

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMIȘOARA**

FACULTATY OF MEDICINE

Department IX SURGERY I

MORAR RALUCA



PhD THESIS

**ENT RARELY LOCALIZED LYMPHOMAS: AN
INTERDISCIPLINARY APPROACH TO DIAGNOSIS AND
TREATMENT**

A B S T R A C T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BALICA CONSTANTIN NICOALE

Timișoara

ANUL

2025

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a common malignancy whose global incidence has been steadily increasing, particularly in countries such as the United States and China. However, mortality rates have shown a significant decline over the past few decades. Most forms of NHL originate from mature B lymphocytes, with notable geographical variability in the prevalence of different subtypes.

The etiology of this disease is complex and multifactorial, involving exposure to environmental agents (such as benzene and pesticides), prior cytotoxic therapies, immunosuppressive treatments, autoimmune diseases, and viral infections—including Epstein-Barr virus (EBV), human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), human herpesvirus 8 (HHV-8), and hepatitis C virus (HCV). Behavioral and lifestyle factors such as smoking, obesity, and alcohol consumption also contribute to disease risk. In particular, smoking has been associated with specific genetic alterations that may promote lymphomagenesis.

The complexity of mechanisms involved in NHL pathogenesis underscores the importance of continued research into the interplay between genetic susceptibility, environmental exposures, immune function, and chronic inflammation.

Lymphomas, including both Hodgkin and non-Hodgkin types, represent the third most frequent group of malignancies in the head and neck region, following squamous cell carcinomas and thyroid carcinomas, with a globally increasing incidence. NHL is more prevalent in men and in highly developed regions such as North America and Europe. Extraganglionic localizations, including Waldeyer's ring, the nasal sinuses, oral cavity, and salivary glands, account for approximately 23% of NHL cases and 4% of Hodgkin lymphoma cases in the head and neck. These tumors present diagnostic challenges due to their nonspecific symptomatology.

Globally, the incidence of NHL has increased by as much as 35% in certain regions over the past two decades, with an estimated 553,000 new cases and 250,000 deaths reported in 2022. Although incidence rates are nearly twice as high in high-income countries, mortality remains relatively consistent across regions. The surge in NHL observed during the 1980s and 1990s was attributed to improved diagnostic capabilities, environmental exposures, and immunosuppression (e.g., HIV/AIDS), although incidence has stabilized or declined in some countries in recent years. Advances in therapeutic strategies, particularly the

introduction of rituximab, have significantly contributed to the reduction in mortality in regions such as the United States and Japan.

In head and neck non-Hodgkin lymphoma (NHL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) accounts for approximately 14% of extranodal cases. It typically affects individuals over the age of 60 and tends to be diagnosed earlier than nodal forms.

Non-Hodgkin lymphomas of the head and neck exhibit highly variable and often nonspecific clinical presentations, necessitating careful clinical evaluation to establish an accurate and timely diagnosis. General systemic symptoms may include fever, night sweats, weight loss, fatigue, and lymphadenopathy. In immunocompromised individuals—particularly those with HIV infection or undergoing immunosuppressive therapy—there is an increased risk of extranodal manifestations, which may mimic infections or benign lesions.

NHLs located in the oral cavity, salivary glands, nasopharynx, tonsils, or paranasal sinuses may present with localized pain or swelling, dysphagia, or symptoms related to neighboring structures. In specific localizations, such as nasopharyngeal NHL, patients may experience nasal obstruction, epistaxis, and hearing loss. Tonsillar NHL is often characterized by unilateral tonsillar hypertrophy, odynophagia, cervical lymphadenopathy, and occasionally airway compromise. NHL of the paranasal sinuses can mimic sinusitis but may lead to facial swelling, proptosis, and diplopia due to orbital invasion. Advanced disease often presents with B symptoms—persistent fever, night sweats, and significant weight loss.

Establishing an accurate diagnosis requires a high index of clinical suspicion based on the presenting symptoms, supported by advanced imaging modalities such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), as well as detailed histopathological and immunohistochemical analysis, which is essential for differentiating NHL from other benign or malignant conditions in the otolaryngologic region.

Paraclinical evaluation is vital in both the diagnosis and staging of head and neck NHL, particularly due to the serious prognostic implications of delayed diagnosis in aggressive subtypes. Despite recent advances in early detection, diagnostic delays remain poorly characterized in primary extranodal NHL. A structured diagnostic approach is essential, beginning with a thorough medical history, clinical examination, and baseline diagnostic tests such as blood analyses, lymph node biopsy (the gold standard), bone marrow aspiration, lumbar puncture, and advanced imaging (CT, PET, MRI) to assess disease extent and monitor treatment response.

Laboratory tests—including lactate dehydrogenase (LDH) levels and viral serologies for HIV, hepatitis B, and hepatitis C—provide critical clinical context. A fundamental component in

achieving an accurate diagnosis and appropriate classification of lymphoma is immunohistochemistry (IHC), a technique that utilizes monoclonal antibodies to detect specific cellular markers (e.g., CD20, CD3, CD5, Bcl-2). These markers enable precise subtype differentiation and distinction between neoplastic and reactive infiltrates. IHC significantly enhances diagnostic precision by identifying the cellular origin and tumor architecture, offering essential information for selecting the most appropriate therapeutic strategy. Importanța IHC se extinde dincolo de diagnosticul inițial, având un rol crucial în caracterizarea populațiilor celulare aberante, validarea rezultatelor obținute prin citometrie în flux și identificarea modificărilor neoplazice discrete. Prin reproductibilitatea sa ridicată și capacitatea de conservare a țesuturilor pe termen lung, imunohistochimia rămâne un instrument indispensabil atât în practica patologică de rutină, cât și în cercetarea științifică a limfomului.

The Ann Arbor staging system is the primary framework for evaluating the progression of non-Hodgkin lymphoma (NHL), classifying disease from stage I (localized) to stage IV (extensive systemic involvement). Letter modifiers (A, B, E, S, X) provide additional clinical details, such as the presence of systemic symptoms (B), extranodal spread (E), splenic involvement (S), or bulky disease (X). Although many cases are diagnosed at advanced stages (III or IV), NHL often remains treatable and, in some cases, potentially curable.

To assess prognosis, clinicians frequently use the International Prognostic Index (IPI), which considers five key factors: age over 60 years, disease stage, extranodal involvement, serum lactate dehydrogenase (LDH) levels, and performance status (ECOG score). Based on these criteria, patients are stratified into four risk categories—ranging from low to high risk—which guide therapeutic decisions and management strategies.

The Lugano classification, introduced in 2014 as an updated and modernized extension of the Ann Arbor system, marked a significant advancement in lymphoma staging by incorporating functional imaging. This classification provides important improvements in the assessment of extranodal disease and bulky tumors, offering a more nuanced and clinically relevant approach.

A central feature of the Lugano classification is the integration of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT), which enables more precise staging and accurate assessment of therapeutic response. This facilitates the development of individualized and optimized treatment strategies, particularly for patients with head and neck non-Hodgkin lymphoma.

The treatment of head and neck non-Hodgkin lymphoma (NHL) requires a multimodal approach, primarily involving chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy (RT), and stem cell

transplantation (SCT). Chemotherapeutic regimens such as CHOP, CVP, and bendamustine remain standard, with R-CHOP (Rituximab combined with CHOP) emerging as the gold standard for aggressive B-cell lymphomas, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), due to its superior outcomes in progression-free and overall survival.

Monoclonal antibodies targeting CD20—such as rituximab, obinutuzumab, and ofatumumab—enhance the efficacy of chemotherapy, though they carry a risk of hepatitis B virus reactivation, necessitating screening and ongoing monitoring.

Radiotherapy is employed either as a standalone treatment or in combination with systemic therapy, particularly for residual or relapsed disease. In the context of head and neck lymphomas, RT planning requires high-resolution imaging and a thorough understanding of regional anatomy to achieve local disease control while preserving critical functions. Additionally, RT may be used for palliative purposes in advanced-stage disease.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoSCT) represents a key therapeutic option for patients with relapsed or refractory NHL, especially for those who achieve remission following salvage chemotherapy. This strategy has demonstrated significant benefits in prolonging both progression-free and overall survival among transplant-eligible patients. In aggressive NHL subtypes, such as mantle cell lymphoma (MCL) and peripheral T-cell lymphoma (PTCL), autoSCT is frequently employed as an early consolidation measure to improve long-term disease control. However, disease relapse remains the primary limitation of this approach, underscoring the need for innovative therapeutic interventions to further enhance patient outcomes.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT) is primarily indicated for younger patients with good performance status and high-risk or heavily pretreated NHL, particularly when standard treatments have failed. While this approach holds promise for long-term disease control, it carries a higher risk of non-relapse mortality (NRM) compared to autologous transplantation, largely due to severe complications such as graft-versus-host disease (GVHD), which remains a major post-transplant management challenge.

Disease progression and prognosis in non-Hodgkin lymphoma (NHL) vary significantly depending on the histological subtype, with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)—the most common form—exhibiting lifetime relapse rates of approximately 40%. The probability of disease recurrence is influenced by a set of interrelated factors, including the initial therapeutic response, the disease stage at diagnosis, and the expression of specific biological markers associated with tumor aggressiveness.

Post-treatment follow-up is essential for the early detection of relapse and for managing long-term effects of therapy. Standard surveillance typically includes follow-up visits every 3 to 6 months during the first two years, every 6 to 12 months between years 3 and 5, and annually thereafter. For patients who remain in remission for at least five consecutive years, follow-up care can generally be transitioned from the oncologist to a primary care physician. Nevertheless, long-term survivorship care remains crucial for monitoring late-onset treatment-related complications, the risk of secondary malignancies, and for maintaining overall health status.

Craniofacial DLBCL—including cases involving the paranasal sinuses, orbits, oral cavity, Waldeyer's ring, and salivary glands—is rare and tends to exhibit a non-germinal center B-cell (non-GCB) phenotype. Studies have demonstrated that DLBCL localized in the head and neck region is associated with a more favorable prognosis compared to nodal involvement. In multivariate survival analyses, head and neck presentations have shown improved overall survival (OS), with a hazard ratio (HR) of 0.79 (95% confidence interval: 0.70–0.89; $P < 0.001$), suggesting a protective effect relative to other extranodal sites.

In contrast, involvement of the gastrointestinal tract, liver, pancreas, or lungs is correlated with a more guarded prognosis. These findings underscore the need for individualized monitoring and therapeutic strategies, particularly in patients with head and neck-localized non-Hodgkin lymphoma.

The first study conducted within this research was a prospective cohort study titled “Prognostic Factors and Recurrence in Nodal versus Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma of the ENT Region.” This investigation focused on clinical, histopathological, and therapeutic factors associated with the risk of recurrence in non-Hodgkin lymphoma (NHL) localized to the otorhinolaryngological (ENT) region, with an emphasis on comparing nodal and extranodal forms. Conducted at a tertiary center in southwestern Romania between 2019 and 2021, the study included 50 adult patients with histopathologically confirmed NHL in the head and neck area. Patients were divided into two groups: those with cervical nodal involvement and those with extranodal disease (palatine tonsils, nasopharynx, base of tongue, paranasal sinuses) and were followed clinically for three years at regular intervals.

The primary objective of the study was to assess the impact of tumor location (nodal vs. extranodal), along with relevant clinicopathological variables such as histological subtype, disease stage, surgical intervention, and dissemination status, on relapse-free survival (RFS).

Baseline demographic data showed a mean age of 60.38 years (SD 14.41), with an approximately equal gender distribution (48% male, 52% female). Twenty-two participants resided in rural areas, highlighting healthcare disparities that may affect time to diagnosis. Most patients had DLBCL (66%), followed by follicular lymphoma (22%) and T-cell lymphoma (12%). Disease localization was nodal in 40% and extranodal in 60%, with extranodal sites including the palatine tonsil (38%), nasopharynx (14%), base of tongue (6%), and paranasal sinus (2%).

Ann Arbor staging revealed a significant proportion of patients with advanced disease: 28% were diagnosed at stage IVB and 20% at stage IVA. Only 8% and 10% were diagnosed at stages IIA and IIB, respectively. This distribution reflects a predominance of advanced-stage presentations, particularly among rural patients. Disseminated disease was significantly more prevalent among patients with extranodal involvement (53.3%) compared to those with nodal disease (30%) ($p = 0.021$).

All patients received chemotherapy, predominantly R-CHOP, while radiotherapy was administered in only two cases. Surgical management was categorized as either biopsy (70%) or complete tumor excision (30%). A higher proportion of patients with extranodal disease underwent complete excision compared to those with nodal involvement (40% vs. 15%), though this difference did not reach statistical significance ($p = 0.069$).

Disease recurrence was documented in 23 of the 50 patients (46%), while one patient died during the follow-up period. Recurrence was more frequent in the extranodal group (56.7%) than in the nodal group (30%), though the difference was not statistically significant ($p = 0.086$). Nonetheless, this trend suggests an underlying pattern worthy of further investigation.

A Cox proportional hazards model was constructed to identify independent predictors of recurrence. Variables included age, sex, tumor location (nodal vs. extranodal), histological subtype, disease stage, type of surgical intervention, and presence of dissemination. Among these, disease dissemination emerged as the most significant predictor of recurrence (HR = 27.295, $p < 0.001$). The type of surgery also significantly influenced outcomes—patients who underwent only biopsy had a 4.3-fold higher risk of recurrence compared to those who received complete excision ($p = 0.027$).

Although extranodal localization was associated with a relatively increased risk of recurrence (HR = 3.068), this association did not reach statistical significance ($p = 0.125$), possibly due to the small sample size. Similarly, age and sex did not significantly affect

recurrence risk, nor did histological subtypes, with HRs ranging from 0.038 for T-cell lymphoma to 1.964 for follicular lymphoma, all with p values > 0.1 .

Kaplan–Meier survival analysis provided additional insights into the temporal distribution of relapses based on disease location and dissemination. Stratification into four groups—nodal without dissemination, nodal with dissemination, extranodal without dissemination, and extranodal with dissemination—revealed statistically significant differences in RFS ($p < 0.001$). The worst outcomes were observed in patients with disseminated extranodal NHL, whereas the most favorable prognosis was associated with nodal, non-disseminated disease. The interaction between disease localization and dissemination status emerged as a major determinant of clinical evolution.

This investigation contributes valuable data to the growing body of literature on head and neck NHL. The findings are consistent with those of Shi et al. (2019), who reported higher rates of dissemination in extranodal DLBCL. Although extranodal NHL is highly heterogeneous, the present study supports the hypothesis that such forms may follow a more aggressive clinical course.

It is noteworthy that previous studies, such as Mian et al. (2014), found significantly lower overall survival in patients with extranodal DLBCL compared to those with nodal disease. Unlike those studies, the current investigation used recurrence rather than survival as the primary endpoint, a choice justified by the small number of deaths observed in the cohort. This decision reflects real-world clinical priorities in resource-limited settings, where long-term survival monitoring is often challenging.

The study also explored the impact of surgical strategy on patient outcomes. The strong association between complete excision and reduced recurrence supports the value of a more aggressive surgical approach when feasible. These findings are particularly relevant given the complex anatomy of the head and neck region and the risk of functional impairment associated with surgical intervention.

From a clinical perspective, the study underscores the need for early diagnosis, especially in rural settings. The high percentage of patients presenting with advanced-stage disease suggests delays in seeking care or barriers to accessing diagnostic services. Targeted awareness and screening programs may improve early detection and treatment outcomes.

Despite its strengths—including a prospective design and structured follow-up—the study had notable limitations. The small cohort size limited statistical power, and only a few patients received radiotherapy. The relatively short follow-up period (three years) restricted survival analysis, although the recurrence data still provide meaningful insights. These

constraints highlight the need for larger, multicenter studies to validate findings and refine prognostic models.

In conclusion, this study provides relevant evidence that extranodal otorhinolaryngologic NHL is frequently associated with increased risk of dissemination and recurrence, particularly when surgical intervention is limited. Extended dissemination and the absence of complete excision were identified as the most significant predictors of recurrence. In contrast, extranodal location alone showed only a nonsignificant trend toward poorer outcomes.

These findings support a proactive therapeutic approach, with aggressive management and close clinical monitoring, especially in patients with extranodal disease or systemic dissemination. The implications are particularly critical in the context of limited-resource healthcare settings, emphasizing the need for early diagnosis and coordinated multidisciplinary care.

The second study integrated into this thesis focused on a rare form of extranodal lymphoma—non-Hodgkin lymphoma (NHL) with primary localization in the palatine tonsil. Entitled “Primary Palatine Tonsil Non-Hodgkin Lymphoma in Western Romania: A Comparison Between Early and Advanced Stages of Disease,” this retrospective cohort study was conducted at a tertiary center in Timișoara and aimed to analyze clinical, biological, and therapeutic differences between patients diagnosed at limited stages (Ann Arbor I–III) and those with advanced disease (stage IV).

By evaluating a cohort of 59 patients diagnosed between 2010 and 2019, the research offered relevant insights into how demographic factors (e.g., rural residency), the presence of B symptoms, elevated serum LDH levels, and viral co-infections influenced disease severity and clinical outcomes. The study emphasized the importance of early diagnosis and equitable access to specialized medical services, particularly in the context of potentially aggressive lymphoproliferative diseases with extranodal presentation.

Non-Hodgkin lymphoma encompasses a heterogeneous spectrum of malignant lymphoid neoplasms that can affect both nodal and extranodal structures. Among the rarer, yet clinically significant, extranodal manifestations is NHL with primary involvement of the palatine tonsil.

This study sought to explore the epidemiology, clinical presentation, and treatment outcomes of this pathological entity in western and southwestern Romania, with a focus on underserved populations. By comparing patients diagnosed at early stages (Ann Arbor I–III) to those at stage IV, the study aimed to identify diagnostic challenges, risk factors—including viral coinfections (hepatitis B/C)—and patterns of therapeutic response.

A retrospective cohort design was implemented at a tertiary referral center in Timișoara, Romania, to examine the clinico-epidemiological characteristics and disease evolution of patients with primary palatine tonsillar NHL. Researchers reviewed medical records from 2010 to 2019, selecting 59 histopathologically confirmed cases. Based on the Ann Arbor staging system, patients were stratified into early-stage ($n = 26$) and advanced-stage ($n = 33$) groups. For each patient, demographic data, clinical symptoms, histological subtype, comorbidities (including viral infections such as hepatitis B and C), treatment regimens, and clinical outcomes over a 60-month follow-up period were collected and analyzed. The diagnostic protocol included a complete ENT evaluation, fibroscopy, imaging (CT and PET-CT), laboratory testing, viral serologies, and bone marrow biopsy.

The average age of patients was 61.3 years in the early-stage group and 64.9 years in the advanced-stage group, with no statistically significant difference between the two. A slightly higher proportion of patients with advanced-stage disease resided in rural areas (63.6% vs. 50%), suggesting a potential delay in diagnosis due to reduced access to specialized care.

B symptoms (fever, night sweats, weight loss) were significantly more frequent in the advanced-stage group (90.9% vs. 69.2%, $p = 0.038$), as were elevated LDH levels (93.9% vs. 57.7%, $p = 0.013$), both recognized markers of tumor aggressiveness. Hepatitis B and/or C infections were more prevalent among patients with advanced disease (30.3%) compared to those with early-stage disease (15.4%), although this difference did not retain statistical significance in multivariate analysis. Comorbidities such as cardiovascular disease, obesity, and diabetes were similarly distributed across both groups without statistically significant differences. Most patients had DLBCL, followed by follicular lymphoma, based on histopathological classification.

Application of the International Prognostic Index (IPI)—which incorporates age, LDH level, performance status, disease stage, and extranodal involvement—revealed a higher proportion of high-risk scores among patients with advanced-stage disease. Although the difference in IPI score distribution approached statistical significance ($p = 0.068$), the relatively small sample size limited the robustness of conclusions.

Chemotherapy represented the primary treatment for both groups, with R-CHOP being the most commonly administered regimen. Patients with follicular subtypes received Obinutuzumab-CHOP. Notably, the combination of chemotherapy and radiotherapy was significantly more frequent among patients with early-stage disease (38.5%) compared to

those with advanced-stage disease (12.1%), a difference that reached statistical significance ($p = 0.019$). In advanced-stage cases, radiotherapy was generally administered for palliative purposes. Surgical excision was performed exclusively in early-stage patients, underscoring the transition from curative to palliative intent in advanced disease management.

Over the 60-month follow-up period, five deaths were recorded—four in the advanced-stage group and one in the early-stage group. All deceased patients were elderly women from rural areas, with elevated LDH levels and multiple comorbidities. Disease relapse was more frequently observed in the advanced-stage group (44.8%) than in the early-stage group (28%), though the difference did not reach statistical significance.

Logistic regression analysis demonstrated that combined chemo-radiotherapy was significantly associated with a lower risk of recurrence ($OR = 0.28$, $p = 0.049$). Although advanced disease stage ($OR = 2.19$, $p = 0.175$), hepatitis virus infection ($OR = 2.65$, $p = 0.126$), and high IPI scores ($OR = 2.45$, $p = 0.120$) showed a trend toward increased recurrence risk, these associations did not achieve statistical significance, likely due to the limited sample size.

The study highlighted the complex interplay between disease stage, comorbidities, disparities in healthcare access, and clinical outcomes among patients diagnosed with primary palatine tonsillar NHL. Rural residency, hepatitis virus infection, and B symptoms were more common in the advanced-stage group, suggesting potential diagnostic delays and a more aggressive disease course.

The protective effect of chemo-radiotherapy in early-stage disease aligns with findings in the literature, reaffirming the importance of applying aggressive localized treatment when clinically appropriate. Moreover, the higher prevalence of hepatitis B and C infections among advanced-stage patients supports previous research suggesting a link between chronic viral infections and NHL pathogenesis. However, larger-scale studies are required to validate these associations.

The retrospective nature of the study and the relatively small sample size limited the generalizability of the findings. Furthermore, the single-center design and regional focus may not fully reflect broader epidemiological and therapeutic patterns. The absence of data on time-to-diagnosis and socioeconomic status introduced potential confounding factors that could not be controlled for in the analysis.

The high proportion of patients presenting with advanced-stage disease highlights the urgent need for earlier diagnosis, better public awareness, and improved access to oncology services. Active hepatitis virus screening and the use of aggressive treatment protocols—

especially in early-stage cases—could contribute to better patient outcomes. Although observed trends suggest a possible association between chronic viral infections (HBV/HCV) and disease severity, these findings require validation through multicenter studies with larger patient cohorts.

The third study included in this thesis consisted of a rare case report, accompanied by a concise review of the relevant literature, titled “A Rare Case of Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Frontal Sinus and a Brief Review of the Literature.” This study documented an exceptional clinical presentation of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) localized in the frontal sinus—an extremely rare entity within otorhinolaryngologic pathology.

The case involved a 62-year-old male patient who presented with seemingly benign symptoms suggestive of complicated acute rhinosinusitis. However, a lack of clinical improvement under standard antibiotic therapy necessitated further investigations. The definitive diagnosis was established via histopathological and immunohistochemical analysis of a mass resected through endoscopic sinus surgery, confirming DLBCL with a high Ki-67 proliferation index. Staging investigations using MRI and PET-CT revealed aggressive local extension consistent with clinical stage IVB. The patient underwent six cycles of R-CHOP chemotherapy followed by external beam radiotherapy, which resulted in a complete remission confirmed by imaging at both 6 and 12 months (Deauville score 1).

This case illustrated the critical value of early diagnosis, multidisciplinary assessment, and personalized therapy in effectively managing a rare form of extranodal non-Hodgkin lymphoma located in the frontal sinus.

The case discussion emphasized how atypical clinical presentations of frontal sinus DLBCL can closely mimic benign inflammatory conditions such as rhinosinusitis, often leading to significant delays in diagnosis. Literature review highlighted a predominance of male patients, a variable age of onset, and a high rate of initial misdiagnosis due to overlapping symptomatology with common sinonasal pathologies. Imaging techniques, including computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), may reveal suggestive changes—such as sinus opacification, orbital invasion, or skull base involvement—but definitive diagnosis relies on histopathological evaluation of the lesion.

The study underscored the importance of maintaining a high index of suspicion in the face of persistent or atypical clinical presentations, as well as the need for early use of advanced imaging and tissue biopsy. The role of the R-CHOP regimen as the standard treatment was reaffirmed, sometimes supplemented by adjuvant radiotherapy, to achieve

remission. Furthermore, the need for close post-treatment monitoring was emphasized due to the risk of recurrence, even in cases showing favorable therapeutic response.

Existing literature supports the early use of biopsy and advanced imaging in cases of persistent or atypical sinusitis. The recommended therapeutic strategy involves chemotherapy—most commonly the R-CHOP regimen—with the potential addition of adjuvant radiotherapy. Although response rates are favorable in many cases of DLBCL, recurrence remains a real concern, underscoring the necessity for long-term surveillance.

In conclusion, this case demonstrated the need to maintain a high clinical suspicion for malignancy in patients with treatment-refractory sinusitis, particularly when imaging reveals aggressive or atypical features. The decisive role of histopathology in diagnosis and the importance of a personalized treatment approach in extranodal NHL cases were reaffirmed. The patient's favorable clinical course highlighted the potential for complete remission when diagnosis is timely and therapeutic management is comprehensive.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul IX CHIRURGIE I**

MORAR RALUCA



TEZĂ DE DOCTORAT

**LIMFOAME CU LOCALIZĂRI RARE ÎN SFERA ORL: O ABORDARE
INTERDISCIPLINARĂ ASUPRA DIAGNOSTICULUI ȘI
TRATAMENTULUI
R E Z U M A T**

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BALICA CONSTANTIN NICOALE**

**Timișoara
ANUL
2025**

REZUMAT

Limfomul non-Hodgkin (LNH) reprezintă o malignitate frecventă a cărei incidență este în creștere la nivel global, în special în țări precum Statele Unite ale Americii și China. Cu toate acestea, rata mortalității a înregistrat un declin semnificativ în ultimele decenii. Majoritatea formelor de LNH derivă din limfocitele B mature, cu o variabilitate notabilă a prevalenței subtipurilor în funcție de regiunea geografică.

Etiologia acestei patologii este complexă și multifactorială, implicând expunerea la agenți de mediu (precum benzenul și pesticidele), terapii anterioare citotoxice, tratamente imunosupresoare, boli autoimune și infecții virale (inclusiv Epstein-Barr virus – EBV, virusul limfotropic T-uman de tip 1 – HTLV-1, herpesvirusul uman de tip 8 – HHV-8 și virusul hepatitic C – HCV). De asemenea, factori comportamentali și de stil de viață, cum ar fi fumatul, obezitatea și consumul de alcool, pot influența riscul de apariție a bolii. În mod particular, fumatul a fost asociat cu alterări genetice specifice ce pot facilita limfogeneza.

Complexitatea mecanismelor implicate în apariția LNH subliniază importanța continuării cercetărilor asupra interacțiunilor dintre susceptibilitatea genetică, factorii de mediu, funcția sistemului imunitar și procesele inflamatorii cronice.

Limfoamele, incluzând atât tipurile Hodgkin, cât și cele non-Hodgkin, sunt a treia cea mai frecventă patologie malignă din regiunea capului și gâtului, după carcinoamele cu celule scuamoase și carcinoamele tiroidiene, cu o incidență globală în creștere. Limfomul non-Hodgkin (LNH), mai răspândit la bărbați și în regiuni dezvoltate precum America de Nord și Europa. Aceasta prezintă și localizări extranodale, cum ar fi inelul Waldeyer, sinusurile nazale, cavitatea bucală și glandele salivare, reprezentând 23% din LNH și 4% din cazurile de boală Hodgkin la nivelul capului și gâtului. Aceste tumori prezintă provocări în cursul diagnosticului datorită simptomelor nespecifice. La nivel global, incidența LNH a crescut cu până la 35% în unele regiuni în ultimele două decenii, cu 553.000 de cazuri noi și 250.000 de decese estimate în 2022. Deși ratele de incidență sunt aproape duble în țările cu venituri mari, mortalitatea este relativ similară între regiuni. Creșterea LNH în anii 1980-1990 a fost atribuită îmbunătățirii diagnosticelor, expunerilor la factori de mediu și imunosupresiei (de exemplu, HIV/SIDA), deși ratele s-au stabilizat sau au scăzut recent în unele țări. Progresele făcute de-a lungul timpului

În dezvoltarea de terapii noi, în special rituximab, au redus mortalitatea în locuri precum SUA și Japonia.

În cazul limfomului non-Hodgkin (LNH) de cap și gât, limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) reprezintă 14% din cazurile extranodale, afectează de obicei pacienții cu vârsta peste 60 de ani și tinde să fie diagnosticat mai devreme decât formele ganglionare.

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) de cap și gât se prezintă cu simptome foarte variabile și adesea nespecifice, necesitând o evaluare clinică atentă pentru un diagnostic corect și pus la timp. Simptomele sistemice generale pot include febră, transpirații nocturne, pierdere în greutate, oboseală și limfadenopatii. La persoanele imunocompromise, în special cele cu HIV sau care urmează terapie imunosupresoare, există un risc crescut de manifestări extranodale, care pot imita infecții sau leziuni benigne. LNH localizat la nivelul cavității bucale, glandele salivare, nazofaringe, amigdale sau sinusurile paranazale poate provoca durere locală, tumefacție locală, disfagie și simptome de vecinătate. În anumite localizări, cum ar fi LNH nazofaringian, pacientul se poate prezenta cu obstrucție nazală, epistaxis și hipoacuzie, în timp ce LNH amigdalian este caracterizat hipertrofie unilaterală amigdaliană, odinofagie, limfadenopatie cervicală și uneori dificultăți de respirație. LNH sinusurilor paranazale poate imita sinuzita, dar poate duce la tumefacție în zona sinusului afectat, exoftalmie și diplopie din cauza invaziei orbitale. Boala avansată se prezintă adesea cu simptome B - febră persistentă, transpirații nocturne și pierdere semnificativă în greutate. Stabilirea unui diagnostic precis presupune o suspiciune clinică bine fundamentată pe simptomele clinice prezentate de pacient, susținută de investigații imagistice avansate (precum tomografia computerizată și/sau rezonanța magnetică nucleară), precum și de analiza histopatologică și imunohistochimică detaliată, care pune diagnosticul cert, esențială pentru diferențierea limfomului non-Hodgkin de alte afecțiuni benigne sau maligne în sfera ORL.

Evaluarea paraclinică este vitală în diagnosticarea și stadializare limfomului non-Hodgkin (LNH) de cap și gât, în special având în vedere impactul sever al întârzierilor diagnostice asupra prognosticului în subtipurile agresive. În ciuda progreselor în detectarea precoce a acestei patologii, întârzierile rămân puțin studiate în LNH extraganglionar primar. O abordare diagnostică structurată este esențială, începând cu anamneza detaliată, examenul clinic și testele diagnostice de bază, cum ar fi analizele de sânge, biopsia ganglionilor limfatici (standardul de aur pentru diagnostic), aspiratul medular, puncția lombară și imagistica avansată (CT, PET, RMN) pentru a evalua stadiul bolii, dar și pentru monitorizarea răspunsului la tratament. Testele de laborator, inclusiv nivelul LDH și serologiile virale (HIV, hepatita B/C),

oferă un context clinic critic. O componentă esențială în stabilirea unui diagnostic corect și în clasificarea limfomului este reprezentată de imunohistochimie (IHC), o tehnică ce utilizează anticorpi monoclonali pentru identificarea markerilor celulari specifici (precum CD20, CD3, CD5, Bcl-2). Acești markeri permit diferențierea precisă a subtipurilor de limfom și disting infiltratele neoplazice de cele reactive. Imunohistochimia contribuie semnificativ la acuratețea diagnosticului prin evidențierea originii celulare și a arhitecturii tumorale, oferind informații esențiale în alegerea strategiei terapeutice optime.

Importanța IHC se extinde dincolo de diagnosticul inițial, având un rol crucial în caracterizarea populațiilor celulare aberante, validarea rezultatelor obținute prin citometrie în flux și identificarea modificărilor neoplazice discrete. Prin reproductibilitatea sa ridicată și capacitatea de conservare a țesuturilor pe termen lung, imunohistochimia rămâne un instrument indispensabil atât în practica patologică de rutină, cât și în cercetarea științifică a limfomului.

Sistemul de stadializare Ann Arbor este cadrul principal pentru evaluarea limfomului non-Hodgkin (LNH), clasificând progresia bolii de la stadiul I (localizat) la stadiul IV (implicare sistemică extinsă). Denumirile literelor (A, B, E, S, X) oferă detalii suplimentare, cum ar fi prezența simptomelor sistemice (B), răspândirea extraganglionară (E), afectarea splinei (S) sau boala voluminoasă (X). În ciuda faptului că multe cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate (III sau IV), LNH poate fi încă tratabil sau chiar vindecabil. Pentru a calcula prognosticul, medicii utilizează Indicele Internațional de Prognostic (IPI), care evaluează cinci factori: vârsta peste 60 de ani, stadiul bolii, implicarea extraganglionară, nivelurile LDH și performanța funcțională (scorul ECOG). Pacienții sunt grupați în patru categorii de risc (de la scăzut la ridicat) în funcție de scorul IPI, care ajută la ghidarea tratamentului. Clasificarea Lugano, introdusă în 2014 ca o actualizare modernizată a sistemului Ann Arbor, reprezintă un pas semnificativ în stadializarea limfoamelor, prin integrarea imagisticii funcționale. Această clasificare aduce îmbunătățiri notabile în evaluarea bolii cu localizări extranodale și a formelor voluminoase, oferind o abordare mai nuanțată și adaptată realităților clinice contemporane. Un element central al clasificării Lugano este utilizarea tomografiei cu emisie de pozitroni combinată cu tomografie computerizată (PET/CT), care permite o stadializare mai precisă și o evaluare riguroasă a răspunsului terapeutic. Astfel, se facilitează dezvoltarea unor strategii de tratament personalizate și optimizate pentru pacienții diagnosticați cu limfom non-Hodgkin localizat la nivelul capului și gâtului.

Tratamentul limfomului non-Hodgkin (LNH) de cap și gât implică o abordare multimodală, centrată în principal pe chimioterapie, imunoterapie, radioterapie (RT) și transplant de celule stem (SCT). Schemele de chimioterapie precum CHOP, CVP și bendamustina rămân standard, protocolul R-CHOP (Rituximab + CHOP) devenind standardul de aur pentru limfoamele agresive cu celule B, cum ar fi DLBCL, datorită rezultatelor sale superioare în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea generală. Anticorpii monoclonali care vizează CD20 (rituximab, obinutuzumab și ofatumumab) sporesc eficacitatea chimioterapiei, dar prezintă un risc de reactivare a hepatitei B, necesitând screening și monitorizare.

Radioterapia este utilizată singură sau cu terapie sistemică, în special pentru boala reziduală sau recurentă. Planificarea radioterapiei în limfoamele de cap și gât necesită imagistică de înaltă precizie și înțelegerea anatomiei regionale pentru a păstra funcția, atingând în același timp controlul local. De asemenea, este utilizată și în scop paliativ în stadiul avansat al bolii.

Transplantul autolog de celule stem hematopoietice (autoSCT) reprezintă o opțiune terapeutică esențială pentru pacienții cu limfom non-Hodgkin recidivat sau refractar, în special pentru cei care obțin remisiune în urma chimioterapiei de salvare. Această strategie terapeutică a demonstrat beneficii semnificative în prelungirea supraviețuirii fără progresia bolii, precum și a supraviețuirii globale, în rândul pacienților eligibili pentru transplant. În cazul subtipurilor agresive de LNH, cum ar fi limfomul cu celule de manta (MCL) și limfomul T periferic (PTCL), transplantul autolog este adesea utilizat ca metodă de consolidare precoce, cu scopul de a obține un control pe termen lung al bolii. Cu toate acestea, recăderea rămâne principala limitare a acestei terapii, în ciuda eficacității sale demonstrate, evidențiind astfel necesitatea dezvoltării unor intervenții terapeutice inovatoare, capabile să îmbunătățească în continuare prognosticul pacienților.

Transplantul alogen de celule stem hematopoietice (alloSCT) este indicat în principal pacienților tineri, cu status biologic favorabil, care prezintă forme de limfom non-Hodgkin cu risc crescut sau care au fost intens pretratați, în special în situațiile în care terapiile convenționale nu au avut succes. Deși această abordare oferă un potențial real pentru controlul pe termen lung al bolii, ea este însoțită de un risc crescut de mortalitate non-relată de recădere (NRM), comparativ cu transplantul autolog. Acest risc este determinat în principal de complicații severe, precum boala grefă contra gazdă, care reprezintă o provocare majoră în gestionarea post-transplant.

Progresia bolii și prognosticul în limfomul non-Hodgkin variază foarte mult în funcție de subtipul histologic, limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) - cea mai frecventă formă - prezentând rate de recidivă de aproximativ 40% pe parcursul vieții unui pacient. Probabilitatea recurenței bolii este determinată de o serie de factori interdependenți, printre care se numără răspunsul terapeutic inițial, stadiul evolutiv al afecțiunii la momentul diagnosticului, precum și expresia unor markeri biologici implicați în definirea gradului de agresivitate tumorală. Îngrijirea ulterioară este esențială pentru a detecta recidiva precoce și a gestiona efectele pe termen lung ale terapiei.

Urmărirea standard implică de obicei vizite la fiecare 3-6 luni în primii 2 ani, apoi la 6-12 luni între anii 3-5 și anual ulterior. Pentru pacienții care rămân în remisiune timp de cel puțin cinci ani consecutivi, îngrijirea ulterioară poate fi, în general, transferată din responsabilitatea oncologului către medicul de familie. Cu toate acestea, îngrijirea pe termen lung rămâne esențială pentru monitorizarea complicațiilor tardive asociate tratamentului, a riscului de malignități secundare, precum și pentru menținerea generală a stării de sănătate.

DLBCL craniofacial - inclusiv cazurile din sinusurile paranazale, orbite, cavitatea bucală, inelul Waldeyer și glandele salivare - este rar și tinde să exprime un fenotip de celule B non-germinale (non-GCB). Studiile au evidențiat că limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL) localizat la nivelul capului și gâtului este asociat cu un prognostic mai favorabil comparativ cu localizările ganglionare. În analizele multivariate de supraviețuire, localizările în sfera ORL au prezentat o rată mai bună a supraviețuirii globale (OS), cu un raport de risc (HR) de 0,79 (interval de încredere 95%: 0,70–0,89; $P < 0,001$), sugerând un efect protector în comparație cu alte localizări extranodale. Implicarea tractului gastrointestinal, a ficatului, pancreasului sau a plămânilor este corelată cu un prognostic mai rezervat. Aceste observații subliniază importanța elaborării unor strategii individualizate de monitorizare și intervenție terapeutică, în mod particular pentru formele de limfom non-Hodgkin localizate la nivelul capului și gâtului.

Primul studiu realizat în cadrul acestei cercetări a fost un studiu de cohortă prospectiv, intitulat „Factori prognostici și recidivă în limfomul non-Hodgkin ganglionar versus extraganglionar din regiunea ORL”. Această cercetare prospectivă de cohortă a investigat factorii clinici, histopatologici și terapeutici asociați riscului de recidivă în limfomul non-Hodgkin (LNH) localizat în regiunea otorinolaringologică (ORL), cu accent pe diferențele între formele ganglionar și cele extraganglionare. Studiul a fost desfășurat într-un centru terțiar din sud-vestul României, între anii 2019 și 2021, și a inclus 50 de pacienți adulți diagnosticați histopatologic cu LNH în sfera ORL. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri distincte: cei cu

implicare ganglionară cervicală și cei cu localizări extranodale (amigdale palatine, nazofaringe, baza limbii, sinusuri paranasale), fiind urmăriți clinic timp de trei ani, la intervale regulate.

Obiectivul central al studiului a constat în evaluarea influenței localizării bolii (nodală vs. extranodală), precum și a unor factori clinico-patologici relevanți – cum ar fi subtipul histologic, stadiul de boală, prezența unei intervenții chirurgicale și gradul de diseminare – asupra supraviețuirii fără recidivă (Relapse-Free Survival – RFS).

Datele demografice inițiale au relevat o vârstă medie a pacienților de 60,38 ani (DS 14,41), cu o distribuție destul de egală între pacienții de sex masculin (48%) și cei de sex feminin (52%). 22 de participanți locuiau în zone rurale, reflectând disparitățile în domeniul sănătății care ar putea afecta timpul până la diagnosticare. Majoritatea pacienților aveau DLBCL (66%), urmați de limfom folicular (22%) și limfom cu celule T (12%). Localizarea bolii a fost ganglionară la 40% dintre pacienți și extraganglionară la 60% dintre pacienți, situsurile extraganglionare incluzând amigdala palatină (38%), nazofaringe (14%), baza limbii (6%) și sinusul paranasal (2%).

Stadializarea bazată pe sistemul Ann Arbor a arătat o proporție semnificativă de pacienți în stadii avansate: 28% se aflau în stadiul IVB și 20% în stadiul IVA. Doar 8% și 10% au fost diagnosticați în stadiile IIA și respectiv IIB. Această distribuție indică o prevalență a prezentărilor în stadiu avansat, în special în rândul pacienților din mediul rural. Boala diseminată a fost semnificativ mai prevalentă în rândul pacienților extraganglionari (53,3%) comparativ cu cei cu NHL ganglionar (30%), o diferență semnificativă statistic ($p = 0,021$).

Toți pacienții incluși în studiu au beneficiat de tratament chimioterapic, regimul predominant fiind R-CHOP, în timp ce radioterapia a fost utilizată într-un număr restrâns de cazuri ($n = 2$). Strategia chirurgicală adoptată a fost clasificată în două tipuri: biopsie simplă (70%) și excizie tumorală completă (30%). Se remarcă faptul că un procent mai mare dintre pacienții cu limfom extranodal au fost supuși intervenției chirurgicale de excizie completă comparativ cu cei cu localizare nodală (40% vs. 15%), însă această diferență nu a fost statistic semnificativă ($p = 0,069$).

Recidiva a fost documentată la 23 din 50 de pacienți (46%), în timp ce un pacient a decedat în perioada de urmărire. Recidiva a fost mai frecventă în rândul pacienților extranodali (56,7%) decât în rândul celor cu ganglioni (30%), deși nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,086$). Cu toate acestea, această tendință sugerează un model subiacent demn de atenție.

Pentru identificarea factorilor independenți asociați riscului de recidivă, a fost elaborat un model de regresie Cox cu riscuri proporționale. Variabilele incluse în analiză au fost: vârsta, sexul, localizarea tumorii (ganglionară vs. extraganglionară), subtipul histologic, stadiul bolii, tipul intervenției chirurgicale și prezența diseminării. Dintre acești predictorii, diseminarea bolii s-a dovedit a fi cel mai important factor asociat cu riscul de recidivă, cu un raport de risc (HR) de 27,295 ($p < 0,001$). Tipul intervenției chirurgicale a influențat semnificativ prognosticul, pacienții care au beneficiat exclusiv de biopsie prezentând un risc de recidivă de 4,3 ori mai mare comparativ cu cei care au fost supuși exciziei complete ($p = 0,027$).

Deși localizarea extranodală a fost asociată cu un risc relativ crescut de recidivă ($HR = 3,068$), această relație nu a atins semnificație statistică ($p = 0,125$), posibil din cauza dimensiunii reduse a eșantionului. În mod similar, nici vârsta, nici sexul nu au prezentat o influență semnificativă asupra riscului de recidivă. De asemenea, subtipurile histologice nu s-au dovedit predictive în mod semnificativ, valorile HR variind între 0,038 pentru limfomul cu celule T și 1,964 pentru limfomul folicular, însă toate asociate cu valori $p > 0,1$.

Analiza supraviețuirii prin metoda Kaplan-Meier a oferit informații suplimentare relevante privind distribuția temporală a recidivelor în funcție de localizarea și extinderea bolii. Stratificarea cohortei în patru categorii — LNH ganglionar fără diseminare, LNH ganglionar cu diseminare, LNH extraganglionar fără diseminare și LNH extraganglionar cu diseminare — a evidențiat diferențe semnificative în supraviețuirea fără recidivă (Relapse-Free Survival, RFS), cu o valoare $p < 0,001$. Cele mai nefavorabile rezultate au fost înregistrate în rândul pacienților cu LNH extraganglionar diseminat, în timp ce prognosticul cel mai favorabil a fost observat la pacienții cu LNH ganglionar nediseminat. Interacțiunea dintre localizarea primară a bolii și prezența diseminării s-a conturat astfel ca un determinant major al evoluției clinice.

Această investigație aduce o contribuție valoroasă la literatura emergentă privind limfomul non-Hodgkin cu localizare otorinolaringologică. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu observațiile lui Shi și colab. (2019), care au raportat o incidență mai mare a diseminării în cadrul limfomului difuz cu celule B mari (DLBCL) extraganglionar. Deși formele extraganglionare de LNH sunt caracterizate printr-o mare eterogenitate, datele acestui studiu susțin ipoteza unei evoluții clinice potențial mai agresive în cazul acestora.

Un aspect care merită subliniat este faptul că, în cercetări anterioare, Mian și colab. (2014) au raportat o supraviețuire globală semnificativ mai redusă la pacienții cu DLBCL extraganglionar, comparativ cu cei cu localizare ganglionară. Spre deosebire de aceste

abordări, studiul de față a utilizat recidiva ca principal criteriu de evaluare a prognosticului, alegere justificată prin numărul redus de decese înregistrate în cadrul cohortei. Această opțiune reflectă realitățile clinice din zonele cu resurse limitate, în care monitorizarea supraviețuirii globale pe termen lung este adesea dificil de realizat.

Studiul a explorat, de asemenea, modul în care strategia chirurgicală a influențat rezultatele. Asocierea puternică dintre excizia totală și recidiva redusă susține o abordare chirurgicală mai agresivă atunci când este posibilă. Aceste constatări sunt deosebit de relevante, având în vedere complexitatea anatomică a regiunii ORL și riscul de afectare funcțională în cazul intervenției chirurgicale.

Dintr-o perspectivă clinică, cercetarea subliniază necesitatea diagnosticării precoce, în special în mediile rurale. Procentul ridicat de pacienți care se prezintă cu boală în stadiu avansat sugerează întârzieri în solicitarea de îngrijiri medicale sau dificultăți în accesarea facilităților de diagnostic specializate. Implementarea unor programe specifice de conștientizare și screening poate ajuta la îmbunătățirea rezultatelor detectării precoce și tratamentului.

În ciuda punctelor sale forte, inclusiv designul prospectiv și urmărirea structurată, studiul a avut limitări notabile. Dimensiunea mică a cohortei a limitat puterea statistică, iar doar câțiva pacienți au primit radioterapie. Perioada scurtă de urmărire (trei ani) a restricționat analiza supraviețuirii, deși datele privind recidiva oferă încă informații valoroase. Aceste constrângeri evidențiază necesitatea unor studii mai ample, multicentrice, pentru a valida constatările și a rafina modelele prognostice.

În concluzie, acest studiu oferă dovezi relevante conform cărora limfomul non-Hodgkin (LNH) cu localizare otorinolaringologică extraganglionară este frecvent asociat cu un risc crescut de diseminare și recidivă, în special în contextul unei intervenții chirurgicale limitate. Diseminarea extinsă și absența unei excizii complete au fost identificați drept cei mai importanți factori predictivi ai recidivei. În schimb, localizarea extraganglionară în sine a evidențiat doar o tendință nesemnificativă statistic către un prognostic mai nefavorabil.

Aceste constatări susțin necesitatea unei abordări terapeutice proactive, cu management agresiv și supraveghere clinică riguroasă, în special pentru pacienții cu formă extraganglionară sau boală diseminată. Implicațiile acestor rezultate sunt deosebit de importante în contextul realităților medicale din regiunile cu resurse limitate, subliniind imperativul diagnosticării precoce și al unei îngrijiri multidisciplinare bine coordonate.

Un al doilea studiu integrat în cadrul acestei teze a vizat o formă rară de limfom extraganglionar – limfomul non-Hodgkinian (LNH) cu localizare primară la nivelul amigdalei palatine. Intitulat „Limfomul non-Hodgkinian amigdalian palatin primar în vestul României: o comparație între stadiile incipiente și formele avansate de boală”, acest studiu retrospectiv de cohortă a fost realizat la un centru terțiar din Timișoara și a avut ca obiectiv principal analiza diferențelor clinico-biologice și terapeutice dintre pacienții diagnosticați în stadii limitate (I–III Ann Arbor) și cei cu boală avansată (stadiul IV).

Prin evaluarea unui lot de 59 de pacienți diagnosticați între 2010 și 2019, cercetarea a oferit perspective relevante asupra influenței factorilor demografici (precum mediul de rezidență), prezenței simptomelor B, nivelurilor serice de LDH și co-infecțiilor virale asupra severității bolii și a evoluției clinice. Studiul subliniază importanța diagnosticului precoce și a accesului echitabil la servicii medicale specializate, mai ales în contextul patologiilor limfoproliferative cu localizări extraganglionare și potențial agresive.

Limfomul non-Hodgkinian (LNH) reprezintă un spectru heterogen de neoplazii limfoide maligne, ce pot afecta atât structurile ganglionare, cât și pe cele extraganglionare. Printre manifestările extraganglionare rare, dar cu relevanță clinică, se regăsește LNH-ul cu localizare primară la nivelul amigdalei palatine.

Studiul de față și-a propus să exploreze epidemiologia, caracteristicile clinice și rezultatele terapeutice ale acestei entități patologice în vestul și sud-vestul României, concentrându-se asupra populațiilor dezavantajate din punctul de vedere al accesului la îngrijire medicală. Prin compararea pacienților diagnosticați în stadii Ann-Arbor inferioare (I–III) cu cei aflați în stadiul IV, studiul a urmărit evidențierea provocărilor de diagnostic, a factorilor de risc asociați – inclusiv coinfecțiile virale (hepatita B/C) – și a răspunsurilor la tratament în această populație.

A fost realizat un studiu de cohortă retrospectiv, desfășurat într-un centru terțiar de referință din Timișoara, România, cu scopul de a investiga caracteristicile clinico-epidemiologice și evoluția pacienților cu limfom non-Hodgkinian (LNH) amigdalian palatin primar. Cercetătorii au analizat dosarele medicale ale pacienților internați în perioada 2010–2019, selectând 59 de cazuri confirmate histopatologic. Pe baza clasificării Ann-Arbor, pacienții au fost distribuiți în două grupuri: stadiu inferior ($n = 26$) și stadiu avansat ($n = 33$). Pentru fiecare pacient au fost colectate și analizate date demografice, simptomatologie clinică, subtip histologic, comorbidități (inclusiv infecții virale precum hepatita B și C), regimuri

terapeutice aplicate și evoluția bolii pe o perioadă de urmărire de 60 de luni. Protocolul diagnostic a inclus evaluare ORL completă, fibroscopie, investigații imagistice (CT și PET-CT), analize de laborator, serologii virale și biopsie de măduvă osoasă.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 61,3 ani în grupul cu boală în stadiu inferior și de 64,9 ani în grupul cu boală avansată, fără a se identifica diferențe semnificative statistic între cele două categorii. O proporție ușor mai mare de pacienți cu boală avansată provenea din mediul rural (63,6% față de 50%), ceea ce poate sugera o întârziere în stabilirea diagnosticului, posibil influențată de accesul redus la servicii medicale specializate.

Simptomele B (febră, transpirații nocturne, pierdere ponderală) au fost semnificativ mai frecvente în rândul pacienților cu boală în stadiu avansat (90,9% comparativ cu 69,2%, $p = 0,038$), iar nivelurile crescute de lactat dehidrogenază (LDH) au fost, de asemenea, mai des întâlnite în acest grup (93,9% vs. 57,7%, $p = 0,013$), ambii parametri fiind recunoscuți ca markeri ai agresivității tumorale. Infecțiile virale cu virusurile hepatitice B și/sau C au fost mai frecvente în rândul pacienților cu boală în stadiu avansat (30,3%) comparativ cu cei în stadiu inferior (15,4%), însă această diferență nu și-a păstrat semnificația în cadrul analizei multivariate. Comorbiditățile asociate – precum afecțiunile cardiovasculare, obezitatea și diabetul zaharat – au fost prezente în ambele grupuri, fără a exista diferențe statistice relevante între ele. Majoritatea pacienților din cohortă au prezentat limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), urmat de limfomul folicular, conform clasificării histopatologice.

Aplicarea Indexului Internațional de Prognostic (IPI) – care ia în considerare vârsta, nivelul LDH, starea generală, stadiul clinic și afectarea extraganglionară – a relevat o proporție mai mare de scoruri cu risc înalt în rândul pacienților cu boală în stadiu avansat. Deși diferența în distribuția scorurilor IPI între cele două grupuri s-a apropiat de pragul semnificației statistice ($p = 0,068$), dimensiunea relativ redusă a eșantionului a limitat capacitatea de a trage concluzii ferme.

Chimioterapia a constituit tratamentul principal în ambele grupuri, fiind administrată predominant sub forma regimului R-CHOP. În cazul pacienților cu subtipuri histologice foliculare, a fost utilizat regimul Obinutuzumab-CHOP. În mod particular, asocierea chimioterapiei cu radioterapia a fost semnificativ mai frecvent aplicată în rândul pacienților cu boală în stadiu inferior (38,5%) comparativ cu cei aflați în stadiu avansat (12,1%), diferența fiind statistic semnificativă ($p = 0,019$). În contextul bolii avansate, radioterapia a avut în general un rol paliativ. Excizia chirurgicală a fost efectuată exclusiv la pacienții cu boală în

stadiu incipient, subliniind tranziția de la o abordare terapeutică cu intenție curativă la una paliativă, odată cu avansarea bolii.

Pe parcursul perioadei de urmărire de 60 de luni, s-au înregistrat cinci decese – patru în grupul cu boală avansată și unul în grupul cu boală în stadiu inferior. Toți pacienții decedați au fost femei, vârstnice, provenind din mediul rural, cu niveluri serice crescute de LDH și multiple comorbidități asociate. Recăderea bolii a fost mai frecvent observată în grupul pacienților cu stadiu avansat (44,8%) comparativ cu cei în stadiu incipient (28%); cu toate acestea, diferența nu a atins pragul semnificației statistice.

Analiza prin regresie logistică a evidențiat că administrarea combinată de chimioterapie și radioterapie a fost asociată cu o reducere semnificativă a riscului de recidivă ($OR = 0,28$, $p = 0,049$). Deși boala în stadiu avansat ($OR = 2,19$, $p = 0,175$), infecția cu virusuri hepatitice ($OR = 2,65$, $p = 0,126$) și scorurile IPI ridicate ($OR = 2,45$, $p = 0,120$) au prezentat o tendință către un risc crescut de recidivă, aceste asocieri nu au atins pragul semnificației statistice, probabil din cauza dimensiunii limitate a eșantionului analizat. Rezultatele acestui studiu au subliniat interacțiunea complexă dintre stadiul clinic al bolii, prezența comorbidităților, accesul inegal la îngrijire medicală și evoluția pacienților diagnosticați cu LNH primar amigdalian palatin. Factorii precum reședința în mediul rural, infecția cu virusurile hepatitice și simptomele constituționale de tip B au fost mai frecvent observați în grupul pacienților cu boală în stadiu avansat, ceea ce sugerează o posibilă întârziere în stabilirea diagnosticului și o evoluție clinică mai agresivă.

Efectul protector al chimio-radioterapiei în stadiile incipiente de boală este concordant cu datele din literatura de specialitate și susține importanța aplicării unui tratament localizat și agresiv atunci când circumstanțele clinice o permit. De asemenea, prevalența mai mare a infecțiilor cu virusurile hepatitice B și C în rândul pacienților cu boală avansată este în concordanță cu alte studii care sugerează o posibilă legătură între infecțiile virale cronice și patogeneza limfomului non-Hodgkinian. Totuși, pentru confirmarea acestor asocieri sunt necesare cercetări suplimentare, desfășurate pe cohorte extinse, care să permită validarea semnificației statistice a observațiilor actuale.

Natura retrospectivă a studiului și dimensiunea relativ redusă a eșantionului au limitat posibilitatea de generalizare a rezultatelor obținute. De asemenea, caracterul unicentric al cercetării și focalizarea pe o regiune geografică specifică pot să nu reflecte în mod fidel tendințele epidemiologice și terapeutice la scară națională sau internațională. Mai mult,

absența informațiilor referitoare la intervalul de timp până la stabilirea diagnosticului și la statutul socioeconomic al pacienților a introdus potențiali factori de confuzie, care nu au putut fi controlați în cadrul analizei. Prevalența crescută a formelor avansate de boală la momentul prezentării a evidențiat nevoia stringentă de un diagnostic precoce, o mai bună informare a populației generale și o extindere a accesului la îngrijire oncologică de specialitate. Screeningul activ pentru hepatitele virale și aplicarea unor protocoale terapeutice agresive, în special în cazurile diagnosticate în stadii incipiente, ar putea contribui la îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți.

Deși tendințele observate au sugerat o posibilă asociere între infecțiile virale cronice (hepatita B și C) și severitatea clinică a bolii, validarea acestor corelații necesită studii suplimentare, desfășurate în centre multiple și pe loturi de pacienți mai numeroase, pentru a consolida concluziilor formulate.

Cel de-al treilea studiu inclus în cadrul acestei teze a constatat într-o prezentare de caz rar, însoțit de o analiză succintă a literaturii de specialitate, intitulat „Un caz rar de limfom difuz cu celule B mari al sinusului frontal și o analiză rapidă a literaturii de specialitate”. Studiul a documentat o prezentare clinică excepțională de limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) localizat la nivelul sinusului frontal, o entitate extrem de rară în patologia otorinolaringologică.

Cazul a implicat un pacient de sex masculin, în vârstă de 62 de ani, care s-a prezentat cu simptomatologie aparent benignă, sugestivă pentru o rinosinuzită acută complicată, dar a cărui evoluție clinică refractară la tratament antibiotic a impus investigații suplimentare. Diagnosticul definitiv a fost stabilit prin evaluare histopatologică și imunohistochimică a unei mase rezecate endoscopic, confirmând prezența unui DLBCL cu indice proliferativ Ki-67 crescut. Investigațiile imagistice de stadializare (RMN și PET-CT) au evidențiat extensie locală agresivă, corespunzătoare unui stadiu clinic IVB, iar tratamentul instituit – constând în șase cicluri de R-CHOP urmate de radioterapie externă care a condus la obținerea unei remisiuni complete, confirmată imagistic la 6 și 12 luni (scor Deauville 1).

Acest caz a ilustrat valoarea diagnosticului precoce, a evaluării multidisciplinare și a aplicării unei terapii personalizate în gestionarea eficientă a unei forme rare de limfom non-Hodgkinian extraganglionar, localizat la nivelul sinusului frontal.

Discuția asociată cazului a evidențiat faptul că prezentările clinice atipice ale limfomului difuz cu celule B mari (DLBCL) localizat la nivelul sinusului frontal pot mima frecvent afecțiuni inflamatorii benigne, cum ar fi rinosinuzita, ceea ce conduce adesea la întârzieri semnificative în stabilirea diagnosticului corect. Analiza literaturii de specialitate a arătat o predominanță a sexului masculin, o vârstă variabilă la debut și o rată crescută a diagnosticelor inițiale eronate, determinate de suprapunerea simptomatologiei cu cea a patologiilor sinusale comune. Investigațiile imagistice, precum tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN), pot evidenția modificări sugestive — inclusiv opacifierea sinusurilor, invazia orbitală sau extensia la nivelul bazei craniului — însă diagnosticul definitiv se bazează pe evaluarea histopatologică a țesutului lezional.

Studiul a subliniat importanța menținerii unei suspiciuni diagnostice crescute în fața unor prezentări clinice persistente sau atipice, precum și necesitatea utilizării precoce a investigațiilor imagistice avansate și a biopsiei tisulare. De asemenea, a fost reafirmat rolul regimului chimioterapic R-CHOP ca tratament standard, în unele cazuri completat de radioterapie adjuvantă, în obținerea remisiunii. Totodată, s-a evidențiat importanța unei monitorizări riguroase post-terapie, având în vedere riscul de recurență, chiar și în contextul unui răspuns terapeutic favorabil. Literatura de specialitate a subliniat importanța efectuării precoce a biopsiei și a explorărilor imagistice avansate în cazurile de sinuzită persistentă sau cu evoluție atipică. Strategia terapeutică recomandată constă în administrarea chimioterapiei – cel mai frecvent regimul R-CHOP – cu posibilitatea completării cu radioterapie adjuvantă. Deși rata de răspuns este favorabilă în multe cazuri de limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), recurența rămâne un risc real, justificând nevoia unei monitorizări riguroase pe termen lung.

În concluzie, acest caz a demonstrat necesitatea menținerii unei suspiciuni clinice ridicate de malignitate la pacienții cu sinuzită refractară la tratament, în special atunci când investigațiile imagistice relevă modificări agresive sau atipice. A fost reconfirmată importanța decisivă a histopatologiei în stabilirea diagnosticului și a unei abordări terapeutice personalizate în cazurile de LNH extraganglionar. Evoluția clinică favorabilă a pacientului a susținut potențialul de remisie completă în condițiile unui diagnostic stabilit la timp și al unui management terapeutic integrat.