

Linfomas extranodales de cabeza y cuello

Extranodal lymphomas of the head and neck

Matías H. Loccisano , María F. Montesinos , Manuel R. Montesinos 

División Cirugía Oncológica. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Matías H. Loccisano
E-mail:
matiasloccisano
@live.com.ar

RESUMEN

Antecedentes: los linfomas extranodales de cabeza y cuello (LECC) son neoplasias infrecuentes. El papel diagnóstico de la cirugía justifica considerar estas entidades entre los diagnósticos diferenciales de la patología quirúrgica de la región.

Objetivo: describir las características clínico-patológicas, la localización y la asociación con enfermedades sistémicas de una serie de pacientes operados con LECC.

Material y métodos: se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 5489 pacientes operados entre junio de 2009 y junio de 2019. Diecinueve de ellos (0,35%) presentaron LECC.

Resultados: el promedio de edad fue de 56 años (rango 17- 84, DS 19,3), 16 fueron mujeres (84%). La localización de los LECC fue: glándula parótida en 12 casos (63%), glándula submaxilar en 3 casos (16%), glándula salival menor en 2 casos (11%), glándula lagrimal en 1 caso (5%), glándula tiroidea en 1 caso (5%). Todos fueron linfomas no Hodgkin. Los tipos citológicos fueron: linfoma de tejido linfoideo asociado a mucosas (MALT) 9 (48%), linfoma folicular 4 (21%), linfoma de células B grandes 3 (16%), linfoma de células pequeñas 1 (5%), linfoma del manto 1 (5%), linfoma anaplásico 1 (5%). Cuatro pacientes (21%) presentaron síndrome de Sjögren en el momento del diagnóstico, tres linfomas MALT y uno linfoma folicular. Diferentes procedimientos quirúrgicos permitieron llegar al diagnóstico.

Conclusión: los LECC constituyen una forma singular de presentación de neoplasias oncohematológica. En la presente serie se manifestaron en un amplio rango de edad, con mayor frecuencia de mujeres y en la glándula parótida. Su diagnóstico pudo alcanzarse con la biopsia o resección de la zona afectada.

■ **Palabras clave:** linfoma extranodal, cabeza y cuello.

ABSTRACT

Background: Extranodal lymphomas of the head and neck (ELHN) are rare neoplasms. The role of surgery for the diagnosis justifies thinking of these neoplasms among the differential diagnoses of the surgical disorders of the region.

Objective: The aim of this study was to describe the clinical and pathological characteristics of ELHN, their location and association with systemic diseases in a series of patients undergoing surgery.

Material and methods: The clinical records of 5489 patients undergoing surgery between June 2009 and June 2019 were retrospectively reviewed. Nineteen patients (0.35%) presented ELHN.

Results: Mean age was 56 years (range: 17-84; SD 19.3) and 84% (n = 16) were women. The location of ELHN were the parotid gland (n =12, 63%), submaxillary gland (n = 3, 16%), salivary gland (n = 1, 5%), lacrimal gland (n = 1, 5%) and thyroid gland (n =1, 5%). All the tumors were non-Hodgkin lymphomas with the following subtypes: mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma (n = 9, 48%), follicular lymphoma (n = 4, 21%), large B-cell lymphoma (n = 3, 16%), small B-cell lymphoma (n = 1, 5%), mantle cell lymphoma (n = 1, 5%), and anaplastic lymphoma (n =1, 5%). Four patients (21%) presented Sjögren syndrome at the moment of the diagnosis; three were MALT lymphomas and one patient had follicular lymphoma. The diagnosis was made with different surgical procedures.

Conclusion: ELHN constitute a singular presentation of onco-hematology neoplasms. In our series, these tumors occurred within a wide age range and were more common in women. The parotid gland was more commonly affected. The diagnosis was made by surgical biopsy or resection of the area affected.

■ **Keywords:** extranodal lymphoma, head and neck.

Recibido | Received
17-06-20
Aceptado | Accepted
14-10-20

ID ORCID: Matías H. Loccisano, 0000-0002-3870-2249; María F. Montesinos, 000-0003-3751-3769; Manuel R. Montesinos, 0000-0003-1088-6514.

Introducción

Fue estimada para 2019 la aparición de 74 200 casos de linfoma no Hodgkin en los Estados Unidos, lo que representaría el 4,3% de los pacientes con cáncer, y 19 970 muertes, es decir, el 3,3% de las muertes por cáncer¹.

En la Argentina, según el Instituto Nacional del Cáncer, en 2018 se diagnosticaron 3405 casos de linfoma no Hodgkin, 2,7% del total de neoplasias malignas en uno y otro sexo². Se entiende como linfomas extranodales aquellos originados en órganos extralinfáticos sin mínimo componente ganglionar o con él. Se estima que corresponden a alrededor del 30% de los linfomas^{3,4}.

La región cabeza y cuello es la segunda en frecuencia en presentar linfomas extranodales, luego del aparato digestivo. Comprenden un conjunto heterogéneo de neoplasias, con distintas formas de presentación y de agresividad³⁻⁷. El conocimiento de esta entidad es importante para el cirujano ya que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la patología de la región, y a que la biopsia quirúrgica es necesaria para su adecuado diagnóstico y orientar el tratamiento actínico y/o sistémico.

A fin de actualizar la experiencia en este tema, el objetivo de este trabajo fue describir las características histopatológicas, clínicas y quirúrgicas en una serie consecutiva de pacientes operados por linfomas extranodales de cabeza y cuello (LECC).

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de diseño retrospectivo, descriptivo, observacional en un hospital universitario de tercer nivel. Se revisaron los registros informatizados de anatomía patológica empleando el término "linfoma", y filtrando aquellos en ubicaciones "no ganglionares" y "cabeza y cuello", correspondientes a 5489 pacientes operados durante el período comprendido entre junio de 2009 y junio de 2019. Se excluyeron los enfermos operados en otras Divisiones del Hospital, así como también aquellos pacientes en edad pediátrica.

Diecinueve pacientes (0,35%) presentaron LECC. Se consignaron los siguientes datos de sus historias clínicas: la edad, el sexo, su localización, la preexistencia de enfermedades sistémicas concomitantes, la anatomía patológica y la técnica quirúrgica efectuada.

Se tomaron los recaudos éticos según las recomendaciones de Helsinki y Tokio y sus modificaciones posteriores. Los datos clínicos fueron protegidos de modo que no se pueda identificar a quién pertenecen ni sean accesibles a personas no comprometidas con el secreto profesional. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

Resultados

El promedio de edad fue de 56 años (rango 17-84, DS 19,3); 16 fueron mujeres (84%).

La localización de los LECC fue: glándula parótida en 12 casos (63%), glándula submaxilar en 3 casos (16%), glándula salival menor en 2 casos (11%), glándula lagrimal en 1 caso (5%), glándula tiroides en 1 caso (5%).

Todos fueron linfomas no Hodgkin. Los tipos citológicos fueron: linfoma de tejido linfoideo asociado a mucosas (MALT) 9 (48%), linfoma folicular 4 (21%), linfoma de células B grandes 3 (16%), linfoma de células B pequeñas 1 (5%), linfoma del manto 1 (5%), linfoma anaplásico 1 (5%). La distribución por órgano puede verse en la Tabla 1.

Cuatro pacientes (21%) presentaron síndrome de Sjögren en el momento del diagnóstico de linfoma, de los cuales tres fueron linfoma MALT y uno linfoma folicular.

Ningún caso presentó compromiso ganglionar, por lo que todos fueron clasificados como estadio IE, según el sistema de clasificación de Lugano^{8,9}.

Entre los 12 pacientes con LECC en parótida, 7 presentaron masas heterogéneas con compromiso glandular difuso, y 5 nódulos más o menos definidos, sin adenopatías. Solo uno de ellos tuvo parálisis facial en el momento de la consulta.

Los estudios complementarios por imágenes (ecografía de partes blandas, tomografía axial computarizada [TAC] y/o resonancia magnética nuclear [RMN]) confirmaron el hallazgo (Figs. 1 y 2).

A todos se les realizó biopsia por punción-aspiración con aguja fina (PAAF), pero los resultados obtenidos no fueron concluyentes y solo se confirmó el

■ TABLA 1

Localización y tipos histológicos en 19 pacientes con linfomas extranodales de cabeza y cuello.

Localización	n	Tipos histológicos	n
Glándula parótida	12	Linfoma MALT*	7
		Linfoma folicular	3
		Linfoma de células B grandes	1
		Linfoma de células B pequeñas	1
Glándula submaxilar	3	Linfoma MALT*	1
		Linfoma de células B grandes	1
		Linfoma de células B anaplásico	1
Glándulas salivales menores	2	Linfoma MALT*	1
		Linfoma B anaplásico	1
Glándula lagrimal	1	Linfoma del manto	1
Tiroides	1	Linfoma de células B grandes	1
Total	19		

*Linfoma MALT = linfoma de tejido linfoideo asociado a mucosas.

diagnóstico mediante estudio histológico diferido. Los procedimientos quirúrgicos fueron: 6 biopsias quirúrgicas de parótida (por sospecha de linfoma o tumor maligno irreseccable), 5 parotidectomías superficiales y una parotidectomía total (por sospecha de tumor benigno o maligno de parótida).

Los 3 pacientes portadores de linfoma de glándula submaxilar tuvieron biopsia por PAAF no concluyente y se les practicó la submaxilectomía por sospecha clínica de malignidad. Ninguno de ellos presentó afección clínica del nervio de Jaffé en el momento de la consulta ni posterior a la cirugía.

Los casos localizados en glándula salival menor, glándula lagrimal y glándula tiroides fueron diagnosticados mediante biopsia quirúrgica. El primero en el curso del estudio del síndrome de Sjögren, el segundo

por sospecha de malignidad e imposibilidad de realizar PAAF y el tercero por sospecha imagenológica de linfoma tiroideo (presentaba 4 puntos en la escala de Deauville para PET-TC con 18-FDG¹⁰). Luego del alta quirúrgica continuaron su tratamiento y seguimiento en la División de Hematología.

Discusión

A fin de definir y estadificar los linfomas según la clasificación de Lugano, se consideran órganos linfáticos los ganglios, el timo, el bazo y el anillo de Waldeyer (amígdala, base de lengua, paladar), y sitios extranodales los demás tejidos^{3,4,8}.

Sin embargo, diferentes investigadores incluyen los originados en el anillo de Waldeyer entre los LECC, y representa el sitio más frecuente^{5-7,11}.

En su mayoría son linfomas no Hodgkin, ya que el linfoma de Hodgkin se manifiesta en forma extranodal en muy baja frecuencia (3,5%)^{12,13}.

En la presente serie no se incluyeron los linfomas originados en el anillo de Waldeyer ni se presentaron linfomas de Hodgkin.

Peña y col., de Chile, entre 4907 pacientes con linfomas no Hodgkin, encontraron 1215 con linfomas extranodales (25%). El promedio de edad fue 59 años y el 55% fueron mujeres. Los LECC ocuparon el segundo lugar en orden de frecuencia según su localización (24%), precedidos por los del tracto gastrointestinal (37%) y seguidos por los de piel (15%). Los sitios de origen fueron: anillo de Waldeyer (28%), fosa nasal (25%), cavidad oral (12%), tiroides (12%), glándulas salivales mayores (9%), glándula lagrimal (8%), senos paranasales (6%)⁷.

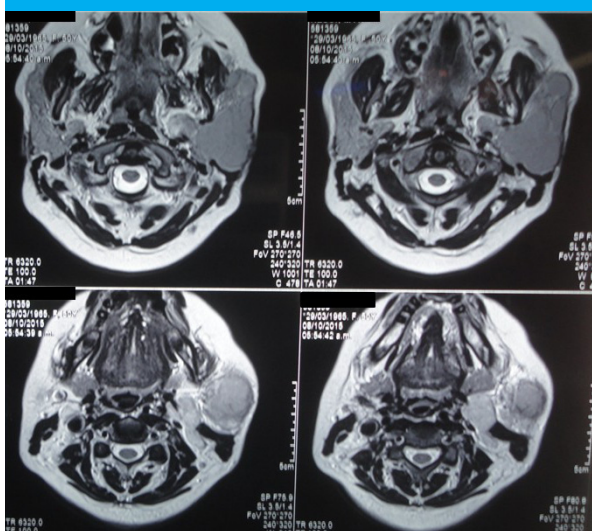
En China, existe una alta prevalencia de linfoma extranodal T/NK, y, en el 80%, la localización más frecuente es cabeza y cuello, en anillo de Waldeyer y/o rinosinusal, también conocidos como "granuloma letal de la línea media"¹⁴.

Entre el 12 y el 16% de los casos de LECC se ubican en las glándulas salivales, y representan entre el 2 y el 5% de las neoplasias en estas glándulas; la mayoría asientan en la parótida y un 20% en la submaxilar y glándulas salivales menores^{11,15}.

En la serie aquí comunicada, el 63% se ubicaron en la parótida, seguramente por ser una patología ampliamente tratada en el centro, y por no haberse incluido ningún paciente con ubicación en el anillo de Waldeyer.

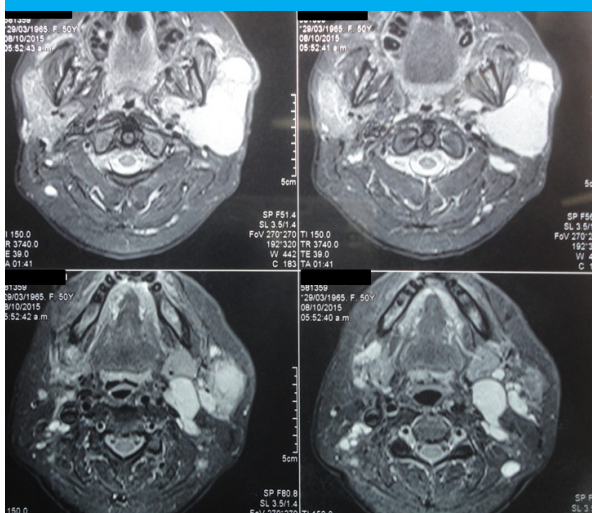
Las neoplasias linfoides suelen ser más frecuentes en hombres. Sin embargo, los linfomas extranodales en las glándulas salivales y tiroides presentan una distribución predominante en mujeres (8 de cada 10)^{7,15}, como también ocurrió en la presente serie. La preexistencia de enfermedades autoinmunitarias (más frecuentemente desarrolladas en pacientes de sexo femenino) podría justificar este hecho. La distribución

FIGURA 1



Resonancia magnética nuclear sin contraste de paciente con linfoma MALT de parótida izquierda.

FIGURA 2



Resonancia magnética nuclear con contraste con gadolinio de paciente con linfoma MALT de parótida izquierda.

por edad ha sido similar a lo referido por otros investigadores^{5,14}.

Los linfomas primarios de la glándula tiroidea son tumores poco comunes, con una frecuencia del 5% de todas las neoplasias tiroideas, y menos del 3% de los LECC. El linfoma difuso de células B grandes y el linfoma MALT (linfoma de tejido linfoideo asociado a mucosas) son los tipos más frecuentes. Clínicamente se presentan como un bocio eutiroideo de rápido crecimiento y pueden dar síntomas por compresión de órganos vecinos (disfagia, disfonía, disnea)^{16,17}.

El linfoma MALT tiroideo ocurre principalmente en pacientes de sexo femenino con historia previa de tiroiditis de Hashimoto¹⁸ y la coexistencia con un carcinoma papilar es infrecuente pero ha sido descripta¹⁹.

Los métodos de diagnóstico por imágenes permiten conocer la extensión local de la enfermedad, pero no tienen características específicas. Recientemente se ha establecido que la RMN con gadolinio aporta información acerca del comportamiento de dichos tumores con respecto a la administración de contraste intravenoso. Se ha postulado que las neoplasias benignas (como los adenomas pleomorfos) presentan un realce tardío (superior a los 150 segundos) tras la administración de contraste, mientras que las neoplasias malignas (como los carcinomas mucoepidermoides) realzan tempranamente (antes de los 150 segundos). A su vez, el lavado de contraste o washout se da más rápidamente en los tumores benignos que en los malignos (washout rate > 30% versus < 30%, respectivamente). Por su parte, los linfomas de glándulas salivales presentan un realce temprano tras la administración de contraste (como los carcinomas) pero también un washout rápido (como los adenomas)²⁰. La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con 18-FDG contribuye en el proceso diagnóstico de los linfomas de Hodgkin y los linfomas difusos de células B grandes. En el año 2009 fue publicado en Francia el puntaje (score) de Deauville. Se trata de una escala que compara el grado de captación del 18-FDG en los linfomas, con respecto a la captación basal, a la captación mediastinal y a la captación hepática¹⁰.

La biopsia por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) ecoguiada es una herramienta diagnóstica útil en diversas patologías de cabeza y cuello. Sin embargo, el estudio citológico no permite un diagnóstico de certeza en patología linfoproliferativa. La biopsia histológica por punción con aguja gruesa (Tru cut) ecoguiada podría tener un lugar en el diagnóstico; tiene la limitación del tamaño de la lesión y la posibilidad de afectar algún nervio, especialmente en la parótida. Además, el estudio histopatológico requiere una muestra tisular suficiente para incluir otros estudios, como la citometría de flujo y el análisis citogenético, que en los linfomas no Hodgkin son necesarios para una correcta tipificación⁵.

En la casuística aquí descripta, el empleo de métodos de diagnóstico por imágenes fue variable, se-

gún disponibilidad, y en pocos casos permitió presumir el diagnóstico, al igual que la biopsia por PAAF. En todos los pacientes, el diagnóstico solo se confirmó con el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, que correspondió a resecciones de distinta magnitud según el grado de sospecha preoperatoria.

Las enfermedades tiroideas autoinmunitarias y el síndrome de Sjögren pueden evolucionar a linfomas de células B grandes (no Hodgkin) en la glándula tiroidea y en las glándulas salivales en un 0,5 y 5%, respectivamente²¹.

Las enfermedades autoinmunitarias llevan a un estado de inflamación crónica, donde el estímulo antigénico sostenido por parte de distintas citoquinas proinflamatorias (IFN gamma, IL-10, etc.) promueve la activación y proliferación de las células B²². Esta relación molecular entre autoinmunidad y la proliferación linfática también es observada a nivel histológico. En pacientes con enfermedades autoinmunes, el infiltrado linfocitario en los tejidos glandulares es predominantemente de linfocitos T CD4+. Estos promueven el desarrollo de estructuras de tipo centro-germinal, lugar de activación de células B²¹. El riesgo de desarrollar un linfoma en un paciente con diagnóstico de síndrome de Sjögren es cuatro veces mayor que en la artritis reumatoide, siete veces mayor que en el lupus eritematoso sistémico y diez veces mayor que en la población general²². De estos, solo la minoría se localizará en cabeza y cuello.

La prevalencia de Sjögren en pacientes con linfoma de glándula salival es del 18%²³. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en quienes el diagnóstico de Sjögren se realiza luego del diagnóstico de la patología linfoproliferativa. Por lo tanto, aquellos pacientes con linfoma de glándula salival deberían ser estudiados para descartar esta entidad reumatológica²⁴.

El síndrome de Sjögren y las enfermedades tiroideas autoinmunitarias se caracterizan por desarrollar un amplio espectro de anormalidades genéticas y moleculares que llevan a la proliferación no controlada de células B y su transformación neoplásica²¹.

En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los linfomas no Hodgkin constituyen la segunda neoplasia maligna más frecuente, luego del sarcoma de Kaposi. El virus HIV incrementa entre 100 y 200 veces el riesgo de desarrollar un linfoma no Hodgkin²⁵. En la Argentina, Corti y cols. publicaron una serie de 24 pacientes HIV positivos con diagnóstico de linfoma extranodal de cabeza y cuello. El 75% fueron hombres y la media de edad fue de 39 años. Los sitios más frecuentes de localización fueron encía y paladar duro (62%), maxilar y mandíbula (26%), piel y partes blandas (21%), glándulas salivales y anillo de Waldeyer en el resto de los casos²⁵.

Un reciente metanálisis identifica el virus de la hepatitis C (HCV) como factor de riesgo para desarrollar linfoma extranodal de órbita²⁶.

El subtipo histológico y el órgano primario de

origen constituyen los dos factores pronósticos más importantes en los linfomas extranodales, debido a las diferencias que se presentan en la historia natural de la enfermedad y a la estrategia terapéutica órgano-específica. En la presente casuística no fue posible contar con un seguimiento completo para evaluar los resultados alejados, debido a que el tratamiento definitivo fue cumplido en varios casos en otras instituciones.

Peña y col. comunicaron una supervivencia global a 5, 10 y 15 años de 63%, 50% y 38%, respectivamente, con una media de seguimiento de 9,6 años⁷.

Chi y col., de Taiwán, informaron una supervivencia global a 5 y 10 años de 68,0% y 57,8%, y una

supervivencia libre de enfermedad de 53,6% y 49,3%, respectivamente²⁷.

Del análisis de la serie aquí comunicada es posible concluir que los LECC son neoplasias poco frecuentes, que ocurren en pacientes de mediana edad y predominantemente mujeres. Su cuadro clínico se puede superponer con el de otra patología de la región, y ni los estudios por imágenes ni la biopsia por punción con aguja fina pueden diagnosticarlos en el preoperatorio. Esto requiere el conocimiento y sospecha por parte del cirujano de cabeza y cuello a fin de realizar intervenciones quirúrgicas de distinta magnitud que permiten arribar a su diagnóstico y tratamiento.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

In the United States, 74 200 new cases of non-Hodgkin lymphoma were estimated to occur by 2019, which would represent 4.3% of cancer patients and 19 970 or 3.3% of all cancer deaths¹.

According to the Instituto Nacional del Cáncer, 3405 new cases of non-Hodgkin lymphoma were diagnosed in Argentina in 2018, corresponding to 2.7% of all cancer patients in both sexes². Extranodal lymphomas arise from sites other than lymph nodes and lymphatic organs with no or only minor nodal involvement. Approximately 30% of all lymphomas are extranodal^{3,4}.

The head and neck region is the second most frequent site of extranodal lymphomas after the gastrointestinal tract. These tumors comprise a heterogeneous group of neoplasms with different types of presentation and aggressiveness³⁻⁷. The surgeon should know how to identify this entity among the different diagnosis of head and neck tumors, as surgical biopsy is necessary for the adequate diagnosis and to guide radiation therapy or systemic treatment.

The aim of this study was to describe the pathological, clinical and surgical characteristics of a consecutive series of patients undergoing surgery for ELHN.

Material and methods

We conducted a retrospective, descriptive and observational study in a tertiary university hospital. The electronic pathology records of 5489 patients operated on between June 2009 to June 2019 were reviewed, using the term "lymphoma" and the filters "extranodal" and "head and neck" locations. Patients operated on in other departments of our hospital and pediatric patients were excluded from the analysis.

Nineteen patients (0.35%) presented ELHN.

The following variables of the clinical records were analyzed: age, sex, location, history of concomitant systemic diseases, pathology report and surgical technique.

The study was conducted following the ethical principles of the Declaration of Helsinki and revised in Tokyo. The clinical data were protected so as not to identify to whom they belong and not to be accessible to persons not bound by professional secrecy. All the patients signed an informed consent form approved by the Committee on Ethics of the institution.

Results

Mean age was 56 years (range: 17-84; SD 19.3) and 84% (n = 16) were women.

The location of the ELHN were the parotid gland (n =12, 63%), submaxillary gland (n = 3, 16%), salivary gland (n = 1, 5%), lacrimal gland (n = 1, 5%) and thyroid gland (n =1, 5%).

All the tumors were non-Hodgkin lymphomas with the following subtypes: mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma (n = 9, 48%), follicular lymphoma (n = 4, 21%), large B-cell lymphoma (n = 3, 16%), small B-cell lymphoma (n = 1, 5%), mantle cell lymphoma (n = 1, 5%), and anaplastic lymphoma (n =1, 5%). Table 1 shows the distribution by organ.

Four patients (21%) presented Sjögren syndrome at the moment of the diagnosis; three were MALT lymphomas and one patient had follicular lymphoma.

There were no cases of nodal involvement and all corresponded to stage IE of the Lugano classification^{8,9}.

Of the 12 patients with ELHN of the parotid gland, 7 presented heterogeneous masses with diffuse involvement of the gland and 5 had defined nodules without lymph node involvement. Only one patient presented facial paralysis at the moment of consultation.

■ TABLE 1

Location and histological types of extranodal lymphomas of the head and neck in 19 patients

Location	n	Histological types	n
Parotid gland	12	MATL* lymphoma	7
		Follicular lymphoma	3
		Large B-cell lymphoma	1
		Small B-cell lymphoma	1
Submaxillary gland	3	MATL* lymphoma	1
		Large B-cell lymphoma	1
		Anaplastic B-cell lymphoma	1
Mini salivary glands	2	MATL* lymphoma	1
		Anaplastic B-cell lymphoma	1
Lacrimal gland	1	Mantle cell lymphoma	1
Thyroid gland	1	Large B-cell lymphoma	1
Total	19		

*MATL: Mucosa associated lymphoid tissue.

The diagnosis was confirmed by imaging tests (musculoskeletal ultrasound, computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI)) (Figures 1 and 2).

All the patients underwent fine needle aspiration (FNA) biopsy but the results obtained were not conclusive and the diagnosis was only confirmed with the histological examination. The surgical procedures included 6 surgical biopsies of the parotid gland (due to probable lymphoma or unresectable malignant tumor), 5 superficial parotidectomies and 1 total parotidectomy (due to suspected benign or malignant tumor of the parotid gland).

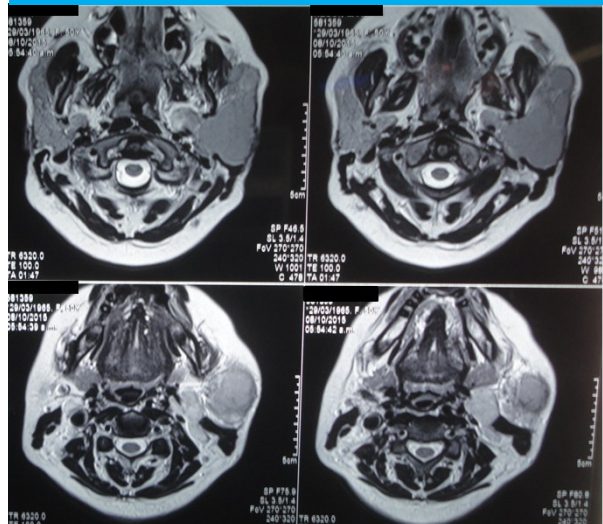
In the 3 patients with lymphoma of the submaxillary gland, the FNA biopsy was not conclusive and the gland was resected due to clinical suspicion for malignancy. None of them presented clinical signs of marginal mandibular branch injury during the follow-up visit after surgery.

The cases localized in the minor salivary gland, lacrimal gland and thyroid gland were diagnosed with surgical biopsy. The tumor of the minor salivary gland was detected during the valuation of Sjögren syndrome. The surgical biopsy of the lacrimal gland tumor was performed due to suspicion for malignancy and impossibility to perform FNA biopsy. The diagnosis of lymphoma of the thyroid gland was suspected after ¹⁸F-DG PET-CT scan¹⁰. After postoperative follow-up was completed, the patients continued treatment with the department of hematology.

Discussion

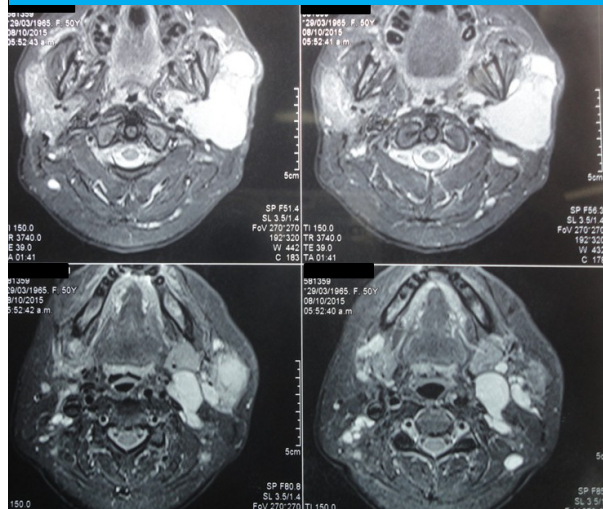
In order to define lymphomas and define the stage of the disease according to the Lugano classification, the lymph nodes, thymus, spleen and

■ FIGURE 1



Magnetic resonance imaging without contrast agent in a patient with MALT lymphoma of the left parotid gland.

■ FIGURE 2



Magnetic resonance imaging with gadolinium-based contrast agent in a patient with MALT lymphoma of the left parotid gland.

Waldeyer’s ring (tonsils, base of tongue and palate) are considered lymphatic organs and all the other tissues are extranodal sites^{3,4,8}.

However, some authors consider that the Waldeyer’s ring is an extranodal organ and the most common site of ELHN^{5-7,11}.

Most ELHN are non-Hodgkin lymphomas and the prevalence of Hodgkin disease in extranodal sites is very low (3.5%)^{12,13}.

The present series does not include lymphomas originating on the Waldeyer’s ring and none of the cases corresponded to Hodgkin lymphomas.

In Chile, Peña et al. reported 1215 extranodal lymphomas (25%) in their series of 4907 non-Hodgkin lymphomas. Mean age was 59 years and 55% were women. The gastrointestinal tract was the most

common location (37%), followed by the head and neck (24%) and skin (15%). The sites of origin were Waldeyer's ring (28%), nasal cavity (25%), oral cavity (12%), thyroid gland (12%), major salivary glands (9%), lacrimal glands (8%), and paranasal sinuses (6%)⁷.

In China, the prevalence of extranodal (NK)/T-cell lymphoma is high, and 80% of cases occur in the head and neck, the Waldeyer's ring, and paranasal sinuses, also known as "lethal midline granuloma"¹⁴.

Between 12 and 16% of ELHN are located in the salivary glands, representing between 2 and 5% of neoplasms of these glands; most are located in the parotid gland and 20% in the submaxillary and minor salivary glands^{11,15}.

In our series, 63% were lymphomas of the parotid gland, probably because our center has great experience in treating this condition, and because there were no patients with tumors of the Waldeyer's ring.

Lymphomas are more common in men. However, extranodal lymphomas of the salivary glands and thyroid glands are most common in women (80%)^{7,15}, as in our series. The history of autoimmune diseases (which are more common in female patients) could justify this finding. The distribution by sex was similar to the one reported by other investigators^{5,14}.

Primary lymphomas of the thyroid gland are rare, accounting for 5% of all thyroid neoplasms, and less than 3% of ELHN. Large B-cell lymphoma and MALT lymphoma are the most common types. Their clinical presentation is a rapidly growing euthyroid goiter with symptoms due compression of the adjacent organs (dysphagia, dysphonia, dyspnea)^{16,17}.

MALT lymphoma of the thyroid gland mainly occurs in female patients with a history of Hashimoto's thyroiditis¹⁸. Its association with a papillary carcinoma is rare but has been described¹⁹.

The imaging tests provide information about the local extension of the disease but do not have specific characteristics. Contrast-enhanced MRI describes tumor behavior after intravenous administration of gadolinium-based contrast agent. Benign neoplasms (such as pleomorphic adenomas) have been reported to exhibit late enhancement (greater than 150 seconds) after the administration of contrast agent, while malignant neoplasms (such as mucoepidermoid carcinomas) present early enhancement (before 150 seconds). The washout rate of the contrast agent is more rapid in benign tumors than in malignancies (washout rate > 30% versus < 30%, respectively). However, lymphomas of the salivary glands exhibit early enhancement after the administration of contrast agent (as carcinomas) and rapid washout (as adenomas)²⁰. ¹⁸FDG PET-CT scan is useful for the diagnosis of Hodgkin lymphomas and

diffuse large B-cell lymphomas. The Deauville score was published in France in 2009. This scale compares baseline ¹⁸FDG uptake in lymphomas with mediastinum uptake and liver uptake¹⁰.

Ultrasound-guided FNA biopsy is a useful tool for the diagnosis of many diseases of the head and neck. Nevertheless, the cytologic examination does not make a definite diagnosis in lymphoproliferative disorders. Ultrasound-guided core-needle biopsy (with Tru-Cut® biopsy device) could play a role in the diagnosis but has the limitation of the size of the lesion and the possibility of nerve injury, particularly in the parotid gland. In addition, the histopathological examination requires a sample of tissue large enough to perform other tests, as flow cytometry and cytogenetic analysis, which are necessary for a correct typification in non-Hodgkin's lymphomas⁵.

In the case series here described, the use of diagnostic imaging tests varied depending on the availability of the tests. Both imaging tests and FNA biopsy made the diagnosis in few cases. In all the patients the diagnosis was confirmed by histopathological examination of the resected specimen, and the extent of the specimen varied according to the preoperative suspicion.

Autoimmune thyroid diseases and Sjögren syndrome may evolve into B-cell non-Hodgkin lymphomas of salivary glands and thyroid gland, with a prevalence of 0.5 and 5%, respectively²¹.

Autoimmune diseases produce states of chronic inflammation in which the persistent antigenic stimulation of the different pro-inflammatory cytokines, as IFN- γ and IL-10, promotes the activation and proliferation of B-cells²². There is also an association between autoimmunity and lymphatic proliferation in the histological level. In patients with autoimmune diseases, the lymphocytic infiltration of the glandular tissues predominantly by activated CD4+ T-cells promotes the development of germinal center-like structures where B cells are activated²¹. Patients with Sjögren syndrome are at higher risk of lymphoma than patients with other autoimmune diseases (7- and 4-fold in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients, respectively) and healthy individuals (>10-fold)²². Only a few of these will occur in the head and neck.

The prevalence of Sjögren syndrome in patients with lymphomas of the salivary gland is 18%²³. However, there is a group of patients in whom the diagnosis of Sjögren syndrome is made after the diagnosis of the lymphoproliferative disease. Therefore, lymphoma of the salivary gland should be ruled out in all patients with Sjögren syndrome²⁴.

Sjögren syndrome and autoimmune thyroid diseases are characterized by a wide spectrum of

genetic and molecular abnormalities that culminate in uncontrolled B-cell proliferation and neoplastic transformation²¹.

In patients with acquired immunodeficiency syndrome, non-Hodgkin lymphoma represents the second most common malignancy after Kaposi sarcoma. HIV infection increases the risk of developing non-Hodgkin lymphoma by 100 to 200 times²⁵. In Argentina, Corti et al. published a series of 34 patients with AIDS and ELHN; 75% were men and mean age was 39 years. The gingiva and the hard palate were the most common site of the lesions (62%), followed by the upper and lower maxilla (26%), the skin and soft tissue (21%) salivary glands (13%), and Waldeyer's ring²⁵.

A recent meta-analysis identified hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for the development of extranodal orbital lymphoma²⁶.

The histological subtype and the primary organ are the most important prognostic factors in extranodal lymphomas, due to the differences in the

natural history of the disease and to the organ-specific therapy. Complete follow-up was not possible in our series to assess long-term outcomes since the definitive treatment was carried out in other institutions in many cases.

Peña et al. reported an overall survival of 63%, 50% and 38% at 5, 10 and 15 years, respectively, with a mean follow-up of 9.6 years⁷.

In Taiwan, Chi et al. described of 68% and 57.8% at 5 and 20 years, respectively, with disease-free survival of 53.6% and 49.3%, respectively.

The findings of our series let us conclude the ELHN are rare neoplasms occurring in middle-aged patients, particularly in women. The clinical picture can coexist with other regional diseases, and imaging tests or FNA biopsy fail to make the preoperative diagnosis. Thus, head and neck surgeons must think of extranodal lymphomas in order to perform the required surgical intervention for an appropriate diagnosis and treatment.

Referencias bibliográficas /References

1. Siegel RL, Miller KD, Ahmedin J. Cancer Statistics 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
2. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Estadísticas. Incidencia. Fecha de consulta: 18 de mayo de 2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
3. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer.* 1991; 27(10):1201-8.
4. Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol.* 2015; 4(1):10. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.12.01.
5. Picard A, Cardinne C, Denoux Y, Wagner I, Chabolle F, Bach CA. Extranodal lymphoma of the head and neck: A 67-case series. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015; 132(2):71-5.
6. Vega F, Lin P, Medeiros LJ. Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann Diagn Pathol.* 2005; 9(6):340-50.
7. Peña C, Russo M, Martínez V, Cabrera ME. Extranodal lymphomas in the public health system in Chile: Analysis of 1251 patients from the National Adult Cancer Program. *Hematol Oncol.* 2019; 37:47-53.
8. Zelenetz AD, Jaffe ES, Advani RH, et al. Hodgkin and Non-Hodgkin lymphomas. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th edition. New York: Springer; 2017. Chapter 79, pp. 937-58.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27):3059-68.
10. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50(8):1257-60.
11. Cabeçadas J, Martínez D, Andreasen S, et al. Lymphomas of the head and neck region: an update. *Virchows Arch.* 2019; 474:649-65.
12. Iyengar P, Mazloom A, Shihadeh F, Berjawi G, Dabaja B. Hodgkin lymphoma involving extranodal head and neck sites. *Cancer.* 2010; 116:3825-9.
13. Feinstein AJ, Ciarleglio MM, Cong X, Otremba MD, Judson BL. Parotid gland lymphoma: prognostic analysis of 2140 patients. *Laryngoscope.* 2013 y; 123(5):1199-203.
14. Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol.* 2017; 10:1-13.
15. Jamal B. Treatment of parotid non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *J Glob Oncol.* 2018; 4:1-6. doi: 10.1200/JGO.17.00071.
16. Walsh S, Lowery AJ, Evoy D, McDermott EW, Prichard RS. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist.* 2013; 18(9):994-1003.
17. Thieblemont C, Mayer A, Domontet C, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(1):105-11.
18. Karvounis E, Kappas I, Angelousi A, Makris GM, Kassi E. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the thyroid gland: a systematic review of the literature. *Eur Thyroid J.* 2020; 9:11-8.
19. Lan X-B, Cao J, Zhu X-H, et al. Concomitant papillary thyroid carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue thyroid lymphoma in the setting of Hashimoto thyroiditis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018; 11:3076-83.
20. Lam PD, et al. Differentiating benign and malignant salivary gland tumours: Diagnostic criteria and the accuracy of dynamic contrast-enhanced MRI with high temporal resolution. *Br J Radiol.* 2015; 88:8-12.
21. Baldini C, Ferro F, Mosca M, Fallahi P, Antonelli A. The association of Sjögren syndrome and autoimmune disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:121. doi: 10.3389/fendo.2018.0021.eCollection 2018.
22. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus.* 2019; 28:923-36.
23. Travaglio A, Giordano C, Pace M, et al. Sjögren Syndrome in Primary Salivary Gland Lymphoma. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Pathol.* 2020; 153(6):719-24. doi:10.1093/ajcp/aqaa005.
24. Vasaitis L, Nordmark G, Theander E, et al. Comparison of patients with and without pre-existing lymphoma at diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2019; 48(3):207-12.
25. Corti M, Villafañe M, Bistmans A, Narbaitz M, Gilardi L. Primary extranodal non-hodgkin lymphoma of the head and neck in patients with acquired immunodeficiency syndrome: A clinicopathologic study of 24 patients in a single hospital of infectious diseases in Argentina. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 18(3):260-5.
26. Travaglio A, Varricchio S, Pace M, et al. Hepatitis C virus in MALT-lymphoma of the ocular adnexa. *Pathol Res Pract.* 2020; 216(4):152864. doi:10.1016/j.prp.2020.152864.
27. Chi H-S, Lee K-W, Chiang F-Y, et al. Head and neck extranodal lymphoma in a single institute: a 17-year retrospective analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012; 28(8):435-41. doi: 10.1016/j.kjms.2012.02.014. Epub 2012 Apr 22.