBV está asociado con el Linfoma de Burkitt (EPSTEIN e BARR, 1964). La infección inicial por EBV es subclínica y permanece latente en células B primarias (MIYASHITA *et al.*, 1995; FRANGOUE *et al.*, 2005). Este virus es un patógeno ubicuo que está fuertemente asociado con ciertos tipos de linfomas no Hodgkin (BAUMFORTH *et al.*, 1999).

En el grupo infectados por HIV, el linfoma es la segunda neoplasia maligna más común, ocurriendo en aproximadamente el 3%, que es una prevalencia 60 veces mayor que de la población no infectada con este virus (NEVILLE *et al.*, 2004). Los pacientes son casi todos hombres jóvenes (FERRY e HARRIS, 2001).

La infección concomitante por HCV es de interés ya que estudios epidemiológicos recientes han revelado una asociación entre la infección por el VHC y la proliferación clonal de células B (PAVLOVA *et al.*, 1999).

El *Helicobacter pylori* asociado al Linfoma de tipo Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) gástrico es probablemente la infección más común asociada a esta malignidad en América del Norte (MAWARDI *et al.*, 2009).

2.05 Patogénesis

La progénesis de la célula afectada por lo general lleva el fenotipo de célula B (comúnmente afectada), célula T o de células NK (HARRIS *et al.*, 2000; KÜPPERS *et al.*, 2005), según determinado por inmunofenotipo y/o estudios de reordenamiento del gen (FOON e FISHER, 2001).

Entre las anormalidades citogenéticas se incluyen la activación de oncogenes por translocación cromosómica, así como la inactivación de genes supresores de tumores mediante la supresión o mutación cromosómica (MAWARDI *et al.*, 2009).

La translocación cromosómica se considera la característica genética de las neoplasias linfoides, sin embargo, los mecanismos exactos son desconocidos (ROIX *et al.*, 2003). La mayoría de las translocaciones cromosómicas implican puntos de ruptura dentro del loci de la inmunoglobulina (Ig) en células B y el loci del receptor de células T (TCR) (TYCKO e SKLAR, 1990).

2.06 Presentación clínica

La más frecuente localización extranodal o extraganglionar del linfoma incluye el tracto gastrointestinal, el anillo de Waldeyer, la piel, y el hueso (ANGIERO *et al.*, 2006). Por lo que el anillo de Waldeyer es la segunda localización después del tracto gastrointestinal en la incidencia de linfoma no Hodgkin extraganglionares (BURKE, 2001), representando el sitio más común en la región maxilofacial (JACOBS e HOPPE, 1985).

En la cavidad bucal los linfomas normalmente corresponden a la presentación extranodal del linfoma (EPSTEIN *et al.*, 2001; JACOBS e HOPPE, 1985).

La participación bucal del linfoma puede representar un proceso de la enfermedad local (enfermedad primaria extranodal limitada a la cavidad bucal o mandíbulas), pero con mayor frecuencia es parte de una enfermedad generalizada que también puede implicar los nódulos o ganglios linfáticos regionales de la cabeza y el cuello (EPSTEIN *et al.*, 2001).

En la cavidad bucal, los linfomas primarios pueden ocurrir dentro de los tejidos blandos o huesos (WONG *et al.*, 1975) siendo los sitios más comunes a nivel de los tejidos blandos de la cavidad bucal como la mucosa del paladar, la gingiva, la lengua, el carrillo, el piso de boca y los labios como sitios primarios (FERRY e HARRIS, 2001) y a nivel maxilofacial las glándulas salivales y los senos maxilares (EPSTEIN *et al.*, 2001; SOLOMIDES *et al.*, 2002).

Los signos y síntomas sistémicos incluyen fiebre de origen desconocido (>38°C), inexplicable pérdida de peso (>10% del peso corporal en los últimos 6 meses antes de la admisión), sudores nocturnos (KOLOKOTRONIS *et al.*, 2005; MAWARDI *et al.*, 2009), dolor visceral y malestar; que en conjunto se conocen como síntomas "B" que es identificado en el 40% de los nuevos casos (MAWARDI *et al.*, 2009), estos síntomas son más frecuentes en el linfoma de Hodgkin que en el linfoma no Hodgkin

(41% y 27% respectivamente) por lo que, teniendo en cuenta la menor frecuencia de linfoma de Hodgkin en la cabeza y el cuello, los síntomas sistémicos no son comunes en esta área (ZAPATER *et al.*, 2010).

Las manifestaciones bucales del linfoma suelen presentar como una masa que origina un agrandamiento de los tejidos con aumento de volumen (ANGIERO *et al.*, 2006; KEMP *et al.*, 2008; MAWARDI *et al.*, 2009), de consistencia firme, no dolorosa (JACOBS e HOPPE, 1985; EPSTEIN *et al.*, 2001; VAN DER WAAL *et al.*, 2005; ANGIERO *et al.*, 2006), no ulcerada (EPSTEIN *et al.*, 2001; KEMP *et al.*, 2008) o con ulceración superficial secundaria a un traumatismo (VAN DER WAAL *et al.*, 2005). El linfoma no Hodgkin rara vez se presenta con ulceración bucal profunda (RAUT *et al.*, 2000). También puede originar parestesia, anestesia, movilidad y pérdida de los dientes (PARRINGTON e PUNNIA-MOORTHY, 1999; MAWARDI *et al.*, 2009).

En los pacientes con prótesis removible bucal, el agrandamiento de los tejidos puede interferir con la colocación apropiada y la función (MAWARDI *et al.*, 2009).

Los pacientes con linfoma bucal rara vez presentan fiebre o disminución de peso (EPSTEIN *et al.*, 2001; SODERHOLM *et al.*, 1990) por lo que casi nunca está acompañada por síntomas "B" (EISENBUD *et al.*, 1983; SODERHOLM *et al.*, 1990).

2.07 Subtipos histológicos

Basada en la clasificación de la Internacional formulación de trabajo para uso clínico (ROSENBERG, 1982) los linfomas son agrupados según sus grados crecientes de agresividad o malignidad que son:

- Grado Bajo; linfocito pequeño, folicular a células pequeñas clivadas y folicular mixto (células pequeñas clivadas y células grandes).
- Grado Intermedio; folicular a células grandes, difuso a células pequeñas hendidas o clivadas y difuso mixto (pequeñas y grandes).
- Grado Alto; células difusas grandes, células grandes inmunoblástico, linfoblástico y difuso a células pequeñas hendidas.

La clasificación histológica basada en la de la OMS del 2008 (SWERDLOW *et al.*, 2008) menciona que algunos tipos de linfomas ocurren con mayor frecuencia en la cavidad bucal y la región maxilofacial, siendo los más comunes:

Linfoma de células B grandes difuso (DLBCL): se considera una neoplasia agresiva pero tratable con un curso clínico variable. Las células del DLBCL son aproximadamente tres veces el diámetro de los linfocitos pequeños y tienen un núcleo con apariencia vesicular, por lo general con la cromatina unida a la membrana prominente. Los nucléolos son por lo general prominentes (KUMAR *et al.*, 2005). En la inmunohistoquímica, la expresión de marcadores de células B: CD20 y CD79a se observa con variable frecuencia. Varias diferentes mutaciones y translocaciones que afectan al gen Bcl-6 se han notificado, aunque sin translocación recurrente, se ha identificado que esta característica es útil en el diagnóstico (LOSSOS *et al.*, 2004). Una pequeña minoría de casos muestran una translocación entre el gen Bcl-2 en el cromosoma 18 y el gen IgH en el cromosoma 14, t(14;18). Este mismo desplazamiento se observa comúnmente en el Linfoma folicular (STAUDT, 2003).

Linfoma folicular (FL): en la mayoría de casos se presenta como una enfermedad ganglionar, la participación extranodal es poco común. La mayoría de las células son linfocitos pequeños con contornos nucleares clivados que se asemejan a los centros germinales normales de células B (centrocitos). Una población pequeña de células largas transformadas con cromatina abierta y nucléolos prominentes, conocidos como centroblastos, también se mezclan. En general, el patrón de crecimiento prominente suele ser nodular, a menudo recapitulando folículos mal formados. Los marcadores de células B y CD10 son positivos (VAN DER WAAL *et al.*, 2005). Debido a la típica translocación del gen Bcl-2, t(14;18), este gen es comúnmente sobre regulado y sobreexpresado en estas lesiones (ASTER e LONGTINE, 2002). El FL es considerado una enfermedad indolente e incurable. La transformación a un linfoma de alto grado, por lo general a un DLBCL, se observa en aproximadamente el 40% de los casos (VAN DER WAAL *et al.*, 2005).

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL): son genotípicamente y fenotípicamente idénticas y sólo se diferencian en el grado de linfocitosis. Son clasificados como un comportamiento clínico indolente, desafortunadamente, como muchos otros linfomas indolentes, también son considerados como incurables. La célula de origen se cree que se deriva de las células B que circulan en la sangre y ocupan los folículos y las zonas del manto

folicular. Las células son pequeñas, con linfocitos de aspecto maduro alrededor, los núcleos regularmente muestran cromatina agrupada con citoplasma escaso. Un inmunofenotipo específico es visto con positividad para marcadores pan B, así como CD5 y CD23. Las translocaciones genéticas son raras, lo que facilita el diagnóstico (JAFFE *et al.*, 2001; VAN DER WAAL *et al.*, 2005; O'BRIEN *et al.*, 1995).

Linfoma de las células del manto (MCL): es un subtipo raro de linfoma no Hodgkin compuesto de células que se parecen mucho a las células B del manto que normalmente rodean los centros germinales. Las células son linfocitos pequeños homogéneos con contornos nucleares variables, y una baja apariencia nodular puede ser apreciada. Los marcadores pan de células B son positivos, así como el CD5. El CD23 y CD10 generalmente no se expresan, ayudando a diferenciar este subtipo del CLL/SLL y FL, respectivamente (VAN DER WAAL *et al.*, 2005). La Ciclina D1, también conocida como Bcl-1, también está sobreexpresada en estas neoplasias, debido a una translocación característica entre el gen Bcl-1 en el cromosoma 11 y el gen IgH en el cromosoma 14 (LEONARD *et al.*, 2001). El linfoma de células del manto es considerado como un subtipo indolente, sin embargo, en la mayoría de casos son incurables y la media de supervivencia suele ser inferior a 5 años (JAFFE *et al.*, 2001; VAN DER WAAL *et al.*, 2005; LENNERT *et al.*, 1975).

Linfoma de Burkitt (BL): muestra tres subgrupos de escenarios clínicos: casos endémicos visto en África, los casos esporádicos y aquellos asociados con la infección por el HIV (BANTHIA *et al.*, 2003; SANDLUND *et al.*, 1996). Los casos de linfoma de Burkitt son más comunes en niños y adultos jóvenes y suelen ser extraganglionares en la presentación. Los casos endémicos tienen una predilección por la mandíbula. Una asociación con el virus de Epstein-Barr se ve en casi todos los casos de la forma endémica. Todos los casos muestran una translocación característica entre el locus IgH en el cromosoma 2, 14 ó 22 y el gen c-MYC en el cromosoma 8. Morfológicamente, un clásico patrón de "cielo estrellado" es típico, compuesto por macrófagos con restos celulares fagocitados contra un "cielo monótono" de las células tumorales azules. Las células tumorales tienen un tamaño intermedio, y los núcleos son redondos con cromatina gruesa y múltiples nucléolos pequeños. La expresión de marcadores pan de células B, así como Bcl-6 y CD10 sugieren un origen centro germinal de las células tumorales. El linfoma de Burkitt se

considera muy agresivo, sin embargo, la mayoría de los pacientes se pueden curar con tratamiento. (HARRIS *et al.*, 1994; JAFFE *et al.*, 2001; VAN DER WAAL *et al.*, 2005; Cario *et al.*, 2000).

Linfoma extranodal de la zona marginal de tipo Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT): se compone de células que se asemejan a las células normales de la zona marginal B. Estos se refieren comúnmente cuando afectan a las áreas que contienen tejido linfático asociado a mucosas. Por lo general, surgen en los tejidos afectados por la inflamación crónica, y algunos han sugerido que se desarrollan a partir de una crónica hiperplasia linfoide reactiva que adquiere múltiples aberraciones genéticas (DU e ISACSON, 2002). Clásicamente se desarrollan en el marco de la gastritis por *Helicobacter* o el síndrome de Sjögren (CAVALLI *et al.*, 2001) y otras áreas de la mucosa que adquieren tejido linfoide a través de una infección o una enfermedad autoinmune (JORDAN e SPEIGHT, 1996). Las células neoplásicas de la zona marginal son pequeñas o de tamaño mediano con núcleos irregulares que suelen ser CD21, CD35 y Bcl-2 positivas y pueden mostrar el resultado de la restricción de cadena ligera kappa o lambda, sin embargo, no específica un marcador fenotípico de diagnóstico por lo que algunos casos son difíciles de distinguir de los infiltrados reactivos. Hasta el 50% de los tumores presentan una característica: translocación cromosómica (11;18). La mayoría son indolentes y localizadas, por lo tanto se pueden tratar con resección local (JAFFE *et al.*, 2001; VAN DER WAAL *et al.*, 2005; NAVRATIL *et al.*, 1995).

Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal: suelen expresar uno de los marcadores de células T, CD3 o CD45RO. En este linfoma extraganglionar las células T/NK rodean e invaden los vasos produciendo necrosis isquémica, de ahí su nombre alternativo de linfoma de células T/NK angiocéntrico. Esta enfermedad suele asociarse con la infección por el virus de Epstein-Barr, que a menudo se puede demostrar con la amplificación por PCR. Es más común en Asia y América del Sur y también suele ser positiva para el marcador de las células NK CD56. La cavidad nasal y el paladar son los más afectados, aunque raros, se han reportado casos en otros sitios del cuerpo. (JAFFE *et al.*, 2001; VAN DER WAAL *et al.*, 2005; CATTANEO *et al.*, 2005, YIN *et al.*, 1999).

2.08 Imaginología

El estudio de diagnóstico imaginológico incluye la radiografía de tórax, tomografía computarizada de abdomen y pelvis (MAWARDI *et al.*, 2009) y tomografía computarizada del sitio primario de presentación del linfoma (MOK *et al.*, 1998).

El diagnóstico de linfoma óseo no se puede establecer en base a la radiografía sola. Aproximadamente el 80% de las lesiones óseas presentan características erosivas osteolíticas, mientras que el restante 20% muestra la apariencia radiográfica esclerótica o mixta (CASTELLINO *et al.*, 1996). La radiotransparencia hallada es mal definida e irregular con destrucción difusa del maxilar, siendo que, en la evolución de la enfermedad, se puede observar expansión ósea que origina destrucción de la tabla cortical y pérdida de la lámina dura (SODERHOLM *et al.*, 1990).

2.09 Diagnóstico

El diagnóstico del linfoma no Hodgkin incluye una combinación de examen físico, análisis de sangre, estudios imaginológicos y biopsias selectivas (MAWARDI *et al.*, 2009).

Las lesiones bucales del linfoma no Hodgkin clínicamente pueden simular los procesos inflamatorios (ANGIERO *et al.*, 2006).

El primer factor importante en el diagnóstico del linfoma extraganglionar en la cavidad bucal es determinar si la lesión es un absceso dental, una infección periodontal, un linfoma primario de la cavidad bucal o una manifestación de la enfermedad más difundida (ANGIERO *et al.*, 2006).

En la región de la cabeza y el cuello, el linfoma se debe considerar cuando hay dolor inexplicable dental, insensibilidad, movilidad dental, aumento de volumen, ulceración, una masa en un alveolo de extracción, o alteración mal definida ósea lítica (ANGIERO *et al.*, 2006).

La biopsia es el *gold standard* para el diagnóstico de los linfomas no Hodgkin cuya indicación es aumento de volumen de más de 4 a 6 semanas o un progresivo aumento de tamaño (PANGALIS *et al.*, 1993).

2.10 Estadiaje

El sistema más ampliamente utilizado para la clasificación del estadio de los linfomas es el estadiaje de Ann Arbor que se basa en la extensión anatómica de la lesión, el número de sitios del tumor (nodal y extranodal) y la localización (CARBONE *et al.*, 1971; ROSENBERG, 1977; MOORMEIER *et al.*, 1990; EPSTEIN *et al.*, 2001), se introdujo inicialmente para el linfoma de Hodgkin (CARBONE *et al.*, 1971; BASSI *et al.*, 2001) y posteriormente fue adoptado para clasificar los linfomas no Hodgkin (ROSENBERG, 1977; MOORMEIER *et al.*, 1990)

En la estadificación de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor los estadios son:

- Estadio I.- Limitado a una sola región ganglionar confinado a un solo lado del diafragma (I) o un solo órgano o sitio extraganglionar (IE) confinado a un solo lado del diafragma.
- Estadio II.- Dos o más áreas de afectación ganglionar en el mismo lado del diafragma (II) o una o más regiones de ganglios linfáticos con un sitio extraganglionar (IIE).
- Estadio III.- Participación de múltiples ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III), posiblemente con un sitio extraganglionar (IIIE), el bazo (IIIS) o ambos (IIISE).
- Estadio IV.- Indica una difusa o diseminada participación de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos que no sea el bazo (por ejemplo, el hígado o la médula ósea) u otra enfermedad extraganglionar amplia acompañada o no de afectación linfática.

La presencia o ausencia de síntomas sistémicos que deben tenerse en cuenta en cada etapa de designación (CHESON, 2008):

- E.- Localización extranodal
- A.- La ausencia de signos sistémicos
- B.- La presencia de pérdida de peso inexplicable (10% en 6 meses), y/o fiebre de origen desconocido, y/o sudores nocturnos.

La estadificación del linfoma no Hodgkin es importante tanto para la terapia como para determinar el pronóstico.

Los procedimientos diagnósticos para la estadificación actual del linfoma extranodal bucal incluyen un examen físico completo, una radiografía panorámica, radiografía y/o tomografía computarizada del cuello, abdomen y tórax, gammagrafía ósea,

exámenes de rutina de laboratorio (hemograma, análisis de orina, un recuento completo de células sanguíneas, lactato deshidrogenasa y la velocidad de sedimentación globular) y biopsia de médula ósea por aspiración (ANGIERO *et al.*, 2006; AMBROSETTI *et al.*, 2004).

2.11 Pronóstico

Varios estudios han intentado identificar factores pronósticos para el linfoma (HAYWARD *et al.*, 1991) para clasificar a los pacientes en diferentes grupos pronósticos (CHAN, 2001) siendo el índice de pronóstico más ampliamente utilizado el Índice de pronóstico internacional (IPI) (SHIPP, 1993) que se basa en los datos relativos a 2031 pacientes con histología agresiva.

El Índice de pronóstico internacional (IPI), incorpora varios parámetros que han sido desarrollados y validados para proporcionar información pronóstica para una variedad de tipos de linfoma.

Cinco factores pronósticos importantes fueron identificados para el IPI (MOK *et al.*, 1998):

- Edad \geq 60 años
- Estadio clínico (III o IV)
- Implicación del número de sitios extranodales de > 1 sitio
- Estado general ≥ 2
- Concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH) elevada (por encima de lo normal)

En este sistema, un punto es para cada una de estas características para una puntuación total de 0 a 5, que representan grados crecientes de riesgo, siendo la puntuación de:

- 0-1: Bajo riesgo
- 2: Bajo riesgo intermedio
- 3: Alto riesgo intermedio
- 4-5: Alto riesgo

En el estadio I o en el estadio II la enfermedad tiene un pronóstico más favorable que en los estadios III o IV (EPSTEIN *et al.*, 2001).

La implicación del número de sitios extranodales es la comparación que se da cuando el paciente no presenta o solo presenta un sitio de lesión a nivel extranodal, con pacientes que presentan más de un sitio de lesión a nivel extranodal.

El estado general del IPI se puede evaluar según dos escalas: del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (MOUNIER *et al.*, 1998) y la escala del estado funcional de Karnofsky (*Karnofsky Performance Status*) (KPS) (MOK *et al.*, 1998).

El estado general del IPI según la ECOG se clasifica como:

- 0 (el paciente no tenía síntomas)
- 1 (el paciente tenía síntomas, pero fue ambulatorio)
- 2 (el paciente estaba postrado en cama menos de la mitad del día)
- 3 (el paciente estaba postrado en la cama medio día o más)
- 4 (el paciente estaba crónicamente postrado en la cama y requiere asistencia en las actividades de la vida diaria)

El lactato deshidrogenasa es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, se utiliza para evaluar la presencia de lesiones en los tejidos ya que cuando algún tejido que contiene LDH se encuentra lesionado vierte más cantidad de LDH al torrente sanguíneo por lo que aparece elevada. La concentración sérica de lactato deshidrogenasa es un importante predictor de supervivencia de los linfomas cuando un alto nivel de esta enzima indica un alto daño en los tejidos o recaída de linfoma con la recuperación del crecimiento de la lesión (DUMONTET *et al.*, 1999).

Se ha informado de que los tipos difuso de células grandes de linfoma no Hodgkin se consideran de alto grado, con una supervivencia a 5 años de alrededor del 30%, mientras que el folicular, de tipo de células pequeñas hendidas se consideran de bajo grado, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 70% (KIRITA *et al.*, 2000).

2.12 Tratamiento

Los pacientes son tratados con radioterapia sola, quimioterapia sola o una combinación de estas modalidades (RUIJS *et al.*, 1994; VAN DER WAAL *et al.*, 2005). La radioterapia sola se administra a pacientes en estadio I con linfoma no Hodgkin indolente, ya que la enfermedad localizada, puede responder bien a este

tratamiento (HANNA *et al.*, 1997) o si la edad excluye la poliquimioterapia. Regímenes de quimioterapia son preferibles para las personas con una amplia implicación de la enfermedad (RUIJS *et al.*, 1994). Los linfomas no Hodgkin agresivos son tratados con poliquimioterapia (CHOP, ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina (oncovin) y prednisona) (VAN DER WAAL *et al.*, 2005).

El diagnóstico precoz puede permitir el tratamiento de la enfermedad en estadio temprano, resultando en un mejor pronóstico para el paciente.

La radiación después de la quimioterapia se administra a aquellos pacientes que presentan linfoma en el anillo amigdalino de Waldeyer primaria o linfoma nasal o en pacientes con enfermedad voluminosa (>0,5 cm de diámetro) (MOK *et al.*, 1998).

La evaluación cuidadosa del paciente tras el tratamiento del linfoma es esencial para descartar la recidiva y reconocer el aumento del riesgo de cánceres secundarios, así como para manejar cualquier posible complicación bucal del tratamiento del linfoma (EPSTEIN *et al.*, 2001).

2.13 Supervivencia

La tasa de supervivencia a los 5 años es del 73% para los linfomas de Hodgkin (ROWLEY *et al.*, 1995) y 65% para los linfomas no Hodgkin extranodales de cabeza y cuello (ECONOMOPOULOS *et al.*, 1992).

Los factores pronóstico de los pacientes con linfoma se asocia estrechamente con la epidemiología, clínica y las características biológicas de la enfermedad, es decir, la probabilidad de supervivencia en un ambiente sin tratamiento. Mientras que los factores predictivos son las mismas características que se utilizan para estimar la probabilidad de supervivencia a una respuesta a un tipo particular de terapia.

3 PROPOSICIÓN

- Identificar los factores pronósticos y predictivos asociados a la supervivencia en pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

4 METODOLOGÍA

4.01 Consideración ética

El proyecto de investigación de este estudio fue enviado al Comité de Ética en Pesquisa de la Universidad Federal de Juiz de Fora, siendo aprobado y registrado con el número de protocolo: CEP-UFJF 2236.296.2010, FR 385573, CAAE 0211.0.180.000-10, (Anexo N°1).

4.02 Tipo de investigación

El diseño del presente estudio es de tipo Observacional, Descriptivo, Transversal y Retrospectivo.

Observacional: Se obtuvieron los datos tal y como están registrados en las historias clínicas.

Transversal: Se recolectaron los datos registrados en las historias clínicas en un determinado momento, una sola vez durante el procedimiento de la investigación.

Descriptivo: Se detalló los datos de las variables obtenidas de las historias clínicas.

Retrospectivo: Se trabajó con información de los datos procedentes de las historias clínicas de los pacientes previamente llenados.

4.03 Población y muestra

Población: Pacientes atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo, en el estado de Sao Paulo, Brasil, durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005. Teniendo la declaración de infraestructura y de concordancia con la realización de la investigación.

Muestra: Pacientes identificados con diagnóstico primario de linfoma de la cavidad bucal o de la región maxilofacial.

Criterios de inclusión: Diagnósticos de linfoma confirmados mediante examen histopatológico.

Criterio de exclusión: Lesiones en cavidad bucal o región maxilofacial que no sean de manifestación y localización inicial o primaria de la enfermedad.

Historias clínicas con registros de datos incompletos.

4.04 Evaluación de los datos

Se determinó la supervivencia global que se define como el probable porcentaje de pacientes que permanecen vivos durante un determinado tiempo, calculándose con el tiempo de seguimiento, (periodo comprendido desde el inicio del tratamiento definitivo hasta la última consulta o fecha de fallecimiento en años) y el estado de seguimiento.

Se obtuvieron los datos de las características de los pacientes al momento de la primera consulta/diagnóstico que fueron evaluadas, a través de las historias clínicas, para determinar los efectos en la supervivencia y en los factores pronósticos. Estas características fueron:

A) Relativo al paciente

Edad:

Variable cualitativa ordinal dicotómica. Corresponde al tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento del individuo, se registró en años y fue calculada como el periodo comprendido desde el nacimiento y la fecha de la primera consulta, siendo evaluada según los parámetros del IPI de la siguiente forma:

- De 0 a 60 años
- De 61 a 90 años

Género:

Variable cualitativa nominal dicotómica. Corresponde al conjunto de características atribuidas a la persona según su sexo, los indicadores se registraron como:

- Femenino
- Masculino

Presencia de agentes infecciosos

Variable cualitativa nominal politómica. Corresponde a agentes infecciosos relacionados con la etiología del linfoma, siendo los indicadores registrados:

- Virus de Epstein-Barr (EBV)

- Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)
- Helicobacter pylori

B) Relativo a la lesión

Localización de la lesión:

Variable cualitativa nominal politómica. Corresponde al lugar de ubicación de la lesión primaria, los indicadores se registraron como:

- Cavidad bucal, linfomas de los tejidos blandos bucales que corresponden a:
 - Paladar
 - Gingiva
 - Carrillo
 - Lengua
 - Labio
- Región maxilofacial, linfomas que corresponden a:
 - Amígdala
 - Huesos maxilares
 - Seno maxilar
 - Glándulas salivales

Tamaño de la lesión:

Variable cualitativa ordinal dicotómica. Corresponde a la extensión de la neoplasia expresada en centímetros, según la dimensión de mayor longitud, siendo la división de los indicadores según el estadiaje del tumor en tamaño para cabeza y cuello donde los indicadores fueron:

- $\leq 4\text{cm}$
- $> 4\text{cm}$

Signos y síntomas:

Variable cualitativa nominal politómica. Corresponde a la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas debido a la enfermedad, siendo los indicadores:

- Aumento de volumen
- Dolor
- Síntomas dentales
- Síntomas generales (síntomas "B")

Diagnóstico:

Variable cualitativa nominal politómica. Corresponde al diagnóstico anatomopatológico de la lesión de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2008, siendo los indicadores registrados los tipos de diagnósticos más comunes en presentación en las zonas de cavidad oral y a nivel de la región maxilofacial, que fueron:

- Linfoma no Hodgkin (LNH)
- Linfoma de células B grandes difuso (DLBCL)
- Linfoma folicular (FL)
- Linfoma de Burkitt (BL)
- Linfoma extranodal de la zona marginal de tipo Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)
- Leucemia linfocítica crónica y Linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL)
- Linfoma de las células del manto (MCL)
- Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal (Linfoma T/NK)

Tipo histológico de malignidad

Variable cualitativa ordinal politómica. Corresponde al grado de malignidad celular, según la clasificación de la Internacional formulación de trabajo para uso clínico, siendo los indicadores registrados:

- Grado bajo
- Grado intermedio
- Grado alto

Estadio clínico

Variable cualitativa ordinal politómica. Corresponde al sistema según la Conferencia de Ann Arbor que se clasificó como:

- Estadio clínico localizado
 - Estadio I
 - Estadio II
- Estadio clínico diseminado
 - Estadio III
 - Estadio IV

Índice de pronóstico internacional

Variable cualitativa ordinal politómica. Parámetro que ha sido desarrollado y validado para proporcionar información pronóstica para los linfomas, siendo los valores registrados:

- 0-1: Bajo riesgo
- 2: Bajo riesgo intermedio
- 3: Alto riesgo intermedio
- 4-5: Alto riesgo

Estado general del IPI

Variable cuantitativa discreta. Se evaluó según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) como:

- 0 (el paciente no tenía síntomas)
- 1 (el paciente tenía síntomas, pero fue ambulatorio)
- 2 (el paciente estaba postrado en cama menos de la mitad del día)
- 3 (el paciente estaba postrado en cama medio día o más)
- 4 (el paciente estaba postrado en cama de manera crónica y requiere asistencia en las actividades de la vida diaria)

Concentración sérica de lactato deshidrogenasa

Variable cualitativa dicotómica. Enzima catalizadora que indica la presencia de lesiones en los tejidos, se evaluó como:

- Valores normales ≤ 200 U/L
- Valores anormales > 200 U/L

Implicación extranodal

Variable cualitativa ordinal dicotómica. Número de sitios extranodales involucrados, que fue evaluada según los parámetros del IPI de la siguiente forma:

- Implicación extranodal ≤ 1
- Implicación extranodal > 1

C) Relativo a la conducta frente a la lesión

Tratamiento

Variable cualitativa nominal politómica. Corresponde a los procedimientos necesarios para la curación o alivio de la enfermedad, los indicadores que se registraron fueron:

- Quimioterapia

- Quimioterapia + Radioterapia
- Radioterapia
- Quimioterapia + Radioterapia + Quirúrgico
- Quimioterapia + Quirúrgico
- Quirúrgico + Radioterapia
- Quirúrgico
- Ningún tratamiento

Tiempos de retrasos

Fueron obtenidos con respecto a:

- Retraso en la consulta: Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta la primera consulta.
- Retraso en el diagnóstico: Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico definitivo.
- Retraso terapéutico: Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el inicio del tratamiento definitivo.

Estado de seguimiento

Variable cualitativa nominal politómica. Se tomaron en cuenta los siguientes datos:

- Fallecido
- Perdido de vista
- Vivo sin enfermedad
- Vivo con enfermedad

Tiempo de seguimiento

Periodo comprendido desde el inicio del tratamiento definitivo hasta la última consulta o fecha de fallecimiento en años.

4.05 Análisis de los datos

Los datos obtenidos se registraron en fichas de recolección de datos (Anexo N°2), diseñadas especialmente para este estudio, cuyos datos recopilados fueron trasladados al programa Excel de Microsoft Office. Luego se efectuó el análisis con ayuda del programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 17.0 para Windows (Chicago, EEUU).

El análisis de supervivencia se calculó, a través, de dos pruebas estadísticas: 1) la técnica actuarial o también llamada tablas de mortalidad para hallar el porcentaje de a los 2 y a los 5 años de supervivencia global y el porcentaje individual de supervivencia de cada posible factor pronóstico 2) el método de producto límite de Kaplan Meier que es una prueba no paramétrica que proporcionó las curvas o líneas del valor de supervivencia de cada posible factor pronóstico.

El análisis de los factores pronósticos fue evaluado de dos maneras: 1) análisis univariado, con la prueba de Log-rank o también llamado de Mantel-Cox que proporciona la significancia estadística de las diferencias entre las curvas o líneas de supervivencia del producto límite de Kaplan Meier, individualmente de cada una de las variables y 2) análisis multivariado, donde se utilizó el modelo de regresión de Cox, considerándose todas las variables, posibles factores pronósticos, de manera conjunta.

Todos los valores encontrados a través de las diferentes pruebas estadísticas fueron considerados con significancia a partir de 0.05 ($p < 0.05$).

Se elaboraron tablas y gráficos en el mismo programa Microsoft Excel. El análisis se llevó a cabo en un computador con Sistema Operativo Windows XP (Washington, EEUU).

5 RESULTADOS

5.1 Resultados generales de todas las variables evaluadas

De los 151 pacientes evaluados con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005, se encontró una supervivencia global a los 2 años del 60% y una supervivencia global a los 5 años del 45%, que es ilustrado en el Gráfico N°1.

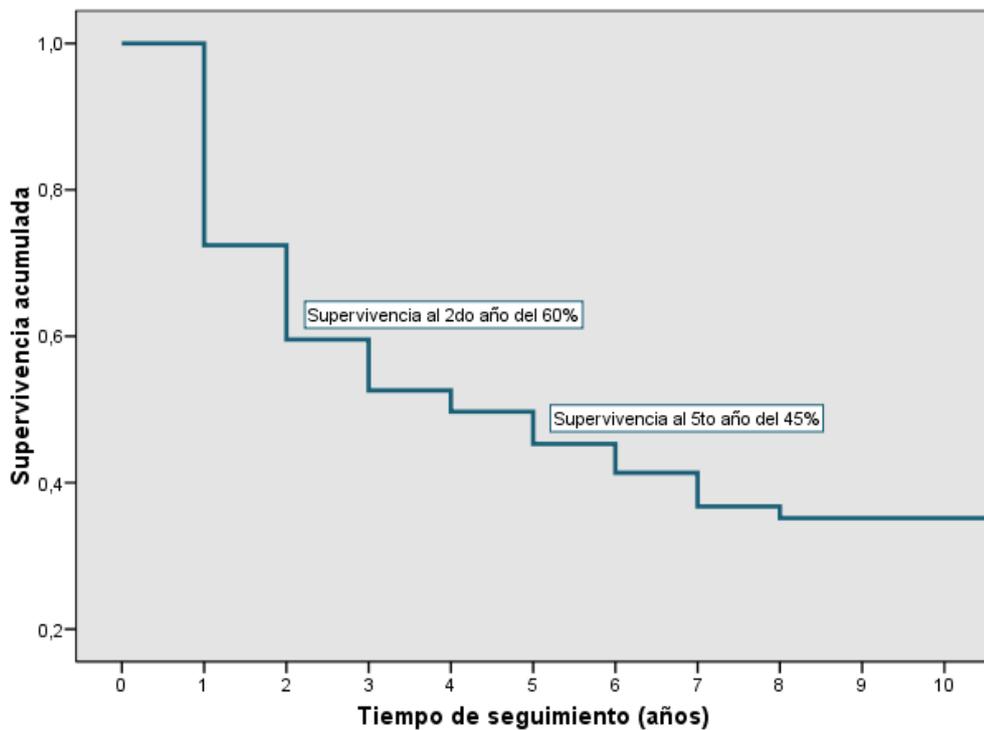


Gráfico N°1: Curva de supervivencia global de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

La descripción de los valores de la supervivencia en porcentaje a los 2 y a los 5 años de las diferentes variables que fueron evaluadas como posibles factores de riesgo, a través, de la estadística de supervivencia con la prueba de tablas de mortalidad, se encuentran detalladas en la Tabla N°1.

Tabla N°1: Supervivencia en porcentaje a los 2 y a los 5 años de variables evaluados como posibles factores pronósticos de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial.

Factores de riesgo		Supervivencia a los 2 años (%)	Supervivencia a los 5 años (%)
Edad	≤ 60	61	49
	> 60	58	41
Género	Femenino	67	54
	Masculino	54	38
Localización	Cavidad oral	58	39
	Amígdala	56	42
	Huesos maxilares	55	55
	Seno maxilar	51	30
	Glándulas salivales	76	65
Tamaño de la lesión	≤ 4 cm	62	47
	> 4 cm	49	41
Aumento de volumen	No	62	50
	Si	59	44
Dolor	No	60	49
	Si	56	30
Síntomas dentales	No	60	45
	Si	50	50
Síntomas generales	No	62	49
	Si	54	37
Diagnóstico	LNH	63	63
	DLBCL	60	40
	FL	47	43
	BL	54	47
	MALT	68	47
	CLL/SLL	67	37
	MCL	75	58
	T/NK	45	45
Tipo histológico	Grado bajo	76	63
	Grado intermedio	43	21
	Grado alto	53	37
HIV	No	61	47
	Si	25	00
EBV	No	60	46
	Si	--	--
Helicobacter pylori	No	60	45
	Si	50	50
Estadio clínico	Estadio clínico I y II	74	58
	Estadio clínico III y IV	38	26
IPI	0	100	100
	1	82	60
	2	77	65
	3	54	33
	4	30	27
	5	53	18
Estado general del IPI	< 1	65	51
	≥ 2	44	29
LDH	≤ 200 U/L	85	73
	> 200 U/L	55	41
Implicación extranodal	≤ 1	89	73
	> 1	51	38
Tratamiento	Qt	59	45
	Qt + Rt	58	43
	Rt	61	46
	Qt + Rt + Qx	100	100
	Qt + Qx	100	100
	Qx + Rt	33	00
	Qx	--	--
	Ningún tratamiento	--	--

-- valores censurados.

LNH Linfoma no Hodgkin; DLBCL Linfoma de células B grandes difuso; FL Linfoma folicular; BL Linfoma de Burkitt; MALT Linfoma extranodal de la zona marginal de tipo Tejido linfoide asociado a las mucosas; CLL/SLL Leucemia linfocítica crónica y Linfoma linfocítico pequeño; MCL Linfoma de células del manto; T/NK Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal; HIV Virus de la inmunodeficiencia humana; EBV Virus de Epstein-Barr; IPI Índice de pronóstico internacional; LDH lactato deshidrogenasa; Qt Quimioterapia; Rt Radioterapia; Qx Quirúrgico.

Las diferentes variables estudiadas como posibles factores pronósticos para la supervivencia de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005, fueron analizadas de manera individual, es decir, los indicadores de cada variable fueron comparados para obtener la significancia estadística de sus diferencias con la prueba estadística de Log-rank también llamada de Mantel-Cox, con lo que se obtuvo valores univariados de estas variables, lo cual se observa en la Tabla N°2. Encontrándose valores con diferencia estadísticamente significativa entre los indicadores de 7 de las variables estudiadas, que fueron:

- Presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)
- Estadio clínico
- Índice de pronóstico internacional
- Estado general del IPI
- Concentración sérica de lactato deshidrogenasa
- Implicación extranodal
- Tratamiento

También las diferentes variables estudiadas como posibles factores pronósticos para la supervivencia de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005, fueron analizadas de manera general, es decir, todas las variables se compararon juntas para obtener la significancia estadística de sus diferencias con la prueba estadística de Cox, con lo que se obtiene valores multivariados de estas variables, lo cual se observa en la Tabla N°2. Encontrándose valores con diferencia estadísticamente significativa entre 4 de estas variables estudiadas, que fueron:

- Presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)
- Presencia del virus de Epstein-Barr (EBV)
- Estadio clínico
- Implicación extranodal

Tabla N°2: Análisis univariado y multivariado de los factores pronósticos asociados a la supervivencia de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial.

Factores de riesgo		Valor de p según Log Rank (Univariado)	Valor de p según Cox (Multivariado)
Edad	≤ 60	0.280	0.265
	> 60		
Género	Femenino	0.321	0.351
	Masculino		
Localización	Cavidad oral	0.500	0.178
	Amígdala		
	Huesos maxilares		
	Seno maxilar		
	Glándulas salivales		
Tamaño de la lesión	≤ 4 cm	0.663	0.740
	> 4 cm		
Aumento de volumen	No	0.327	0.460
	Si		
Dolor	No	0.619	0.306
	Si		
Síntomas dentales	No	0.741	0.379
	Si		
Síntomas generales	No	0.211	0.652
	Si		
Diagnóstico	LNH	0.969	0.850
	DLBCL		
	FL		
	BL		
	MALT		
	CLL/SLL		
	MCL		
	T/NK		
Tipo histológico	Grado bajo	0.116	0.214
	Grado intermedio		
	Grado alto		
HIV	No	0.036 *	0.032 *
	Si		
EBV	No	0.094	0.010 *
	Si		
Helicobacter pylori	No	0.628	0.271
	Si		
Estadio clínico	Estadio clínico I y II	0.000 *	0.002 *
	Estadio clínico III y IV		
IPI	0	0.000 *	0.387
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
Estado general del IPI	< 1	0.019 *	0.746
	≥ 2		
LDH	≤ 200 U/L	0.010 *	0.118
	> 200 U/L		
Implicación extranodal	≤ 1	0.000 *	0.030 *
	> 1		
Tratamiento	Qt	0.003 *	0.145
	Qt + Rt		
	Rt		
	Qt + Rt + Qx		
	Qt + Qx		
	Qx + Rt		
	Qx		
	Ningún tratamiento		

*valor estadísticamente significativo

LNH Linfoma no Hodgkin; DLBCL Linfoma de células B grandes difuso; FL Linfoma folicular; BL Linfoma de Burkitt; MALT Linfoma extranodal de la zona marginal de tipo Tejido linfoide asociado a las mucosas; CLL/SLL Leucemia linfocítica crónica y Linfoma linfocítico pequeño; MCL Linfoma de células del manto; T/NK Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal; HIV Virus de la inmunodeficiencia humana; EBV Virus de Epstein-Barr; IPI Índice de pronóstico internacional; LDH lactato deshidrogenasa; Qt Quimioterapia; Rt Radioterapia; Qx Quirúrgico.

5.2 Resultados específicos de variables con mayor implicación

De las variables evaluadas como posibles factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial, el Índice de pronóstico internacional (IPI), constituye un parámetro aceptado como la herramienta estándar, para la determinación del pronóstico, que identifica como factores de supervivencia a las siguientes variables:

- Edad
- Estadio clínico
- Implicación del número de sitios extranodales
- Estado general del IPI
- Concentración sérica de lactato deshidrogenasa

5.2.1 Edad

La edad como variable internacionalmente aceptada de posible factor pronóstico que influye en la supervivencia de pacientes con linfoma tuvo una supervivencia al segundo año del 61% y al quinto año del 49% en pacientes con edad menor o igual a 60 años. Mientras en pacientes con edad mayor a 60 años tuvieron una supervivencia al segundo año del 58% y al quinto año del 41%. Estos valores no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa al ser comparado los indicadores, lo cual es observado en el Gráfico N°2.

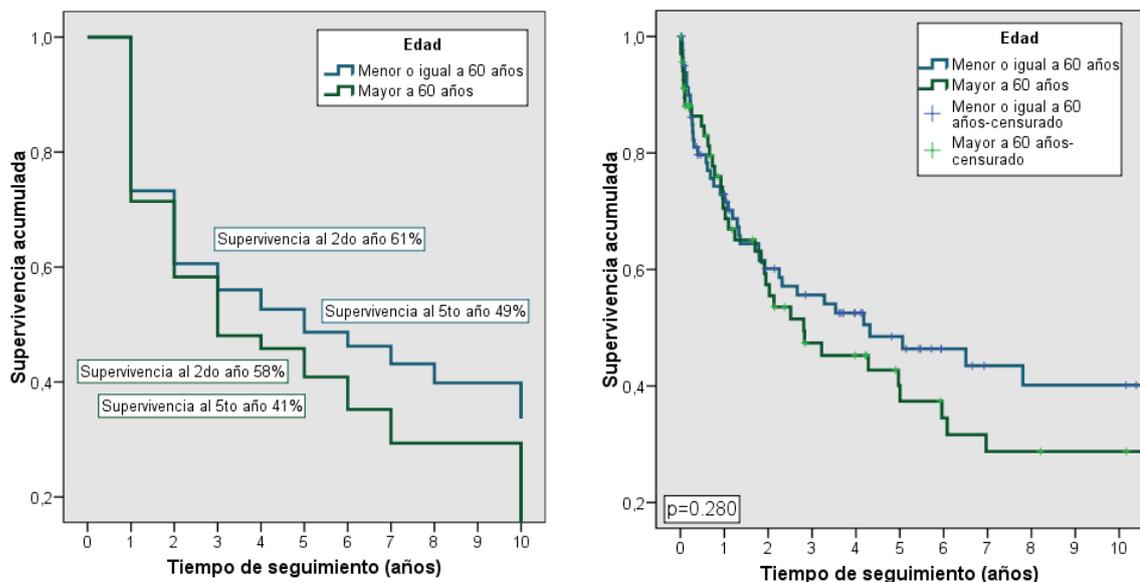


Gráfico N°2: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Edad, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

5.2.2 Estadio clínico

El estadio clínico como posible factor pronóstico que influye en la supervivencia de este tipo de pacientes tuvo una supervivencia al segundo año del 74% y al quinto año del 58% en pacientes con estadio I o en estadio II. En cuanto se observó una supervivencia al segundo año del 38% y al quinto año del 26% en los pacientes con estadio III o con estadio IV. Estos valores si tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, visto en el Gráfico N°3, al igual que lo tuvo la variable en sí, estadio clínico al ser comparada con los otros factores pronósticos evaluados, a través, de la prueba estadística multivariada de Cox.

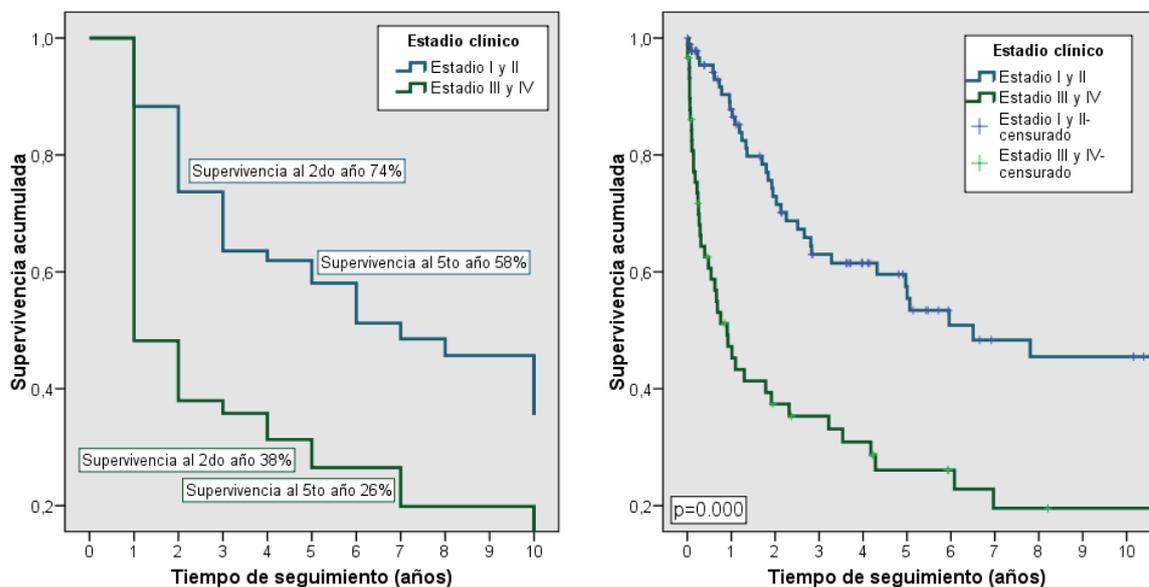


Gráfico N°3: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Estadio clínico, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

5.2.3 Implicación del número de sitios extranodales

Implicación del número de sitios extranodales afectados con la enfermedad como variable internacionalmente aceptado de posible factor pronóstico que influye en la supervivencia de estos pacientes presentó una supervivencia al segundo año del 89% y al quinto año del 73% en pacientes sin afectación o con un solo sitio extranodular afectado. Y los pacientes con un número mayor de un sitio de afectación extranodular tuvieron una supervivencia al segundo año del 51% y al quinto año del 38%, como se observa en el gráfico de mortalidad del Gráfico N°4.

Teniendo estos valores diferencia estadísticamente significativa, comprobado con la prueba de Log-rank, lo cual se evidencia en el Gráfico N°4. Este factor pronóstico también presentó diferencia estadísticamente significativa al ser comparada de manera multivariada con los otros posibles factores pronósticos, con la prueba estadística de Cox.

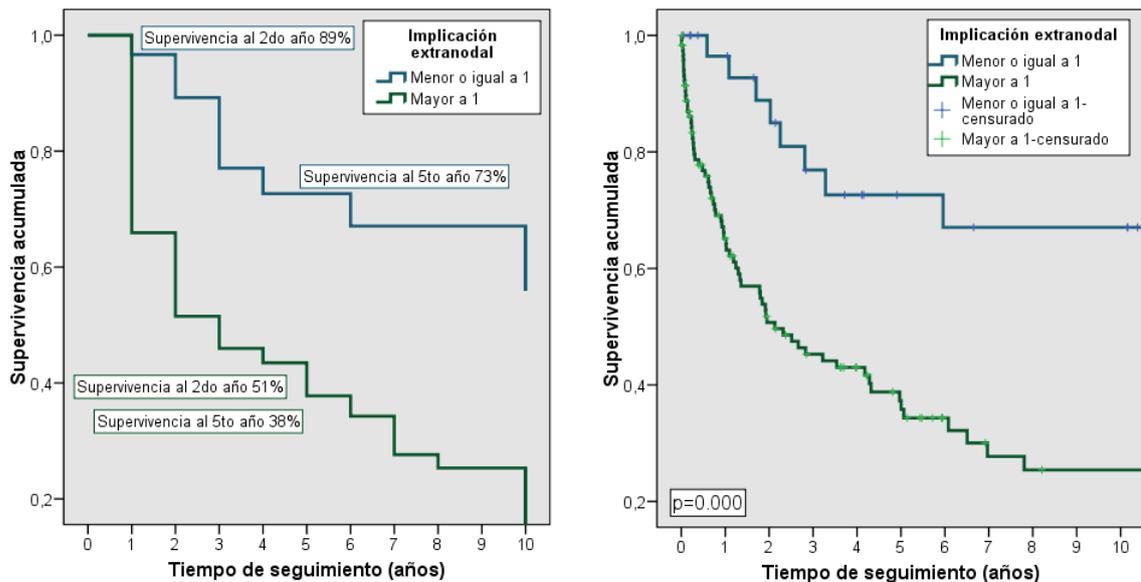


Gráfico N°4: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Implicación extranodal, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

5.2.4 Estado general del IPI

Otra variable que influye en la supervivencia como posible factor pronóstico de pacientes con linfoma es el estado general del IPI que presentó una supervivencia al segundo año del 65% y al quinto año del 51% en pacientes con estado general menor a 1. Mientras que pacientes con estado general mayor o igual a 2 obtuvieron una supervivencia al segundo año del 44% y al quinto año del 29%. Valores que tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, lo cual es mostrado en el Gráfico N°5.

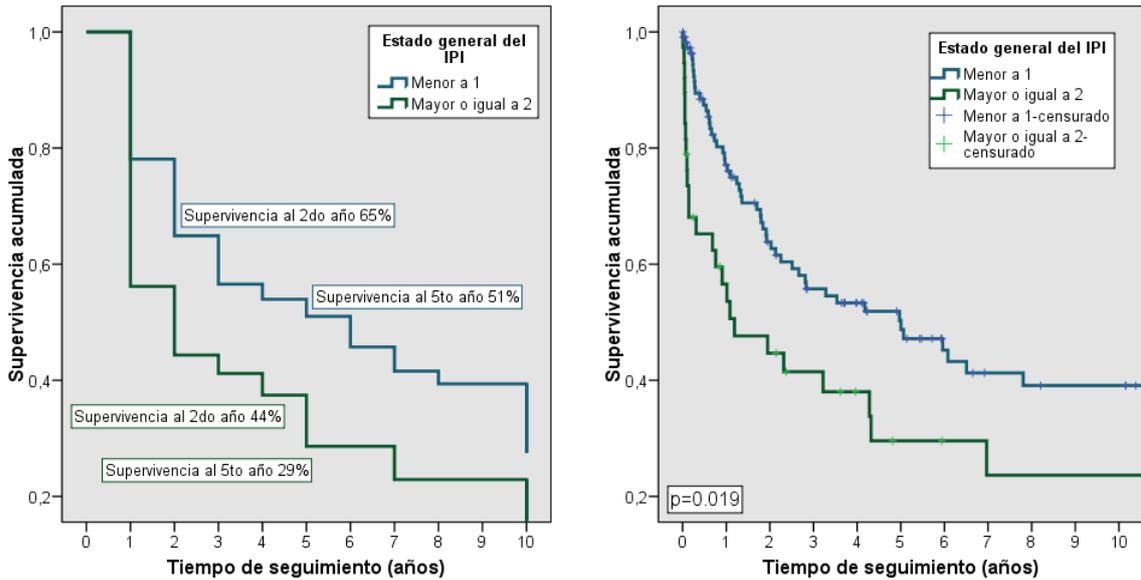


Gráfico N°5: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Estado general del IPI, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

5.2.5 Concentración sérica de lactato deshidrogenasa

La variable concentración sérica de la enzima lactato deshidrogenasa, internacionalmente aceptado de posible factor pronóstico que influye en la supervivencia de pacientes con linfoma, mostro una supervivencia al segundo año del 85% y al quinto año del 73% en pacientes con valor menor o igual a 200 U/L. Mientras que pacientes con valor mayor a 200 U/L revelaron una supervivencia al segundo año del 55% y al quinto año del 41%. Estos valores tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, al ser comparada de una manera univariada esta variable, lo cual es observado en el Gráfico N°6 y al ser comparada de una manera multivariada esta variable con los otros posibles factores pronósticos también se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa.

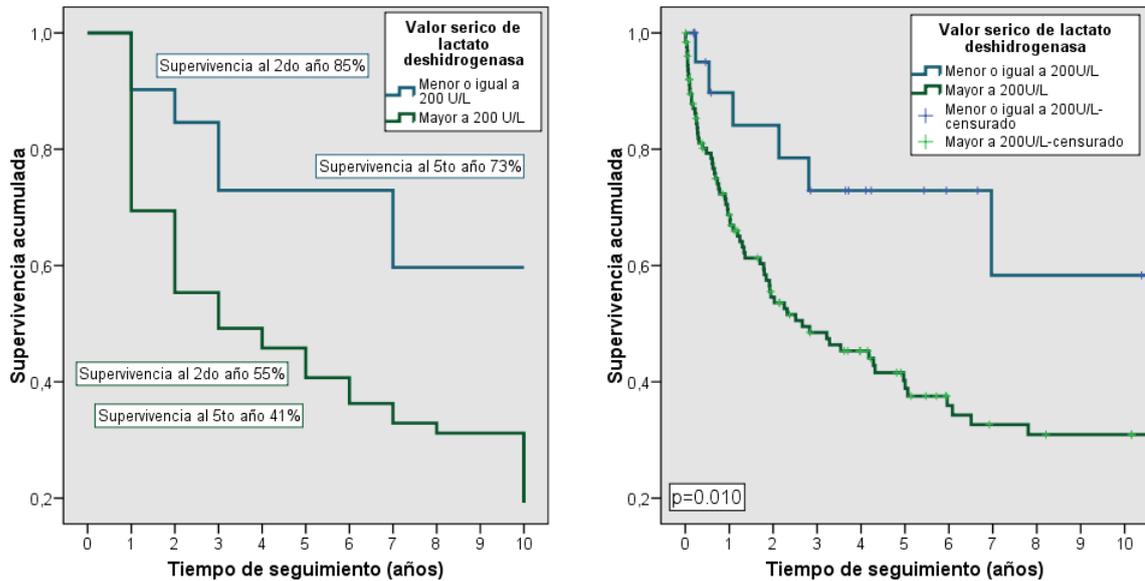


Gráfico N°6: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Valor sérico del lactato deshidrogenasa, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

5.2.6 Presencia del virus de la inmunodeficiencia humana

La presencia del virus de la inmunodeficiencia humana también fue evaluada como un posible factor pronóstico que influye en la supervivencia de pacientes con linfoma, encontrándose una supervivencia al segundo año del 61% y al quinto año del 47% en pacientes con ausencia de infección por parte de este virus. Por otro lado, pacientes con infección por parte de este virus tuvieron una supervivencia al segundo año del 25% y ninguno de los pacientes infectados tuvo una supervivencia mayor a 5 años. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los indicadores de esta variable al ser comparada de una manera univariada, lo cual es expresado en el Gráfico N°7, igualmente se presentó una diferencia estadísticamente significativa de esta variable al ser comparada con las otras variables consideradas como posibles factores pronósticos, de manera multivariada.

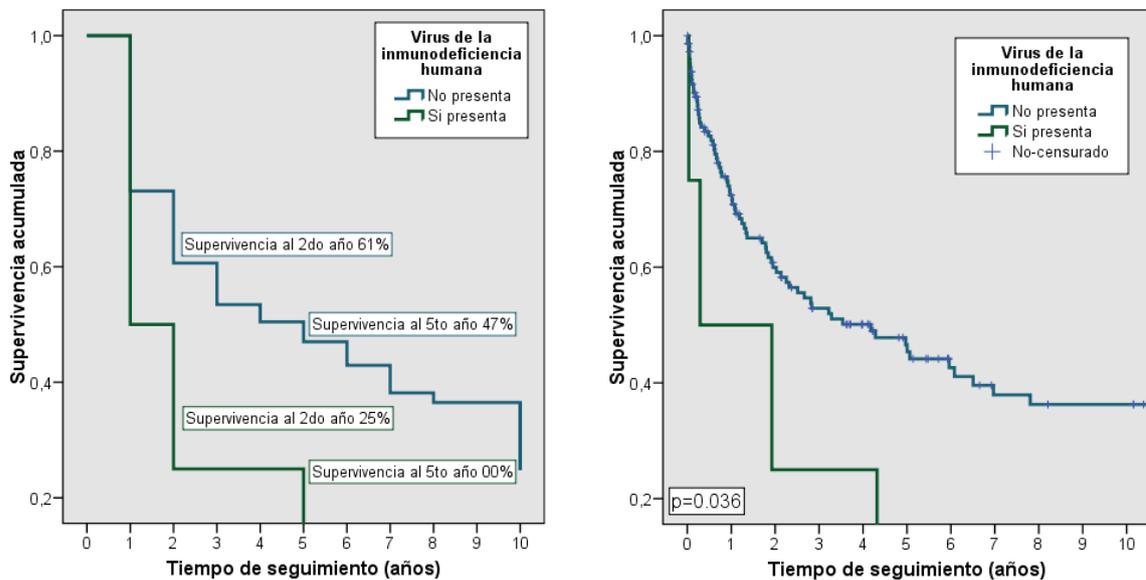


Gráfico N°7: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Presencia del virus de la inmunodeficiencia humana, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

5.2.7 Presencia del virus del Epstein-Barr

La presencia del virus del Epstein-Barr variable considerada como un posible factor pronóstico que influye en la supervivencia de pacientes con esta enfermedad, se halló una supervivencia al segundo año del 60% y al quinto año del 46% en pacientes con ausencia de infección de este virus. Por otro lado, pacientes con infección por parte de este virus fueron datos censurados, por lo que no se obtuvo el porcentaje de la supervivencia. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los indicadores de esta variable al ser comparada de una manera univariada, lo cual es observado en el Gráfico N°8, pero si se presentó una diferencia estadísticamente significativa de esta variable al ser comparada con las otras variables consideradas como posibles factores pronósticos, de manera multivariada.

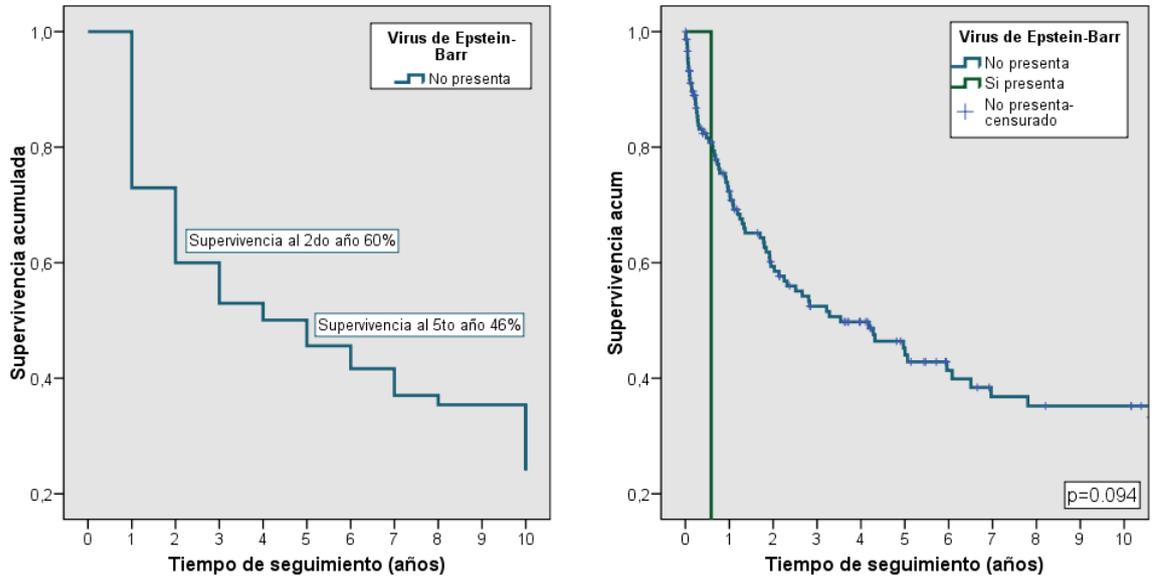


Gráfico N°8: Curva de mortalidad y curva de Kaplan Meier con el valor de significancia univariado por la prueba de Log-rank, del factor pronóstico Presencia del virus de Epstein-Barr, de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o en la región maxilofacial, atendidos en el Hospital de Cáncer, Hospital A. C. Camargo durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2005.

6 DISCUSIÓN

Un 2.2% de los linfomas encontrados en cabeza y cuello son primarios de cavidad bucal o de la región maxilofacial, siendo de que de todas las lesiones intrabucales malignas un 3.5% son linfomas (EPSTEIN *et al.*, 2001). En el presente estudio se identificó la supervivencia y los posibles factores pronósticos de linfomas, específicamente localizados en cavidad bucal o a nivel de la región maxilofacial. El porcentaje de supervivencia global encontrado de los 151 pacientes evaluados en este estudio con linfomas primarios en cavidad bucal y en región maxilofacial fue a los 2 años del 60% y a los 5 años del 45%, al comparar el valor obtenido a los 5 años de supervivencia, este fue mucho más bajo que la tasa de supervivencia a los 5 años del 73% hallado por Rowley *et al.* (1995) para el linfoma de Hodgkin y 65% para linfoma no Hodgkin extranodal encontrado por Economopoulos *et al.* (1992), esto quizás se deba a que ambos estudios fueron realizados en cabeza y cuello con mayor probabilidad a que hayan ocurrido a nivel de nódulos cervicales.

En el presente estudio la edad de los pacientes con linfomas se presentó en dos grupos, siendo que los pacientes con edad menor o igual que 60 años tuvieron una supervivencia del 61% y del 49% a los 2 a los 5 años respectivamente, mientras que los pacientes con edad mayores a 60 años presentaron una supervivencia del 58% y del 41% a los 2 y 5 años respectivamente. Al contrastarse estos datos con los encontrados por Mok *et al.* (1998) se encuentra un valor más favorable de supervivencia a los 5 años para los pacientes menores que 60 años con un porcentaje del 64,3% y similar porcentaje de supervivencia para pacientes mayores que 60 años de lo hallado en este estudio con el mismo estudio de Mok *et al.* (1998) cuyo valor fue del 43,8%. Al ser evaluado la edad como posible factor pronóstico de supervivencia en este estudio no se encontró valores estadísticamente significativos tanto de manera univariada como de manera multivariada, diferente a otros estudios donde si encontraron valores con diferencia estadísticamente significativa con un $p=0.035$ (MOK *et al.*, 1998), esto podría ser debido a que se encontró una distribución homogénea en la descripción de la edad de los pacientes evaluados.

En el estudio de Epstein *et al.* (2001) de 361 linfomas con una distribución de 200 hombres y 161 mujeres, la supervivencia global a los 5 años fue del 51,25%, con

una supervivencia media de 3,7 años (intervalo de confianza 95%, 2.7 a 5.26 años) en varones y 6,2 años (intervalo de confianza 95%, 2,93-9,83 años) en las mujeres. De los 151 pacientes de este estudio la supervivencia global a los 5 años fue del 54% para pacientes mujeres y del 41% para pacientes masculinos, no hallándose diferencia estadísticamente significativa entre los valores de supervivencia de estos dos grupos de pacientes de este estudio.

van der Waal *et al.* (2005) reportó que en 34 pacientes con linfoma no Hodgkin extranodal primario se obtuvo un tiempo de seguimiento promedio de 38 meses no encontrando diferencia estadísticamente significativa de este tiempo de seguimiento entre linfomas de localización ósea con la localización en tejidos blandos. En el presente trabajo de investigación se obtuvo una mejor porcentaje de supervivencia de linfomas localizados a nivel de las glándulas salivales con un valor a los 5 años del 65%, en comparación de las localizaciones a nivel de los huesos maxilares, amígdala, tejidos blandos de cavidad bucal y a nivel del seno maxilar, los cuales presentaron una supervivencia del 55%, 42%, 39% y 30% respectivamente a los 5 años, este hecho puede explicarse debido a que los linfomas a nivel de las glándulas salivales son más localizados lo que le da mejor pronóstico. Aun así, este estudio, al igual que el de van der Waal *et al.* (2005), no tuvo una diferencia estadísticamente significativa comparando las distintas localizaciones de la lesión.

En cuanto al tipo de diagnóstico histopatológico de los linfomas de cavidad bucal y de la región maxilofacial evaluados, no se encontró diferencia estadísticamente significativa como factor univariado o como factor multivariado, en la influencia de la supervivencia de los pacientes, resultados similares al análisis univariado del estudio de Wolvius *et al.* (1994) donde se reveló que el tipo histológico de diagnóstico según la clasificación de Kiel, no tuvo relevancia como factor pronóstico. Específicamente al tipo histopatológico del linfoma se ha informado de que los tipos difuso de células grandes de linfoma no Hodgkin se consideran con una supervivencia de 5 años de alrededor 30% y el tipo folicular se considera en una tasa de supervivencia a los 5 años del 70% (CASTELLINO, 1991).

En el estudio de Angiero *et al.* (2006) se menciona que el pronóstico se ve influenciada por el grado histológico de malignidad. También demostrado por Economopoulos *et al.* (1992) quien afirma que las personas con lesiones de bajo

grado tuvieron una tasa de supervivencia a los 5 años del 83% frente al 52% para los que tienen el subtipo histológico de alto grado. Esto es corroborado en el presente estudio donde se halla una supervivencia a los 2 y a los 5 años de 76% y del 63% respectivamente en pacientes con grado bajo de malignidad y de supervivencia a los 2 y 5 años de 53% y del 37% respectivamente en pacientes con grado alto de malignidad, valores claramente altos en los pacientes con alto grado de malignidad tanto para la supervivencia a los 2 como a los 5 años, pero que no tuvieron diferencia estadísticamente significativo. Mientras según lo encontrado por van der Waal *et al.* (2005) no existe una diferencia estadísticamente significativo entre el tiempo de supervivencia global entre los tres niveles histológicos de malignidad ($p=0.08$) en su estudio de 34 pacientes con linfoma.

El pronóstico generalmente empeora a medida que aumenta la enfermedad en el estadio clínico (ANGIERO *et al.*, 2006). Esto es observado en este estudio donde los pacientes con linfoma en cavidad bucal o en la región maxilofacial presentan un porcentaje de supervivencia en grado decreciente conforme aumenta el nivel del estadio clínico, siendo los valores hallados de 74% y 58% de supervivencia al 2do y al 5to año para pacientes con estadio clínico I o II y una supervivencia del 38% y del 26% al 2do y al 5to año para pacientes con estadio clínico III o IV. Esta secuencia de valor de supervivencia según el nivel del estadio clínico también lo encuentra, en su estudio, Otmani y Khattab, (2008) donde afirman que después de un seguimiento de 45 meses (rango entre 9 a 99 meses) se encontró una supervivencia del 100%, 91% y 27% respectivamente de los estadios II, III y IV, de 37 niños con linfomas de Burkitt en cavidad bucal. En cuanto a la diferencia estadísticamente significativa de la enfermedad local del estadio I y II versus la enfermedad diseminada del estadio III y IV si se mostro con un $p=0.0001$ en el tiempo promedio de seguimiento de 40 linfomas no Hodgkin primarios extranodales de cavidad bucal en el estudio de van der Waal *et al.* (2005), teniendo similar respuesta en los 151 pacientes evaluados en este estudio, ya que tanto de manera individual como de manera conjunta se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los indicadores de este factor pronóstico.

Para Mok *et al.* (1998), las tasas de supervivencia a 5 años para los pacientes con linfoma nodal y para el extranodal fueron de 57,4% y 52,1%, respectivamente, por lo

que el número de sitios extraganglionares (del IPI) en cuestión no fue una variable predictiva significativa con un $p=0.805$. Mientras que en este estudio el número de sitios extranodales implicados con la enfermedad si tuvo relevancia estadísticamente significativa con un valor $p<0.000$ cuando este criterio fue evaluado univariadamente y un valor $p=0.030$ cuando fue evaluado multivariadamente, encontrándose porcentaje de supervivencia del 73% cuando el paciente presentaba menor o igual a un sitio de implicación extranodal y un valor del 38% cuando el paciente presentaba mayor a un sitio de implicación extranodal, todo a los 5 años, posiblemente a que en este estudio la localización en cavidad oral o a nivel maxilofacial ya implicaba una localización extranodal.

La concentración sérica de la enzima lactato deshidrogenasa en este estudio en los pacientes con valores de concentración normal tuvo una tasa del 73% y una tasa del 41% en los pacientes con valores de concentración alta a los 5 años. Teniendo esta diferencia estadísticamente significativa al ser evaluados estos valores de manera univariadamente. Resultados que son similares a los que se obtuvieron en el estudio de Mok *et al.* (1998) donde las tasas de supervivencia a los 5 años para los pacientes con linfoma primario extranodular con LDH normal y anormal LDH fueron 77.3% y 44.9%, respectivamente con un valor de $p<0,001$.

La elección del tipo de tratamiento está influenciada con el pronóstico ya que la elección del tratamiento depende en gran medida de si se puede realizar una exéresis total de la lesión donde se realizaría una cirugía radical, lo que acontece generalmente en las localizaciones más accesibles de la enfermedad como en las glándulas salivales, pudiendo tener en estos casos hasta un 100% de supervivencia a los 5 años. Según Mok *et al.* (1998) y según Sunaba *et al.* (2000) el régimen de tratamiento de quimioterapia no parece afectar los resultados de los pacientes con respecto a su supervivencia global con un $p=0.715$ y de $p=0.41$ respectivamente.

En el estudio de Tanaka *et al.* (2010) de 104 pacientes con linfoma y con infección de HIV se halló una supervivencia global a los 4 años del 35.8%; siendo que a través, del análisis multivariado las variables con relevancia significativa de influencia en la supervivencia fueron: infección previa de HIV y un valor de alto riesgo intermedio del IPI. En comparación con el presente estudio los pacientes con presencia de infección de HIV tuvieron una supervivencia bastante baja con el 25%

a los 2 años y al igual que el estudio de Tanaka *et al.* (2010) se encontró una influencia estadísticamente significativa en la influencia de esta variable en la supervivencia de pacientes con linfoma.

Como factores pronóstico de los pacientes con linfoma algunos estudios asocian el diagnóstico, el estadio clínico y el grado histológico de la enfermedad (ECONOMOPOULOS *et al.*, 1992). Sin duda, es cierto que el resultado del pronóstico depende de muchos factores, tales como el tipo histológico, el estadio de la enfermedad, el tipo de tratamiento, la presentación de la sintomatología "B", el sitio primario y el tamaño del tumor, la edad del paciente, etc. (RAUT *et al.*, 2000). Ambrosetti *et al.* (2004) tuvo como factores pronósticos en 33 casos de linfomas en glándulas salivales al grado histológico y a la edad del paciente de manera univariada. Según Epstein *et al.* (2001) el pronóstico de los pacientes con linfoma se asocia estrechamente con el diagnóstico, el estadio y el grado histológico de la enfermedad. En el presente trabajo de investigación como factores pronóstico, de supervivencia de pacientes con linfoma en la cavidad bucal o a nivel de la región maxilofacial, se obtuvieron de los datos de las variables: estadio clínico, presencia del HIV, presencia del EBV y de la implicación del número de sitios extranodales involucrados. Teniendo como rangos que los pacientes con estadio clínico I o II tienen 0.531 veces más probabilidad de supervivencia que los pacientes con estadio clínico III o IV; los pacientes con número de sitios extranodales involucrados menor o igual a 1 tienen 0.586 veces más probabilidad de supervivencia que los pacientes con número de sitios extranodales involucrados mayor a 1; los pacientes sin presencia de infección del HIV tienen 0.678 veces más probabilidad de supervivencia que los pacientes con infección del HIV y los pacientes sin presencia de infección del EBV tienen 0.937 veces más probabilidad de supervivencia que los pacientes con infección del EBV.

El desarrollo de investigaciones sobre sistemas de pronósticos es esencial para identificar grupos de pacientes de riesgo y comparar nuevas estrategias de cómo enfrentar a la enfermedad. Por lo que estudios futuros de este tipo de investigación podrían realizarse comparando la supervivencia frente a los diferentes tratamientos de los diversos subtipos de esta enfermedad.

7 CONCLUSIÓN

Como factores pronósticos y predictivos asociados a la supervivencia en pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial se encuentra que el mayor nivel del estadio clínico y el mayor número de sitios extranodulares involucrados en el paciente, influyen negativamente en su supervivencia, a la vez también la presencia de infecciones previas como el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de Epstein-Barr actúan como factores pronósticos en la supervivencia de pacientes con linfoma en la cavidad bucal y en la región maxilofacial.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, D.D. *et al.* The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. **Int J Cancer**, v. 120, n. 12, p. 1-39, 2007.

AMBROSETTI, A. *et al.* Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjögren syndrome or hepatitis C virus infection. **Br J Haematol**, v. 126, n. 1, p. 43-9, 2004.

ANGIERO, F.; STEFANI, M.; CRIPPA, R. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandibular gingiva with maxillary gingival recurrence. **Oral Oncol EXTRA**, v. 42, p. 123-8, 2006.

ASTER, J.C.; LONGTINE, J.A. Detection of BCL2 rearrangements in follicular lymphoma. **Am J Pathol**, v. 160, p. 759-63, 2002.

BANTHIA, V.; JEN, A.; KACKER, A. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 67, p. 59-67, 2003.

BASSI, G.S.; EDIN, S.; GLASG, P.S. An unusual presentation of non-Hodgkin's lymphoma in the head and neck. **Am J Clin Oncol**, v. 24, n. 2, p. 131-4, 2001.

BAUMFORTH, K.R. *et al.* The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. **Mol Pathol**, v. 52, p. 307-22, 1999.

BORING, C.C.; SQUIRES, T.S.; TONG, T. Cancer statistics, 1993. **CA Cancer J Clin**, v. 43, n. 1, p. 7-26, 1993.

BURKE, J.S. Waldeyer's ring, sinonasal region, salivary gland, thyroid gland, Central nervous system, and other extranodal lymphomas and lymphoid hiperplasias, in: Knowles D.M, editor. Neoplastic hematopathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1351-90.

CARBONE, P.P. *et al.* Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Res**, v. 31, n. 11, p. 1860-1861, 1971.

CARIO, G. *et al.* Variant translocations in sporadic Burkitt's lymphoma detected in fresh tumour material: analysis of three cases. **Br J Haematol**, v. 110, n. 3, p. 537-46, 2000.

CASTELLINO, R.A. The non-Hodgkin lymphomas: practical concepts for the diagnostic radiologist. **Radiology**, v. 178, n. 1, p. 315-21, 1991.

CASTELLINO, R.A. *et al.* Non-Hodgkin lymphoma: contribution of chest CT in the initial staging evaluation. **Radiology**, v. 199, n. 1, p. 129-32, 1996.

- CATTANEO, C. *et al.* Oral cavity lymphomas in immunocompetent and human immunodeficiency virus infected patients. **Leuk Lymphoma**, v. 46, n. 1, p. 77-81, 2005.
- CAVALLI, F. *et al.* MALT Lymphomas. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 241-58, 2001.
- CHAN, J.K. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. **Hematol Oncol**, v. 19, n. 4, p. 129-50, 2001.
- CHESON, B.D. Staging and evaluation of the patient with lymphoma. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 22, n. 5, p. 825-37, 2008.
- CLARK, R.M.; FITZPATRICK, P.J.; GOSPODAROWITCZ, M.K. Extranodal malignant lymphomas of the head and neck. **J Otolaryngol**, v. 12, n. 4, p. 239-45, 1983.
- COBLEIGH, M.A.; KENNEDY, J.L. NonHodgkin's lymphomas of the upper aerodigestive tract and salivary glands. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 19, n. 4, p. 685-710, 1986.
- DEPENA, C.A.; VAN TASSEL, P.; LEE, Y.Y. Lymphoma of the head and neck. **Radiol Clin North Am**, v. 28, n. 4, p. 723-43, 1990.
- DU, M.Q.; ISACCCSON, P.G. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. **Lancet Oncol**, v. 3, n. 2, p. 97-104, 2002.
- DUMONTET, C. *et al.* Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Leukemia**, v. 13, n. 5, p. 811-7, 1999.
- ECONOMOPOULOS, T. *et al.* Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. **Oncology**, v. 49, n. 6, p. 484-8, 1992.
- EISENBUD, L. *et al.* Oral presentations in non-Hodgkin's lymphoma: a review of thirty-one cases. Part I. Data analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 56, n. 2, p. 151-6, 1983.
- EPSTEIN, M.A.; BARR, Y.M. Cultivation in vitro of human lymphoblasts from burkitt's malignant lymphoma. **Lancet**, v. 1, n. 7327, p. 252-3, 1964.
- EPSTEIN, J.B. *et al.* Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 92, n. 5, p. 519-525, 2001.
- FERLAY, J. *et al.* GLOBOCAN 2000. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC Press 2001.
- FERRY, J.A.; HARRIS, N.L. Lymphomas and lymphoid hyperplasia in head and neck sites, in: Pilch B.Z, editor. Head and neck surgical pathology. 2001. pp 476-533.

- FOON, K.A.; FISHER, R.I. Lymphomas. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, Eds: Williams Hematology 6th edn. New York: McGraw-Hill 2001: 1237-1262.
- FRANGOU, P.; BUETTNER, M.; NIEDOBITEK, G. Epstein-Barr virus (EBV) infection in epithelial cells in vivo: rare detection of EBV replication in tongue mucosa but not in salivary glands. **J Infect Dis**, v. 191, n. 2, p. 238-42, 2005.
- FREEMAN, C.; BERG, J.W.; CUTLER, S.J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. **Cancer**, v. 29, n. 1, p. 252-60, 1972.
- GALL, E.A.; MALLORY, T.B. Malignant Lymphoma: A Clinico-Pathologic Survey of 618 Cases. **Am J Pathol**, v. 18, n. 3, p. 381-429, 1942.
- GERARD-MARCHANT, R. *et al.* Classification of non-Hodgkin's lymphomas. **Lancet**, v. 2, p. 406-8, 1974.
- HANNA, E. *et al.* Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 123, n. 12, p. 1318-23, 1997.
- HARRIS, N.L. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. **Blood**, v. 84, n. 5, p. 1361-92, 1994.
- HARRIS, N.L. *et al.* The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November, 1997. **Hematol J**, v. 1, n. 1, p. 53-66, 2000.
- HAYWARD, R.L.; LEONARD, R.C.; PRESCOTT, R.J. A critical analysis of prognostic factors for survival in intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. Scotland and Newcastle Lymphoma Group Therapy Working Party. **Br J Cancer**, v. 63, n. 6, p. 945-52, 1991.
- JACOBS, C.; HOPPE, R.T. Non-Hodgkin's lymphoma of head and neck extranodal sites. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 11, n. 2, p. 357-64, 1985.
- JAFFE, E. *et al.* World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon (France): IARC Press; 2001.
- JAFFE, E.S. *et al.* Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. **Blood**, v. 112, n. 12, p. 4384-99, 2008.
- JAFFE, E. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 523-31, 2009.
- JORDAN, R.C.; SPEIGHT, P.M. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of the oral cavity. **Curr Top Pathol**, v. 90, p. 125-46, 1996.

KEMP, S. *et al.* Oral non-Hodgkin's lymphoma review of the literature and WHO classification with reference to 40 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 105, n. 2, p. 194-201, 2008.

KIRITA, T. *et al.* Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible treated with radiotherapy, chemotherapy, and autologous peripheral blood stem cell transplantation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 90, n. 4, p. 450-5, 2000.

KOBLER, P. *et al.* Primary non Hodgkins lymphoma of the oral cavity. **Oral Oncol EXTRA**, v. 1, p. 12-4, 2005.

KOLOKOTRONIS, A. *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**, v. 99, n. 3, p. 303-10, 2005.

KUMAR, V.; FAUSTO, N.; ABBAS, A. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

KÜPPERS, R. *et al.* Pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. **Eur J Haematol Suppl**, n. 66, p. 26-33, 2005.

LENNERT, K. *et al.* The histopathology of malignant lymphoma. **Br J Haematol**, v. 31, p. 193-203, 1975.

LEONARD, J.P.; SCHATTNER, E.J.; COLEMAN, M. Biology and management of mantle cell lymphoma. **Curr Opin Oncol**, v. 13, n. 5, p. 342-7, 2001.

LIN, A.Y. Tucker MA. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. In: Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, editors. The lymphomas. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 43-60.

LOSSOS, I.S. *et al.* Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. **N Engl J Med**, v. 350, n. 18, p. 1828-37, 2004.

LU, P. Staging and classification of lymphoma. **Semin Nucl Med**, v. 35, n. 3, p. 160-4, 2005.

LUKES, R.J.; COLLINS, R.D. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. **Cancer**, v. 34, n. 4, p. 1488-503, 1974.

LYONS, S.F.; LIEBOWITZ, D.N. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. **Semin Oncol**, v. 25, n. 4, p. 461-75, 1998.

MATHE, G. *et al.* Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. In: WHO International Histological Classification of Tumors, No. 14. Geneva: World Health Organization, 1976.

MAWARDI, H.; CUTLER, C.; TREISTER, N. Medical management update: Non-Hodgkin lymphoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 107, n. 1, p. e19-e33, 2009.

MIYASHITA, E.M. *et al.* A novel form of Epstein-Barr virus latency in normal B cells in vivo. **Cell**, v. 80, n. 4, p. 593-601, 1995.

MOK, T.S. *et al.* Application of the International Prognostic Index in a Study of Chinese Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma and a High Incidence of Primary Extranodal Lymphoma. **Cancer**, v. 82, n. 12, p. 2439-48, 1998.

MOORMEIER, J.A.; WILLIAMS, S.F.; GOLOMB, H.M. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. **Semin Oncol**, v. 17, n. 1, p. 43-50, 1990.

MOUNIER, N. *et al.* A Multivariate Analysis of the Survival of Patients with Aggressive Lymphoma. Variations in the Predictive Value of Prognostic Factors during the Course of the Disease. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. **Cancer**, v. 82, n. 10, p. 1952-62, 1998.

NADIMI, H. Subclasses of extranodal oral B-cell lymphomas express clgM, plasmacytoid, and monocytoid differentiation. A study of 10 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 77, n. 4, p. 392-7, 1994.

NAVRATIL, E. *et al.* Expression of the bcl-2 protein in B cell lymphomas arising from mucosa associated lymphoid tissue. **J Clin Pathol**, v. 48, n. 1, p. 18-21, 1995.

NEVILLE, B.W. *et al.* Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia. 2002.

O'BRIEN, S.; DEL GIGLIO, A.; KEATING, M. Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, v. 85, n. 2, p. 307-18, 1995.

OTMANI N, KHATTAB M. Oral Burkitt's lymphoma in children: the Moroccan experience. **Int J Oral Maxillofac Surg**. v. 37, n. 1, p. 36-40, 2008.

OTTER, R. *et al.* Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. **Eur J Cancer Clin Oncol**, v. 25, n. 8, p. 1203-10, 1989.

PANGALIS, G.A. *et al.* Clinical approach to lymphadenopathy. **Semin Oncol**, v. 20, n. 6, p. 570-82, 1993.

PARRINGTON, S.J.; PUNNIA-MOORTHY, A. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible presenting following tooth extraction. **Br Dent J**, v. 187, n. 9, p. 468-70, 1999.

PAVLOVA, B.G. *et al.* Association of GB virus C (GBV-C)/hepatitis G virus (HGV) with haematological diseases of different malignant potential. **J Med Virol**, v. 57, n. 4, p. 361-6, 1999.

RAPPAPORT, H.; HICKS, E.B.; WINTER, W.J. Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. **Cancer**, v. 9, n. 4, p. 792-821, 1956.

RAPPAPORT, H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology, Section 3, Fascicle 8. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

RAUT, A. *et al.* Unusual gingival presentation of post-transplantation lymphoproliferative disorder: a case report and review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 90, n. 4, p. 436-41, 2000.

RINAGGIO, J. *et al.* Swelling of the nasolabial area. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 89, n. 6, p. 669-73, 2000.

ROIX, J.J. *et al.* Spatial proximity of translocation-prone gene loci in human lymphomas. **Nat Genet**, v. 34, n. 3, p. 287-91, 2003.

ROSENBERG, S.A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. **Cancer Treat Rep**, v. 61, n. 6, p. 1023-7, 1977.

ROSENBERG, S.A. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. **Cancer**, v. 49, n. 10, p. 2112-35, 1982.

ROWLEY, H. *et al.* Lymphoma presenting to a head and neck clinic. **Clin Otolaryngol Allied Sci**, v. 20, n. 2, p. 139-44, 1995.

RUIJS, C.D. *et al.* Treatment of localized non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck. **Cancer**, v. 74, n. 2, p. 703-7, 1994.

SANDLUND, J.T.; DOWNING, J.R.; CRIST, W.M. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. **N Engl J Med**, v. 334, n. 19, p. 1238-48, 1996.

SHINDOH, M. *et al.* Comparison between submucosal (extra-nodal) and nodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the oral and maxillofacial region. **J Oral Pathol Med**, v. 26, n. 6, p. 283-9, 1997.

SHIPP, M.A. *et al.* International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Index Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **N Engl J Med**, v. 329, n. 14, p. 987-94, 1993.

SODERHOLM, A.L. *et al.* Non-Hodgkin's lymphomas presenting through oral symptoms. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 19, n. 3, p. 131-4, 1990.

SOLOMIDES, C.C. *et al.* Lymphomas of the oral cavity: histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection. **Hum Pathol**, v. 33, n. 2, p. 153-157, 2002.

STANSFELD, A.G. *et al.* Updated Kiel Classification for lymphomas. **Lancet**, v. 1, n. 8580, p. 292-3, 1988.

STAUDT, L.M. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. **N Engl J Med**, v. 348, n. 18, p. 1777-85, 2003.

SUNABA, K. *et al.* Radiotherapy for primary localized (stage I and II) non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. v. 47, n. 1, p. 179-83, 2000.

SWERDLOW, S.H. *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.

TANAKA, P.Y. *et al.* A prognostic score for AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma in Brazil. **Ann Hematol**, v. 89, p. 45-51, 2010.

TYCKO, B.; SKLAR, J. Chromosomal translocations in lymphoid neoplasia: a reappraisal of the recombinase model. **Cancer Cells**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 1990.

URQUHART, A.; BERG, R. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. **Laryngoscope**, v. 111, n. 9, p. 1565-9, 2001.

VAN DER WAAL, R.I. *et al.* Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 34, n. 4, p. 391-5, 2005.

VILLA, A.; MARIANI, U.; VILLA, F. T-cell lymphoma of the oral cavity: a case report. **Aust Dent J**, v. 55, n. 2, p. 203-6, 2010.

WOLVIUS, E.P. *et al.* Primary Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma of the Oral Cavity. An Analysis of 34 Cases. **Eur J Cancer B Oral Oncol**, v. 30B, n. 2, p. 121-5, 1994.

WONG, D.S. *et al.* Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck. **Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med**, v. 123, n. 3, p. 471-81, 1975.

YIN, H.; OKADA, N.; TAKAGI, M. Comparison of apoptosis and apoptosis-related gene products between extranodal oral B-cell lymphoma and maxillofacial nodal B-cell lymphoma. **J Oral Pathol Med**, v. 30, n. 3, p. 141-7, 2001.

YOUNG, G.A.; ILAND, H.J. Clinical perspectives in lymphoma. **Intern Med J**, v. 37, n. 7, p. 478-84, 2007.

ZAPATER, E. *et al.* Malignant lymphoma of the head and neck. **Oral Dis**, v. 16, n. 2, p. 119-28, 2010.

ZUCKERMAN, E. *et al.* Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Ann Intern Med**, v. 127, n. 6, p. 423-8, 1997.

ANEXO

Anexo Nº1: Informe de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa de la Universidad Federal de Juiz de Fora



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº «332/2010»

Protocolo CEP-UFJF: «2236.296.2010» **FR:** «385573» **CAAE:** «0211.0.180.000-10»

Projeto de Pesquisa: "«Fatores prognósticos e preditivos do linfoma na cavidade bucal»"

Área Temática: «Grupo III»

Pesquisador Responsável: «Janet Ofelia Guevara Canales»

Data prevista para o término da pesquisa: 06/2011

Pesquisadores Participantes: "Karina Lopes Devito, Fernando Augusto Soares e Rafael Morales Vadillo"

Instituição colaboradora/sediadora: Hospital A. C. Camargo/ UFJF

Análise do protocolo:

Itens Avaliados	Sim	Não	P	NA	
Justificativa	O estudo proposto apresenta pertinência e valor científico	x			
	Objeto de estudo está bem delineado	x			
Objetivo(s)	Apresentam clareza e compatibilidade com a proposta				
Material e Métodos	Atende ao(s) objetivo(s) proposto(s)	x			
	Informa	Tipo de estudo	x		
		Procedimentos que serão utilizados	x		
		Número de participantes	x		
		Justificativa de participação em grupos vulneráveis			x
		Crêterios de inclusão e exclusão	x		
		Recrutamento			x
		Riscos ou desconfortos esperados			x
		Coleta de dados	x		
		Tipo de análise	x		
		Cuidados Éticos			x
		Assegura o arquivamento do material coletado pelo período mínimo de cinco anos			x
		Explicita como será o descarte do material coletado			x
Revisão da literatura	Atuais e sustentam o(s) objetivo(S) do estudo	x			
Resultados	Informa os possíveis impactos e benefícios	x			
Cronograma	Agenda as diversas etapas de pesquisa	x			
	Informa que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê	x			
Orçamento	Lista a relação detalhada dos custos da pesquisa	x			
	Apresenta o responsável pelo financiamento	x			
Referências	Segue uma normatização	x			
Instrumento de coleta de dados	Preserva o sujeito de constrangimento			x	
	Apresenta pertinência com o(s) objetivo(s) proposto(s).	x			
Termo de dispensa de TCLE	Solicita dispensa	x			
Termo de assentimento	Apresenta o termo em caso de participação de menores			x	
TCLE	Está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito			x	
	Apresenta justificativa e objetivos			x	
	Descreve suficientemente os procedimentos			x	
	Apresenta campo para a identificação dos sujeitos			x	
	Informa que uma das vias do TCLE deverá ser entregue ao sujeito			x	



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

	Assegura liberdade do sujeito recusar ou retirar o consentimento sem penalidades								x
	Garante sigilo e anonimato								x
	Explicita	Riscos e desconfortos esperados							x
		Ressarcimento de despesas							x
		Indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa							x
		Forma de contato com o pesquisador							x
		Forma de contato com o CEP							x
Pesquisador (es)	Apresentam titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa		x						
	Apresenta comprovante do Currículo Lattes do pesquisador principal e dos demais participantes.		x						
	Carta de Encaminhamento à Coordenação do CEP		x						
	Folha de Rosto preenchida		x						
	Projeto de pesquisa, redigido conforme Modelo de Apresentação de Projeto de Pesquisa padronizado pela Pró-Reitoria de Pesquisa (PROPESQ)		x						
Documentos	Resumo do projeto		x						
	Declaração de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa, assinada pelo responsável pelo setor/serviço onde será realizada a pesquisa		x						
	Um CD-ROM gravado contendo: Projeto de pesquisa, Resumo do projeto e TCLE.		x						

P= parcialmente

NA=Não se aplica

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Projeto Aprovado
Juiz de Fora, 15 de dezembro de 2010

Prof. Dra. Iêda Maria Vargas Dias
Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI

DATA: ___/___/2010

ASS: _____