



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

IMPACTO DEL FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS EN RADIOTERAPIA
SOBRE EL CONTROL LOCAL Y TOXICIDAD EN LOS PACIENTES CON
LINFOMAS ANGIOCENTRICOS CENTROFACIALES DE CELULAS T Y T/NK:
ATENDIDOS EN EL PERIODO 1996 – 2008 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGIA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGIA

PRESENTA
DR. LUIS CARLOS DURAZO CONS

ASESORES
DRA. LESBIA MARIA RIVERA RUBI
DRA. MARIA SILVIA RIVAS VERA

MEXICO, D.F

FEBRERO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POS GRADO

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

IMPACTO DEL FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS EN RADIOTERAPIA
SOBRE EL CONTROL LOCAL Y TOXICIDAD EN LOS PACIENTES CON
LINFOMAS ANGIOCENTRICOS CENTROFACIALES DE CELULAS T Y T/NK:
ATENDIDOS EN EL PERIODO 1996 – 2008 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGIA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGIA

PRESENTA
DR. LUIS CARLOS DURAZO CONS

ASESORES
DRA. LESBIA MARIA RIVERA RUBI
DRA. MARIA SILVIA RIVAS VERA

MEXICO, D.F

FEBRERO 2010

FIRMAS DE ACEPTACIÓN

DRA. LESBIA MARIA RIVERA RUBI
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE RADIOTERAPIA

DRA. MARIA SILVIA RIVAS VERA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

DRA. S. VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Toda persona una vez que ha hecho consciencia de su existencia, es capaz de fijarse metas y construir los caminos necesarios para llegar a ellas, en todos estos caminos que he recorrido, he conocido gente valiosa que me ha ayudado a seguir adelante y me ha ayudado a alcanzar las metas que me he propuesto, es de gran satisfacción compartir con estas personas cada uno de mis logros, primeramente doy gracias a Dios, la fuente interminable de poder, esperanza y misericordia para mi vida, por darme la oportunidad de nacer en la familia en la que he crecido, quiero agradecer a mi familia: primeramente a mis padres por los desvelos y cuidados en la enfermedad, por brindarme alimento, cobijo, pero sobre todo amor y apoyo por lo que hago, a mis hermanos por comprender el tiempo dedicado a mi preparación, tiempo que no he podido dedicarle a ellos, a todos los maestros de mi vida que me brindaron las herramientas necesarias para construir mi futuro y contar con su amistad incondicional durante el paso de mi residencia, en especial a Lesbia Rivera Rubí y a Silvia Rivas Vera por su entusiasmo y su orientación en este proyecto y por ultimo a mi esposa Delia, mi fuente de inspiración, de amor y mi motor que me impulsa a seguir a delante para terminar de preparar el camino que he construido para caminar juntos. Te amo.

Mi mas profundo agradecimiento al Dr. Pedro de Jesus Sobrevilla Calvo, a la Dra. Marcela Janka Zires, a la Dra. Nora Sobrevilla y al personal de Archivo del Instituto Nacional de Cancerología por sus atenciones y colaboración para culminar este proyecto.

INTRODUCCION

Los linfomas centofaciales son tumores poco frecuentes y representan menos del 1% de los tumores en Estados Unidos, sin embargo en reportes previos se ha notado su mayor incidencia en Centro y America del Sur, y en algunos países asiáticos, en donde su incidencia puede ser hasta del 3%.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dividido a los linfomas de células *Natural Killers (NK)* dentro de tres categorías: Linfomas blásticos de células, Leucemia agresiva de células NK, Linfoma extraganglionar de células NK, tipo nasal (1).

En cuanto a los linfomas de células NK, se ha reconocido su comportamiento agresivo su evolución clínica, puede presentarse localizado a nivel nasal o extranasal. Es relativamente común en el Este de Asia y America Latina, con una incidencia mayor en hombres con respecto al sexo femenino.

El linfoma Extraganglionar de células T/NK puede presentar síntomas nasales y extranasales además de un curso localmente agresivo.

La radioterapia es el tratamiento de elección de los linfomas de células T/NK extranodales originados de la región nasal, etapas clínicas IE-IIIE, aunque se han observado tasas de recurrencia hasta del 50%.

La Quimioterapia como modalidad única tiene un papel limitado en el tratamiento definitivo en las etapas IE y IIE ya que no ha mostrado beneficio para aumentar la supervivencia en estas etapas tempranas.

El tratamiento óptimo para etapas clínicas III y IV aun no se encuentra establecido y estos pacientes deben de ser incluidos dentro de protocolos de investigación, ya que estos pacientes tienen pobre pronóstico, aun después de quimioterapia.

Se conoce que los linfomas son extremadamente sensibles a la radioterapia, sin embargo, toda la información que se conoce del tratamiento con radiación es extrapolada

de los linfomas difusos de células grandes tipo B y aun así no hay estudios prospectivos fase III, de tal forma que no se conoce la dosis total a administrar, el volumen que se debe de cubrir y sobre todo no hay evidencia de los fraccionamientos alterados para el manejo de los pacientes con intento curativo.

El presente estudio tiene como objetivo principal conocer el impacto que tiene el hipofraccionamiento (Dosis superiores a 200 cGy en pocas sesiones) sobre el fraccionamiento convencional (dosis de 180 – 200 cGy) en el resultado y la toxicidad en los pacientes con diagnóstico de Linfomas angiocéntricos centofaciales atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, así como describir algunos aspectos demográficos de esta población.

El primer capítulo corresponde al Marco Teórico en donde se hace una descripción breve de la clasificación, la patología, aspectos epidemiológicos, así como la presentación, diagnóstico y tratamiento. Así mismo se exponen los resultados de la experiencia obtenida en otros centros de tratamiento.

En el segundo Capítulo se hace una descripción contextual de la situación actual del Instituto Nacional de Cancerología, número de pacientes que se atienden anualmente, tipo de pacientes y antecedentes epidemiológicos.

En el tercer Capítulo se describe el Material y Métodos utilizados para la realización de este estudio iniciando con el planteamiento del problema y justificación. Se detalla el objetivo primario el cual es conocer el impacto del hipofraccionamiento (Dosis mayores a 200 cGy en pocas sesiones) sobre el fraccionamiento convencional (dosis de 180-200 cGy) para lograr un adecuado control local y conocer el grado de toxicidad que pudiesen presentar ambos fraccionamientos. Se finaliza con la descripción del diseño del estudio: Tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión y el análisis estadístico utilizado.

Al final del estudio se describen los resultados obtenidos, y opiniones acerca del tratamiento y recomendaciones en cuanto a cual el mejor fraccionamiento, en este tipo de pacientes.

ÍNDICE

CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO.

1.1	Diferenciación de células T	9
1.2	Desarrollo de las células T/NK	10
1.3	Fisiopatología y genética molecular	11
1.4	Epidemiología	12
1.5	Patogénesis	13
1.6	Presentación clínica	13
1.7	Clasificación y estratificación	15
	1.7.1 Ann Arbor	16
	1.7.2 Índice pronóstico Internacional	17
1.8	Diagnóstico	28
	1.8.1 Genética	19
1.9	Tratamiento	20
	1.9.1 Radioterapia en linfomas	21
	1.9.2 Fraccionamientos alterados en linfomas	22
	1.9.3 Radioterapia en etapas clínicas tempranas	23
	1.9.4 Quimioterapia	23
	1.9.5 Tratamiento en etapas clínicas avanzadas	24

CAPÍTULO II.- MARCO CONTEXTUAL

2.1	Situación actual del Instituto Nacional de Cancerología	26
------------	--	-----------

CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1	Planteamiento del problema	28
3.2	Hipótesis	28
3.3	Objetivos	28
3.4	Justificación	29
3.5	Diseño del Estudio	30
3.6	Criterios de Inclusión	30

3.7	Criterios de Exclusión	30
3.8	Descripción General del estudio	31
3.9	Recursos	32
3.10	Aspectos Éticos	33
3.11	Calendario de Actividades	33

CAPÍTULO IV.- RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1	Resultados	34
	4.1.1 Características de los pacientes	34
	4.1.2Análisis de los pacientes tratados con radioterapia	35
4.2	Discusión	40
4.3	Conclusión	44
4.4	Recomendaciones	45
	BIBLIOGRAFÍA	46
	ANEXOS	51

CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO.

Los linfomas No Hodgkin corresponden a un grupo de entidades patológicas las cuales se originan de células linfáticas malignas en diferentes etapas de maduración. En la literatura ha recibido varias denominaciones como neoplasias clonales de células B, granuloma letal y pseudolinfoma entre otros.

El término linfoma de células T periférico no se refiere a algún sitio de afección, sino al inmunofenotipo de estos tumores que se derivan de células T post-tímicas o maduras.

Las neoplasias de células T maduras y células T/NK suelen compartir algunas características inmunofenotípicas por lo que suelen considerarse juntas. Estas neoplasias se caracterizan por su agresividad, en la mayoría de los casos con excepción de la micosis fungoides, linfoma anaplásico de células grandes y leucemia linfocítica granular las cuales suelen tener un curso lento e indolente.

Las células Natural Killer pertenecen al sistema inmune innato que media funciones importantes: Reconocimiento y lisis de células tumorales o infectadas por virus, así como la producción de citocinas inmunoreguladoras.

Las células NK maduras se caracterizan por: (a) Linfocitos grandes granulares, (b) CD3- CD56+, (c) función citotóxica contra células deficientes del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, sin previa sensibilización y (d) Configuración de gen receptor de los receptores de la línea germinal de células T.

1.1 DIFERENCIACION DE LAS CELULAS T

El sitio exacto en el cual las células precursoras se transforman a células T no se conoce, ya que el timo contiene células que pueden diferenciarse en células T o en células naturales asesinas (natural Killer [NK]), pero no en células B. Los timocitos son linfoblastos que, como los linfoblastos, contienen la enzima intranuclear TdT.

Dentro del timo, esas células secuencialmente adquieren marcadores que se identifican a través de anticuerpos monoclonales (CD), CD1a, CD2, CD5, y CD3 citoplásmica y los antígenos CD4 “ayudador” y el CD8 “supresor” (llamadas células dobles positivas). La expresión de CD3 en la superficie aparece al mismo tiempo que la expresión de la cadena del receptor del antígeno en las células T con la cual se asocia de forma estrecha y participa en la transducción de señales.

El timo se encarga de la selección de células T, por lo que las células T maduras reconocen las moléculas propias del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) (llamada selección positiva) y no reaccionan con otros autoantígenos (selección negativa). Los timocitos que tienen anti-autoespecificidad se unen fuertemente a través de su receptor a los autoantígenos presentados por el CMH sobre las células dendríticas y mueren por apoptosis.

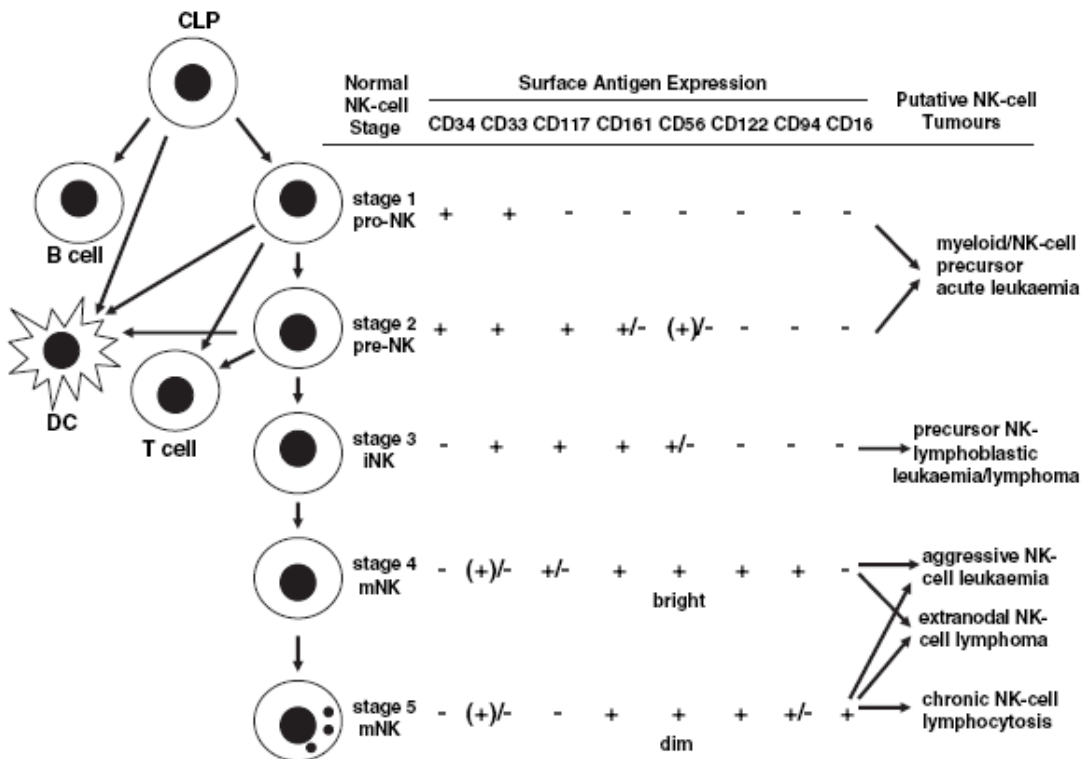
Sin embargo aquellos que no tienen auto reactividad se unen fuertemente al CMH y son llevados por selección positiva sobre las células epiteliales; entonces estas células expresan niveles elevados de CD3 en la superficie y pierden CD1 así como CD4 y CD8, y expresan bcl-2, para llegar a ser células T maduras.

Las células T maduras “sencillas”, son linfocitos pequeños con una fracción baja de proliferación, los cuales carecen de TdT y CD1 y expresan CD4 o CD8 pero no ambos, así como CD3, CD2, CD5, CD7 y bcl-2 en la superficie. Estas células se encuentran en la médula, en la circulación y en la paracorteza de los ganglios linfáticos. Algunos casos de Leucemia linfocítica de células T y linfoma de células T periféricas pueden corresponder a estas células.

1.2 DESARROLLO DE LA VIA DE CELULAS NK NORMALES:

Las células madre hematopoyéticas CD34+ en la médula ósea se diferencian en progenitores mieloides comunes y progenitores linfoides comunes, y estos últimos se diferencian en células B, células dendríticas, células T y células NK.

En el desarrollo de las células NK, las células primogénitoras linfoides comunes se diferencian en una primera etapa en progenitores NK (pro-NK), en una segunda etapa en precursores NK (pre-NK), en una etapa 3 en células NK inmaduras (iNK), una cuarta etapa en células NK maduras (mNK).



Las células NK son denominadas de esta forma debido a que pueden destruir ciertos blancos sin sensibilización y sin restricción del CMH; al parecer se derivan de un progenitor común al de las células T.

Las células NK reconocen las moléculas clase I del CMH sobre la superficie de las células y matan las células que carecen de esos antígenos, como son las células

infectadas por virus o células malignas; también tienen receptores Fc y pueden matar blancos cubiertos de anticuerpos.

Las células NK inmaduras tienen CD3 citoplasmática. Se caracterizan por ciertos antígenos asociados con las células NK (CD16, CD56 y CD57), los cuales pueden ser expresados en algunas células T y expresan algunos antígenos asociados a las células T (CD2, CD7 y CD8). Las células NK aparecen en la sangre periférica en una pequeña proporción de los linfocitos circulantes; son discretamente mayores que las células T y B, con abundante citoplasma pálido que contienen gránulos azurófilos. Los Linfomas de células T/NK se originan de las células NK.

1.3 FISIOPATOLOGIA Y GENETICA MOLECULAR

Los compartimentos de los ganglios linfáticos contienen subtipos distintos de células T que no se han identificado. De hecho las células T maduras pasan a través de distintas etapas caracterizadas por cambios en la expresión de sus moléculas de superficie. Las células T nativas son CD45RA+/CD45RO-/CD27+/CCR7+; sin embargo, después haber entrado en contacto con el antígeno CD45RA es reemplazada por CD45RO. Ellos diferencian las células de memoria centrales, las cuales pierden la expresión de ambas moléculas dependiendo de la fuerza del antígeno de interacción.

Las células T se someten a un proceso de selección y diferenciación en el timo. Estos procesos son esenciales para la capacidad de reconocimiento de antígeno de sus receptores, los cuales reconocen los antígenos de unión endógenos y exógenos unidos a moléculas especiales de presentación codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad y están físicamente asociados con un arreglo de otras moléculas de superficie, incluyendo CD2, CD3, CD4 o CD8, receptores de integrina y otras moléculas.

Las células NK comparten algunas funciones y marcadores con células T citotóxicas. Estas pueden expresar CD2, CD7, CD8, CD56 y CD57, así como todas ellas se pueden encontrar en algunos subtipos de células T, sin embargo, las células T citotóxicas usualmente son positivas para CD16, el cual es menos positivo para las células T.

Las células NK y células T citotóxicas expresan proteínas citotóxicas como lo son la perforina, granzima B y TIA-1 (del inglés T-cell restricted intracellular antigen). Estos antígenos se pueden encontrar en las neoplasias de células T citotóxicas y células NK. Incluso muchos linfomas de células T citotóxicas y células NK extranodales comparten apariencias similares como lo son apoptosis, necrosis y angiainvasión.

1.4 EPIDEMIOLOGIA

La primera mención que se realiza en la literatura acerca de los linfomas angiocéntricos fue la que realizó McBride en 1987, al presentar un caso clínico de un paciente que tuvo una evolución rápidamente destructiva de las estructuras de la línea media de la cara y región nasal que se denominó en ese entonces Síndrome de granuloma letal de la línea media. A partir de entonces, varios autores reportaron casos similares denominándolos de esta forma, aunque se incluyeron otras lesiones localizadas también en la línea media de diferente etiología como infecciosas, degenerativas, otras neoplasias y autoinmunes. A estas lesiones también se les ha denominado como reticulosis polimorfa, granulomatosis linfomatoide (20, 21)

En 1994 La Clasificación Real (Revised European-American Lymphoma) y en 1997 la Organización Mundial de la Salud Introdujeron modificaciones substanciales en la clasificación de estas neoplasias y es a partir de este periodo cuando se separa por primera vez a los linfomas de células NK-T angiocéntricos como una entidad diferente.

Este tipo de tumores es relativamente frecuente en el este de Asia y América Latina, la frecuencia entre los linfomas en Asia oscila entre el 3 y 9%, sin embargo en Estados Unidos solo corresponde al 1.5 % de los Linfomas No Hodgkin en un estudio (34).

Se desarrolla en personas de edad media entre 50 y 60 años y los hombres se afectan con mayor frecuencia que las mujeres con una relación de 1.3:1 hasta 2:1 (22). En el Instituto Nacional de Cancerología se realizó un estudio retrospectivo de 30 pacientes en el periodo comprendido de 1982 a 1999, encontrando una relación de 1.7:1, con una edad Media de 40.6 años. (23) La cavidad nasal y los senos paranasales son parte del tracto

respiratorio superior y estos sitios se ven afectados en mas del 80% de los casos, con menor frecuencia se afecta la piel, tracto digestivo y otros órganos.

En el instituto Nacional de Cancerología se han realizado algunos estudios en pacientes con linfoma angiocéntricos encontrándose una incidencia de 7% en relación con otros pacientes con linfoma en el periodo comprendido del 1982 a 1998. (54)

1.5 PATOGENESIS:

Los linfomas extranodales de células T/NK casi siempre están asociados con el Virus Epstein Barr (VEB). Utilizando técnicas de hibridación *in situ* se han encontrado pequeños fragmentos de RNA en las células tumorales, y en el análisis de Southern blot se pueden detectar proliferaciones monoclonales del VEB. Estos hallazgos indican que la infección por este virus se ha establecido en etapas tempranas de la tumorigénesis y sugiere por lo tanto un papel importante en su etiología.

El virus de Epstein Barr infecta fácilmente las células NK, la infección ocurre en ausencia del antígeno CD21, el receptor de Virus de Epstein Barr, sobre la superficie de las células NK.

Recientemente algunos investigadores proponen que todos los linfomas de células T/NK confinados a cavidad nasal, nasofaringe y otras partes del tracto aerodigestivo alto se definen como un subtipo de los linfomas de células T/NK, debido a que no hay una diferencia en la presentación clínica, supervivencia y pronóstico. (10,11)

1.6 PRESENTACION CLINICA:

El linfoma Extraganglionar de células T/NK puede presentar síntomas nasales y extranasales además de un curso localmente agresivo.

El sitio primario de afección es la región nasal, esto es de importancia ya que en series retrospectivas en México es la región de presentación más frecuente (23), sin embargo, en Estados Unidos la orofaringe, específicamente en amígdala y anillo de

Waldeyer son los sitios más frecuentes de presentación, aunque puede aparecer en otras regiones extranodales.

Anteriormente se le denominaba granuloma letal de la línea media, reticulosis polimórfica maligna o lesión angiocéntrica linfoproliferativa, lo cual reflejaba su comportamiento clínico destructor.

La relación de pacientes que se presentan con enfermedad limitada versus etapas avanzadas (III o IV) es 7:3 para linfomas de origen nasal. (11,13)

Los pacientes con lesiones nasales se presentan con síntomas ocasionados por el tumor como son obstrucción nasal y epistaxis. El tumor es localmente invasor y puede infiltrar los tejidos y órganos adyacentes como órbitas, nasofaringe, orofaringe y paladar o generar lesiones destructivas en línea media: **Tipo T-NK nasal**, aunque también puede tener una localización extrafacial (piel, pulmón, ganglios linfáticos y tracto gastrointestinal).

El **linfoma T-NK** nasal afecta predominantemente la cavidad nasal y paladar. Suele manifestarse por obstrucción, lesiones necróticas y ulcerativas que afectan los diferentes sitios de la cavidad nasal y se extiende por contigüedad hacia senos paranasales, ocasionando inflamación de la mucosa, obstrucción del drenaje de éstos y alguno de los pacientes suelen ser diagnosticados y tratados como procesos infecciosos crónicos (sinusitis crónica) y no es hasta que aparece tumoración facial, destrucción de paladar o proptosis cuando suele sospecharse de procesos neoplásicos. Las localizaciones más frecuentes se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Localización	
LNH T NK tipo nasal	LNH T NK nasal
Sitios fuera de la cavidad nasal:	Sitios dentro de la cavidad nasal:
<ul style="list-style-type: none">• Cavidad oral	<ul style="list-style-type: none">• Cavidad nasal
<ul style="list-style-type: none">• Paladar	<ul style="list-style-type: none">• Nasofaringe
<ul style="list-style-type: none">• Laringe	
<ul style="list-style-type: none">• Amígdala	
<ul style="list-style-type: none">• Piel	
<ul style="list-style-type: none">• Órganos viscerales	
<ul style="list-style-type: none">• Tejidos blandos	

A medida que la enfermedad progresa se pueden agregar fiebre, mal estado general y pérdida de peso, con infiltración de médula ósea y sangre periférica. El sistema nervioso central se afecta en un 7% por invasión directa de linfomas nasales o por metástasis. El CD56 se expresa en células NK y es una molécula de adhesión neural, media la adhesión a través de uniones homofílicas. La molécula de adhesión también se expresa en el tejido neural, debido a esto, las células NK tienen afinidad por este tejido.

El linfoma extranodal de células T/NK se asocia frecuentemente a síndrome hemofagocítico, casi en la fase final de la enfermedad.

1.7 CLASIFICACION

Dentro del amplio mundo de los linfomas, la Organización Mundial de la Salud ha dividido a los linfomas de células *Natural Killers* dentro de tres categorías: Linfomas blásticos de células NK, Leucemia agresiva de células NK, Linfoma extraganglionar de células NK, tipo nasal (1). Lo anterior significa que los linfomas extraganglionares presentan marcadores de células NK o Células T. En la clasificación REAL estas neoplasias se clasificaron como linfomas T angiocéntricos.

CLASIFICACION DE LA OMS PARA LAS NEOPLASIAS DE CELULAS PERIFERICAS T Y NK

NEOPLASIAS DE CELULAS T MADURAS (PERIFERICAS)

- Leucemia prolinfocítica de células T
- Leucemia linfocítica granular de células T
- Leucemia agresiva de células NK
- Leucemia/linfoma del adulto de células T (HTLV1+)
- Leucemia extranodal de células T NK, tipo nasal
- Linfoma asociado a enteropatía de células T
- Linfoma hepatoesplénico de células grandes
- Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea
- Micosis fungoide/Síndrome de Sezary
- Linfoma periférico inespecífico de células T
- Linfoma angioinmunoblástico de células T
- Linfoma anaplásico de células grandes tipo cutáneo de células T nulas
- Linfoma anaplásico de células grandes, tipo sistémico de células T nulas.

Con pocas excepciones, la presentación genética específica no ha sido identificada para neoplasias de células T o células NK.

Linfomas T primarios Extraganglionares Multifocales

Linfoma de las cavidades Serosas

Linfoma intravascular

Linfoma angiocentrico

Linfoma Hepatoesplenico gamma-delta

Linfoma de Burkitt

ETAPIFICACION

La clasificación suele ser clínica utilizando información de la exploración física, exámenes de laboratorio y biopsia de medula ósea. El sistema de Ann Arbor de Linfoma No Hodgkin ha sido utilizada para estatificar el linfoma de células NK tipo nasal, sin embargo en algunos centros se han utilizado otros sistemas de clasificación como lo es el Korean-PI (K-PI) y el PIT (32,33) que toman en cuenta algunos datos del IPI como edad, ECOG sin embargo incluyen otros como el Ki-67 como factor pronostico o la infiltración de la médula ósea, eso ya que el IPI se ha derivado de estudios con pacientes con Linfoma No Hodgkin de células grandes .

1.7.1 ANN ARBOR

ESTADIO I

I: Afectación de una única región ganglionar

IE: Afectación de una única localización extranodal

ESTADIO II

II: Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.

IIIE: Afectación de regiones ganglionares + afectación localizada extranodal, todos ellos en el mismo lado del diafragma.

ESTADIO III

III: Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma.

IIIE: Afectación de regiones ganglionares + una sola localización o órgano extralinfático a ambos lados del diafragma

IIIS: Afectación de regiones ganglionares + bazo a ambos lados del diafragma

IIIES: Afectación de regiones ganglionares + un solo órgano extralinfático + bazo a ambos lados del diafragma.

ESTADIO IV

Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afectación ganglionar.

NOTA: Cualquier estadio ha de completarse con las letras A o B según el enfermo presente:

B: Alguno o varios de los siguientes síntomas:

Fiebre de más de 38° C durante el mes previo al diagnóstico

Pérdida de más del 10% del peso corporal en los 6 meses previos

Sudoración nocturna recurrente y profusa durante el mes previo

A: Ninguno de los anteriores síntomas

Aunado a esta clasificación, en Los linfomas en general, es importante predecir cual será la evolución y duración de la enfermedad, de tal manera que nos indique cual puede ser el tratamiento adecuado para los pacientes. En el caso de los linfomas angiocéntricos se ha utilizado el Índice Pronóstico Internacional (IPI). (cuadro 2)

1.7.2 INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL

Cuadro 2. Índice Pronóstico Internacional (IPI)	
Estadio de Ann Arbor (III-IV)	1 punto
Edad Mayor de 60 años	1 punto
Elevación de LDH (Mayor 200 U/L)	1 punto
Dos o más sitios Extraganglionares Afectados	1 punto
Escala de ECOG (2 puntos o superior)	1 punto

Cuadro 3. Índice Pronóstico Internacional (IPI)	
Riesgo Bajo	0-1 puntos
Riesgo Intermedio Bajo	2 puntos
Riesgo Intermedio Alto	3 puntos
Riesgo Alto	4-5 puntos

Los factores pronósticos del linfoma de células NK varían de serie a serie. Las variaciones en la población y selección de la modalidad de tratamiento inicial afectan significativamente los resultados reportados. (6,7,8)

La etapa clínica al momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos mas importantes para el linfoma de células NK. La supervivencia a 5 años es de 40-86% para etapas clínicas IE-IIE, mientras que raramente se observa supervivencia a largo plazo en etapas III y IV. Pacientes con etapas IE tuvieron mejor pronóstico cuando se les comparó con aquellos pacientes con etapa IIE, con una supervivencia global a 5 años de 70% contra menos del 50% respectivamente. (4,5,6,7,8,9)

1.8 DIAGNÓSTICO

El linfoma angiocéntrico centrofacial es una neoplasia linfoide rara, con un diagnóstico a menudo difícil, debido al cuadro clínico inespecífico y a que muchas veces es necesario realizar biopsias repetidas para llegar a un diagnóstico correcto.

El diagnóstico de esta neoplasia es fundamentalmente histológico apoyándose en técnicas de inmunohistoquímica. Tradicionalmente se ha utilizado la tinción con hematoxilina y eosina en la cual se pueden observar la proliferación de células con atipia y un infiltrado difuso como granulocitos, células plasmáticas y macrófagos y habitualmente con una disposición alrededor de los vasos (lo que se conoce como angiocentricidad), también se puede encontrar invasión y destrucción de los mismos por la células tumorales,

dando como resultado necrosis traducida clínicamente como ulceración. Por todo esto al linfoma angiocéntricos se le ha llamado reticulosis polimorfa. Las células de linfoma se caracterizan por ser grandes y pleomórficas y células pequeñas linfoides atípicas con mitosis frecuente

El diagnóstico de Linfoma de células T/NK se realiza cuando los siguientes criterios se cumplen:

Inmunofenotipo: CD45 (LCA)+sCD3-cCD3(Epsilon)+CD56+, antígenos mieloides -, antígenos de células B -. Proteínas citotóxicas asociada a gránulos, Granzima B, TIA-1 y perforina son positivas, también hay ausencia de rearrreglos del gen de receptor de células T. (35, 36)

Virus de Epstein Barr casi siempre es detectable en células tumorales.

La oclusión vascular con necrosis masiva es característica de su presentación debido a su predilección por los vasos y otros factores implicados, , y en ocasiones es difícil hacer el diagnóstico incluso con biopsias repetidas.

La detección de CD56+ o VEB en especímenes de parafina es importante para el diagnóstico debido a que estos hallazgos rara vez se observan en los linfocitos de la mucosa.

En 75% de los pacientes con linfoma nasal, su origen es de células NK o linfoma de células T, el resto son linfomas de células B.

1.8.1 Genética

Los Linfomas Nasales de Células T/NK tienen anomalías oncogénicas, a las que algunos autores han adjudicado importancia patogénica. El cromosoma 6q, en el área 6q21-25 se encuentra eliminado en el linfoma. Sin embargo aún no se ha identificado algún gen supresor en esta área.

Por otra parte, existen mutaciones en el gen supresor Fas (Apo-1/CD95), este es un receptor de superficie celular que traduce señales de apoptosis. Estas mutaciones se han identificado en el 50% de los pacientes. En algunos reportes se ha asociado todas estas alteraciones con resistencia a la apoptosis mediada por *Fas* en las células de linfoma.

Otro gen supresor implicado es p53 que detecta células con DNA alterado y causa detención del ciclo celular induciendo apoptosis. En el caso de los linfomas angiocéntricos de células T/NK las mutaciones del gen supresor p53 tiene valor pronóstico sobre todo en la supervivencia específica. Existen otras mutaciones que no han sido tan comunes como las de p53 y como las de K-Ras y los proto-oncogenes c-kit y b-catenina. (17,50,51)

1.9 TRATAMIENTO:

Analizar los resultados del tratamiento de los linfomas angiocéntricos en las diferentes series publicadas por los centros es difícil, ya que hasta en etapas clínicas tempranas (I y II) se ha reportado un pronóstico pobre.

El Tratamiento de los linfomas de células T/NK extranodales originados de la región nasal, etapas clínicas IE-IIIE, la radioterapia es el tratamiento de elección, aunque se ha documentado hasta un 50% de recurrencias.

La Quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento definitivo en las etapas IE y IIIE ya que no ha mostrado logrado la aumentar la supervivencia en estas etapas.

Con el fin de mejorar los resultados del tratamiento se han realizado estudios prospectivos fase I/II administrando quimio-radioterapia para etapas clínicas localizadas. Esto es, en conjunto con radioterapia se han administrados 50 Gy aunado a tres cursos de dexametasona, etopósido, ifosfamida y carboplatino (DeVic), el esquema de quimioterapia se basa en la observación de los resultados obtenidos en otros linfomas en donde se obtuvieron resultados favorables. (51) Además se ha observado que el etopósido es un fármaco efectivo contra el síndrome hemofagocítico asociado con virus. (53)

El tratamiento óptimo para etapas clínicas III y IV aun no se encuentra establecido y estos pacientes deben de ser incluidos dentro de protocolos de investigación, ya que estos pacientes tienen pobre pronóstico, aun después de quimioterapia.

1.9.1 Efecto de la Radioterapia en Linfomas:

Los linfomas de forma global, son extremadamente sensibles a la radiación ionizante y así en cualquier localización, la sensibilidad del tumor es mayor que la que corresponde a los tejidos sanos que rodean a estas neoplasias. Por esta razón, los campos de tratamiento suelen ser grandes para cubrir toda la enfermedad microscópica en la que pudiese haber diseminación. Sin embargo, en el caso de las neoplasias centofaciales, por su localización, en algunos casos existe infiltración de la cavidad orbitaria, lo que implica el riesgo de daño al cristalino, el cual puede tolerar dosis de 8-10 Gy. Sin embargo, los tratamientos conformacionales en tercera dimensión y Radioterapia con Intensidad modulada pueden ser menos importantes que en otros tumores sólidos. Pero en algunas localizaciones pudieran tener indicación.

No existen muchos datos acerca de los aspectos de dosis respuesta en radioterapia y linfoma No Hodgkin, no hay estudios fase III que respondan a esta pregunta, todo lo que se conoce es a través de estudios fase II, series retrospectivas y en el caso de linfomas angiocéntricos solo existen series de casos de algunos centros y la mayoría de los estudios se realizaron hace algunos años (39,40,41, 42). Aunado a esto Los linfomas periféricos de células T nunca han sido analizados de forma separada, por lo que se han extrapolado los datos que existen de los linfomas difusos de células grandes tipo B y los linfomas foliculares.

Ante esta premisa, los artículos reportados por la Universidad de Stanford y Princess Margaret en los años setenta, informaron que con dosis cercanas a los 44 Gy lograron control local en linfomas foliculares en más del 95% de los casos. Sin embargo, se reportaron fallas locales de 20%-30% para los linfomas difusos de células grandes sin importar la dosis administrada. (43) Estos datos deben interpretarse con cuidado ya que pudiera pensarse que se requieren 50 Gy o más para eliminar estas neoplasias.

El campo de tratamiento es controversial también, por que al igual que la información en cuanto a la dosis-respuesta, no existen estudios fase III que resuelvan esta interrogante, y todo se extrapola de los patrones de falla de los linfomas difusos de células grandes tipo B, tomando en cuenta las áreas ganglionares; sin embargo, en los linfomas centofaciales al igual que los de amígdala, base de lengua o nasofaringe, debe radiarse el sitio primario específico, de preferencia con una planeación tridimensional e intensidad modulada. En ausencia de afección ganglionar a cuello no es necesario tratarlo de forma profiláctica, ya que pudiera evitarse dosis innecesaria a parótidas y por ende la xerostomia secundaria aunque sea a dosis bajas.

1.9.3 Fraccionamientos alterados.

En Radioterapia de forma general, el término fraccionamiento alterado se refiere a las dosis diferentes a las convencionales (180-200 cGy), de tal forma que nos referimos a hiperfraccionamiento cuando utilizamos dosis menores a 180 cGy dos o más fracciones al día. El hipofraccionamiento se refiere a dosis superiores a 200 cGy por fracción acortando el tiempo total de tratamiento.

Como ya se ha comentado, es difícil encontrar evidencia sólida para el uso estandarizado en cuanto a dosis, volumen de tratamiento y mucho más aun en fraccionamientos alterados, en este caso hipofraccionamiento, en los cuales la poca evidencia que existe es utilizada en tratamientos paliativos en los linfomas para disminuir dolor, disminuir sangrado, o efectos de compresión a órganos adyacentes.

En cuanto a la radioterapia paliativa, la evidencia de series retrospectivas sugiere que debe de utilizarse siempre y cuando la neoplasia no responda a múltiples ciclos de tratamiento, habitualmente se utilizan dosis pequeñas en cursos cortos. Existen algunos reportes como el llevado a cabo con 109 pacientes, que recibieron 4 Gy en una o dos fracciones, pero a las áreas en la que los pacientes presentaban síntomas. La tasa de respuesta se reportó en 92% con respuestas completas en el 61% de los casos y respuestas parciales en el 31%. (44), otros estudios han tenido resultados similares (45). En el caso de los linfomas periféricos, la presencia del gen ALK se distingue de los grupos

pronósticos. Los pacientes con el Gen ALK tienen mejor pronóstico cuando pudieran ser tratados con CHOP ya que la supervivencia se encuentra alrededor del 70% a diez años.

1.9.3 Radioterapia en etapas clínicas tempranas:

La Radioterapia es fundamental en el tratamiento de etapas clínicas I y II. Hay cinco grandes estudios retrospectivos que han demostrado que los resultados con radioterapia como tratamiento primario fue superior a la quimioterapia como tratamiento primario o único. En México se realizó un estudio retrospectivo en 108 pacientes con etapas clínicas tempranas tratados con radioterapia seguidos con cuatro ciclos de CHOP-Bleomicina tuvieron una supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del 86%. (12)

Otros estudios también han confirmado que los pacientes en etapas clínicas I y II tratados con radioterapia tuvieron 80% de supervivencia global, mientras que aquellos tratados con quimioterapia como tratamiento primario tuvieron una supervivencia menor al 30%. (13,14,15)

Aunque los abordajes terapéuticos suelen ser radioterapia como modalidad única, quimioterapia sola o la combinación de ambos. En el caso de la radioterapia como modalidad única aproximadamente dos terceras partes de los pacientes pueden responder y lograr respuesta completa (46,47,48), sin embargo, la mitad aproximadamente recaerá, por lo que algunos centros utilizan el tratamiento combinado en un intento de disminuir esta recaída.

1.9.4 Quimioterapia

La quimioterapia no se recomienda como tratamiento primario en etapas IE y IIE ya que su papel es poco claro. Los resultados de algunos estudios retrospectivos han demostrado que la quimioterapia no tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global. Algunos autores refieren que los linfomas de células T/NK son refractarios a la quimioterapia convencional.

Las tasas de respuestas completas varían de 8% al 59% después de la quimioterapia, por lo general se espera una tasa de respuestas completas inferiores al 40%. (8, 16). Algunos autores han relacionado esto con mutaciones en p53 (17), todo esto a diferencia de la respuesta que suelen presentar otros linfomas de cabeza y cuello. Sin embargo los resultados sub-óptimos sobre todo por las recaídas con el uso de la radioterapia, sugiere que la combinación pudiera ser mas efectiva, aunque las series hasta el momento no han podido demostrar esto.

Existen estudios en los cuales se han propuesto las diferentes secuencias de tratamiento como lo es quimioterapia posterior a radioterapia, o esquemas alternos o “sándwich” como forma opuesta al clásico manejo de QT de inducción seguido de consolidación a campo involucrado con radioterapia (49).

La quimioterapia adyuvante no se recomienda para etapas tempranas de linfoma de células T/NK tipo nasal ya que la QT no ha mejorado la supervivencia. Las grandes series no han reportado beneficios concluyentes al agregar quimioterapia a la radioterapia (8). Kim y colaboradores 143 pacientes coreanos con linfomas angiocéntricos en etapas clínicas I y II del área de cabeza y cuello, 104 se trataron con radioterapia exclusivamente y 39 con quimioterapia seguida de radioterapia. La tasa de respuestas completas fueron mas altas en aquellos pacientes tratados con radioterapia cuando se compararon con lo que recibieron quimioterapia (69% vs. 8%); los pacientes que recibieron quimioterapia como tratamiento inicial, lograron respuestas completas del 67% cuando se adicionó radioterapia de salvamento, sin embargo, no se observó alguna diferencia en la supervivencia global a 5 años cuando se comparó con los pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia (35% versus 38%) (8).

1.9.4 Tratamiento de las etapas clínicas III Y IV

La quimioterapia convencional es el tratamiento primario para pacientes en etapas III y IV, sin embargo los pacientes en estas etapas tienen un pronóstico pobre, ya que la supervivencia más de 5 años es prácticamente nula, ya que hasta el 50% de los pacientes progresan y la Radioterapia solo tiene un papel paliativo en estos pacientes, por lo que habitualmente se han utilizado esquemas de hipofraccionamiento.

Existen datos limitados acerca del trasplante autólogo de células madres, sin embargo se requieren de mas estudios para aprobarlo. (18)

CAPÍTULO II. MARCO CONTEXTUAL.

2.1 SITUACIÓN ACTUAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

El Instituto Nacional de Cancerología forma parte de la red de Institutos Nacionales de la Secretaría de Salud y funge como una unidad medica de referencia, proporcionando atención especializada a pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas sobre todo a pacientes del centro del país.

El Instituto Nacional de Cancerología se encuentra en el Centro del país, hasta el año 2008 cuenta con los servicios de Cirugía Oncológica, Oncología medica, Radio-oncología, Hematología, Atención inmediata, Terapia intensiva, Clínica del Dolor, Unidad de Transplante de Médula Ósea, Departamento de Patología, y la Unidad de Radioterapia en la cual se dispone hasta el momento con dos unidades de cobalto y tres aceleradores lineales, dos de los cuales se utilizan para brindar radioterapia conformacional y uno de ellos también puede ser utilizado para Radioterapia con Intensidad Modulada, necesarios para la atención de estos pacientes.

Durante el periodo del 2000-2004 se registraron 20,688 nuevos casos de cáncer, con la siguiente distribución: Neoplasias de localización primaria 93%, metástasis 1.8%, y neoplasias in situ 6.9%.

Durante el estudio de este periodo sobresalieron tanto los Linfomas No Hodgkin difuso como el de otro tipo y no especificado según la clasificación de CIE ya que ocuparon los lugares séptimo con un 3.4% y décimo con un 2.4% (anexo 3). En el caso de Linfoma No Hodgkin en el grupo de 30-39 años le correspondió un 0.2% de todas las neoplasias.

CIE-O	Localización Topográfica	Frecuencia	Porcentaje
C50	MAMA	3395	17,6
C53	CUELLO ÚTERO	2824	14,6
C44	OTROS TUMORES MALIGNOS DE LA PIEL	958	4,9
C62	TESTÍCULO	757	3,9
C56	OVARIO	754	3,9
C16	ESTÓMAGO	727	3,7
C83	L.N.H. DIFUSO	658	3,4
C34	BRONQUIOS Y PULMÓN	578	3,0
C61	PRÓSTATA	526	2,7
C85	L.N.H. OTRO TIPO Y NO ESPECIF.	453	2,3
C49	TEJIDO CONJUNTIVO Y TEJIDO BLANDO	435	2,2
C54	CUERPO ÚTERO	428	2,2
C43	MELANOMA MALIGNO DE LA PIEL	384	1,9
C73	GLÁNDULA TIROIDES	376	1,9
C18	COLON	343	1,7
C80	SITIOS NO ESPECIFICADOS	346	1,7
	RESTO	5322	27,6
	TOTAL	19 264	100

Específicamente a los Linfoma No Hodgkin de Células T, periférico y no especificados en el sexo masculino se presentaron 17 casos (0.1%) y en el sexo femenino 15 casos (0.1%) lo que correspondió el 0.2% del total. En el caso de los varones el grupo mas afectado fue el de los 40-60 años, sin embargo, las mujeres con linfomas de células T fueron más jóvenes en el sexo femenino el rango de edad mas frecuente de los fue de los (20-39 años). Sólo se registraron 16 casos de Linfoma angiocéntrico de células T en este periodo de tiempo (38)

El 70% de los pacientes con diagnóstico de cáncer requerirá manejo con radioterapia, por lo que se ha recurrido al uso de hipofraccionamientos con el fin de disminuir el tiempo total de tratamiento sin que se altere el resultado final del tratamiento. Hasta el año 2007, se trataron algunos pacientes con el esquema de tratamiento en el que se administraba 500 cGy en el día 1 de radiación, seguido de una segunda aplicación de 500 cGy al día 3, posteriormente 700 cGy en el día 15 y una cuarta aplicación de 700 cGy en el día 17, para un total de 2400 cGy en un total de 17 días. Asimismo se han usado 30 Gy en 10 fracciones y 15 Gy en 3 fracciones.

Actualmente los pacientes con linfomas angiocéntricos centofaciales se tratan con el fraccionamiento convencional de 180 a 200 cGy por fracción y a partir del 2005 se ha implementado la localización con Tomografía y planeación en tercera dimensión.

CAPÍTULO III. MATERIAL Y METODOS

3.1 PROBLEMA:

¿Cuáles son los resultados del fraccionamiento convencional cuando se compara con el hipofraccionamiento en cuanto a toxicidad y respuestas completas en pacientes con diagnóstico de Linfomas No Hodgkin angiocéntricos centofaciales, tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 1996 al 2008?

3.2 HIPÓTESIS:

Consideramos que de acuerdo a la evidencia actual de las series retrospectivas, el uso de fraccionamiento convencional de 180 a 200 cGy es superior en cuanto a respuestas completas y tiene menor toxicidad grado 3 y 4 cuando se compara con el hipofraccionamiento (dosis mayores a 2 Gy) en los pacientes con diagnóstico de linfoma angiocéntrico centofacial.

3.3 OBJETIVOS

- **Primario:**

- Determinar los resultados y complicaciones de los diferentes fraccionamientos utilizados en radioterapia en pacientes con diagnóstico de Linfoma angiocéntrico centofacial.

- **Secundarios:**

- Determinar la frecuencia de Linfomas angiocéntricos centofaciales en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología

- Identificar algunos aspectos epidemiológicos de la población de pacientes con diagnóstico de Linfoma angiocéntrico centrofacial tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

3.4 JUSTIFICACIÓN:

El Linfoma angiocéntrico centrofacial es una neoplasia rara en el mundo, sin embargo existe una mayor incidencia en Asia y en algunos países de Latinoamérica. Las modalidades de tratamiento varían dependiendo de la experiencia de cada centro de tratamiento, por lo que consideramos importante conocer en este subgrupo de pacientes, la experiencia acumulada en el tratamiento con radioterapia sobre todo en relación con el hipofraccionamiento, que hasta el 2007 se utilizó en el servicio de radioterapia, del Instituto Nacional de Cancerología, ya que en la literatura hay poca evidencia a este respecto, utilizándose solo en tratamientos paliativos y en Linfomas difusos de células tipo B.

3.5 DISEÑO DEL ESTUDIO

a) *Tipo de Investigación:* Retrospectivo, Transversal, Observacional, descriptivo.

b) *Grupos de estudio:*

- Grupo problema: Pacientes con diagnóstico de Linfomas angiocéntricos centofaciales atendidos en el servicio de Hematología y Radio Oncología del Instituto Nacional de Cancerología en el período de enero 1996 a diciembre 2008.

- Tamaño de la muestra: Será polietápica para todos los expedientes del 1o Enero 1996 al 31 de Diciembre del 2008 cuyo diagnóstico sea Linfoma angiocéntrico Centofacial.

3.6 CRITERIOS DE INCLUSION:

- Expediente de pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma angiocéntrico Centofacial en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Pacientes atendidos en el servicio de Radioterapia en el período del primero de enero 1996 al 31 de diciembre del 2008.

3.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes los cuales no cumplan con los criterios histopatológicos de Linfoma angiocéntricos corroborados por biopsia.
- Tumores Angiocéntricos localizados en piel.
- Expedientes incompletos.
- Pacientes los cuales no hayan recibido alguna modalidad de tratamiento

CÈDULA DE RECOLECCIÒN DE DATOS

- Se anexa copia del formato original.

3.8 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Se seleccionaron del archivo todos los pacientes con diagnóstico de Linfoma angiocéntrico centrofacial. De ellos, Se seleccionaron los expedientes con histopatología y cuando fue posible por inmunohistoquímica compatibles con linfoma angiocéntricos de células NK-T.

- Se diseñó una base de datos en el programa Excel donde se registraron algunas variables demográficas como: Sexo, edad, calificación ECOG, sitio de presentación, síntomas iniciales, presencia de síntomas B; infiltración a MO o SNC y algunos parámetros bioquímicos (DHL). Así mismo se registraron, cuando estuvo disponible, el estudio de inmunohistoquímica para la determinación de la estirpe celular B, T, células NK, así como CD3, CD20, CD45, CD45Ro y CD56. También se registró la presencia de Virus de Epstein Barr.

- En total se recabaron 62 expedientes con diagnóstico de Linfoma angiocéntrico, sin embargo, 12 expedientes se eliminaron del análisis por encontrarse con información incompleta o no haber recibido tratamiento. Se realizó el estudio demográfico en 54 pacientes, y para el análisis del objetivo del estudio revisamos 49 expedientes que habían recibido tratamiento con radioterapia en el curso de su tratamiento, pudieron estar asociados, curso secuencial o sin quimioterapia. Posteriormente se evaluó la respuesta en sitio primario de tratamiento con radioterapia y se clasificó como respuesta completa (RC) si no había evidencia clínica o por imagen de tumor, y se denominó No respuesta (NR) cuando existía evidencia o progresión tumoral por imagen o por clínica.

- Se formaron dos grupos de estudio:

1. pacientes que recibieron radioterapia con fraccionamiento convencional (180-200 cGy) en el curso de su tratamiento con o sin quimioterapia.

2. pacientes que recibieron hipofraccionamiento (dosis mayores a 200 cGy por fracción). Los pacientes recibieron quimioterapia en algún momento de su tratamiento.

Se procesó la información para prueba de hipótesis y cumplimiento de objetivos.

Para la significancia estadística se utilizó Chi-Cuadrada, se expresan algunas medidas de tendencia como media y mediana en la población estudiada.

Se utilizó el software SPSS

3.9 RECURSOS:

a) Humanos:

- 1 médico adscrito al servicio de Radio Oncología
- 2 médicos adscritos al servicio de Hematología
- 1 médico Residente de Radio Oncología.
- 1 médico residente de Medicina Interna en Rotación por Hematología.
- 1 Médico encargado del análisis estadístico.
- Servicio de Archivo.

b) Materiales:

- Expedientes del Instituto Nacional de Cancerología.
- Equipo de cómputo.
- Equipo de Oficina.
- Software SPSS para cálculo.

3.10 ASPECTOS ETICOS:

Para el desarrollo de este proyecto de investigación se consideró que no representó riesgos para el paciente ya que solo es un análisis retrospectivo y meramente descriptivo de la evolución del paciente y los procedimientos realizados fueron parte de la misma atención, sin embargo, se conservará la identidad del pacientes en el conocimiento, así como la información que este estudio genere.

3.11 CALENDARIO DE ACTIVIDADES:

- Inicio: 1 Abril 2009.
- Terminación: 10 de Julio 2009
- Análisis y Resultados: 13 al 17 de Julio 2009
- Presentación de resultados: 3 de Agosto 2009

CAPITULO IV.- RESULTADOS, DISCUSION, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

4.1 RESULTADOS

4.1.1 Características de los pacientes

En el Instituto Nacional de Cancerología se captaron 54 pacientes con diagnóstico de Linfoma Angiocéntrico Centrofacial en el período comprendido del 1o de Enero de 1996 al 31 de Diciembre del 2008, de los cuales 19 fueron mujeres y 35 hombres, con una relación de 1.8:1. El intervalo de edad fue de 16 a 81 años, con una media de 45 años y una mediana de 44.5 años. El estado funcional por ECOG tuvo un rango de 0 – 3 con una mediana de 1.

Los valores de LDH tuvieron un mínimo de 74 y un máximo de 1064 U/L, una mediana de 170.5 U/L. En cuanto al Índice pronóstico Internacional, la mayoría de los pacientes se encontraban en un riesgo Bajo.

La localización mas frecuente de los linfomas en nuestros pacientes fue en la cavidad nasal en un 55.5% seguido de los senos paranasales en un 16%. Los síntomas que con mayor frecuencia se presentaron los pacientes fue obstrucción nasal, seguido de tumefacción facial. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Signos y Síntomas de presentación.	
Obstrucción Nasal	23 (43%)
Tumefacción Facial	13 (24%)
Dolor Local	8 (15%)
Infeccion Nasal Recurrente	5 (9%)
Proptosis	2 (3.6%)
Epistaxis	1 (1.8%)
Necrosis	2 (3.6%)

De los 29 pacientes a los cuales se les realizó determinación de VIH, uno de ellos se reportó positivo. Diez pacientes presentaron infiltración inicial del sistema nervioso central.

Los pacientes fueron etapificados de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor, así 43 (78%) pacientes se encontraban en etapas localizadas (IyII) , mientras que 11 (22%) se encontraban en etapas avanzadas (IIIyIV). Esta suma no da el 100%. En 13 pacientes (24%) se encontraron adenopatías regionales y en 23 (43%) presentaron síntomas B.

4.1.2. Análisis de los pacientes tratados con Radioterapia

Para realizar el análisis de los pacientes que recibieron radioterapia, se seleccionaron 49 expedientes de pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento con radiación en el curso de su tratamiento y se eliminaron 5 expedientes quienes sólo habían recibido quimioterapia o no recibieron algún tratamiento. Las características demográficas de los pacientes se muestran en el cuadro 4.

El 95% de los pacientes recibió quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) a dosis convencionales, sin embargo los grupos son heterogéneos y 11 pacientes en el grupo de hipofraccionamiento recibieron quimioterapia antes de la radioterapia, seis pacientes recibieron Radioterapia y posteriormente quimioterapia, un paciente solo recibió radioterapia y en el resto recibieron tratamiento secuencial quimioterapia-radioterapia-quimioterapia.

Para su análisis, los pacientes se dividieron en grupos:

1. Los que recibieron radioterapia en fraccionamiento convencional
2. Los que recibieron hipofraccionamiento

En este último grupo la dosis osciló entre 1000 cGy y 5400 cGy. La mayoría de los pacientes en los que se utilizó el hipofraccionamiento recibieron:

- 500 cGy en el día 1
- 500 cGy en el día 2
- 650 - 700 cGy en el día 15

- 650 - 700 cGy en el día 17
- para una dosis total de 2,300 – 2,400 cGy. Cuatro pacientes se trataron con 30 Gy en 10 fracciones. El 90% de los pacientes se trataron en equipos de cobalto y sólo el 10% en aceleradores lineales distribuidos en ambos grupos.

**Cuadro 4. Características de los pacientes
llevados a radioterapia (n = 49)**

Característica	Valor
Edad (años)	
• Mediana	46
• Rango	16-81
Género (n)	
• Masculino	33 (67.3%)
• Femenino	16 (32.3%)
•	
Sitio de Lesión Primaria (n)	
• Cavidad Nasal	29 (59.1%)
• Senos Paranasales	7 (14.3%)
• Nasofaringe	2 (4%)
• Cavidad Oral	8 (16.3 %)
• Orofaringe	2 (4%)
• Otros	1 (2.3%)
Adenopatias Cervicales (n)	
• Si	11 (22%)
• No	38 (78%)
Sintomas Sistémicos B (n)	
• Si	22 (45%)
• No	27 (55%)
Etapa Clínica Ann Arbor	
• I-II	40 (82%)
• III-IV	9 (18%)
Dosis de RT (Gy)	
• Mediana	36 Gy
• Rango	10- 54
Respuesta	
• Respuesta Completa	33 (67%)
• Respuesta parcial o no respuesta	16 (33%)

Veintiocho de los 49 pacientes recibieron radioterapia de acuerdo al grupo 1 y veintiún pacientes hipofraccionamiento.

Del total de los 49 pacientes llevados a radioterapia 33 (67.35%) desarrollaron respuesta completa al finalizar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia y 16 pacientes (32.6%) no tuvieron respuesta.

Cuando se compararon los dos tipos de fraccionamiento se observó que de los 28 pacientes que se trataron en fraccionamiento convencional 21 (63.6%) tuvieron respuesta completa, a diferencia de 12 (36.3%) de los pacientes que recibieron hipofraccionamiento ($p < 0.05$).

En la Tabla 1. se muestran los pacientes tratados con hipofraccionamiento, de los cuales 6 pacientes se encuentran en seguimiento, vivos sin tumor. Tres pacientes perdidos sin tumor y cuatro pacientes Muertos con Tumor.

En los pacientes que se trataron con hipofraccionamiento hasta la fecha se encuentran en seguimiento 15 pacientes sin evidencia de tumor.

En cuanto a Toxicidad no se encontró diferencia entre mucositis leve a moderada (1y2) contra mucositis mas severa (3y4) en los dos grupos de estudio, pero si se observó una tendencia a encontrar mayor frecuencia de mucositis grado 3 en el grupo con hipofraccionamiento ($p= 0.0786$) aunque no fue significativa. En el grupo de fraccionamiento convencional se apreciaron mayor número de eventos de mucositis grado 2 cuando se comparó con el grupo que recibió hipofraccionamiento.

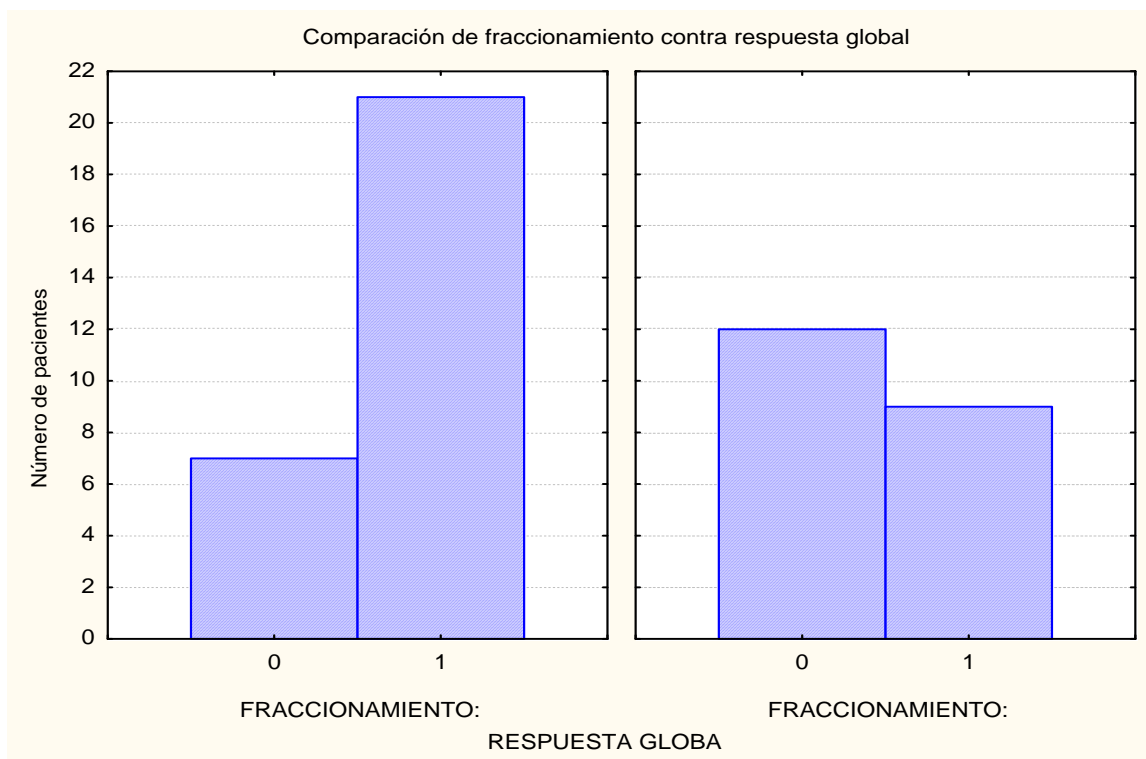
En cuanto a Xerostomia, conjuntivitis no hubo diferencia en los grupos de estudio, $p = 0.29$ y $p = 0.28$ respectivamente.

Tabla 1. Pacientes tratados con Hipofraccionamiento

No	Edad	Sexo	Sitio Primario	Ann Arbor	Tratamiento	Esquema	Dosis Gy TOTAL	Respuesta a Tx PRIMARIO	Seguimiento (días)	Estatus
1	56	H	Nasal	I	Qt-Rt-Qt	CHOP	45	RC		VST
2	57	H	C. Oral	I	Rt-Qt	CHOP	24	NR	84	PCT
3	77	H	Orofaringe	II	Rt-Qt	CHOP	20	RC	285	PST
4	58	H	Nasal	IV	Qt/Rt	CHOP	23	RC	516	PCT
5	32	M	Nasal	I	Qt/Rt	CHOP	23	NR	597	PCT
6	46	H	Nasal	I	Qt/Rt	CHOP	24	RC	766	VST
7	64	M	Orbita	IV	Qt-Rt-Qt	CHOP	24	NR	205	PCT
8	33	M	Nasal	I	Qt/Rt	CHOP	30	RC	296	MCT
9	29	H	Nasal	II	Qt/Rt	CHOP	23	RC	191	MCT
10	46	H	Spn	II	Qt-Rt-Qt	CHOP	30	RC	951	VST
11	78	H	Nasal	I	Rt-Qt	CHOP	30	RC	830	VST
12	71	H	Orofaringe	I	Qt/Rt	CHOP	10	NR	101	PCT
13	66	H	Nasal	IV	Qt/Rt	CHOP	24	NR	139	MCT
14	21	H	Nasofaringe	I	Rt-Qt	CHOP	24	RC	286	PST
15	27	H	Nasal	I	Rt-Qt	CHOP	24	NR	344	PCT
16	75	H	C. Oral	I	Qt/Rt	CHOP	15	NR	121	MCT
17	81	H	Nasal	I	Rt	-	24	NR	66	PCT
18	30	M	Orofaringe	II	Qt/Rt	CHOP	24	NR	534	PCT
19	39	M	Nasal	I	Rt-Qt	CHOP	30	RC	1397	VST
20	20	M	C. Oral	II	Qt-Rt	CHOP	50	RC	2118	VST
21	35	H	Nasal	I	Qt/RT	CHOP	45	RC	414	PST

Tabla 1. Pacientes tratados con esquemas hipofraccionados y sus características.

VST = Vivo Sin Tumor; **PCT**= Perdido Con Tumor; **PST** = Perdido Sin Tumor; **MCT** = Muerto Con Tumor; **MST**: Muerto Sin Tumor.



Fraccionamiento 2: Corresponde al fraccionamiento convencional; **Fraccionamiento 3:** Corresponde al Hipofraccionamiento. El Numero 1, indica a los pacientes que tuvieron respuesta completa.

4.2 DISCUSIÓN:

El presente es un estudio retrospectivo en nuestro instituto sobre Linfomas No Hodgkin angiocéntricos centofaciales y los resultados que se obtienen con dos fraccionamientos diferentes en radioterapia.

Cuando se compara la edad media obtenida en este estudio, que fue de 45 años corresponde a las publicadas en series de otros centros. (24,25,26).

Similar a datos publicados, nuestros casos de linfomas extranasales tuvieron características clínicas adversas por lo que la supervivencia fue pobre, aun en los casos con enfermedad localizada.

En nuestro instituto prácticamente a ninguno de nuestros pacientes se les realizaron tinciones, ni métodos moleculares para detección de Virus de Epstein-Barr por el costo que esto significa, siendo este instituto un centro de asistencia pública. Sin embargo, estos métodos son importantes ya que se ha observado que pudiese detectar enfermedad oculta en médula ósea o enfermedad nasal localizada en algunos casos de linfoma primario nasal o extranasal (27,28,29).

La localización mas afectada fue la región nasal y senos paranasales, similar a lo reportado en otras series mexicanas, y difiere de lo reportado en Estados Unidos donde la localización mas frecuente es orofaringe primordialmente en región amigdalina y anillo de Waldeyer. Un dato importante es que un número considerable de pacientes se encontraron con infiltración de sistema nervioso central a diferencia de otros artículos reportados. (37)

En el Instituto se ha utilizado el Índice Pronóstico Internacional (IPI) como una forma de subdividir a la población de pacientes de acuerdo al pronóstico, y aunque se han realizado algunos estudios sobre la utilidad de este índice en linfomas de tipo nasal de células T/NK (25,30,13), este se derivó de los estudios de linfomas Difusos de células grandes B. También se ha aplicado en otras neoplasias de células T y B.

A este respecto se han publicado otros índices pronósticos como es el caso del Korean-PI (K-PI) en el cual se ha propuesto la edad mayor de 60 años, pacientes con estado funcional no ambulatorio, la deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior de la institución donde se brinde tratamiento y Ki-67 mayor igual a 80% como factores adversos y permiten agrupar a los pacientes en tres grupos: I) Sin los factores de riesgo antes mencionados, II) Dos factores de riesgo y III) con tres o cuatro factores. (32) La supervivencia a 5 años del grupo I es 62.3%, Grupo II, 52.9%, Grupo III 12.6%.

Otro índice pronóstico es el que se propone para linfoma de células T periféricas de sitio no especificado (PIT) en el cual se toma en cuenta la edad mayor a 60 años, estado funcional ECOG de 2 o mayor, DHL por arriba del límite superior normal, y la infiltración a la médula ósea como factores adversos y los agrupa en cuatro grupos. En el primero son

aquellos pacientes que no cuentan con los factores antes mencionados, en el segundo los pacientes con un factor, en el tercero los pacientes con dos factores y en el cuarto aquellos con tres o cuatro factores, con una supervivencia a 5 años de 62%, 52%, 32% y 18% respectivamente. (33)

Algunos grupos han tratado a estos pacientes sólo con radioterapia (42,8, 9), y otros con la combinación de quimioterapia y radioterapia (12,14) esos estudios han mostrado la probabilidad de controlar el tumor de un 31-84%, en este estudio se obtuvo un 67% de respuestas completas con ambos fraccionamientos, siendo mayor la respuesta (casi un 64%) cuando se utilizó fraccionamiento convencional comparado con el hipofraccionamiento (36% de respuestas completas).

Aunque no se ha estudiado el uso de hipofraccionamiento en los linfomas angiocéntricos, sí se ha utilizado en otros linfomas, pero sólo en tratamientos paliativos, y aunque en este estudio se observaron en el grupo de hipofraccionamiento 3 pacientes en etapas IV de Ann Arbor, uno de ellos alcanzó respuesta completa. Es importante mencionar que en ambos grupos no se tomó en cuenta la adición con quimioterapia, que pudo haber sido secuencial o concomitante, ya que los grupos son muy heterogéneos como es de esperarse en un estudio retrospectivo.

La dosis de tratamiento está fuera del propósito de este estudio, sin embargo, muchos investigadores han administrado de 30-60 Gy para lesiones macroscópicas en fraccionamiento convencional. Hay algunos reportes que señalan que se deben de administrar dosis al menos de 45 Gy para alcanzar una adecuada tasa de control (12, 47), sin embargo, la dosis media administrada en este estudio fue de 33 Gy aunque hay que enfatizar que el uso de hipofraccionamiento proporciona dosis biológicamente superiores a las que se administran por fracción, por lo que estudios radio-equivalentes deberán realizarse en el futuro.

Llama la atención que no hubo diferencia en toxicidad grave en los dos grupos de estudio, pero sí una tendencia a presentar mayor mucositis grado 2 en el grupo de fraccionamiento convencional y lo que pudiera estar en relación a que los pacientes

acuden diario a su tratamiento y es más fácil detectarla, a diferencia de los pacientes que reciben el hipofraccionamiento.

La razón por la que se considera que no hubo diferencia en cuanto a xerostomia y conjuntivitis pudiera estar en relación a que no se irradia de forma electiva el cuello en pacientes que se encuentran sin adenopatías clínicamente palpables y a la protección que se coloca en ambos ojos durante el tratamiento con radiación.

4.3 CONCLUSIONES.

La poca incidencia de estos linfomas limita el realizar estudios prospectivos fase III aleatorizados, por lo que la información en cuanto a su tratamiento y en especial a la radioterapia, permanece limitada.

1. Los pacientes tratados con la combinación de quimioterapia secuencial con radioterapia en fraccionamiento convencional tuvieron mayores índices de respuestas completas cuando se compararon con el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia e hipofraccionamiento ($p < 0.05$), corroborando la hipótesis que se tenía planteada.

2. Los pacientes con Linfoma centrofacial tratados con quimo y radioterapia en esquema presentaron mayor frecuencia de mucositis grado 3 en el grupo de hipofraccionamiento comparado con los pacientes que recibieron fraccionamiento convencional, sin significancia estadística.

3. Los estudios con los que se cuenta de Linfomas Angiocentricos son retrospectivos y la evidencia parece indicar que la combinación de quimioterapia y radioterapia son la mejor opción de tratamiento en estos pacientes.

4.4 RECOMENDACIONES.

Debido a que dentro de los linfomas, el subgrupo de angiocéntricos centofaciales son poco frecuentes, no existen criterios de manejo y que en las series retrospectivas no hay evidencia de que el hipofraccionamiento beneficie a pacientes que son tratados con intento curativo, se sugiere que en el manejo con radioterapia no se utilice el hipofraccionamiento ya que en este estudio se observó menor frecuencia de respuestas completas, y solo pudieran reservarse los hipofraccionamientos para tratamientos paliativos como se sugiere en la literatura. Sin embargo se requerirán de otros estudios mejor controlados para aclarar este punto.

Por la localización de estos tumores y las observaciones en cuanto a mayor frecuencia de mucositis grado 2 en pacientes tratados con fraccionamiento convencional, estos pacientes debieran vigilarse de forma estrecha durante el tratamiento con radioterapia para agregar medicamentos sintomáticos que aseguren el cumplimiento del régimen y se aumente la tasa de control.

Aunque es un hospital de asistencia pública y la mayoría de los pacientes se trataron en cobalto 60, debe de hacerse un esfuerzo por llevarlos a tratamientos con radioterapia conformacional y eventualmente IMRT para disminuir la morbilidad de los tratamientos debido a la localización de estos tumores.

Se deberá de uniformar el manejo con estos pacientes ya que como se observó, los tratamientos fueron muy heterogéneos con resultados heterogéneos también.

Debe implementarse la detección del Virus de Epstein-Barr en las muestras patológicas ya que en la base de datos solo se contaba con dos estudios de este tipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harris NL, Jaffe ES et al. World Health Organization Classification of Neoplastic diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
2. Oshimi K. *Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies*. *British Journal of Haematology*, 139, 532-544.
3. Meneses A, Suchil L et al. *Linfomas-angiocentricos centofaciales de células T/NK. Aspectos histopatológicos y algunas consideraciones clínicas de 30 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, México*. *Cir Ciruj* 2002; 70: 410-416.
4. Aviles A, Diaz NR et al. *Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma: a single center study of prognostic factors in 108 patients*. *Clin Lab Hematol* 2003 22: 215-220.
5. Cheung MM, Chan JK et al. *Early stage nasal NK/T-cell lymphoma : clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 54: 182-190.
6. Chim CS, Ma SY et al. *Primary nasal natural killer cell lymphoma : long-term treatment outcome and relationship with the international prognostic index*. *Blood* 103: 216-221.
7. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP et al. *Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 166-174.
8. Kim GE, Lee SW et al. *Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck*. *Radiother Oncol* 2001; 61:261-269.
9. Koom WS, Chung EJ et al. *Angiocentric T-Cell and NK-Cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1127-1137.
10. Lee J, Park Y, et al. *Extranodal nasal type NK/T cell lymphoma: Elucidating clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy*. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1402-1408.
11. Lee J, Kim WS, Park YH, et al. *Nasal-type NK/T cell lymphoma: clinical features and treatment outcome*. *Br J Cancer* 2005;11:1226–1230.
12. Aviles A, Diaz NR, et al. *Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma : a single center study of prognostic factors in 108 patients*. *Clin Lab Haematol* 2000; 22:215-220.
13. Chim CS, Ma SY, et al. *Primary nasal natural killer cell lymphoma: Long-term treatment outcome and relationship with the international prognostic index*. *Blood* 2004; 103:216-221.
14. Li CC, Tien HF, et al. *Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-Cell lymphoma*. *Cancer* 2004; 100:366-375.
15. You JY, Chi KH, et al. *Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal Natural Killer/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan*. *Ann Oncol* 2004; 15: 618-625.
16. Kim k, Chie EK et al. *Treatment outcome of angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphoma, nasal type : radiotherapy versus chemoradiotherapy*. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:1-5.
17. Takahara M, Kishibe K et al. *p53, N- and K-Ras, and B-Catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T cell lymphoma from Hokkaido, Japan*. *Hum Pathol* 2004; 35:86-95.

18. Au WY, Lie AKW et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/t cell lymphoma : a progress report on its value. *Ann Oncol* 2003; 14: 1673-1676.
19. Jaffe ES, Krenacs L, et al. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Suppl. 1): S46–S55.
20. McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. *J Laryngol Rhinol* 1897; 12:64-67.
21. Jianguao T, Pratima S, Christina V et al. Aggressive NK cell lymphoma presenting as an anterior mediastinal mass in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 304-309.
22. Peral-Cagigal B et al. Linfoma Angiocentrico Centrofacial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:90-94.
23. Meneses A, Suchil L et al. Linfomas Angiocentricos centofaciales de células T/NK. Aspectos histopatológicos y algunas consideraciones clínicas de 30 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, México. *Cir Ciruj* 2002; 70: 410-416.
24. Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, et al. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology*. 2005;10:237-245.
25. Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2006;24:612-618.
26. Pagano L, Gallamini A, Trape G, et al. NK/T-cell lymphomas 'nasal type': an Italian multicentric retrospective survey. *Ann Oncol*. 2006;17:794-800.
27. Wong KF, Chan JK, Cheung MM, So JC. Bone marrow involvement by nasal NK cell lymphoma at diagnosis is uncommon. *Am J Clin Pathol*. 2001;115:266-270.
28. Lee J, Suh C, Huh J, et al. Effect of positive bone marrow EBV in situ hybridization in staging and survival of localized extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal-type. *Clin Cancer Res*. 2007; 13:3250-3254.
29. Siu LL, Chan JK, Wong KF, Choy C, Kwong YL. Aberrant promoter CpG methylation as a molecular marker for disease monitoring in natural killer cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2003;122:70-77.
30. Lim ST, Hee SW, Quek R, et al. Comparative analysis of extra-nodal NK/T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: significant differences in clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol*. 2008;80:55-60.
32. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2472-2479.
33. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al: Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103:2474-2479.
34. Frierson HF, Mills SE, Innes DJ. Non-Hodgkin's lymphomas of the sinonasal region: histologic subtypes and their clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol* 1984; 81:721–727.
35. Chan ACL, Ho JWY et al. Phenotypic and cytotoxic characteristics of peripheral T-cell and NK-cell lymphomas in relation to Epstein-Barr virus association. *Histopathology* 1999; 34:16–24.

36. Chiang AKS, Chan ACL, Srivastava G, et al. Nasal T/natural killer (NK)-cell lymphomas are derived from Epstein-Barr virus-infected cytotoxic lymphocytes of both NK- and T-cell lineage. *Int J Cancer* 1997;73:332–338.
37. Fajardo G, Chavolla R, et al. Sinonasal lymphoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 323-326.
38. Rizo P, Sierra MI et al. Registro Hospitalario de Cancer: Compendio de Cancer 2000 – 2004. *Cancerologia* 2004; 2: 203-287.
39. Chen HHW, Fong L, et al. Experience of radiotherapy in lethal midline granuloma with special emphasis on centofacial T-cell lymphoma: a retrospective analysis covering a 34-year period. *Radiother Oncol* 1996;38:1–6.
40. Sakata KI, Hareyama M, Ohuchi A, Sido M, Nagakura H, Morita K, et al. Treatment of lethal midline granuloma type nasal T-cell lymphoma. *Acta Oncol* 1997;36:307–11.
41. Itami J, Itami M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma confined to the nasal cavity: its relationship to the polymorphic reticulosis and results of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20: 797–802.
42. Smalley SR, Cupps RE, et al. Polymorphic reticulosis limited to the upper aerodigestive tract. Natural history and radiotherapeutic considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:599–605.
43. Fuks Z, Kaplan HS. Recurrence rates following radiation therapy of nodular and diffuse malignant lymphomas. *Radiology* 1973;108:675 - 684.
44. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474 – 2480.
45. Girinsky T, Guillot-Vals D, et al. A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: analysis of predictive parameters of response to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:148 - 155.
46. Kim GE, Cho JH, Yang WI, et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:54 - 63.
47. Kim WS, Song SY, et al. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann Oncol* 2001;12:349-352.
48. Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:666 - 670.
49. Ribrag V, Ell Hajj M, Janot F, et al. Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx. *Leukemia* 2001;15:1123-1126.
50. Hoshida Y, Hongyo T, et al. Analysis of p53, K-ras, c-kit, and beta-catenin gene mutations in sinonasal NK/T cell lymphoma in northeast district of China. *Cancer Sci* 2003; 94:297–301
51. Quintanilla-Martinez L, et al. p53 Mutations in nasal natural killer/T-cell lymphoma from Mexico: association with large cell morphology and advanced disease. *Am J Pathol* 2001; 159:2095–2105.
52. Yamaguchi M, Ogawa S, Nomoto Y. Treatment outcome of nasal NK-cell lymphoma: a case report of 12 consecutively diagnosed cases and a review of the literature. *J Clin Exp Hematopathol* 2001; 41:93–99.
53. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000; 72:1–11.
54. Luna-Contreras ML. Linfoma Angiocéntrico. Linfoma Nasal de Celulas T/NK. Experiencia em El INCan, Tesis de especialidad 2000, Instituto Nacional de Cancerologia/Fac. Medicina, UNAM.

