



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
HEMATOLOGÍA

**“CHOP + RADIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA BASADA EN
L-ASPARAGINASA + RADIOTERAPIA: TRATAMIENTO DE
PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON LINFOMA T/NK
EXTRANODAL TIPO NASAL”**

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

PRESENTA
DRA. KARLA ARELY CRUZ ESCAMILLA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS
DR. VALENTÍN LOZANO ZAVALA

2016



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.

**“CHOP + RADIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA
BASADA EN L-ASPARAGINASA + RADIOTERAPIA:
TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON
LINFOMA T/NK EXTRANODAL TIPO NASAL”**

Autor: Dra. Karla Arely Cruz Escamilla

Vo. Bo.
Dr. Juan Rafael Labardini Méndez

Titular del curso de especialización en Hematología

Vo. Bo.
Dra. Silvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirección de educación médica
Instituto Nacional de Cancerología

Vo. Bo.
Dr. Valentín Lozano Zavaleta

Director de Tesis
Médico Adscrito al departamento de Hematología

Agradecimientos

Finaliza una etapa mas en mi vida y quiero expresar mi agradecimiento por todo el esfuerzo que han hecho por mí, por sus sabios consejos y el apoyo que siempre me brindaron.

Gracias, un millón de veces por darme las herramientas para construir este sueño y mas gracias aun por vivirlo conmigo alentándome, corrigiéndome, comprendiéndome y celebrando los triunfos a mi lado. Gracias a ustedes termino la especialidad que representa para mi la mejor de las herencias, y es que ver el orgullo reflejado en sus rostros siempre ha sido siempre mi mejor motivación.

Es por eso que este logro no podría ser para nadie mas que para mis grandes pilares; mis padres y mi hermana: Pedro, Natalia y Gaby.

Índice

Resumen	4
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	26
Pregunta de investigación	26
Justificación	26
Objetivos	26
Hipótesis	27
Metodología	27
Análisis estadístico	31
Presentación de resultados	31
Discusión.....	34
Conclusiones	36
Bibliografía	37

“CHOP + RADIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA BASADA EN L-ASPARAGINASA + RADIOTERAPIA: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON LINFOMA T/NK EXTRANODAL TIPO NASAL”

ANTECEDENTES

Linfoma T/NK extranodal tipo nasal es un subtipo de linfoma No Hodgkin en el que la vía aerodigestiva superior es el sitio más comúnmente afectado que se presenta más frecuentemente en Asia y América Latina. Actualmente las opciones de tratamiento para los pacientes no están por completo definidas y el pronóstico continúa siendo pobre.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma T/NK extranodal tipo nasal de reciente diagnóstico que fueron tratados con quimioterapia sistémica, ya sea con CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) o esquemas basados en L-asparaginasa, ambos más radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2007 y 2014. Para el análisis de los datos se utilizó la media, porcentajes y desviación estándar. La comparación de medias se hizo a través de t de student y asociación entre variables cualitativas X^2 . Los datos se ingresaron en hoja de cálculo de Excel y el programa estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

Se analizaron 55 pacientes con reciente diagnóstico de Linfoma T/NK extranodal tipo nasal que completaron tratamiento de quimioterapia más radioterapia. Se dividieron en 2 grupos de tratamiento, grupo 1 – pacientes que hubieran recibido quimioterapia sistémica con CHOP más radioterapia y grupo 2 – quienes hubieran recibido quimioterapia con esquemas a base de L-asparaginasa más radioterapia. A un seguimiento de 12 meses, la supervivencia global de grupo 1 fue del 70.7% comparado con el 92.9% del grupo 2 con una $P=0.092$

CONCLUSIONES

Los resultados indican que los esquemas de quimioterapia basados en L-asparaginasa en combinación con radioterapia pueden ser una buena opción terapéutica para pacientes con reciente diagnóstico de Linfoma T/NK extranodal tipo nasal sin embargo se requiere de estudios prospectivos más grandes.

PALABRAS CLAVE: Linfoma T/NK extranodal tipo nasal, tratamiento de primera línea, CHOP, L-asparaginasa, supervivencia global.

Antecedentes Históricos

Las neoplasias originadas en los diferentes órganos, han sido denominadas y clasificadas de acuerdo a la célula de origen ya que se considera que se asemejan a ésta y su grado de diferenciación depende de la fase evolutiva en la que se encontraba dicha célula¹.

Linfoma es el nombre general para un grupo de neoplasias malignas que se originan en el sistema linfático¹.

La clasificación de las neoplasias linfoides ha ido cambiando durante el tiempo conforme han avanzado las técnicas para identificar los tipos celulares así como su diferenciación². La primera descripción se realizó en 1832 por Tomas Hodgkin; el término linfoma se utilizó en 1850 por Virchow y no fue hasta la primera mitad del Siglo XX que los linfomas malignos se dividieron en dos grandes grupos debido al descubrimiento de la célula de Reed Sternberg como definitoria de Linfoma de Hodgkin. Es a partir de ese momento que se establecen las dos categorías de Linfomas: Linfomas No Hodgkin (LNH) y Linfoma de Hodgkin (LH) con características distintivas en cada uno de ellos dando paso a las diferentes clasificaciones³. De las más destacadas tenemos la de Rappaport⁴, del año de 1956, la cual dividió los linfomas en nodulares y difusos, y de células pequeñas y grandes; más tarde, con el descubrimiento de los tipos fundamentales de linfocitos, B, T y NK, Lukes⁵ propuso una nueva clasificación, en la cual intentó, basado en la morfología, la clasificación de linfomas en B y T; casi al mismo tiempo, surgió la clasificación de Kiel⁶, que dividió los linfomas en B y T y en grados alto, intermedio y bajo.

Ya en los 80s se utilizaban 6 clasificaciones diferentes sin embargo no estaban estandarizadas internacionalmente por lo que cada país utilizaba diferentes nomenclaturas surgiendo así un proyecto en el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos de Norteamérica proponiendo una clasificación común que dividió los linfomas en 3 grupos, bajo intermedio y alto grado de acuerdo a su comportamiento clínico la cual estuvo vigente por alrededor de 10 años, sin embargo no tomaba en cuenta el inmunofenotipo así como las nuevas variedades que se describían en ese momento⁷.

Durante el paso del tiempo, al linfoma NK/T tipo nasal se le ha conocido con diferentes nombres: Granuloma letal de la línea media, ulceración granulomatosa, granuloma de Stewart, Rinitis gangrenosa progresiva, reticulosis maligna de la línea media, lesión angiocéntrica inmunoproliferativa, granuloma maligno centrofacial, granuloma gangrenescens, reticulosis polimorfa, sarco lupo pernio, linfoma sinonasal, pseudolinfoma y linfoma angiocéntrico por lo que en literatura de décadas anteriores podemos encontrarlo como alguno de estos⁸.

Clasificación

En 1994, un grupo de hematopatólogos, oncólogos y biólogos moleculares se reunieron para proponer una nueva clasificación de linfomas: la clasificación Europea-Americana Revisada de los Linfomas, cuyas siglas en inglés son REAL proponiendo propone la incorporación de criterios objetivos, como la morfología, el cuadro clínico e inmunofenotipo, además de las alteraciones genéticas y la propuesta de una célula de origen en cada una de estas neoplasias en especial la de las células B. Finalmente en el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso su clasificación de neoplasias hematolinfoides tomando como base la clasificación REAL, de manera que la clasificación de la OMS constituye una revisión y actualización de la clasificación REAL, lo que condujo a la inclusión de un número de entidades inusuales adicionales^{9,10}.

En el 2008 se realizó una revisión de dicha clasificación que es con la que contamos actualmente¹⁰ (tabla 1)

Tabla 1. Clasificación Linfoma No Hodgkin, OMS 2008

Neoplasias de Células B Maduras

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico bien diferenciado

Leucemia prolinfocítica

Linfoma esplénico marginal (linfocitos vellosos)

Leucemia de células peludas

Linfoma/leucemia esplénico inclasificable

linfoma esplénico de linfocitos pequeños de la pulpa roja

leucemia variante de células peludas (provisional)

Linfoma linfoplasmacítico

Macroglobulinemia de Waldenström

Enfermedad de cadenas pesadas (alfa, gamma, mu)

Neoplasias de células plasmáticas

Gamapatía monoclonal de significado incierto

Mieloma múltiple

Plasmocitoma óseo solitario

Plasmocitoma extra óseo

Enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales

Linfoma de zona marginal extranodal (MALT)

Linfoma de zona marginal nodal

Linfoma folicular

Linfoma cutáneo primario centrofolicular

Linfoma de células del manto

Linfoma de células B grandes difuso, no especificado

Linfoma células grandes B rico en células t/histiocitos

Linfoma de células grandes primario de SNC

Linfoma de células grandes cutáneo primario, de extremidades

Linfoma de células grandes EBV+ del anciano (provisional)
Linfoma difuso de células grandes asociado con inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de células grandes B mediastínico primario (tímico)
Linfoma de células grandes intravascular
Linfoma de células grandes B ALK+
Linfoma plasmablastico
Linfoma de células grandes b en enfermedad de Castleman multicéntrica (HHV8)
Linfoma primario de serosas
Linfoma Burkitt
Linfoma B, clasificable, con caracteres intermedios entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Burkitt.
Linfoma B, clasificable, con caracteres intermedios entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin clásico.

Neoplasias de células T y NK maduras

Leucemia prolinfocítica T
Leucemia T de linfocitos grandes granulares
Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK
Leucemia de células NK agresiva
Enfermedad linfoproliferativa de células T sistémica EBV+ de la infancia
Linfoma vacciniforme-like
Leucemia/linfoma T adulto
Linfoma extranodal NK/T, tipo nasal
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Linfoma de células T hepatoesplénico
Linfoma de células T paniculitis subcutánea
Micosis fungoides
Síndrome de Sezary
Enfermedad linfoproliferativa de célula T primaria cutánea CD30+
Linfomas T periféricos, primarios cutáneos, subtipos raros
Linfoma de células T cutáneo primario gamma-delta
Linfoma cutáneo primario cd8+ agresivo citotóxico epidermotrópico
Linfoma primario cutáneo cd4+ de células T pequeñas/medianas
Linfoma T periférico, no especificado, NOS
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma anaplásico de células grandes, alk+
Linfoma anaplásico de células grandes, alk-

Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico
Linfoma de Hodgkin clásico

- Esclerosis nodular

- Celularidad mixta
- Rico en linfocitos
- Depleción linfoide

Enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia

Enfermedades linfoproliferativas asociadas con inmunodeficiencias primarias

Linfomas asociados a infección por VIH

Enfermedades linfoproliferativas post-trasplante (PTLD)

PTLD infecciosa parecida a mononucleosis

PTLD polimórfico

PTLD monomórfico

PTLD tipo linfoma de hodgkin clásico

Enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia iatrogena

Hoy en día, la inmunohistoquímica se han convertido en una parte complementaria esencial en la práctica de la patología y cada vez hay más anticuerpos que detectan antígenos celulares que nos permiten establecer un diagnóstico de certeza, o bien, indicadores de pronóstico y algunos de susceptibilidad a tratamiento de inmunoterapia.

De manera importante hay que mencionar que 1971 se realiza en Ann Arbor la primer propuesta de estadificación clínica, siendo esta la primera que marca un pauta para el tratamiento y pronóstico de los pacientes ya que incluye la extensión anatómica de la enfermedad y factores que ensombrecen el pronóstico descritos en ese momento como fiebre de predominio vespertino, pérdida del 10% del peso corporal en menos de 6 meses y diaforesis nocturna conocidos como síntomas B a lo que posteriormente se agregaron edad, estado funcional y numero de sitios extranodales que juntos, hoy en día conocemos como Índice Pronóstico Internacional (IPI)¹¹.

Epidemiología

Ahora nos enfocaremos a los LNH; En 2003 en México, constituyó la tercera causa de cáncer en hombres (7.83% de las neoplasias registradas), después del cáncer de piel y próstata. En mujeres, el linfoma fue la sexta causa de cáncer (3.97% del total de cáncer en este genero). Asimismo, se ha observado tendencia al incremento en la frecuencia de los linfomas, ya que en 1997 los casos de linfoma en hombres y mujeres solo correspondían a 7.1% y 2.6%, respectivamente. La mayor incidencia del linfoma no Hodgkin ocurre en la etapa productiva del individuo, presentándose 90% entre los 40 y 60 años de edad¹².

Estadísticamente, el más frecuente es el linfoma difuso de células grandes e inmunofenotipo B, el cual constituye de 30% a 40% de los LNH del adulto en países occidentales. En México, según datos del Registro Histopatológico de las Neoplasias, corresponde a 48.1% del total de los linfomas, es más frecuente en hombres que en mujeres. En segundo lugar se encuentra el linfoma folicular, que representa 30 a 35% de los linfomas en Estados Unidos de Norteamérica y 22% en el mundo; en México, constituye apenas 4.2% del total de los linfomas por debajo del LH¹³.

Internacionalmente, alrededor del 15% de los LNH corresponden a linaje T y dado que son poco frecuentes no tenemos una estadística específica actual en México. Según la OMS 2002, de éstos, la variedad más frecuente es el Linfoma de células T/NK, poco frecuente en países occidentales y europeos donde representa menos del 1% y relativamente frecuente en Asia y el centro (México y Guatemala) y sur (Argentina, Brasil, Perú y Chile) de América donde representa hasta el 10% de los LNH¹⁴.

El linfoma de células T/NK tipo nasal (NKTCL) se describió por primera vez en 1897 por, sin embargo no se identificó y clasificó como entidad independiente hasta 1994. Es de predominio extranodal, se caracteriza por destrucción, daño vascular, necrosis extensa, fenotipo citotóxico y se encuentra asociado al virus de Epstein-Barr (EBV). Se reconocen 3 patrones clínicos, el que afecta nariz, nasofaringe y vía aerodigestiva superior y diseminado. Comúnmente afecta a hombres con una relación 1.7:1 con mujeres¹⁴.

Etiología

Poco se sabe en realidad acerca de su etiología. Al igual que en los demás linfomas, como causa ambiental, se encuentra un mayor riesgo de desarrollarlo en personas expuestas a pesticidas. Dentro de los infecciosos, como se menciona anteriormente, hay una fuerte asociación con EBV sugiriendo un rol patogénico del virus. EBV generalmente es subtipo A que tiene mayor habilidad de transformación y se asocia con pacientes inmunocompetentes, se presenta con un patrón de latencia tipo II, expresa antígenos nucleares (EBNA) y proteínas latentes de membrana en una baja proporción (LMP1 y 2)^{15, 16, 17, 18}.

EBV es el primer virus asociado a neoplasias malignas, y dado que el 90% de los adultos a nivel mundial están infectados, se sugiere una respuesta inmune anormal permitiendo el desarrollo de linfomas^{17,18,19}. La asociación de EBV con linfomas T/NK se describió por primera vez en 1990 por Harabuchi del 50 al 60%, predominantemente en inmunocompetentes a diferencia de lo encontrado para linfomas B encontrándose exclusivamente en células neoplásicas.

Existen diferentes teorías de linfomagénesis en estas neoplasias. Primero están los de novo que inician linfomagénesis en células neoplásicas que contienen

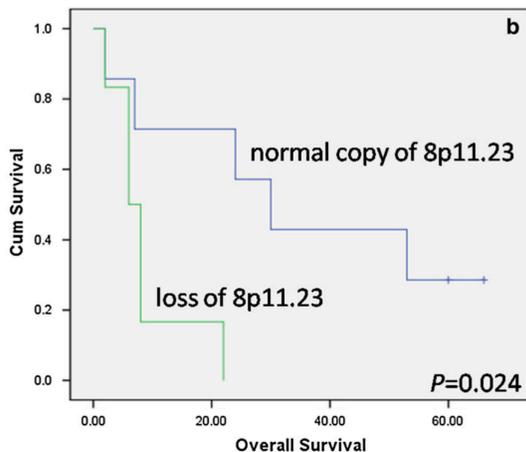
el genoma de EBV; por otra parte pueden infectar células T neoplásicas o activadas donde el EVB actúa como pasajero de su genoma y finalmente puede jugar un rol inicial y posteriormente, en la etapa de progresión tumoral, desaparecer.

Se han visto características biológicas en linfomas asociados a EVB como una capacidad de proliferación alta, tasas importantes de resistencia a quimioterapia, síntomas constitucionales y desarrollo de síndrome hemofagocítico¹⁸.

Su presencia se determina mejor por medio de pruebas de hibridación in situ (EBER), también se utiliza inmunohistoquímica para proteínas relacionadas como LMP1 siendo una prueba menos sensible y reacción en cadena de polimerasa (PCR) siendo la menos específica. Está reconocido que EVB se encuentra en una forma clonal episomal produciendo citocinas incluyendo interleucinas 9 y 10 (IL-9, IL-10) que son pro-oncogénicas¹⁷.

Los estudios genéticos han sido limitados, las muestras de tejido en general son pequeñas dada la extensa necrosis que se encuentra, sin embargo se han encontrado implicados en la oncogénesis una baja frecuencia de HLA-A*0201, recientemente, alteraciones en traductores de señal y activadores de la vía de transcripción de Janus Kinase 3 (hasta en el 35% de estos linfomas), sobreexpresión de MYC y NF- κ B y mutaciones en P53, K-ras, Notch 1, Wnt, AKT y β -catenina. Se realizó un estudio para evaluar la frecuencia de mutaciones en p53 encontrándose alta en Japón y baja en México¹⁹.

En general las aberraciones citogenéticas se encuentran en un 77% de los casos. Entre las alteraciones citogenéticas más frecuentes se encuentran del(6)(q21q25) o i(6)(p10), ganancia 2q, pérdida 1p36.23-p36.33, 6q16.1-q27, 4q12, 5q34-q35.3, 7q21.3-q22.1, 8p11.23, 11q22.3-q23.3 y 15q11.2-q14. Dentro de estos, uno de los más estudiados es 6q21 donde se encuentran los genes *FOXO3*, *HACE1* y *PRDM1* (*BLIMP1*) que es particularmente interesante por su regulación en la maduración, homeostasis y proliferación de células NK. Por otra parte se ha reportado que la pérdida de 8p11.23 puede tener un impacto pronóstico, haciendo su presencia un peor pronóstico¹⁹.



Gráfica 1. Supervivencia global en pacientes con y con del8p11.23

Histológicamente, estos tumores muestran un patrón de crecimiento angiocéntrico o angiodestructivo, acompañado frecuentemente por infiltración de células inflamatorias, linfocitos pequeños, células plasmáticas, eosinófilos, histiocitos y cambios necróticos, lo que en ocasiones lleva a un mal diagnóstico de estas neoplasias como no malignas, principalmente infecciosas y a la realización de biopsias de repetición²⁰.

La mucosa muestra extensas áreas de ulceración, infiltrado inflamatorio difuso, desaparición de glándulas mucosas, necrosis coagulativa hasta en el 90% de los casos y cuerpos apoptóticos mezclados. Las células pueden ser pequeñas, medianas, grandes o anaplásicas, generalmente con medianas o una mezcla de pequeñas y grandes con núcleo irregular, puede ser elongado con cromatina granular a excepción de los núcleos muy grandes que cuentan con vesículas nucleares o nucléolos muy pequeños; el citoplasma de moderada cantidad, de pálido a claro y frecuentemente se encuentran mitosis²⁰.

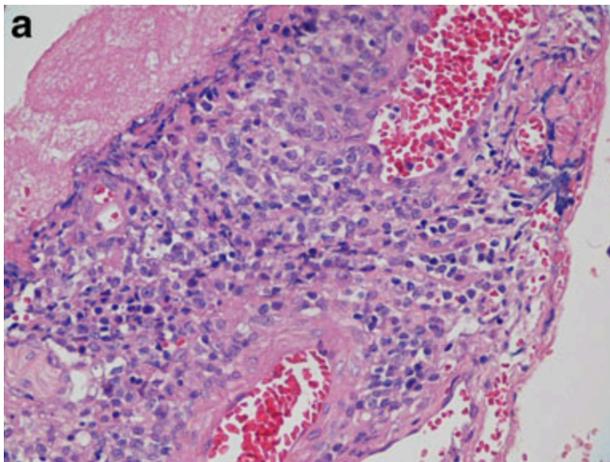
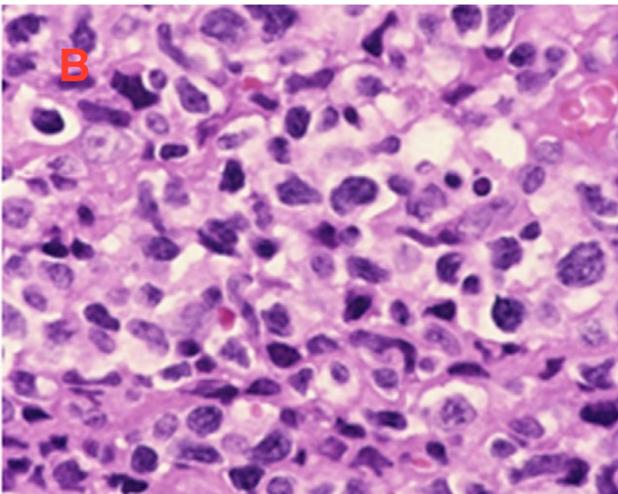


Figura 1. Patrón histológico, angiainvasión (a), tamaño celular heterogéneo, pleomórfico, citoplasma moderado (b)



Inmunohistoquímica

Fenotípicamente los marcadores que se expresan incluyen CD2, CD3 citoplásmico, CD56 (al igual que las células NK normales e incluso este último en linfomas T periféricos), moléculas citotóxicas como TIA 1, granzima B y perforina. Los marcadores genéricos como CD3 de superficie o TCR son negativos al igual que CD4, CD5, CD8, CD16 y CD57. Comúnmente se pueden expresar D43, CD45RO, HLA-DR, CD25 y CD95 (Fas). Ocasionalmente hay positividad para CD7 o CD30. Ki67 es frecuentemente positivo y el porcentaje del mismo se ha probado como factor pronóstico independiente²¹.

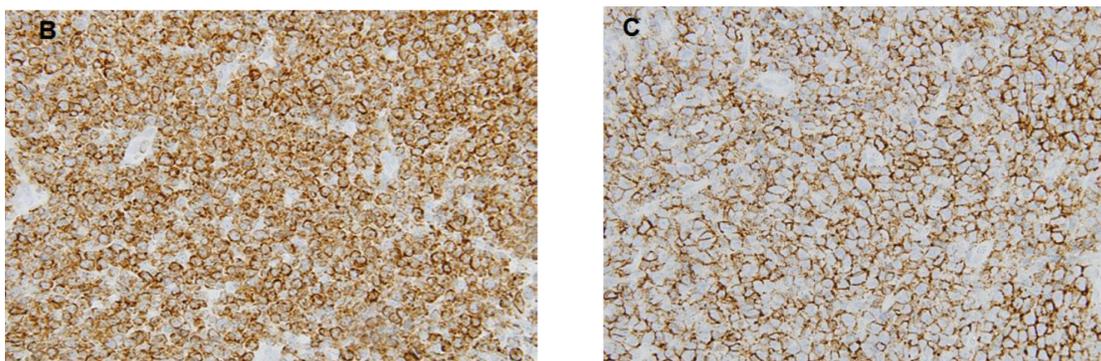
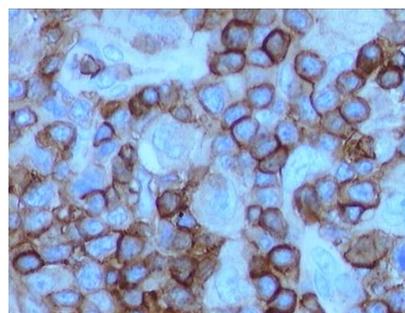
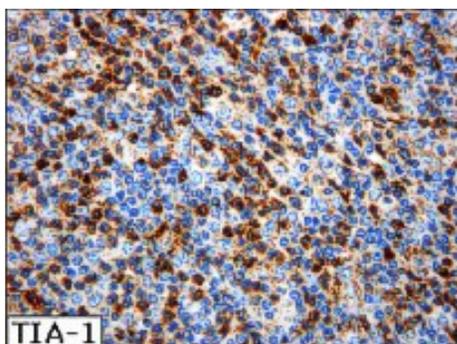
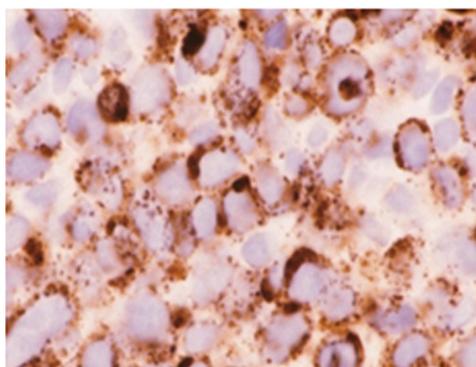


Figura 2. *Células positivas para CD3 (B) y CD 56(C), TIA 1, perforina (d) y granzima B (e)²¹



(d)



(e)

EBV se encuentra en casi todas la muestras, se puede hacer detección por medio de hibridación in situ (FISH) o por inmunohistoquímica para LMP1, con la que se han encontrado resultados inconsistentes. Dado que raramente se observa el virus en linfocitos normales o reacciones inflamatorias, su detección es básica para el diagnóstico y aun mas en muestras que consistan principalmente de tejido necrótico por lo que si se encuentra negativo habrá que tomar el diagnóstico con cautela¹⁸.

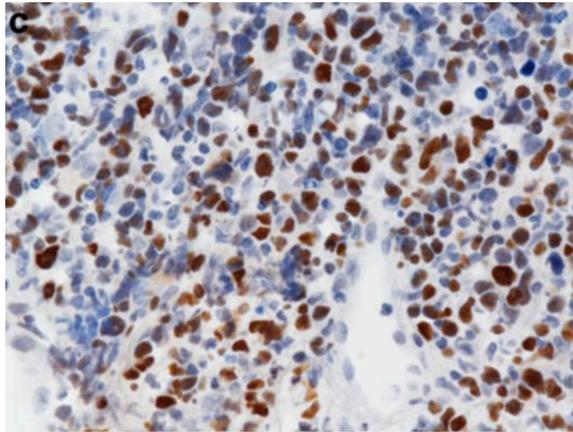
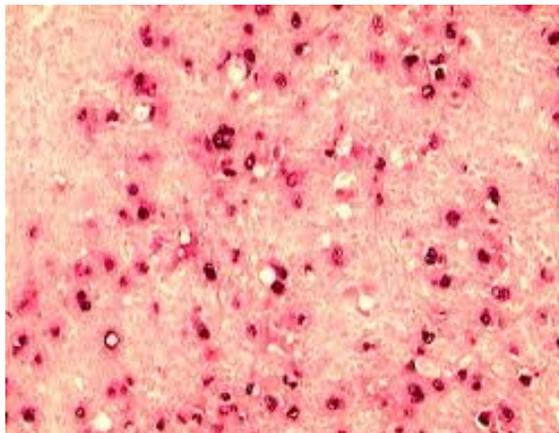


Figura 3. (c) Células positivas para EBER y LMP1 (d)



(d)

Características clínicas

Como su nombre lo indica, el NKTCL se manifiesta clínicamente como enfermedad localizada con lesiones destructivas centofaciales y/o de vía aerodigestiva superior, en etapas avanzadas puede diseminarse a otros órganos como piel, tracto gastrointestinal, testículos y nódulos linfáticos cervicales. Los pacientes con lesiones nasales se presentan con síntomas de obstrucción y/o epistaxis por la presencia tumoral o con lesiones destructivas de la línea media característicamente perforación de paladar duro. El linfoma se puede extender a los tejidos adyacentes como nasofaringe, senos paranasales, orbita, cavidad oral,

paladar y orofaringe. Los casos extranasales tienen presentaciones variables dependiendo del sitio de infiltración primario. Las lesiones de piel son nodulares, con ulceraciones y las intestinales se manifiestan con perforación²².

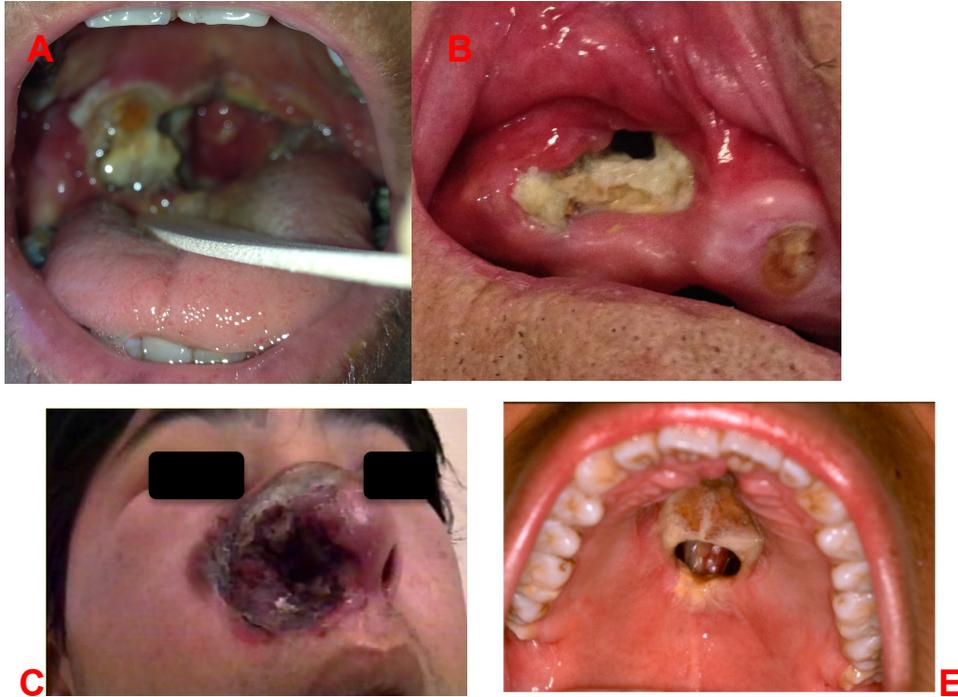


Figura 4. Lesiones en vía aerodigestiva superior (A) y en maxilar superior (B), nasal (C), paladar (E)²²



Figura 5. Lesiones en palabra duro (A) y extranasal (B)²²

La infiltración a médula ósea es infrecuente, se encuentra en menos del 10% de los pacientes²³. En sangre periférica se pueden encontrar citopenias en alrededor del 15% de los casos y se deben principalmente a hemofagocitosis activa en médula ósea. Las células hemofagocíticas representan células reticuloendoteliales activadas que por si mismas no representan infiltración²⁴.

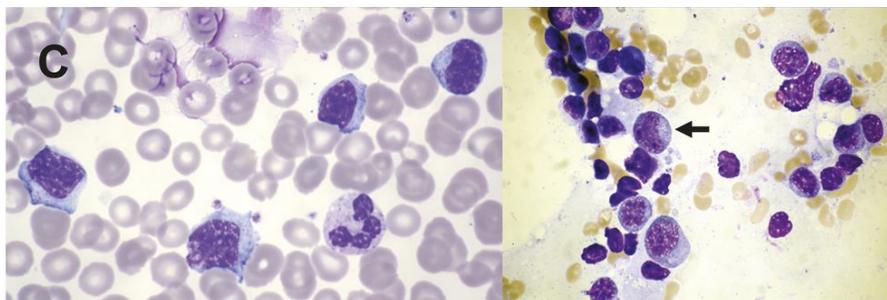


Figura 6. Infiltración a sangre periférica (C) y médula ósea (flecha)²²

Generalmente los pacientes se presentan con estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico, con enfermedad extensa a otros órganos y nódulos linfáticos; los síntomas sistémicos están presentes en una alta proporción a pesar de estadios localizados²⁴. A pesar del alto grado de agresividad de este linfoma y su localización más común, la incidencia de infiltración a sistema nervioso central (SNC) es <10% y se diagnostica posterior a establecido el diagnóstico²⁵.

Estadificación

Como parte de la evaluación inicial del paciente, es fundamental una correcta estadificación ya que se correlaciona directamente con el pronóstico iniciando con una historia clínica y exploración física detalladas.

Generalmente se requerirán una biometría hemática completa, pruebas de función hepática que incluyan DHL, química sanguínea con ácido úrico y por la importante prevalencia de su asociación con linfomas, prueba serológica de VIH así como perfil viral para hepatitis²⁶.

Al igual que los demás linfomas, se requiere siempre de una biopsia tanto de hueso como de tejido para el estudio patológico. Ésta deberá ser del mayor tamaño posible, como se ha mencionado las lesiones se caracterizan por una zona extensa de necrosis que puede confundir, llevar a diagnósticos erróneos, múltiples biopsias y sobre todo al retraso en el inicio del tratamiento. Preferentemente deben ser enviadas frescas, sin materiales de fijación al servicio de patología donde se tendrá que realizar la revisión de laminillas con al menos 1 bloque de parafina con realización de inmunohistoquímica²⁶.

Los estudios radiológicos son esenciales como parte de la estadificación, tratamiento con radioterapia, evaluación de respuesta y seguimiento de los pacientes. La tomografía computarizada (TC) es mejor para la detección de lesiones e infiltración óseas, sin embargo también para lesiones en otros órganos por lo que se debe tomar de tórax, abdomen y pelvis en caso de no contar con la variedad de emisión de positrones; la resonancia magnética (RM) de cráneo para definir mejor la extensión local a tejidos blandos y la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxyglucosa (PET-FDG) para identificar lesiones en otros sitios a nivel sistémico con un índice de captación estandarizada de 5 a 10

siendo este último el estudio de elección actual²⁷. Si el tratamiento incluirá quimioterapia con antracíclicos se requerirá de ecocardiograma o MUGA para medición de fracción de eyección de ventrículo izquierdo²⁶.

El sistema de Ann Arbor se creó originalmente, como ya mencionamos, para la estadificación de LH que posteriormente se extendió también a LNH modificada por Costwold²⁸. Sin embargo, se ha visto que no es completamente adecuado en NKTCL, no toma en cuenta la invasión a tejidos contiguos (LTI) ni el tamaño tumoral que son de las características mas importantes para el pronóstico. Por lo anterior se creó una estadificación modificada que se suma a Ann Arbor y es de la siguiente manera(tabla 2)²⁹:

Estadio	Definición
I	Infiltración a una sola región linfática o 1 solo sitio extranodal.
II	Infiltración de 2 o mas regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma o infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático y una o mas regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma.
III	Infiltración de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma que pueden estar acompañadas de infiltración a bazo (S) o infiltración localizada de un órgano extralinfático (E) o ambas
IV	Infiltración no contigua de uno o mas sitios extralinfáticos con o sin regiones linfáticas
T1	Confinado a cavidad nasal
T2	Extensión al antro maxilar, etmoidal anterior o paladar duro
T3	Extensión a seno etmoidal posterior, seno esfenoidal, orbita, hueso alveolar superior, mejillas o espacio bucinador superior
T4	Infiltración de hueso alveolar inferior, espacio bucinador inferior, fosa infratemporal, nasofaringe o fosa craneal.

Anotaciones	Definición
A	Sin síntomas B
B	Al menos uno de los siguientes en los últimos 6 meses <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso >10% • Fiebre persistente o recurrente sin causa aparente • Diaforesis nocturna profusa
X	Enfermedad voluminosa
E	Extensión aun órgano extralinfático adyacente a un sitio involucrado conocido

Por la naturaleza extranodal del NKTCL, a pesar de estar validado y ampliamente estudiado en linfomas de bajo hasta alto grado, ha sido controvertido el uso del IPI; el primer estudio que lo analizó tuvo una correlación positiva³⁰, sin embargo los posteriores llegaron a conclusiones de correlación negativa, haciendo énfasis en la edad como el de menor correlación. Analizando estos estudios vemos que al utilizar IPI solo una pequeña proporción, del 0 al 7%, son clasificados como de alto riesgo, lo que no correlaciona con la alta agresividad y mal pronóstico de los pacientes³¹.

En análisis retrospectivos, se han encontrado diferentes variables asociadas a mal pronóstico como infiltración de nódulos linfáticos reportada de hasta en el 46% de los casos³², elevación de DHL, bajo estatus funcional, extensión paranasal, presencia de síntomas B, altos títulos de EBV^{30, 33}

La invasión local (LTI) se reporta en el 20% de los casos en estadios I y II mostrando índices de respuesta y supervivencia global menores en comparación con los pacientes que no la presentaron³⁴.

El virus de Epstein-Barr es otro factor pronóstico de interés que se puede medir en sangre periférica³³. La medición de carga viral es útil también en diagnóstico, monitorización e incluso como predictor de reacciones adversas e incluso respuesta a tratamiento con quimioterapia³⁵.

Tomando en cuenta lo anterior y para mejorar la estratificación con la consecuente decisión de tratamiento, se han diseñado diferentes índices pronósticos de los cuales el más importante es el índice pronóstico para linfoma NK/T (NKPI). Descrito en el 2006, este análisis retrospectivo, multicéntrico en Corea analizó a 262 pacientes para definir supervivencia global y supervivencia libre de recaída comparando IPI con NKPI; del que se concluyó que el NKPI demostró una distribución balanceada de pacientes en 4 grupos con mejor discriminación comparado con IPI, los factores que demostraron significancia estadística y actualmente se toman en cuenta son (tabla 3)³⁶:

Tabla 3. NKPI
• Síntomas B
• Estadio clínico \geq III
• DHL >1 por arriba del límite normal alto
• Nódulos linfáticos positivos

Tabla 3. Grupos de riesgo

• Bajo	0
• Intermedio bajo	1
• Intermedio alto	2
• Alto	3 o 4

*NKPI índice pronóstico para linfoma NK/T

Finalmente con una supervivencia global a 5 años del 17.7 al 49.5% con quimioterapia basada en antracíclicos con o sin radioterapia en estadios I y II y del 16 al 25% en III y IV³⁶.

Tratamiento

La terapia para pacientes con linfoma agresivo ha tenido cambios significativos dentro de los últimos 25 años. Sin tratamiento los pacientes tenían una supervivencia de pocos meses tras el diagnóstico; con la primer quimioterapia combinada que se describió, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP) algunos pacientes lograban respuesta completa (RC) mientras que otros solo lograban supervivencia alrededor de 1 año³⁷.

Fue hasta 1976 que McKelvey publicó los resultados del tratamiento previo al que agregó una antraciclina, doxorubicina, describiendo por primera vez el régimen que hasta el día de hoy es el estándar de oro para algunos linfomas, CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona)(tabla 4); reportó tasas de RC del 60%. Posterior a este se han realizado diferentes estudios con nuevas combinaciones de medicamentos sin embargo ninguna ha logrado tener respuesta superiores a la estándar³⁸.

Tabla 4. CHOP

Ciclofosfamida	750 mg/m²SC	IV
Adriamicina	50 mg/m²SC	IV
Vincristina	1.4 mg/m²SC	IV
Prednisona	60 mg/kg	VO

Se han tratado de buscar nuevas combinaciones sobre todo en linfomas agresivos con peor pronóstico como es el caso de NKTCL, sumar otras alternativas como la radioterapia y mejorar la estadificación de los pacientes de acuerdo a los factores de riesgo para definir mejor el tratamiento.

En pacientes con enfermedad limitada, se describió a la radioterapia como terapia estándar con la que, en estadio I, se lograba RC sin embargo con recaída hasta del 20% y supervivencia libre de enfermedad menor del 50% a 10 años³⁹. Por esas tasas de respuesta se empezó a estudiar terapia combinada con

quimioterapia mas radioterapia realizándose estudios que compraban radioterapia sola, quimio/radioterapia secuencial y quimioterapia sola con resultados estadísticamente significativos a favor de terapia combinada logrando tasas de supervivencia global hasta del 90%⁴⁰. A pesar de los buenos resultados, aun no se tenían en consideración la toxicidad a largo plazo así como la dosis de radioterapia.

En pacientes con enfermedad diseminada el estándar del tratamiento era siempre combinación de quimioterapia mas radioterapia logrando RC el alrededor del 60%; también se estableció este régimen de tratamiento para linfomas en estadios tempranos pero con histologías agresivas³⁷.

Lo siguiente a estudiar fueron las dosis, se creo la hipótesis de mejores resultados con un incremento de intensidad de dosis lo cual lograron realizar con ayuda del factor estimulante de colonias de granulocitos con lo que en efecto, lograron mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad alrededor del 70%⁴¹.

Posteriormente se empezaron a analizar diferentes combinaciones de medicamentos, principalmente adicionándolos a CHOP como bleomicina, metotrexate, tenipósido, etopósido, citarabina, procarbazona, ifosfamida, vindesina; todos ellos, se probaron a diferentes dosis, intensidad de dosis, numero de ciclos sin lograr respuesta mejores que las ya reportadas con CHOP y muchos de ellos con grados de toxicidad mas altos. Finalmente se realizaron estudios que utilizaban estos agentes de quimioterapia como tratamientos de segunda e incluso tercera línea para pacientes en recaída o refractarios logrando del 20 al 40% de respuestas³⁷.

Por todos lo resultados anteriores, estaba claro que por ser un linfoma altamente agresivo, el NKTCL debía ser tratado con quimioterapia en combinación con radioterapia. Aun así y porque no se habían realizado estudios específicamente para este tipo de linfoma, en los 90's se empiezan a realizar estudios para comparar radioterapia sola, con tratamiento combinado y quimioterapia sola en estadios limitados (I y II). En la siguiente tabla podemos resumir los mas importantes (tabla 5)⁴¹:

Modalidad	Diseño	N	QT	Tasa RC	Supervivencia	Año
RT	R	90	-	66%	5a 38%	1998
RT	R	92	-	66%	5a 40%	2000
QT +/- RT	R	40	CHOP etc.	72%	5a 29%	2004
QT/RT	R	43	CHOP B	44%	3a 48%	2006
QT/RT	R	53	CHOP etc.	49%	2a 76%	2007
RT/QT	R	161	CHOP etc.	-	5a 75%	1998

RT/QT	R	105	CHOP etc.	87%	5a 78%	2006
SCRT	PCT	27	2/3 De VIC	77%	2a 78%	2009
SCRT	PCT	30	Cisplatino +(VIPD)	80%	2a 86%	2009

Abreviaciones: N número, RC respuesta completa, QT quimioterapia, RT radioterapia, R retrospectivo, CHOP ciclofosfamida, vincristina, adriamida, prednisona, PCT ensayo clínico prospectivo, DeVIC dexametasona, etopósido, ifosfamida y carboplatino, VIPD etopósido, ifosfamida, cisplatino, dexametasona.

Con esto confirmamos lo que se había escrito de linfomas agresivos, la terapia sola no lleva a respuestas mayores al 40% por lo que la terapia combinada surgió como tratamiento estándar y como nos muestra la tabla hubieron iguales resultados sin importar si era primero radio o quimioterapia.

Por el mal pronóstico con el que cursan estos pacientes aun en estadios limitados, se propone estudiar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) como modalidad de tratamiento. Los 2 reportes mas grandes se han hecho en Japón y Corea reportando supervivencia global del 50 al 70%, sin embargo el 60% de los pacientes tenían estadio clínico limitado con lo que concluyeron que el TCPH tiene beneficio en pacientes con estadios avanzados (III y IV)^{42, 43}.

Se reportó quimiorefractariedad mediada por una sobreexpresión del gen de multidrogoresistencia (MDR) que a su vez aumenta la cantidad de glicoproteína P, la cual puede exportar de forma activa adriamicina y vincristina (principales componentes de CHOP) llevando a resultados inferiores por lo que la radioterapia juega un papel muy importante; se describió que esta refractariedad era únicamente en esquemas a base de antraciclinas⁴⁴. Así surgen en el 2000 las primeras descripciones con tratamiento a base de L asparaginasa (L-ASP) y metotrexate (MTX) en NKTCL⁴⁵.

L-asparaginasa es una enzima que hidroliza asparagina del plasma en ácido L- aspártico y amonio (figura); todas la células pueden sintetizar asparagina de L- glutamina mediante la sintasa de asparagina. Las células neoplásicas, especialmente los linfocitos tumorales no cuentan con esta sintasa, por la falta del aminoácido producido hay una rápida inhibición de síntesis proteica así como de DNA y RNA que llevan a la muerte celular⁴⁶.

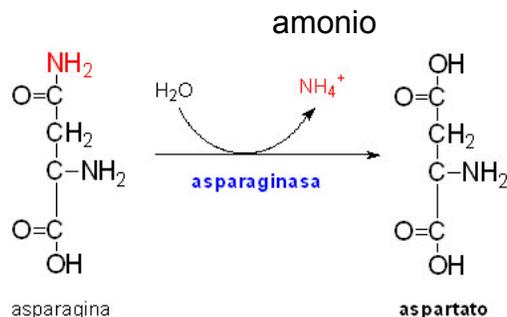


Figura 7. Mecanismo de acción de L-ASP

Actualmente existen 3 preparaciones de L-ASP en el mercado (tabla), *Escherichia coli* L-asparaginasa, *Erwinia* l-asparaginasa y polientilenglicol L-asparaginasa (peg-asparaginasa). Cada una con peso molecular de 141 000, 138 000 y 145 000 Da respectivamente⁴⁶.

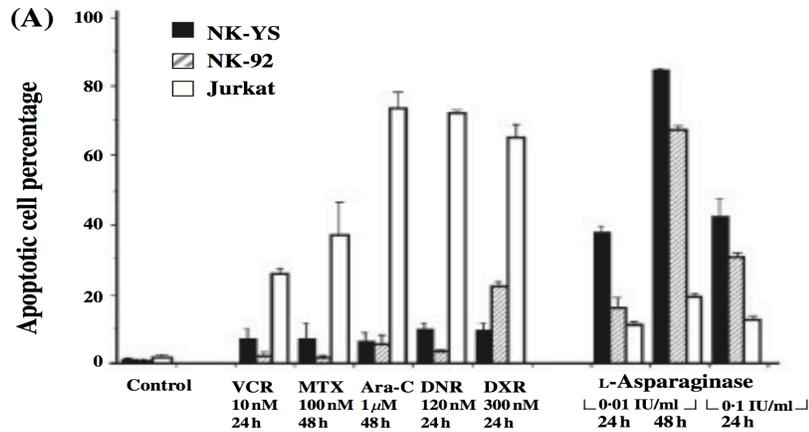
L-ASP se compone de 4 subunidades, cada una con un sitio activo; la vida media de las 3 preparaciones es diferente así como su actividad máxima, sin embargo se considera que se debe mantener una actividad >0.1 IU/ml para poder tener una depleción de asparagina sérica que induzca la muerte celular tumoral y efecto clínico⁴⁷.

Tabla 6. Preparaciones de L-Asparaginasa

Preparación	No. Pacientes	T 1/2	Vía de administración
Escherichia coli L-asparaginasa	45	18 ± 4 h	IV
	17	1.24 ± 0.17 días	IM
Erwinia L-asparaginasa	16	1.35 ± 0.30 días	IM
	10	0.65 ± 0.13 días	IM
Peg-asparaginasa	13	6.4 ± 0.5 h	IV
	10	5.73 ± 3.24 días	IM
	27	357 ± 243 h	IV

*Pacientes recibieron una dosis de 25,000UI/m²

Su actividad en linfocitos fue descrita desde la década de los 60s en leucemia linfocítica aguda haciéndola uno de los principales componentes de los esquemas de quimioterapia en niños con este padecimiento. El primer ensayo que estudió el efecto de la L-ASP en células NK fue el de Miki Ando en 2005. Utilizó tanto líneas celulares de NK (NK-YS, NK-92) como muestras de pacientes (Jurkat) con padecimientos crónicos y agudos incluyendo leucemia linfocítica crónica B y T. Midió la cantidad de sintasa de asparagina y estudiaron el efecto de doxorubicina, daunorubicina, metotrexate, vincristina, citarabina y l-asparaginasa. Examinaron el porcentaje de células apoptóticas mediante citometría de flujo con los siguientes resultados⁴⁸:



Gráfica 2. Porcentaje de apoptosis con diferentes fármacos

Es así como se confirma que a pesar de tener efectos independientes a glicoproteína-P, metotrexate (MTX) y citarabina (ARA-C) tuvieron poco efecto en las líneas celulares y que L-ASP tuvo el mejor efecto en células NK a pesar de los mecanismos de resistencia que tuvieran las células⁴⁸.

Se han llevado a cabo series de estudios clínicos en pacientes con NKTCL, usando diferentes regímenes basados en L-ASP combinada con otros agentes como ifosfamida, metotrexate, dexametasona/prednisona, etopósido o gemcitabina; describiremos los mas importantes.

- LVDex (L-ASP, vincristina, dexametasona)⁴⁹

Reportaron resultados en el 2000 utilizando este esquema (tabla) en pacientes que fueron resistentes a quimioterapia con CHOP, estudiados de manera retrospectiva, con una tasa de respuesta a 2 años de 63.3%, la n era de solo 10 pacientes por lo que se requerían mas estudios para poder dar una recomendación.

Se llevó a acabo otro estudio con el mismo esquema de quimioterapia (tabla) mas radioterapia ahora en pacientes refractarios o en recaída (el 91% había recibido CHOP) ahora se analizaron 45 pacientes con respuesta global de 82.2% y supervivencia global a 3 y 5 años del 66.9% con toxicidad leve a nivel hepático, renal y hematológica concluyendo que este régimen es mejor para pacientes con enfermedad avanzada, gran compromiso a otros órganos y de edad avanzada.

Tabla 7. LVDex

<i>Escherichia coli</i> L-asparaginasa	6000 U/m ²	IM	días 2, 4, 6, y 8
Vincristina	1.4 mg/m ² SC	IV	
Dexametasona	40 mg	VO	días 1-4

- AspaMetDex (L-ASP, metotrexate, dexametasona)⁵⁰

En este estudio francés fase II, multicéntrico, prospectivo de Marzo de 2006 a Octubre de 2008, se reclutaron 20 pacientes en recaída o refractarios a quimioterapia con CHOP de 13 centros, de los cuales, 18 pudieron ser evaluados. Se dio quimioterapia con este régimen (tabla)cada 21 días por 3 ciclos; a los pacientes que no habían recibido radioterapia, se les dio, y a los pacientes con enfermedad avanzada y buena clase funcional se les llevó a TCPH.

Se decidió usar este esquema dadas la buenas respuestas reportadas con L-ASP, las bajas resistencias a metotrexate y su buena penetración a sistema nervioso central y finalmente dexametasona, que reportó en esquemas para leucemia linfocítica aguda, menor riesgo de eventos trombóticos al asociarla a L-ASP. Reportaron en 2011 tasas de respuesta global del 78% y respuesta completa del 61%, buenas respuestas a pesar de ser pacientes previamente tratados aun con radioterapia confirmando la eficacia de L-ASP.

Tabla 8. AspaMetDex

<i>Escherichia coli</i> L-asparaginasa	6000 U/m ²	IM	días 2, 4, 6, y 8
Metotrexate	3000 mg/m ²	IV	día 1
Dexametasona	40 mg	VO	días 1-4

Encontraron resistencia a L-ASP en el 20% de los pacientes, de éstos al menos 50% habían reportado reacciones alérgicas a dosis iniciales por lo que recomendaron el cambio a la forma pegilada.

- SMILE (dexametasona, metotrexate, ifosfamida, L-ASP, etopósido)⁵¹

En 2011 se tienen los primeros resultados del estudio fase II para este régimen. Treinta y ocho pacientes ingresan en el estudio, de los cuales 20 eran de nuevo diagnóstico, 14 en recaída y 4 refractarios; todos recibieron 2 ciclos de SMILE con lo que obtuvieron respuesta global de 79% y respuesta completa en el 45% con un seguimiento a 2 años. El esquema fue de la siguiente manera:

Tabla 9. SMILE

Agente	Dosis	Vía de administración	Día
Metotrexate	2g/m ²	IV (6h)	1
Leucovorin	15mg x 4	IV o VO	2, 3, 4
Ifosfamida	1500mg/m ²	IV	2, 3, 4

Mesna	300mg/m ² x 3	IV	2, 3, 4
Dexametasona	40mg/d	IV o VO	2, 3, 4
Etopósido	100mg/m ²	IV	2, 3, 4
L-asparaginasa	6,000U/m ²	IV	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
G-CSF		SC o IV	6 y hasta leucocitos >5,000/mcl

Nota: ciclos cada 28 días, 2 ciclos planeados en el estudio

Abreviaciones: G-CSF – factor estimulante de colonias de granulocitos, IV intravenoso, VO vía oral, SC subcutáneo

Importante mencionar que este estudio es uno de los primeros en probar esquema como primera línea de tratamiento. Se reportó mielosupresión con los consecuentes eventos infecciosos por lo que es necesaria la adición de factor estimulante de colonias así como se recomendó no usar este régimen en pacientes con mala clase funcional, con linfopenia <500/mcl o gran carga tumoral.

- GDL (gemcitabina, dexametasona, L-ASP)⁴⁶

Este estudio publicado en 2012 evaluó a 48 pacientes de reciente diagnóstico solo en estadios I y II y se les dio tratamiento con 4 ciclos de quimioterapia con este régimen seguido de radioterapia. Lo interesante fue que se realizó una evaluación posterior solo a los ciclos de quimioterapia donde tuvieron tasa de respuesta global de 89.6% con respuesta completa de 54.2% y otra posterior a la radioterapia con tasa de respuesta global del 100% y completa del 91.6%. Pocos efectos adversos bien tolerados y a pesar de requerir estudios adicionales es, de todos, el esquema que mejores resultados reporta en la literatura para estadios tempranos de la enfermedad.

- GELOX (gemcitabina, L-ASP, oxaliplatino)⁵²

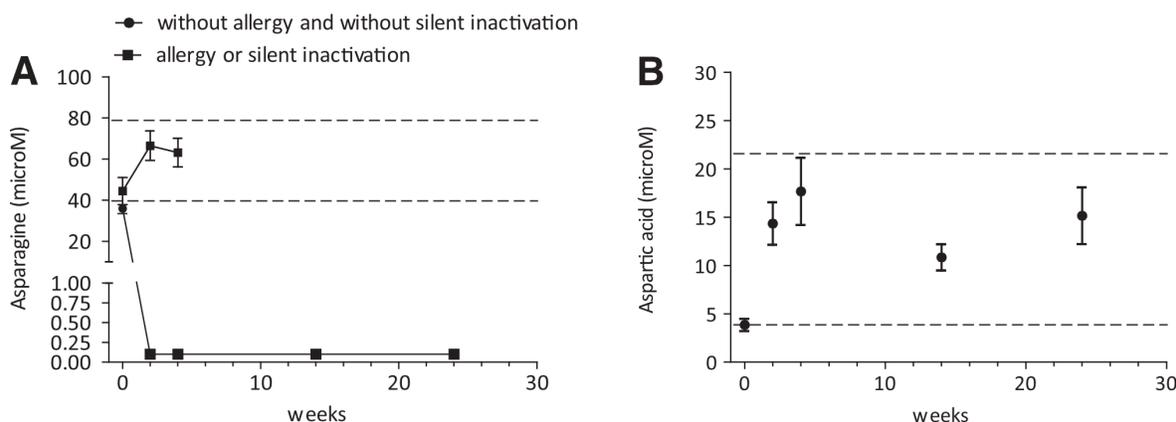
Estudio prospectivo de Enero de 2008 a Julio de 2011 y publicado en 2013 donde se estudiaron a 27 pacientes de un solo centro en estadio clínico I y II con este esquema de quimioterapia (tabla) seguido de radioterapia como primera línea de tratamiento. Los ciclos se dieron cada 21 días, se aplicó reacción dérmica de L-ASP que en caso de ser positiva se cambió a la forma pegilada; se vigiló toxicidad hematológica, en caso de presentar cuentas de leucocitos <2.0 x 10⁹/L se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (5mcg/kg), no recibían nuevo ciclo hasta lograr cuenta de neutrófilos absolutos ≥ a 1.5 x 10⁹/L y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/L. Con toxicidad hematológica grado 4 se disminuyeron dosis subsecuentes en 20%. A todos los pacientes se les dieron 2 ciclos de GELOX seguidos de radioterapia, 56Gy en fraccionamiento de 2Gy y posteriormente 2 a 4 ciclos más de quimioterapia. Finalmente se reporta respuesta global de 96.3% con respuesta completa del 74.1% con supervivencia global a 2 y 3 años del 86% y 78% respectivamente, con toxicidad menor que con esquemas CHOP y SMILE; concluyendo que a pesar de las buenas respuestas requiere de continuar estudio en ensayos prospectivos más grandes.

Tabla 10. GELOX			
Gemcitabina 1 y 8	1000 mg/m ²	IV	días
E. coli L-asparaginasa 1-7	6000 U/m ²	IM	días
Oxaliplatino 1	130 mg/m ²	IV	día

A pesar de los prometedores resultados que se reportan desde el 2011 con esquemas basados en L-ASP, las reacciones alérgicas son una causa frecuente de cambio de esquema de tratamiento y/o retraso en las aplicaciones, éstas se presentan del 4.4 hasta el 50%^{49,50,51}.

Como se comenta anteriormente, la experiencia con L-ASP inicia en leucemia linfocítica aguda en niños por lo que los estudios de estos efectos son en la misma población. Se reporta la producción de anticuerpos contra L-ASP asociados con este tipo de reacciones así como su posterior inactivación a pesar de no presentar clínicamente reacción alguna (inactivación silenciosa) hasta neutralizarla y dejarla sin actividad por lo que se empezó a manejar en los esquemas pediátricos el cambio entre las presentaciones posterior al esquema de inducción con el fin de evitar la formación de anticuerpos y tener mejores resultados⁵³.

Uno de los estudios mas grandes y recientes, es el de Tong WH y cols. en 2013, donde analizaron en 93 pacientes de forma prospectiva la eficacia del uso prolongado de peg-asparaginasa y *Erwinia* L-asparaginasa mediante la medición de su actividad, niveles de asparagina y anticuerpos (figura). El 22% de los pacientes presento reacción alérgica a peg-asparaginasa con 0% de actividad enzimática (90% en la segunda dosis) y el 8% presento inactivación silenciosa.



Gráfica 3. Niveles de asparagina normales (línea punteada) cuando hay alergia o inactivación silenciosa (A) y niveles normales de ácido aspártico cuando no hay reacción alérgica (B)

Se han reportado casos de actividad cruzada entre anticuerpo contra E. Coli y peg-asparaginasa por lo que en diferentes estudios se dio Erwinia asparaginasa con actividad efectiva sin reportes de inactivación silente.

Por lo anterior, es recomendable la medición ya sea directa o indirecta (mediante productos de degradación de asparagina) de la actividad de la enzima para ofrecer un mejor tratamiento y utilizar la forma pegilada para menos efectos adversos⁵³.

Planteamiento del problema

- ¿Existen diferencias en la supervivencia global de los pacientes mexicanos con Linfoma NK/T extranodal, tipo nasal de acuerdo al esquema de tratamiento?

Justificación

- El NKTCL es un linfoma altamente agresivo con mal pronóstico y curso clínico en pacientes con enfermedad avanzada.
- Durante muchos años, CHOP era el esquema de elección por tratarse de un LNH sin buenos resultados.
- Son tumores con muy buena respuesta a radioterapia y mecanismos de resistencia a las terapias estándar para otros linfomas B.
- A partir del 2011 se estudió el uso de L-ASP en esquemas combinados de quimioterapia ofreciendo mejores resultados y pronóstico.
- Los estudios más recientes que combinan radioterapia con quimioterapia son los que ofrecen resultados reportados hasta del 100% de respuesta (en estadios tempranos).
- Hasta ahora no hay estudios con gran número de pacientes que puedan sustentar apropiadamente el uso de L-ASP.
- A pesar de ser un padecimiento poco frecuente a nivel mundial y con incidencia en centro y sur América, no existen estudios en población mexicana.

Objetivo General

- Evaluar la supervivencia global de los pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Cancerología con Linfoma extranodal NK/T tipo nasal a 12 meses de acuerdo al esquema de tratamiento.

Hipótesis

- Existen diferencias en la supervivencia global de los pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Cancerología con Linfoma extranodal NK/T, tipo nasal de acuerdo al esquema de tratamiento.

Diseño

- Estudio observacional analítico, retrospectivo y transversal

Materiales y Método

Universo y población

- Expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México con diagnóstico de Linfoma extranodal NK/T tipo nasal de Marzo del 2005 a Julio de 2014, divididos en 2 grupos acorde al esquema de quimioterapia como tratamiento de primera línea de la siguiente manera:
 - Grupo 1 – CHOP mas radioterapia
 - Grupo 2 – Esquema basado en L-asparaginasa mas radioterapia

Tamaño de la muestra

- Se trata de una cohorte retrospectiva que evaluará la supervivencia global a 12 meses, acorde al esquema de quimioterapia mas radioterapia, en pacientes mexicanos con Linfoma NK/T extranodal tipo nasal sin tratamiento previo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de México, en el periodo de Marzo del 2005 a Julio del 2014.

Criterios de inclusión

- Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México
- Ambos géneros
- De 18 a 90 años
- Diagnostico de Linfoma extranodal NK/T tipo nasal comprobado por patología
- Sin tratamiento previo
- Ann Arbor I a IV
- ECOG 0 a 4

- NKPI y/o aPI 0 a 3

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido tratamiento
- Pacientes no candidatos a tratamiento por cualquier causa
- Otras enfermedades malignas concomitantes

Criterios de eliminación

- Abandono de tratamiento sin justificación antes de concluir el seguimiento
- Abandono de seguimiento sin justificación antes de concluido
- Pacientes en quienes no se haya corroborado diagnóstico

Descripción de variables

Tabla 11. Variables

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Genero	Cualitativa nominal	Independiente	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Independiente	Años
Beta 2 microglobulina	Cuantitativa continua	Independiente	mg/dl
EBV	Cualitativa nominal	Independiente	Presencia Ausencia
β 2	Cuantitativa continua	Independiente	mg/dl
DHL	Cuantitativa continua	Independiente	mg/dl
Síntomas B	Cualitativa nominal	Independiente	Presencia Ausencia
Estadio clínico	Cuantitativa discreta	Independiente	I, II, III o IV
Infiltración a nódulos linfáticos	Cualitativa nominal	Independiente	Presencia Ausencia
NKPI	Cuantitativa discreta	Independiente	0, 1, 2 o 3
IPI	Cuantitativa discreta	Independiente	0, 1, 2 o 3
Esquema de quimioterapia	Cualitativa nominal	Independiente	CHOP + RT L-asp + RT
Supervivencia global a 12 meses	Cualitativa nominal	Dependiente	Si o No
Supervivencia global por grupo de riesgo a 12 meses	Cualitativa nominal	Dependiente	Si o No

Descripción de procedimientos

Se revisaron expedientes clínicos en INCANet, sistema de expedientes electrónicos, de pacientes con diagnóstico de Linfoma NK/T extranodal tipo nasal con diagnóstico reciente del 2005 al 2014 y se realizó con los mismos un registro en una base de datos que contenga las variables mencionadas para su análisis.

Hoja de captura de datos

Paciente	1	2	3	4	5
Nombre (iniciales)					
Expediente					
Genero					
Edad					
Esquema de quimioterapia					
β 2					
DHL					
Síntomas B					
Estadio Clínico					
Infiltración a nódulos linfáticos					
NKPI					
aPI					
Supervivencia a 12 meses					

Calendario de Actividades

Actividades 08.2014 al 08.2015	Elección de tema	Realización de protocolo	Revisión bibliográfica	Recolección de datos	Realización de análisis	Discusión, Resultados, conclusión	Revisión Final	Entrega de tesis
Agosto								
Septiembre								
Octubre								
Noviembre								
Diciembre								
Enero								
Febrero								
Marzo								
Abril								

Mayo								
Junio								
Julio								
Agosto								

Recursos Humanos

Tabla 12. Recursos humanos.

Nombre/Título	Actividad asignada	Horas semana dedicadas a realizar la actividad asignada
Nombre: Valentín Lozano Zavaleta. Título: Investigador principal.	Dirección de tesis.	3 h.
Nombre: Karla Arely Cruz Escamilla. Título: Investigador asociado principal.	Elaboración de protocolo. Revisión de expedientes. Recopilación de datos. Redacción y análisis de resultados.	15 h.

Recursos Materiales

Se utilizaron como recursos materiales:

- Computadora del Instituto Nacional de Cancerología de México – para la revisión de expedientes electrónicos y obtención de datos.
- Computadora personal – para redacción de protocolo, recopilación datos, análisis de datos y emisión de resultados.
- Hojas de recolección de datos – para recopilación de datos.

Se utilizaron como recursos informáticos:

- Programa estadístico SPSS versión 22 – para realización del análisis estadístico.
- Microsoft office – Word 2011 – como programa para elaboración y redacción de protocolo y resultados.
- Microsoft office – Excel 2011 – como programa para recopilación de datos en base a la creación de tablas de base de datos.
- Biblioteca electrónica de la UNAM, PubMed, Medscape, EBSCO, Cochrane como fuentes electrónicas para obtención de bibliografía medica, para elaboración del marco teórico.

Análisis Estadístico

- El objetivo primario será analizado por medio de la prueba estadística χ^2
- La supervivencia global se estimará con el método Kaplan – Meier
- Para el análisis de supervivencia global acorde al grupo de riesgo por grupo de tratamiento se utilizará regresión logística
- Para el análisis de variables cualitativas se utilizará la prueba estadística χ^2
- Para el análisis de variables cuantitativas se utilizará la prueba estadística T student
- Se utilizará el paquete estadístico SPSS statistics versión 22

Presentación de resultados

Durante los meses de junio y julio del 2015, analizamos los expedientes electrónicos de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México, que contaban con diagnóstico de Linfoma extranodal NK/T tipo nasal, sin tratamiento previo y que fueron tratados dentro del Instituto, en el periodo comprendido de Marzo del 2005 a julio del 2014.

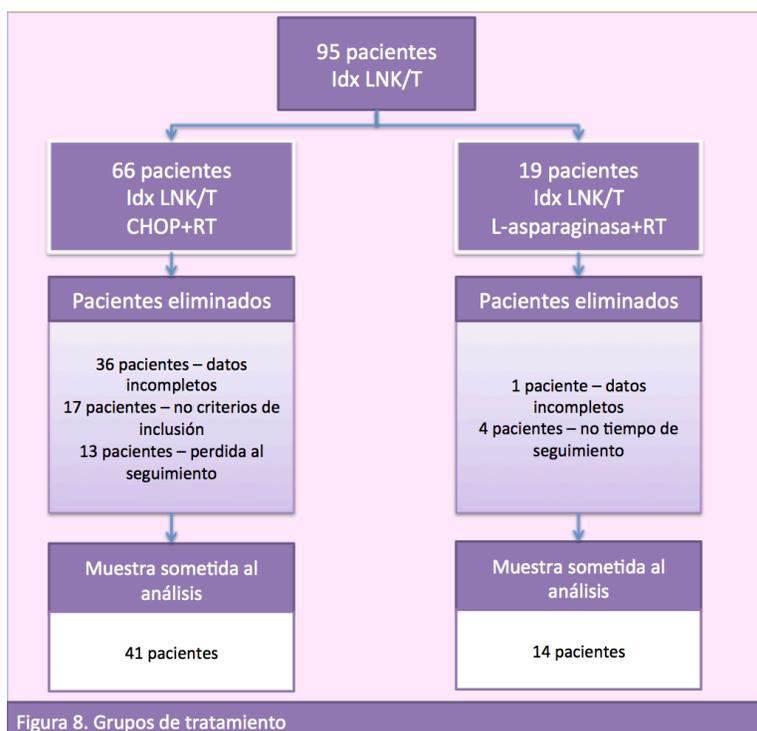


Figura 8. Grupos de tratamiento

Obtuvimos una muestra total de 100 pacientes, de los cuales fueron excluidos 45, por no contar con datos elementales, tener errores de llenado, o falta a los criterios de inclusión dentro del expediente electrónico.

Para el análisis final, se tuvo una muestra total de 55 pacientes, los cuales mostraron una distribución de 41 pacientes para el Grupo 1 (CHOP + RT), y 14 pacientes para el Grupo 2 (Esquema L-asp + RT) (FIGURA 8).

Hubieron 39 hombres y 16 mujeres, la media de edad de todos los pacientes fue de 41 años (rango de 22 a 78), el seguimiento fue a 12 meses. Las características demográficas mostraron algunas características homogéneas entre grupos, pero también algunas diferencias en cuanto a: infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico, presencia de adenopatías al diagnóstico, ECOG, aIPI, nivel de LDH (TABLA 13).

Tabla 13. Características demográficas por grupo de tratamiento			
Característica	Grupo 1 (n=41)	Grupo 2(n=14)	Valor de p
Edad (media)	41.6 (23-78)	41.0 (24-60)	0.054
Genero (Hombre)(%)	29 (70%)	10 (71.4%)	0.96
Infiltración MO al Idx.	1 (2.4%)	1 (7.1%)	0.41
Infiltración SNC al Idx.	3 (7.3%)	4 (28.5%)	0.03
Adenopatías al Idx.	16 (39%)	1 (7.1%)	0.02
Síntomas B al Idx.	22 (53%)	5 (35.7%)	0.24
Hemofagocitosis al Idx.	0	0	
ECOG al Idx.			0.018
0	12 (29.2%)	2 (14.2%)	
1	21 (51.2%)	7 (50%)	
2	6 (14.6%)	0	
3	0	1 (7.1%)	
aIPI			0.06
Bajo	26 (63.4%)	2 (14.2%)	
Intermedio bajo	8 (19.5%)	9 (64.2%)	
Intermedio alto	6 (14.6%)	2 (14.2%)	
Alto	1(2.4%)	1 (7.1%)	
NKPI			0.13
Bajo	8 (19.5%)	4 (28.5%)	
Intermedio bajo	20 (48.7%)	3 (21.4%)	
Intermedio alto	7 (17%)	6 (42.8%)	
Alto	6 (14.6%)	1 (7.1%)	
DHL	192.9	308.5	0.011
Albumina	3.5	3.4	0.58
Hemoglobina	13.8	13.6	0.52
Leucocitos	7.23	7.02	0.93
Linfocitos	1.68	1.54	0.12
B2M	3.2	2.7	0.47
Plaquetas	295	279	0.17
Ciclos de QT recibidos	6.3(2-8)	4.3(2-6)	0.057
Radioterapia Gy	36.4	48.7	0.009
VIH (presente)	0	1	0.084

Alrededor del 70% de los pacientes son del genero masculino, con una relación 2.3 – 2.5:1 masculino: femenino para el grupo 1 y 2 respectivamente. La infiltración a médula ósea se reporto por parte de patología en 1 paciente de

ambos grupos correspondiendo en ambos casos a <10% acorde a la literatura, en donde vemos gran diferencia es en la infiltración a SNC que encontramos de 7.3% y 28.5% para los grupos 1 y 2 respectivamente.

El 49% de los pacientes presentó síntomas B concordante con la literatura universal, por la agresividad y estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico, los pacientes suelen tener esta sintomatología sistémica. No se encontró hemofagocitosis.

La clase funcional en el 50% de los pacientes fue de 1 por ECOG para los 2 grupos, el cual se utilizó posteriormente para definir los grupos de riesgo y el pronóstico de los pacientes así como la presencia de adenomegalia que reportamos en el 32.7% de los pacientes.

En cuanto al número de ciclos de quimioterapia recibidos, es importante mencionarlo por grupo de tratamiento, para el grupo 1 la media fue de 6.5 y para el grupo 2 fue de 4, y en radioterapia encontramos que la media de dosis para el grupo 1 fue de 36.2 Gy y para el grupo 2 de 52 Gy.

Bioquímicamente encontramos que la media de los parámetros más importantes fueron las siguientes: DHL 213.3, albumina 3.5, hemoglobina 13.6, leucocitos 6,729, linfocitos 1,635, B2M 2.86 y plaquetas 247,177.

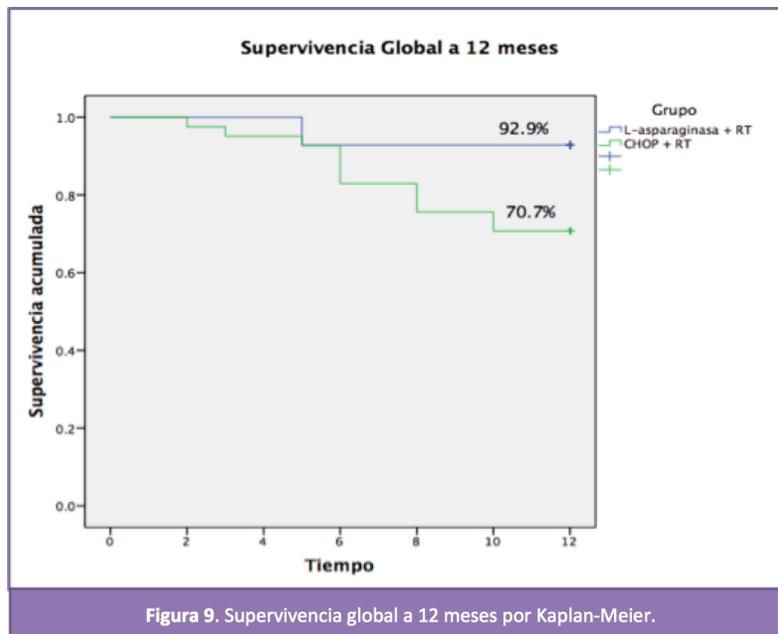
En cuanto al objetivo primario, se mostro una diferencia clínica a favor de los esquemas con L-asparaginasa/RT, con una tasa de supervivencia global a 12 meses del 92.8% vs 70.7%, no obstante, al análisis por medio de la prueba de χ^2 no se encontró significancia estadística para esta diferencia ($p < 0.092$; IC95% 0.088-0.147) (**TABLA 14**).

Tabla 14. Supervivencia global a 12 meses por grupo de tratamiento

Grupo	SG12m ^{&} (%)	No SG12m ^{&} (%)	Valor de p	IC (95%)
1 (CHOP+RT)	29 (70.7%)	12 (29.3%)	0.092	0.088-0.147
2 (L-aspart+RT)	13 (92.8%)	1 (7.2%)	0.092	0.088-0.147

[&]SG12m: Supervivencia global a 12 meses

Por medio de la tabla de Kaplan-Meier se muestra de manera grafica esta diferencia a favor de los esquemas que incluyen L-asparaginasa + RT (**FIGURA 9**).



Para el análisis de supervivencia global a 12 meses por grupo de riesgo (aIPI/NKPI) por grupo de tratamiento no se encontró diferencia a favor de un grupo de tratamiento.

Discusión

A pesar de que los grupos tienen número de pacientes muy diferente, vemos grupos homogéneos en la mayoría de las características, pero no así en todos los datos, que confieren muestras poblacionales diferentes. Trataremos algunos puntos importantes, empezando por la infiltración a SNC, se encuentra reportada una incidencia alrededor del 15% para 1999, sin embargo en los pacientes del grupo 1, dado que son los de años anteriores podemos atribuir el bajo porcentaje a que se iniciaba el uso del expediente electrónico por lo que en algunos casos no existía el dato reportado.

De manera importante, vemos que no se reportó hemofagocitosis en ningún paciente y esto es debido a que se eliminaron del estudio a aquellos pacientes que no recibieron tratamiento, muchos de los cuales la razón fue la gravedad clínica al momento del diagnóstico y muerte previa a tratamiento, todos ellos en quienes se reportó síndrome hemofagocítico en el 23% y que los llevó a ese desenlace.

En cuanto a los grupos pronósticos, si recordamos, se les asignaba dicha categoría con IPI antes del 2009 que fue cuando se describió por primera vez el ajuste para la edad y también antes del 2006 que fue cuando se describió por primera vez el NKPI que hasta la fecha no está estandarizado su uso. Por lo anterior los datos del índice pronóstico no son confiables ya que en los

expedientes revisados a muchos pacientes se les asignó IPI, que tal y como esta descrito, la mayoría de los pacientes fueron asignados en categorías de riesgo bajo por la inadecuada estadificación y quienes ahora sabemos el pronóstico es pobre. Siguiendo con este tema, encontramos que en la mayoría de los expedientes solo se reportaba si estaba presente o ausente la presencia de adenopatía sin contar con el dato específico necesario para la estadificación siendo este otro punto por el cual debemos tomar con reserva el resultado de la categorización por grupos de riesgo en las dos diferentes escalas pronósticas.

Cuando la quimioterapia con CHOP era el estándar de tratamiento, también estaba definido el número de ciclos del mismo por lo que vemos el número de ellos para el grupo 1, sin embargo son menores para el grupo 2 ya que es una terapia más agresiva y a q no hay un estándar aun para este rubro de tratamiento, sin embargo fueron los utilizados en los estudios que se han realizado, que van de 2 a 4 ciclos. De radioterapia podemos ver que la dosis es muy diferente en ambos grupos de tratamiento y es que, al igual que en la quimioterapia no se tenía un estándar para este tipo de linfoma, si bien existían estudios de dosis para los más frecuentes como el difuso de células grandes B, se vio posteriormente que dada la agresividad del NK/T tenían que haber nuevos parámetros por lo que después se definieron dosis más altas como lo vemos en nuestro segundo grupo de tratamiento.

Se sabe de la relación que existe entre linfomas e infección por VIH, ha sido reportada una incidencia más alta que en la población general sin embargo existen prevalencias para cada tipo de linfoma específico y este no es uno de los que más se presenten así como lo vimos en nuestro estudio en donde solo 1 paciente resultó positivo en las pruebas de tamizaje y al que se dio tratamiento antiretroviral específico de manera concomitante.

Dentro de la parte bioquímica, los resultados son descriptivos únicamente, ya que son variables independientes y no tienen relación con el objetivo del estudio.

Finalmente, obtuvimos una clara diferencia clínica entre el resultado obtenido para el objetivo primario por grupo de tratamiento. Sin embargo, ante el análisis estadístico, no se muestra significancia. Esto puede estar dado por la diferencia del tamaño de la muestra entre grupos, y por la falta de homogeneidad entre los mismos. Esto podría ser diferente si se hubieran empezado a utilizar esquemas basados en L-asparaginasa previamente, sin embargo sabemos que aun están en estudio estos tipos de fármacos y aun o son un estándar de tratamiento para el linfoma NK/T extranodal tipo nasal si no una opción más que parece mejor tanto en la literatura internacional como en nuestro estudio. Consideramos que tras unos cuantos años más de tratamiento con esquemas de L-asparaginasa + RT en nuestro Instituto, que incrementaría el tamaño de muestra del grupo 2, podríamos lograr un tamaño muestral susceptible de comparación, que permita encontrar diferencias significativas.

Conclusiones

Este es el primer estudio sobre supervivencia global acorde a esquema de tratamiento de pacientes con linfoma NK/T extranodal, realizado en población mexicana. Es muy relevante la proporción de pacientes que logran supervivencia global a 12 meses en esquemas de tratamiento que incluyen L-asparaginasa, no obstante, no se observa significancia estadística, y esto parece estar en relación al tamaño muestral de la población contenida en los grupos de tratamiento. No obstante, la respuesta clínica parece estar acorde a los datos reportados en estudios de otras regiones geográficas, donde se ha comprobado la utilidad de la L-asparaginasa para el manejo de linfoma NK/T extranodal tipo nasal.

Se propone la inclusión de los datos de pacientes que se encuentran actualmente en tratamiento y que no han cumplido aun el periodo de seguimiento de 12 meses, y la descripción de la supervivencia global a 24 meses en próximos estudios, con lo cual podría aportar datos más concluyentes así como realizar estudios prospectivos al respecto.

Consideramos, a la luz de nuestros resultados, que actualmente, deben incluirse regímenes con L-asparaginasa al tratamiento de pacientes con linfoma NK/T extranodal mexicanos, con la finalidad de incrementar la supervivencia global de los mismos.

Bibliografía

1. Marshall A, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. Williams Manual of Hematology. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
2. Evans, LS. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2003; 362 (9378): 139-146.
3. Gómez de León, A. Algunas observaciones sobre la historia del Linfoma de Hodgkin. *Hematol Mex*. 2010; 11(4): 208-2012.
4. Hicks EB, Rappaport H, Winter WJ: Follicular lymphoma: A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 9:792-821, 1956.
5. Lukes RJ, Collins RD: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 34(4 suppl):1488-503, 1974.
6. Lennert, K. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer* 31(suppl 2):29-43, 1975
7. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 49:2112-2135, 1982.
8. Casas, A. Lesiones angiocéntricas inmunoproliferativas: terminología y cuadros clínicos. *An Med Intern* 1996; 13:245-7.
9. Harris, NL. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84: 1361-92.
10. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008
11. James, O. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer J Clin*. 2005; 55:368–376.
12. Guía de Práctica Clínica, Linfomas No Hodgkin en el Adulto, México: Secretaría de Salud; 2009.
13. Romero, M. Linfoma B difuso de células grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006; 69 (4): 192-198.
14. Rengifo, L. Linfoma Nasal de células T/Natural Killer. Reporte de un caso. *Dermatol Perú* 2007;17(2): 115-118.
15. Wilson, WH. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood*. 1996 Jun 1;87(11):4531-7.
16. Chan ACL. Phenotypic and cytotoxic characteristics of peripheral T-cell and NK-cell lymphomas in relation to Epstein-Barr virus association. *Histopatology* 1999;34:16-24.
17. Auerbach, A. Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoid lesions of the head and neck. *Semin Diagn Pathol*. 2015;32(1):12-22
18. Su IJ, Chen JY. The role of Epstein-Barr virus in lymphoid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1997; 26: 25–41
19. Li, S. High-resolution genome-wide analysis identified recurrent genetic alterations in NK/T-cell lymphoma, nasal type, which are associated with disease progression. *Med Oncol*. 2014; 31:71

20. Harris NL. A revised European–American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–1392.
21. Ritsuro Suzuki. NK/T-Cell Lymphomas: Pathobiology, Prognosis and Treatment Paradigm. *Curr Oncol Rep* 2012; 14:395–402.
22. Tse, E. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood*. 2013;121(25):4997-5005.
23. Wong KF, Chan JK, Cheung MM, So JL. Bone marrow involvement by nasal NK cell lymphoma at diagnosis is uncommon. *Am L Clin Pathol*. 2001; 115: 226-270.
24. Kwong YL: The Diagnosis and management of Extranodal NK/T-cell lymphoma, Nasal type and Aggressive NK-cell leukemia. *J Clin Exp Hematopathol* 2001; 51:21-28.
25. Yeh, K.-H. Quiescent nasal T/NK cell lymphoma manifested as primary central nervous system lymphoma. *Am. J. Hematol*. 1999; 60: 161–163.
26. National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2015.
27. Khong PL, Pang CB, Liang R, Kwong YL, Au WY: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T- cell and natural killer cell malignancies. *Ann Hematol* 2008; 87:613- 621.
28. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989, 7:1630-1636.
29. Robbins KT. Primary lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 1985; 56:814-819
30. Chim CS, Ma SY, Au WY, et al: Primary nasal natural killer cell lymphoma: Long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood*. 2004;103:216-221.
31. Cheung MM, Chan J, Lau W, 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*. 2002; 54:182-190.
32. Lee J, Suh C, Park YH, Ko YH, Bang SM, Lee JH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2006; 24:612–8.
33. Au WY, Pang A, Choy C, et al: Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in the immunocompetent patients. *Blood*. 2004;14:243-249.
34. Kim TM. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage IE/IIe extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 2005; 106:3785–90.
35. Suzuki R. Pretreatment EBV-DNA copy number is predictive for response to SMILE chemotherapy for newly-diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/ T-cell lymphoma, nasal type: results of NKTSG phase II study. *Blood* 2009;116:2873a [Abstract #2873].
36. Jeejung, L. Extranodal Natural Killer T-cell lymphoma, Nasal-Type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24:612-618.

37. Kimby E, Brandt L, Nygren P, et al. A systematic Overview of chemotherapy effects in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncologica* 2001; 40; 198-212.
38. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, et al. Hydroxydaunomicyn (Adriamicyn) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 1976; 38:1484-93
39. Osterman B, Hagberg H, Lenner P, et al. High grade malignant non-Hodgkin's lymphoma stage I. *Acta Oncol* 1996; 10:171-177.
40. Aviles A, Delgado S, Ruis H, et al. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma of Waldayer's ring. *Eur J Cancer* 1996; 32:19-23.
41. Suzuki R. NK/T-cell lymphomas: Pathobiology, Prognosis and Treatment Paradigm. *Curr Oncol Rep* 2012; 14:395-402
42. Au WY. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. *Ann Oncol.* 2003; 14:1673-6.
43. Suzuki R. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 425-431.
44. Suzuki R. Prognostic factors for mature natural killer (NK)-cell neoplasms: aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type. *Ann Oncol.* 2010; 21:1032-40.
45. Suzuki R. Treatment of advanced extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia. *Int J Hematol.* 2010;92:697-701
46. Yong W. Clinical study of L-asparaginase in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Hematol Oncol* 2015; DOI:10.1002/hon
47. Hawkins DS, Park JR, Thomson BG, et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol- conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5335-5341.
48. Ando M, Sugimoto K, Kitoh T, et al. Selective apoptosis of natural killer-cell tumors by L-asparaginase. *Br J Haematol* 2005; 130: 860-868.
49. Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-Asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extra-nodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol* 2009; 88: 647-652.
50. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011; 117(6): 1834-1839.
51. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group Study. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4410-4416.
52. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer* 2013; 119: 348-355
53. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJL, et al. A prospective study on drug monitoring of pegaspargase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123(13): 2026-2033.