



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

“Eficacia de regímenes basados en L-asparaginasa comparado con regímenes basados en antraciclinas en el tratamiento de primera línea del Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal: experiencia de una institución en la ciudad de México”.

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. AL ALEXANDER AVILA MILORD**
Residente de tercer año de Hematología

TUTOR DE TESIS:

DRA. GLADYS PATRICIA AGREDA VÁSQUEZ
Médico especialista coordinador de la clínica de linfomas, departamento de Hematología

Ciudad de México, 18 de Julio de 2017



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.

CONTENIDO

	PAG.
AGRADECIMIENTOS	IV
ABREVIATURAS	V
RESUMEN	VI
INTRODUCCIÓN	1
<hr/>	
EPIDEMIOLOGÍA	
PATOGENESIS	
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
HISTOPATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA	
ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO	
TRATAMIENTO	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN	6
OBJETIVOS	7
PREGUNTA CENTRAL	7
HIPÓTESIS	8
METODOLOGÍA	9-21
<hr/>	
UNIVERSO	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
DISEÑO DEL ESTUDIO	
VARIABLES OPERACIONALES	
INSTRUMENTOS	
ANÁLISIS DE DATOS	
PLAN DE TRABAJO	
IMPLICACIONES ETICAS	
RESULTADOS	22-25
<hr/>	
DISCUSIÓN	26-27
<hr/>	
CONCLUSIONES	28
<hr/>	
REFERENCIAS	29-32

LISTA DE TABLAS

	PAG
TABLA I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES	22
TABLA II. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA	23
TABLA III. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE ACUERDO AL GRUPO DE RIESGO POR NKPI	24
TABLA IV. FACTORES DE RIESGO PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL	26

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN BASE A RÉGIMEN DE TRATAMIENTO	25
FIGURA 2 A Y B. SUPERVIVENCIA GLOBAL DE ACUERDO A NKPI Y RÉGIMEN DE TRATAMIENTO	25

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su generosidad, comprensión y cariño; por enseñarme a ser valiente y no permitirme claudicar; por todos los años que me han dedicado.

A los médicos adscritos del departamento de Hematología y Oncología, por sus enseñanzas y principalmente su guía en este camino que fue residencia.

A mis compañeros colegas y a los amigos que he hecho, por su empatía y apoyo incondicional.

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y sus pacientes, que me han visto crecer y han sido testigos de todos estos años.

Finalmente y más importante, un gran abrazo para mi abuela y mi hermano; aunque ya no los pueda ver, los siento en mi corazón y en mi diario vivir. En cada esfuerzo mío han estado sus bendiciones. Gracias por permitirme ser mejor y permitirle a mi familia guiarme.

ABREVIATURAS

LNH: Linfoma no Hodgkin

LTNKEN: Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal

LCT: Linfoma de células T

VEB: Virus de Epstein-Barr

RCT: Receptor de células T

DHL: Deshidrogenasa láctica

EC: Estadio clínico

IPI: Índice pronóstico Internacional

NKPI: Índice pronóstico para linfoma T/NIK

RC: Respuesta completa

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLF: Supervivencia libre de falla

TCPA: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogo

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

OMS: Organización Mundial de la Salud

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona

CHOEP: Ciclosfosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Etopósido, Prednisona

LVP: L-asparaginasa, Vincristina, Prednisona

VIDL: Etopósido, Dexametasona, L-asparaginasa

SMILE: Dexametasona, Metotrexate, Ifosfamida, L-asparaginasa

CMED: Ciclofosfamida, Metotrexate, Etopósido, Dexametasona

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal (LTNKEN) tiene alta prevalencia en América Latina y en México se reporta una prevalencia de 40%. Históricamente se han ofrecido regímenes con antraciclinas con pobres resultados y recientemente se le otorgó un papel importante a la L-asparaginasa en el tratamiento de esta neoplasia. Resultados de la inclusión de L-asparaginasa en regímenes de primera línea en México son limitados.

JUSTIFICACIÓN: En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) existen reportes de pacientes desde el año 2001 con diagnóstico de LTNKEN que han sido tratados en primera línea con regímenes basados en antraciclinas y más recientemente tratados con regímenes basados en L-asparaginasa. Los estudios en población Mexicana publicados hasta el momento no incluyen la evaluación de regímenes basados en L-asparaginasa, por lo que consideramos de utilidad analizar y publicar la experiencia de nuestro Instituto con ésta modalidad de tratamiento, recordando la alta prevalencia de esta enfermedad en el país.

OBJETIVOS: Determinar la eficacia en términos de respuesta a la inclusión de L-asparaginasa comparado con regímenes basados en antraciclinas en el tratamiento de primera línea del LTNKEN en una institución de tercer nivel de México.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con diagnóstico de LTNKEN de *novo*, tratados en primera línea y analizados en dos grupos (Grupo=1 basado en L-asparaginasa y Grupo=2 basado en antraciclinas) durante el período de 2001 a 2016. **Resultados:** De 36 pacientes con diagnóstico de LTNKEN, 33 de ellos recibieron al menos un ciclo de quimioterapia (Grupo 1=22, Grupo 2=11). Con una mediana de seguimiento de 17 meses (0-167), la tasa de respuesta completa observada fue de 45.5% en Grupo 1 versus 27% en el Grupo 2 ($p=0.45$), con una mortalidad de 27.3% en el Grupo 1 versus 72% en el Grupo 2 ($p=0.027$). Tasas de progresión de 18.4% en el Grupo 1 versus 54.5% en el Grupo 2 ($p=0.04$). La mediana de supervivencia global fue de 44 meses en el Grupo 1 versus 5 meses en el Grupo 2 ($p=0.012$)

CONCLUSIÓN: El recibir un esquema basado en L-asparaginasa confiere una ventaja en la supervivencia.

Introducción

Los linfomas de células T (LCT) representan un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos relativamente raros, que tienen diferentes perfiles biológicos y clínicos. Hacia 1970 se constituyó el concepto de que los linfomas podían emerger de clonas de linfocitos T o B. Las técnicas de inmunofenotipificación jugaron un papel crucial para la caracterización adecuada de los LCT como entidades distintas, estableciéndose esto en el año 1994 y posteriormente adoptado para las bases de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) donde se clasifican en 2 grandes grupos: 1) Leucemia/linfoma aguda linfoblástica de precursores de células T y LCT maduras, siendo el LTNKEN parte de este último. Estas neoplasias malignas con diferenciación hacia células NK fueron conocidas previamente como granuloma letal de la línea media, granuloma maligno o linfoma angiocéntrico y representa aproximadamente del 2 al 9 % de los LCT^{1,2}.

Epidemiología

Los LTNKEN afectan más frecuentemente a hombres con una mediana de edad al diagnóstico de 50 años, aunque existen reportes de casos en la población pediátrica⁴. De mayor prevalencia en países de Asia, algunos países de Centroamérica y Sudamérica. De los países Asiáticos con mayor prevalencia se encuentran Singapur, Tailandia y China con 56, 51 y 34% de respectivamente. Los reportes en México que datan de entre 1988 a 2014, refieren que en una población de 14,816 casos de LNH, 3822 (26%) corresponden a LCT y de éstos el LTNKEN es el más frecuente representando el 40%, cifras similares a las reportadas en otros países en Centroamérica y Sudamérica como Guatemala y Perú^{1,3}.

Patogénesis

No está bien esclarecida la fisiopatología del LTNKEN, se ha relacionado con la presencia de la infección de las células tumorales por el virus de Epstein Barr (VEB), siendo que virtualmente todos los casos contienen ADN monoclonal del virus, si VEB es negativo el diagnóstico deberá ser reconsiderado. La presencia del VEB

puede ser identificado mediante RNA nuclear codificado (EBERs) o mediante la expresión de la proteína latente de membrana tipo 1 (LMP-1) por inmunohistoquímica⁵.

Manifestaciones Clínicas

Los LTNKEN son tumores que se presentan predominantemente en el área nasal y el tracto aero-digestivo superior: capaz de afectar la cavidad nasal, nasofaringe, senos paranasales, amígdalas, hipofaringe o laringe, a esta localización se le denomina LTNKEN nasal. Pero puede afectar cualquier otra parte del cuerpo, existen reportes de afección ocasional a músculo, útero, tracto gastrointestinal, glándulas salivares, testículos y bazo, a esta localización se le denomina LTNKEN tipo nasal o extra nasal; la afectación ganglionar es inusual por lo que se recomienda que en estos casos se realice una evaluación cautelosa para excluir otras malignidades linfoides que pueden expresar CD56. La localización extra nasal generalmente se presenta como una enfermedad avanzada comparado con los pacientes con localización nasal que usualmente es una enfermedad localizada. El diagnóstico del compromiso extra nasal requiere la exclusión del involucro nasal al momento del diagnóstico⁶. Debido a que la presentación nasal y extra nasal comparten la misma histología, la OMS agrupa ambas localizaciones dentro de la misma categoría, sin embargo; como se mencionó previamente, tienen manifestaciones clínicas, abordaje terapéutico y pronóstico distintos⁷.

Histopatología e Inmunohistoquímica

Las características histológicas son similares independientemente de los sitios afectados. Las mucosas generalmente muestran ulceración con un infiltrado linfoide difuso con crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo asociado a cambios de fibrosis en los vasos sanguíneos. Necrosis y apoptosis también son hallazgos comunes y las células tumorales son generalmente de mediano tamaño o un mosaico de células linfoides grandes y pequeñas con citoplasma moderado, núcleos irregulares o elongados, cromatina vesicular y nucléolo pequeño. Puede haber además una invasión de células inflamatorias consistentes en linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos en algunos casos. Este linfoma tienen un inmunofenotipo característico de células CD2+, CD3-, CD3ce+, CD56+, MPO- y de fenotipo citotóxico. El gen del receptor de célula T (RCT) generalmente es de configuración de línea germinal no mutado. Otra

característica es que tiene una fuerte asociación con el VEB siendo esta entidad neoplásica invariablemente VEB positiva⁷. Un estudio publicado en 2005 demostró la presencia del VEB en el 100% de pacientes ($n=101$) con LTNKEN localizado a la región nasal, en 22 de 25 pacientes con LTNKEN extra nasal y en 6 de 7 pacientes con linfocitosis crónica de células T/NK⁸.

Estadificación y Pronóstico

El LTNKEN es un linfoma agresivo, sin tratamiento la supervivencia es de algunos meses y está relacionada directamente a la localización (nasal o extra nasal) y al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. En una publicación del grupo del Proyecto Internacional del Linfoma T en 2008 la supervivencia global (SG) estimada a 5 años fue 42% para los subtipos nasales de y 9% para extra nasales, con una supervivencia libre de falla (SLF) a tratamiento de 29 y 6% respectivamente⁹. En otra serie publicada en 2009 en 136 casos la presentación extra nasal de la enfermedad se relacionó con una SG más corta comparada con la presentación nasal (36 vs 4 meses)¹.

Otros predictores descritos de mal pronóstico para esta enfermedad son: 1) Carga viral para VEB, la cual se correlaciona con la SG y puede ser de utilidad como una medida indirecta de la carga tumoral. Una publicación en 2004 demostró la utilidad de la cuantificación de la carga viral para el VEB, asociándola con la carga tumoral y la respuesta al tratamiento; en este mismo estudio en el análisis multivariado la carga viral para VEB negativa luego de la administración de tratamiento con un régimen basado en L-asparaginasa (SMILE) tuvo un impacto positivo y estadísticamente significativo en la SLE (HR 12.8 – IC 95% 4.75-34.87, $p < 0.001$)¹⁰. 2) El índice pronóstico para LTNKEN (NKPI) es un modelo pronóstico publicado en el año 2006 el cual esta basado en factores de mal pronóstico que incluyen: la presencia de síntomas B (fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna), el aumento en los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) sobre el valor de límite superior, el estadio clínico mayor o igual a III de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor y el involucro de ganglios linfáticos regionales con impacto negativo en la SG. Este modelo pronóstico identifica 4 grupos diferentes de riesgo: Grupo 1 sin ningún factor de riesgo, Grupo 2 con un factor de riesgo, Grupo 3 con dos factores de riesgo y Grupo 4 con tres o más factores de riesgo, con una SG estimada a 5 años de 81, 64, 31

y 7% respectivamente, además de discriminar en mejor forma el riesgo cuando se compara con el índice internacional pronóstico (IPI) utilizado hasta el momento para todos los LNH¹¹.

Tratamiento

La conducta terapéutica en ésta entidad esta fundamentada en la localización y extensión de la enfermedad y este abordaje se basa en identificar a los pacientes con enfermedad localizada a la región nasal o extra nasal, así como al estadio clínico de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor, considerándose estadio clínico localizado al Ie y al estadio clínico avanzado al IIe, IIIe y IVe¹².

Estadio clínico localizado

Los casos de enfermedad localizada pueden ser tratados con radioterapia ± quimioterapia como consolidación¹³, con tendencia a aplicar radioterapia concurrente con la quimioterapia dependiendo de las comorbilidades y el desempeño del paciente, sin embargo; los estudios que apoyan ésta última conducta tienen la limitante de tratarse de análisis retrospectivos o estudios prospectivos de un solo brazo (no comparativos). Una publicación en 2015 en un estudio retrospectivo con 1273 pacientes sugirió que el ofrecer radioterapia como único tratamiento y radioterapia + quimioterapia fueron mas efectivas que solamente ofrecer quimioterapia, con SG estimada a 5 años de 89%¹⁴. No hay publicaciones de estudios aleatorizados que comparen regímenes de tratamiento, sin embargo; diversas combinaciones de quimioterapia son recomendadas, estas combinaciones incluyen fármacos como Dexametasona, Etopósido, Ifosfamida, Vincristina, Carboplatino y L- asparaginasa. Por ejemplo el régimen L-asparaginasa + Vincristina + Prednisona (LVP) + radioterapia subsecuente esta asociado a tasas de RC del 80%¹⁵, mientras que combinaciones de Etoposido + Ifosfamida + Dexametasona + L-asparaginasa (VIDL) igualmente junto a radioterapia concurrente demostró tasas de RC de 87%¹⁶.

Estadio clínico avanzado

El tratamiento óptimo para pacientes con enfermedad avanzada no está bien esclarecido y es recomendable que sean incluidos en ensayos clínicos y como se mencionó previamente, los casos con enfermedad

localizada extra nasal deberán ser considerados y tratados como enfermedad avanzada debido a su comportamiento más agresivo. Los regímenes basados en antraciclinas o similares al CHOP confieren una tasa de RC de alrededor del 30% de los casos con una SG de 4 meses aproximadamente^{1,17}. Para tratar de mejorar los resultados en este subgrupo de pacientes, los nuevos regímenes basados en L-asparaginasa son recomendados. En estudios publicados en 2011 y 2012 en pacientes con LTNKEN de recién diagnóstico, recaída y/o refractarios demostraron la eficacia de la combinación de Dexametasona + Metotrexate + Ifosfamida + L-asparaginasa + Etopósido (SMILE), con tasas de RC del 56%, SG a 74 meses de 39% y SLP de 47% con un 61% no despreciable de complicaciones infecciosas^{18,19}. Otro estudio publicado en 2011 que valoro la eficacia de la combinación L-asparaginasa + Metotrexate + dexametasona (L-aspMetDex) en 19 pacientes con enfermedad refractaria y/o recaída reportó una respuesta global (RG) de 78% con 61% de RC y con una mediana de seguimiento de 26 meses, la mediana de SG de 1 año, con toxicidades principalmente relacionadas a la L-asparaginasa²⁰.

El papel que tiene la consolidación con quimioterapia a altas dosis seguida de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogo (TCPA) no está bien definido pero debe considerarse en todo paciente con enfermedad avanzada que ha demostrado respuesta a la quimioterapia²¹.

Publicaciones en México son en base a las terapias ofrecidas con esquemas similares al CHOP o con la inclusión de Metotrate [Ciclofosfamida + Metotrexate + Etoposido + Dexametasona (CMED)] pero sin L-asparaginasa. En una serie de 30 casos del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México en el año 2002 reportó, con una mediana de seguimiento de 40.6 meses, 18 pacientes vivos sin evidencia de enfermedad (60%), 1 paciente vivo con enfermedad activa y 11 pacientes muertos todos ellos con evidencia de actividad luego de realizada la necropsia²². En el año 2003 el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México publicó una serie de 32 pacientes en estadio avanzados tratados con CMED + radioterapia en sándwich con tasas de RC de 65%, con falla o progresión observada en 35% y una SG estimada a 5 años de 65%²³. Sin que existan reportes de regímenes basados en L-asparaginasa en México hasta este momento.

Planteamiento del Problema:

El LTNKEN es un subtipo poco común pero agresivo de linfoma no Hodgkin (LNH) que constituye aproximadamente un 10% de todos los LCT. De manera general afecta más al género masculino, con una media de edad al diagnóstico de 50 años. En el continente asiático la prevalencia reportada de esta enfermedad se encuentra entre el 20 a 46% de todos los LCT, siendo también común en algunos países de América¹. En México existen reportes con una prevalencia de 40%³.

Considerado como un subtipo agresivo de linfoma, desde su categorización se han desarrollado distintos regímenes de quimioterapia que junto con la radioterapia conforman la piedra angular del tratamiento. El régimen basado en antraciclinas como la combinación de Ciclofosfamida + Adriamicina + Vincristina + Prednisona (CHOP) ha sido paulatinamente sustituido por nuevas combinaciones que incluyen fármacos activos como L-asparaginasa, esto basado en la evidencia de mejores tasas de respuesta, sin embargo; la mayor parte de estos resultados ha sido publicados en pacientes con LTNKEN en recaída y/o refractarios^{12,20}. No existen reportes en México de la experiencia con regímenes basados en L-asparaginasa en el tratamiento de primera línea del LTNKEN.

Justificación

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) existen reportes de pacientes desde el año 2001 con diagnóstico de LTNKEN que han sido tratados en primera línea con regímenes basados en antraciclinas y más recientemente tratados con regímenes basados en L-asparaginasa. Los estudios en población Mexicana publicados hasta el momento no incluyen la evaluación de regímenes basados en L-asparaginasa, por lo que conociendo el perfil terapéutico de éste fármaco consideramos de utilidad analizar y publicar la experiencia de nuestro Instituto con ésta modalidad de tratamiento en los diferentes estadios clínicos, recordando la alta prevalencia de esta enfermedad en el país.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la eficacia en términos de respuesta a la inclusión de L-asparaginasa comparado con regímenes basados en antraciclinas en el tratamiento de primera línea del LTNKEN en una institución de tercer nivel de México.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas de la población del estudio
- Determinar la Supervivencia Global
- Estimar la mortalidad
- Calcular el porcentaje de recaída en los grupos de estudio

Pregunta Central:

¿Cuáles serán los desenlaces de la inclusión de L-asparaginasa en los regímenes de primera línea en el tratamiento del LTNKEN cuando se comparan con los desenlaces de regímenes basados en antraciclinas en el INCMNSZ durante los años 2001 a 2016?

Hipótesis:

La inclusión de L-asparaginasa en los regímenes de primera línea en el tratamiento del LTNKEN en el INCMNSZ resulta en un incremento en las tasas de respuesta y supervivencia global comparado con los regímenes basados en antraciclinas.

Hipótesis Nula:

La inclusión de L-asparaginasa en los regímenes de primera línea en el tratamiento del LTNKEN en el INCMNSZ no resulta en un incremento en las tasas de respuesta y supervivencia global comparado con los regímenes basados en antraciclinas.

Metodología:*Universo*

La población a estudiar corresponde a los pacientes con diagnóstico *de novo* de LTNKEN según la clasificación de la OMS 2008 y que hayan recibido tratamiento de primera línea en el Departamento de Hematología del INCMNSZ, durante en el período comprendido entre 2001 a 2016.

Criterios de inclusión

1. Todo paciente con diagnóstico de *novo* de LTNKEN según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2008) en el período comprendido de 2001 a 2016.
2. Todo pacientes que haya recibido tratamiento de primera línea.
3. Todo paciente que cuenta con la información clínica y demográfica disponible en el expediente.

Criterios de exclusión

1. Todo paciente cuyo diagnóstico de LTNKEN no haya podido sido confirmado previamente por el Departamento de Patología del INCMNSZ.
2. Todo paciente con diagnóstico de LTNKEN que no haya recibido tratamiento de primera línea en el Instituto.
3. Todo paciente con diagnóstico de LTNKEN que haya recibido tratamiento en segundas o más líneas de tratamiento.
4. Todo paciente que no cuenta con la información clínica y demográfica disponible.

Criterios de eliminación:

1. Todo paciente con diagnóstico de LTNKEN de *novo* que haya recibido tratamiento en primera línea diferentes a los regímenes de quimioterapia a analizar.

Diseño del Estudio

Es un estudio retrospectivo comparativo y unicéntrico.

Fueron incluidos pacientes con diagnóstico de LTNKEN de *novo* y que hubiesen recibido tratamiento de primera línea en el Instituto.

El diagnóstico de LTNKEN previamente fue revisado y confirmado de acuerdo a la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud 2008²⁴.

El tratamiento de primera línea que hubiesen recibido fue categorizado en dos grupos: Grupo 1 régimen de tratamiento basado en L-asparaginasa y Grupo 2 régimen de tratamiento basado en antraciclinas.

Regímenes basados en L-asparaginasa: quimioterapia combinada con L-asparaginasa + Vincristina + Prednisona (LVP)¹⁵ por 4 ciclos + Radioterapia en sándwich en el caso de estadios clínicos localizados ó quimioterapia combinada con L-asparaginasa + Metotrexate + Dexametasona (L-aspaMetDex) en el caso de estadios clínicos avanzados hasta 6 ciclos²⁰.

Regímenes basados en antraciclinas: quimioterapia combinada con Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina + Prednisona ± Etopósido (CHOP o CHOEP) hasta 6 ciclos de acuerdo al criterio médico.

Las características clínicas y demográficas incluyeron edad, género, desempeño físico medido por la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), deshidrogenasa láctica (DHL), estadio clínico (EC) determinado por la clasificación de Ann Arbor²⁵; índice pronóstico internacional (IPI)²⁶ e índice pronóstico para LTNKEN (NKPI)¹¹. La respuesta al tratamiento fue evaluada de acuerdo a los criterios de respuesta propuestos por la clasificación de Lugano²⁷

Variables Operacionales

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidad de Medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona tomando en cuenta desde el momento de su nacimiento.	Tiempo en años desde el nacimiento al diagnóstico de novo del LTNKEN	Años
Sexo	Género del paciente determinado por caracteres sexuales externos.	Hombre Mujer	H M
ECOG	Escala de valoración de la calidad de vida de un paciente generalmente en el ámbito oncológico cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días. Diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y validada por	0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria. 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama	0 1

	<p>la Organización Mundial de la Salud.</p>	<p>durante las horas de sueño nocturno.</p> <p>2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo y se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día además de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades de la vida diaria sin ayuda.</p> <p>3: El paciente necesita estar encamado más del 50% del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.</p> <p>4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades básicas de la vida diaria.</p> <p>5: Paciente que fallece</p>	<p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
--	---	---	----------------------------

			5
Infiltración a médula ósea	Presencia de patología neoplásica maligna infiltrando la médula ósea.	Presencia de marcadores por inmunohistoquímica compatibles con LTNKEN en médula ósea - hueso	Infiltrada No infiltrada
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo y participa en el metabolismo energético anaerobio. Niveles aumentados pueden indicar aumento del metabolismo y catabolismo celular. La elevación de la DHL tiene un valor pronóstico y se identifica en el estadiaje de estos linfomas.	140-271	U/L
Estadio Clínico de acuerdo a la	Escala de clasificación que determina la	Estadio I: Afección de una sola región ganglionar o	I

<p>clasificación de Ann Arbor</p>	<p>extensión de las neoplasias hematológicas basándose en la afección ganglionar y extraganglionar del linfoma.</p>	<p>afectación localizada de un solo sitio u órgano extraganglionar.</p> <p>Estadio II: Afección de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma o afectación localizada de un órgano extraganglionar y su región ganglionar correspondiente con o sin afectación de otras regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.</p> <p>Estadio III: Afección de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma que también pueden estar acompañadas de afectación localizada de un órgano o sitio extraganglionar, con o sin afectación del bazo.</p> <p>Estadio IV: Afección diseminada o multifocal de uno o mas sitios extraganglionares con o sin</p>	<p>II</p> <p>III</p>
-----------------------------------	---	---	----------------------

		<p>afectación de la región ganglionar asociada o afección aislada de un sitio extraganglionar con regiones ganglionares distantes afectadas.</p> <p>A - Ausencia de síntomas B B - Presencia de síntomas B X - Masa voluminosa (ensanchamiento mediastinal de mas del 33% de la relación del diámetro torácico/ensanchamiento mediastinal o masa extra torácica de más de 10 cms en su diámetro mayo)</p> <p>E- Afección de un sitio extraganglionar</p>	<p>III</p> <p>Con el subfijo A, B, E, X según corresponde</p>
Subtipo de LTNKEN	<p>El LTNKEN se divide en 2 subtipos de acuerdo a la localización:</p> <p>LTNKEN nasal el que afecta el tracto aerodigestivo superior (cavidad nasal,</p>	<p>LTNKEN nasal</p> <p>LTNKEN extra nasal</p>	<p>Nasal</p> <p>Extra nasal</p>

	nasofaringe, laringe, faringe y cavidad oral). LTNKEN extra nasal el que afecta otros lugares.		
Índice Pronóstico Internacional (IPI)	Escala validada en todos los grados clínicos de Linfomas no Hodgkin como predictor de respuesta a la terapia ofrecida, recaída o supervivencia. Toma t en cuenta 5 factores de riesgo: edad mayor de 60 años, estadio clínico III o IV, ECOG mayor o igual a 2, DHL aumentada sobre el límite superior y la afección de 2 o mas sitios extraganglionares	IPI bajo: con ninguno o un factor de riesgo IPI intermedio bajo: con dos factores de riesgo IPI intermedio alto: con tres factores de riesgo IPI alto: con cuatro o más factores de riesgo	1: Bajo 2: Intermedio bajo 3: Intermedio alto 4: Alto
Índice Pronóstico para LTNKEN (NKPI)	Modelo pronóstico específico para el LTNKEN desarrollado y	Bajo: ningún factor de riesgo	1 2

	<p>publicado en 2006 que demostró una distribución más balanceada de los pacientes en 4 grupos de riesgo comparado con el IPI. Se basa en la presencia de 4 factores de riesgo: presencia de síntomas B, elevación de DHL presencia de ganglios linfáticos y estadio clínico IV.</p>	<p>Intermedio bajo: con un factor de riesgo Intermedio alto: con dos factores de riesgo Alto: con tres o más factores de riesgo</p>	<p>3 4</p>
<p>Respuesta al tratamiento</p>	<p>Razón o porcentaje de disminución de la carga tumoral determinada mediante estudios imagenológicos [tomografía axial computarizada (TAC), tomografía por emisión de positrones (PET)] o histopatológicos.</p>	<p>Respuesta completa: desaparición de toda evidencia de enfermedad por PET o CT sin evidencia de enfermedad. Desaparición de nódulos esplénicos o sin esplenomegalia palpable. Médula ósea sin infiltración determinado por biopsia de hueso e inmunohistoquímica.</p>	<p>RC</p>

		<p>hígado con aumento de mas del 50% de las lesiones previamente establecidas.</p> <p>Médula ósea con afección nueva o recurrente</p>	
Mortalidad	<p>Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo determinado en relación al total de la población.</p>	<p>Proporción de personas que fallecen respecto al total de la población estudiada mientras dure el proyecto investigativo.</p>	%
Supervivencia global (SG)	<p>Período de tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el último control médico o fallecimiento del paciente</p>	Meses y/o años	Meses y/o años
Supervivencia libre de recaída (SLE)	<p>Período de tiempo que transcurre desde que el paciente logra la RC hasta la aparición de síntomas de la enfermedad</p>	Meses y/o años	Meses y/o años

Instrumento

Los expedientes clínicos otorgados por la sección de archivos del INCMNSZ

Análisis de datos

Para el análisis demográfico se incluyeron todos los pacientes con LTNKEN de *novo* que hayan tratados en primera línea en el Instituto.

Para el análisis de eficacia se incluyeron todos los pacientes con LTNKEN de *novo* que hayan recibido tratamiento con algunos de los dos regímenes: regímenes de quimioterapia basada en L-asparaginasa comparada con los regímenes de quimioterapia basada en antraciclinas.

Variables cuantitativas fueron descritas utilizando medianas y rangos.

Variables cualitativas fueron descritas utilizando frecuencias.

La comparación de variables continuas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

La comparación de variables categóricas se realizó con la prueba de Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher.

La probabilidad de supervivencia se analizó por método de Kaplan-Meier.

El modelo de regresión de Cox se realizó para identificar factores de riesgo en función de la supervivencia global.

Se tomara como significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

PLAN DE TRABAJO:

De la base de datos de la clínica de linfomas se realizó la selección de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Los datos se obtuvieron del expediente clínico y fueron recopilados retrospectivamente desde la fecha de diagnóstico al último seguimiento.

El análisis estadístico se realizó en la población con diagnóstico de *novo* de LTNKEN (análisis clínico y demográfico) y en la población que hubiese recibido al menos un ciclo de tratamiento (análisis de eficacia).

Implicaciones Éticas del Estudio

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo. Ya que no se realizaron intervenciones, no representó riesgo alguno para los pacientes incluidos. Todos los datos obtenidos del expediente fueron utilizados con discreción y capturados de manera anónima, identificando a los pacientes por folio progresivo en la base de datos y a través de número de expediente clínico únicamente para referencias y evaluaciones posteriores.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Un total de 36 pacientes fueron incluidos en el análisis clínico y demográfico (Tabla I), 3 pacientes fueron excluidos del análisis de eficacia debido a que recibieron un régimen de tratamiento diferente a los referidos. De tal manera que 33 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, 22 pacientes en el Grupo 1 y 11 pacientes en el Grupo 2. Como parte del tratamiento 21 pacientes (58.30%) recibieron radioterapia y solo 7 pacientes (19.40%) recibieron dosis altas de quimioterapia seguidos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogo. La única diferencia estadísticamente significativa encontrada entre las características basales de ambos grupos fue la presencia de infiltración a la médula ósea, la cual fue más frecuentemente documentada en el Grupo 2 (9% vs 45.5%, $p = 0.027$).

TABLA I. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES							
Características	Cohorte Total		*L-asparaginasa		*Antraciclinas		Valor p
	N	%	N	%	N	%	
Número de pacientes	36	100%	22	61.10%	11	30.50%	
Mediana de edad	34.5		37 (23-74)		32 (20-56)		0.303
Género							0.437
Masculino	22	61%	16	73%	6	55%	
ECOG							0.632
1	30	83.30%	18	82%	9	81.80%	
2	4	11.10%	2	9%	2	18.20%	
3	2	5.60%	2	9%	0	0	
4	0	0%	0	0	0	0	
Deshidrogenasa láctica							0.258
Elevada	22	61.10%	13	59%	9	81.80%	
Síntomas B							1
Si	30	83.30%	19	86%	10	90.90%	
Afectación Ganglionar							1
Si	10	27.80%	7	32%	3	27.20%	
Extranasal							0.637
Si	6	16.67%	5	23%	1	9.10%	
Infiltración a médula ósea							0.027
Si	7	19.40%	2	9%	5	45.50%	
Estadio Clínico							0.538
I e	17	47.20%	10	46%	4	36.40%	
II e	5	13.80%	4	18%	1	9.10%	
III e	1	2.70%	0	0	1	9.10%	
IV e	13	36.10%	8	36%	5	45.50%	
IPI							0.945
Bajo	19	52.70%	11	50%	5	45.50%	
Intermedio Bajo	7	19.40%	4	18%	3	27.30%	
Intermedio Alto	7	19.40%	5	23%	2	18.20%	
Alto	3	8.30%	2	9%	1	9.10%	
NKPI							0.548
Bajo	4	11.10%	1	4.00%	1	9.10%	
Intermedio Bajo	6	16.67%	4	18%	1	9.10%	
Intermedio Alto	13	36.10%	10	46%	3	27.30%	
Alto	13	36.10%	7	32%	6	54.50%	

* 3 pacientes no fueron incluidos en el análisis de eficacia ya que recibieron esquemas de inducción que no contenían antraciclinas ni L-asparaginasa

Respuesta a tratamiento

La tasa de RC observada fue mayor en el Grupo 1 comparada con el Grupo 2 (45.5% vs 27.3%) sin diferencia estadísticamente significativa (Tabla II).

TABLA II. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA					
Desenlace	L-asparaginasa		Antraciclina		Valor <i>p</i>
	N	%	N	%	
Respuesta					
Completa	10	45.5	3	27.3	0.45
Parcial	0		0	0	
Enfermedad Estable	2	9	0	0	0.54
Progresión	4	18.4	6	54.5	0.04
No valorada	6	27.2	2	18.2	
Recaída					1
Si	1	4.6	1	9.1	
Muerte					0.027
Si	6	27.3	8	72.7	
Estado desconocido	2	9.1	1	9.1	

Un total de 8 pacientes no pudieron ser valorados; 6 en el Grupo 1 (4 de ellos fallecieron por complicaciones relacionadas a la quimioterapia, 1 paciente no había terminado tratamiento al momento del análisis y 1 paciente abandonó el tratamiento) y 2 en el Grupo 2 (ambos pacientes fallecieron por complicaciones relacionadas a la quimioterapia).

En un sub-análisis realizado, la tasa de RC fue mayor en el Grupo 1 independientemente del estadio clínico y del grupo de riesgo de acuerdo al NKPI (los 5 pacientes en estadio clínico IV en el grupo 2 fallecieron) Véase Tabla III.

TABLA III. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE ACUERDO AL GRUPO DE RIESGO POR NKPI					
Respuesta	L-asparaginasa		Antraciclina		Valor <i>p</i>
	N	%	N	%	
NK-IPI Alto					0.493
Respuesta Completa	2	28.5	1	16.6	
Progresión	2	28.5	4	66.7	
No valorada	3	42.9	1	16.6	
NK-IPI Int Alto					0.385
Respuesta Completa	4	40	0	0	
Progresión	2	20	2	66.6	
Enfermedad Estable	2	20	0	0	
No valorada	2	20	1	33.4	
NK-IPI Int bajo					NS
Respuesta Completa	4	100	1	100	
Progresión	0	0	0	0	
Enfermedad Estable	0	0	0	0	
No valorada	0	0	0	0	
NK-IPI bajo					1
Respuesta Completa			1	100	
No evaluado	1	100			

Análisis de supervivencia

Con una mediana de seguimiento de 17 meses (0-167), la mediana de SG en toda la cohorte fue de 44 meses, la del grupo 1 fue de 44 meses vs 5 meses en el grupo 2 ($p = 0.015$) (Figura 1).

En el sub-análisis por grupo de riesgo de acuerdo al NKPI la SG fue mayor para el grupo de bajo riesgo comparado con el grupo de alto riesgo independientemente del tratamiento (Figura 2 A y B).

Factores de riesgo para supervivencia global

En el análisis univariado, se identificaron 6 factores de riesgo para SG, solo el haber recibido un régimen de tratamiento basado en L-asparaginasa resultó en un factor protector (Tabla IV).

En el análisis multivariado, solo el no alcanzar la RC representó un factor de riesgo adverso independiente para SG (Tabla IV).

Figura 1. Supervivencia global en base a régimen de tratamiento

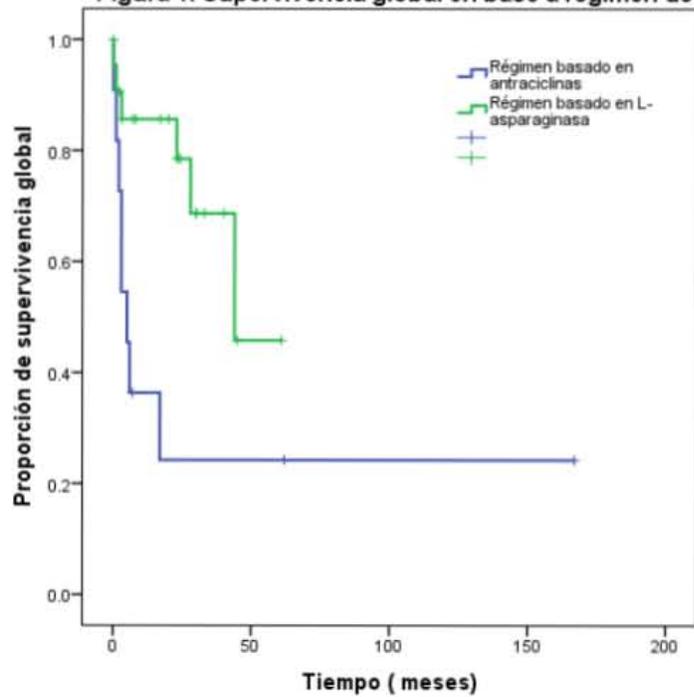


Figura 2. Supervivencia global de acuerdo a NKPI

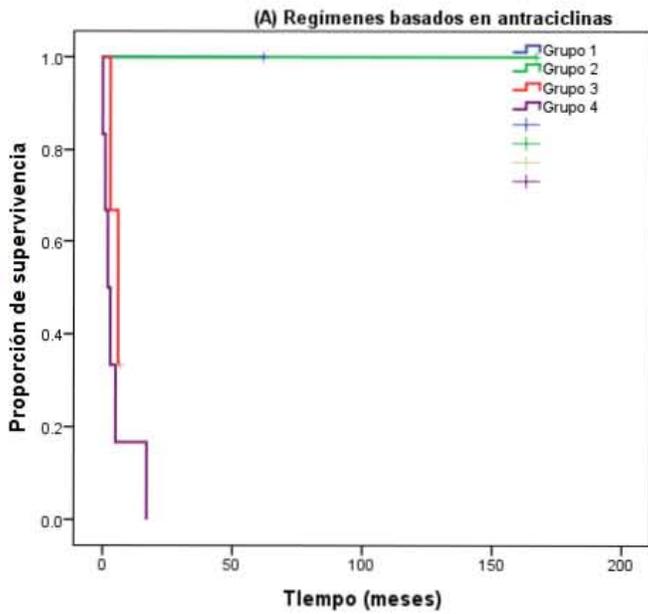


Figura 2. Supervivencia global de acuerdo a NKPI

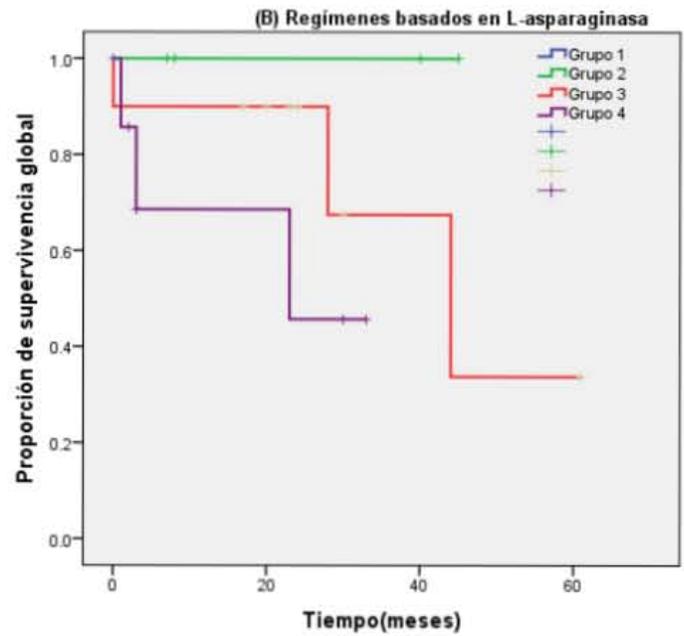


TABLA IV. EFECTO DE LAS VARIABLES EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL. REGRESIÓN DE COX.							
Análisis univariado				Análisis Multivariado			
Factor de riesgo	HR	IC 95%	p	Factor de riesgo	HR	IC 95%	p
Estadio clínico > 1	2.07	1.2-3.3	0.003	Estadio clínico > 1	1.9	0.8-4.7	0.12
Médula ósea infiltrada	5.8	1.9-18.1	0.002	Médula ósea infiltrada	5.1	0.99-26.8	0.05
IPI > 1	1.84	1.1-2.9	0.007	IPI > 1	0.7	0.26-2	0.725
NKPI > Bajo	4.9	1.7-14	0.003	NKPI > Bajo	1.8	0.21-15.23	0.589
Régimen con L-asparaginasa	0.279	0.09-0.8	0.02	Régimen con L-asparaginasa	0.355	0.06-2.0	0.252
No alcanzar RC	2.2	1.3-3.6	0.001	No alcanzar RC	3.04	1.4-6.5	0.005

DISCUSIÓN

Para nuestro conocimiento, se trata del primer estudio realizado en población Mexicana que valora la eficacia de regímenes basados en L-asparaginasa comparado con regímenes basados en antraciclinas en el tratamiento de primera línea del LTNKEN. Desde 1995 se documentó la resistencia multidroga de éste tipo de linfoma como consecuencia de la alta expresión de glicoproteína P en las células NK neoplásicas²⁸, aunado a las pobres respuestas obtenidas de manera histórica con regímenes basados en antraciclinas los expertos recomiendan la no inclusión de este grupo de fármacos en el tratamiento de esta neoplasia.

Desde el punto de vista clínico podemos mencionar que la mediana de edad al diagnóstico encontrada en nuestra cohorte fue de 34.5 años lo que parece corresponder a una población más joven cuando se le compara con lo publicado en otras series (publicaciones que incluyen pacientes de origen Asiático y pacientes no Asiáticos) donde la mediana de edad oscila entre los 44 a 52 años^{3,2,29}. El predominio en población masculina corresponde a lo publicado en otras series, otros parámetros resultan difíciles de comparar debido a lo poca uniformidad en el análisis de las diversas variables realizado entre las diversas series.

Con respecto a la eficacia en términos de respuesta de los regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas, históricamente los resultados con CHOP han sido poco satisfactorios, lo que en nuestra cohorte correspondió a una tasa de RG de 27.3% y que fue independientemente del EC (50% en pacientes en EC Ie, 0% en EC IIe y 20% en EC IVe), con una mortalidad del 72.7% y SG estimada a 5 años de 24%, resultados esperados cuando se compara con lo publicado previamente¹⁷.

Enfocados en los resultados con regímenes de quimioterapia basados en L-asparaginasa, nuestros resultados

demonstraron una tasa de RG de 45.4% (70% en pacientes en EC Ie, 50% en EC IIe y 12.5% en EC IVe) que cuando se le compara con el régimen de quimioterapia basado en antraciclinas corresponde a una mejor tasa de RG que no fue estadísticamente significativa probablemente debido al tamaño de la muestra, con una mortalidad de 27.3% y SG estimada a 5 años de 45%. El grupo de pacientes bajo el régimen de quimioterapia basado en L-asparaginasa no solo presentó mejores tasas de RG, también evidenció menor tasa de progresión (18.4 versus 54.5% , $p=0.04$) y una menor mortalidad (27.3 versus 72.7%, $p=0.027$).

El régimen LVP utilizado en nuestra cohorte para EC localizado le resulta en tasas de RG de 70%; mientras que el régimen L-asparMetDex utilizado en nuestra cohorte para EC IIe y EC avanzado resulta en una tasa de RG de 25%, ambas intervenciones con resultados por debajo de lo reportado en otras series en estos mismos EC^{15,20}. Existe la posibilidad de que en nuestra cohorte no se refleje el verdadero impacto de la inclusión de L-asparaginasa en el tratamiento de primera línea del LTNKEN esto probablemente debido al tamaño de la muestra y que el número de pacientes que no fueron evaluados fue del 27.3%. El objetivo de determinar la tasa de recaída no se pudo estimar debido a que sólo se documentó un paciente en recaída en cada grupo de tratamiento.

La inclusión de la L-asparaginasa como agente citotóxico para el tratamiento de esta neoplasia se implementó hace una década, siendo utilizada inicialmente para recaídas o condiciones de refractariedad con buenos resultados^{30,31,32,12}, sin embargo; aún existe controversia sobre cuál combinación de quimioterapia será la más óptima en primera línea. El uso de un régimen más intensivo como la combinación de Dexametasona + Metotrexate + Ifosfamida + L-asparaginasa + Etopósido (SMILE) también ha sido estudiado en todos los estadios clínicos en pacientes de *novó* como en el contexto de recaída y/o refractariedad con RG de casi el 80%, RC de entre 45 y 56% y una SG de 50% pero a expensas de una alta tasa de toxicidad grado 3^{19,18}. La inclusión de este régimen en nuestra población no ha sido factible por sus altos costos: L-asparMetDex implica un gasto de \$867 US comparado con el SMILE que es de \$1,694 US por ciclo sin que se incluyan los costos del factor estimulantes de colonias granulocíticas, fármaco que es obligatorio de usar en el régimen SMILE, ya que cada paciente atendido en este Instituto debe cubrir los gastos de su tratamiento.

CONCLUSIONES

A pesar de las limitantes de nuestra cohorte, al ser un estudio retrospectivo y con un número reducido de pacientes, se logra observar el beneficio de la inclusión de la L-asparaginasa (LVP o L-asparMetDex) en regímenes de tratamiento en primera línea cuando se compara con los tratamiento históricos que incluían antraciclinas (CHOP \pm Etopósido).

Tomando en cuenta la alta prevalencia reportada de esta neoplasia en la población Mexicana, consideramos que se debe ofrecer el beneficio de incluir L-asparaginasa en todos los EC de enfermedad, sin embargo; es necesario realizar estudios con mayor población para reproducir los resultados publicados en la población Asiática.

REFERENCIAS:

1. Au W, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2009;113(17):3931-3938. doi:10.1182/blood-2008-10-185256.
2. Vose JM, Neumann M, Harris ME. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes international T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558.
3. Avilés A. Nasal NK/T-Cell lymphoma. A comparative analysis of a Mexican population with the other populations of Latin-America. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):1-5. doi:10.4084/MJHID.2015.052.
4. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008;19(4):379-390. doi:10.1007/s10552-007-9097-2.
5. Suzuki R. NK/T-cell lymphomas: Pathobiology, prognosis and treatment paradigm. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(5):395-402. doi:10.1007/s11912-012-0245-9.
6. Kwong Y-L. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia*. 2005;19(12):2186-2194. doi:10.1038/sj.leu.2403955.
7. Liang X, Graham DK. Natural killer cell neoplasms. *Cancer*. 2008;112(7):1425-1436. doi:10.1002/cncr.23316.
8. Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, et al. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology*. 2005;10(3):237-245. doi:10.1080/10245330400026162.
9. Vose JM, Neumann M, Harris ME. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558.
10. Au W, Pang A, Choy C, Chim C, Kwong Y, Dc W. diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients Quantification of circulating Epstein-Barr

- virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immuno. *Blood*. 2004;104(1):243-249. doi:10.1182/blood-2003-12-4197.
11. Lee J, Suh C, Yeon HP, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2006;24(4):612-618. doi:10.1200/JCO.2005.04.1384.
 12. Tse E, Kwong Y. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell Lymphoma nasal type. *Expert Rev Hematol*. 2016;4086(June):1747-4094. doi:10.1080/17474086.2016.1206465.
 13. Isobe K, Uno T, Tamaru JI, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: The significance of radiotherapeutic parameters. *Cancer*. 2006;106(3):609-615. doi:10.1002/cncr.21656.
 14. Yang Y, Zhu Y, Cao J, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood*. 2015;126(12):1424-1433. doi:10.1182/blood-2015-04-639336.
 15. Jiang M, Zhang H, Jiang Y, et al. Phase 2 trial of “sandwich” L -asparaginase, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer*. 2012;118(13):3294-3301. doi:10.1002/cncr.26629.
 16. Kim SJ, Yang DH, Kim JS, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by l-asparaginase-containing chemotherapy, VIDL, for localized nasal extranodal NK/T cell lymphoma: CISL08-01 phase II study. *Ann Hematol*. 2014;93(11):1895-1901. doi:10.1007/s00277-014-2137-6.
 17. Makita S, Tobinai K. Clinical Features and Current Optimal Management of Natural Killer/T-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(2):239-253. doi:10.1016/j.hoc.2016.11.007.
 18. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: Analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood*. 2012;120(15):2973-2980. doi:10.1182/blood-2012-05-431460.
 19. 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.
doi:10.1200/JCO.2011.35.6287.
20. 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. doi:10.1182/blood-2010-09-307454.
 21. Lee J, Au WY, Park MJ, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma: A Multinational, Multicenter, Matched Controlled Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(12):1356-1364. doi:10.1016/j.bbmt.2008.09.014.
 22. Meneses-garcía AA, Súchil-bernal DL. Linfomas angiocéntricos centofaciales de células T / NK . Aspectos histopatológicos y algunas consideraciones clínicas de 30 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología , México. *Cir Ciruj*. 2002;70(6):410-416.
 23. Avilés A, Neri N, Fernández R, Calva A, Huerta-Guzmán J, Nambo MJ. Nasal NK/T-cell lymphoma with disseminated disease treated with aggressive combined therapy. *Med Oncol*. 2003;20(1):13-17. doi:10.1385/MO:20:1:13.
 24. Chan J, Quintanilla-Martínez L, Ferry J, Peh S. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:285-288.
 25. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, 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(11):1630-1636. doi:10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
 26. Shipp. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994.
 27. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.

28. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, et al. Frequent Expression of P-Glycoprotein / MDRI by Nasal T-cell Lymphoma Cells. *Cancer*. 1995;76(11):2351-2356.
29. Qi S, Yahalom J, Hsu M, et al. Encouraging experience in the treatment of nasal type extra-nodal NK/T-cell lymphoma in a non-Asian population. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(11):2575-2583.
doi:10.1080/10428194.2016.1180689.
30. Tse E, Kwong Y. How I treat NK / T-cell lymphomas. *Blood*. 2013;121(25):4997-5005.
doi:10.1182/blood-2013-01-453233.Clinical.
31. Yong W, Zheng W, Zhang Y, Zhu J. L-Asparaginase – Based Regimen in the Treatment of Refractory Midline Nasal / Nasal-Type T / NK-Cell Lymphoma. *Int J Hematol*. 2003;78(2):163-167.
32. Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-Asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK / T-cell lymphoma , nasal type. *Ann Hematol*. 2009;88(7):647-652.
doi:10.1007/s00277-008-0669-3.