



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE  
CÉLULAS T N/K EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA”.**

Tesis que para obtener el título de:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

Presenta:

**DRA. KATHERYN BETSABE GARZÓN VELÁSQUEZ**

Tutor de tesis:

**DRA. SILVIA RIVAS VERA**

Ciudad de México, Julio 2019



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.

## **Agradecimientos**

*A mis padres y hermano:*

*Por enseñarme a abrir mis alas hacia un nuevo horizonte y demostrarme que la distancia no existe cuando hay amor*

*A mi esposo:*

*Por ser mi compañero de vida y complemento de mi alma  
Gracias por siempre estimular mi búsqueda de la excelencia e ir más allá de lo que la mente contempla*

*A mis profesores:*

*Por su dedicación y ejemplo de una atención cálida y humana  
Especialmente a la Dra. Brenda Acosta quien me brindó su conocimiento y me guio en el camino de la estadística*

## ÍNDICE

I	RESUMEN	4
II	INTRODUCCIÓN	6
III	MARCO TEÓRICO	7
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
V	JUSTIFICACIÓN	25
VI	OBJETIVOS	26
VII	MATERIALES Y MÉTODOS	27
	Diseño del estudio	27
	Criterios de inclusión	27
	Criterios de exclusión	27
	Recolección de la información	27
	Variables	28
	Análisis estadístico	28
VIII	RESULTADOS	29
IX	DISCUSION	43
X	CONCLUSIONES	48
XI	BIBLIOGRAFÍA	50
XII	ANEXOS	54

## I. RESUMEN

El linfoma T N/K es un tipo de linfoma No Hodgkin común en población mexicana, sin embargo existen pocos estudios clínicos sobre su prevalencia en el país y las características clínicas de esta población.

### Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, en el que se recolectó la información de pacientes con Linfoma T N/K, sin tratamiento previo, en un período de abril 2006 a diciembre 2018. El objetivo fue identificar la respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma de células T N/K.

### Resultados

Se incluyeron 173 pacientes, con una mediana de edad de 40 años, con predominio del sexo masculino. Los síntomas se presentaron en más del 60%. El sitio de biopsia más frecuente fue fosa nasal (68.8%). Más del 60% de casos se presentaron como etapas clínicas tempranas. En etapas clínicas avanzadas, los sitios más frecuentes de infiltración fueron piel y partes blandas, SNC y pulmón. La elevación de DHL así como de  $\beta 2$  micro globulina se reportó en 44 y 50%, respectivamente. A toda la población se aplicó cuatro escalas de pronóstico (IPI, K-IPI, PINK y PINK- $\beta$ ) con las que se clasificó a los pacientes en grupos de riesgo bajo y alto. El 51.4% recibió terapia combinada, mientras que 23% recibió QT sola y 14.5% RT sola. Las modalidades empleadas fueron secuencial (38% QT -RT y 20% RT - QT), sandwich 25% y concomitante 16%. A los quimioterapéuticos empleados se los dividió en tres grupos basados en antracíclico (38%), con L-asparaginasa (48%) y otros (13.2%). Los esquemas más utilizados fueron CHOP (38%), VLP (23.3%), SMILE (17.8%) y DeVIC (7.8%). Se obtuvo 50.7% de RC, 11.8% de RP, 3.3% con enfermedad estable y 12.5% con desenlace de muerte. La SG a 3 años fue de 52%. El esquema de tratamiento, tipo de quimioterapia y esquemas de quimioterapia tuvieron impacto estadísticamente significativo en SG. La SLE a 3 años fue de 49%, con una mediana de seguimiento de 2.6 años, en este caso solo el esquema de tratamiento influyó de forma estadísticamente significativa.

### Discusión

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a lo reportado, en relación a mediana de edad de presentación (40 años) y predominio de sexo masculino.

Sin embargo nuestros pacientes presentaron peor estado funcional por ECOG, mayor porcentaje de síntomas B y mayor cantidad de pacientes en etapa clínica IV (29.2%), en comparación con estudios en población asiática. Los sitios de afección más comunes incluyeron piel y partes blandas, llama la atención, menor infiltración a nivel intestino en comparación con otras series. El reporte de compromiso a SNC (<3%) es igual al reportado a nivel mundial. Encontramos menor proporción de pacientes con DHL elevada que lo reportado en otros estudios. Por escalas de pronóstico IPI y K-IPI, el grupo de riesgo alto fue mayor en nuestra población. Más del 50% de pacientes recibieron tratamiento combinado, seguido de radioterapia como monoterapia y quimioterapia sola, lo que concuerda con otros estudios en población mexicana y asiática. El esquema más utilizado fue CHOP, así como en otras series debido a la introducción del esquema SMILE a partir del 2013. La respuesta al tratamiento fue similar a lo reportado, con RC entre 50-66%. Sin embargo, la RC con esquemas basados en L-asparaginasa fue menor a lo reportado en la literatura (51% vs 75%). La SG a 5 años que concuerda con otros reportes (50%). El tipo de tratamiento, tipo de quimioterapia y esquemas de quimioterapia impactan en SG, La SLE a 5 años fue similar a lo reportado (45%), con impacto significativo por tipo de tratamiento (monoterapia vs combinada).

#### Conclusiones

El linfoma T N/K es una patología agresiva diagnosticada en población de la cuarta a quinta década de la vida, con predominio en hombres. Es más frecuente su presentación en etapa clínica IV, Como escalas de pronóstico se recomienda el uso de IPI y K-IPI.

Etapas clínicas tempranas deben recibir radioterapia y considerar quimioterapia. En etapas avanzadas, se requiere tratamiento combinado, con uso de esquemas basados en L-asparaginasa.

## II. INTRODUCCIÓN

El linfoma de células T N/K, es una enfermedad poco frecuente a nivel mundial (1.5%); sin embargo su frecuencia es mayor en países asiáticos en comparación con países occidentales, por lo que la mayoría de estudios clínicos se realizan en países como China, Japón y Corea. Existen poblaciones en México y América del Sur donde esta patología representa el 15% de los Linfomas no Hodgkin. Por este motivo es importante determinar las características clínicas de esta población occidental y definir la respuesta que obtienen al tratamiento quimioterapéutico y de radioterapia.

Actualmente, existen diversas escalas pronósticas, entre ellas se encuentran el IPI (utilizado para la evaluación de casi todos los tipos de linfoma), el K-PI y el PINK que evalúan sobrevida global en este grupo de pacientes. Estos modelos de pronóstico han tomado variables clínicas o de laboratorio para definir grupos de riesgo y determinar su impacto en la sobrevida global. También existen estudios que han valorado otros factores con el objetivo de mejorar la correlación de la estratificación de pacientes por riesgo con sobrevida global y la sobrevida libre de progresión, por ejemplo, nivel de hemoglobina, proteína C reactiva, receptor soluble de interleucina 2, carga de virus de Epstein Barr.

Actualmente, se proponen diversos esquemas de quimioterapia que contienen antracíclico o L-asparaginasa; así como diferentes modalidades de tratamiento que incluyen radioterapia (secuencial, concomitante o sandwich), cuya respuesta varía en gran parte debido al estadio clínico de la enfermedad.

El objetivo de este estudio es determinar las características clínicas de los pacientes con Linfoma T N/K que son atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología e identificar los esquemas de quimioterapia de primera línea así como las modalidades de tratamiento. Esta información es un aporte importante, ya que hasta el momento no se cuenta con un estudio que nos permita valorar la respuesta a diferentes esquemas y modalidades en la población mexicana.

### III. MARCO TEÓRICO

#### ***Linfoma de células T N/K***

El linfoma de células T N/K es un tipo de linfoma No Hodgkin. La clasificación del Linfoma no Hodgkin ha evolucionado desde hace varias décadas, de tal forma que en primera instancia, en 1970 la clasificación propuesta por Lukes y Collins determinó que esta patología derivaba de células diferentes, células B o células T. En 1988, se realizó la primera clasificación de linfomas derivados de células T, conocida como clasificación de Kiel. (1,2)

Posteriormente en 1994, se propuso una nueva clasificación (Clasificación Revisada Europea – Americana de Linfoma) que separó a los linfomas en tres categorías: linfomas de células B, linfomas de células T y linfoma de Hodgkin. (2,3)

Sin embargo, hasta 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó una clasificación acorde a características morfológicas, inmunológicas y genéticas de los linfomas, se probó en una cohorte a nivel internacional (Proyecto Internacional de Clasificación del Linfoma No Hodgkin); en este estudio en países occidentales se dividió a los linfomas de células T en 2 grupos: 1) precursores de células T y 2) linfoma de células T N/K periférico. Este segundo grupo se dividió a su vez en dos categorías: nodal y extranodal. En esta clasificación incluyó al linfoma de células T N/K como una patología independiente, que representó el 10.4% de la población. (1,4)

De acuerdo con la nueva clasificación de la OMS del 2016, el linfoma de células T N/K se divide en dos grupos: linfoma extranodal de células T N/K (LENK) y la leucemia de células N/K. (2). Estas neoplasias se caracterizan por conformarse de linfocitos de pequeño a mediano tamaño que se encuentran dentro de una población mixta de células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos, lo cual se denomina “reticulosis polimórfica”. (3,4)



El LENK presenta dos variedades, que dependen del sitio de origen, de tal forma que puede ser: 1) **Nasal**, se presenta en vías aéreas superiores, de forma característica en la región centro facial (previamente conocido como linfoma angiocéntrico por la Clasificación REAL) y 2) **tipo nasal** (10%), se presentan en sitios extra-nasales sin compromiso de la cavidad nasal o nasofaringe, como por ejemplo: piel, glándulas salivales, pulmones, sistema gastrointestinal, bazo, suprarrenales, testículos y médula ósea. (3,4)

Con base en estudios epidemiológicos el LENK se presenta con mayor frecuencia en países asiáticos como China, Japón y Corea así como en países de Centro y Sur América (México, Guatemala, Brasil, Perú y Argentina), donde constituyen entre 5%-15% de los linfomas. De hecho, si se compara la frecuencia de LENK en países asiáticos vs países occidentales, corresponde a 22% vs 5%. (5)

En México, en un estudio realizado en el Hospital General de México, se determinó que de los linfomas que afectan cavidad nasal, paladar y orofaringe, el linfoma T N/K correspondió al 65.2%. Esta patología se presentó con cantidades variables de necrosis, angiainvasión y angiodestrucción. (6) Dentro de los linfomas que afectan cabeza y cuello, el 39% representa a los linfomas de células T, de ellos el 91% se diagnostican como linfoma T N/K, siendo el subtipo más común el tipo nasal. (7)

En otro estudio en población mexicana entre 1988 -2014, se diagnosticaron 14816 casos de Linfoma No Hodgkin, en esta población, el 26% fueron linfomas de células T, en este grupo el linfoma T N/K representó el 40%. (8)

En nuestro hospital, el LENK ocupa el tercer lugar de todos los LNH y el primer lugar de los linfomas T.

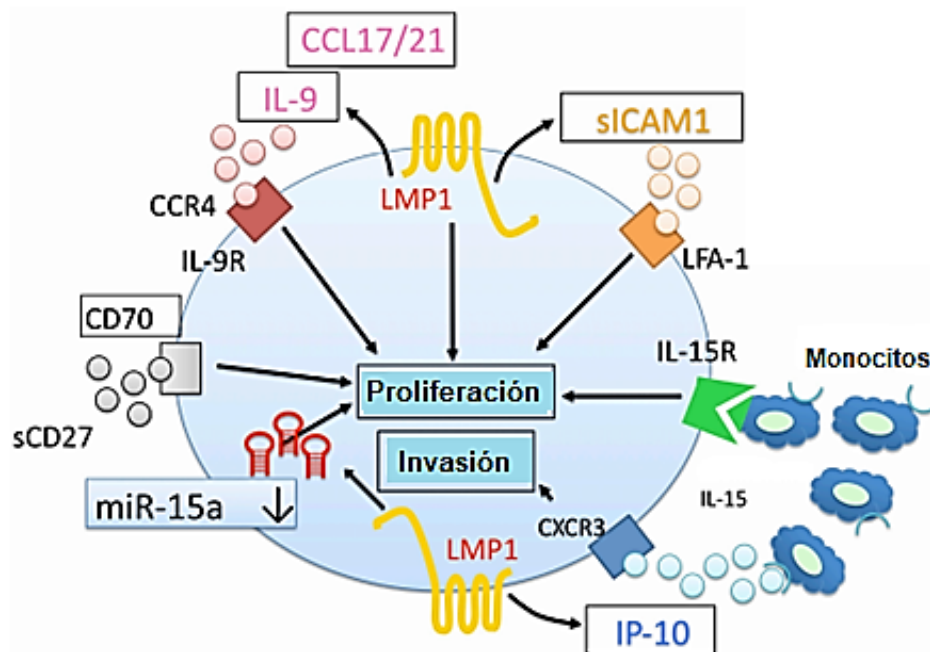
### **Fisiopatología**

La infección por virus de Epstein Bar (VEB) juega un papel importante en el proceso de oncogénesis en este tipo de linfoma. De hecho, al analizar las células tumorales que contienen VEB, se ha encontrado que 96-100% de cepas presentan

delección de 30 pares de bases de la proteína latente de membrana 1 (LMP1), lo cual le permite evadir al sistema inmune a través de la activación de vías de señalización como NF- $\kappa$ B y PI3K-AKT. Otra oncoproteína, la LMP2, se encarga de la capacidad de infectar otras células T N/K, a pesar de perder la expresión de CD21 de superficie, lo permite la expansión a otros sitios tumorales. (9,10)

El VEB induce genes y oncogenes como CDH1 (interacción celular), BASP1, DNASE1L3, HCK, HLA-DQA1, IFI30, IFI44L, IFITM3, LGALS9, THRA y TNFRSF10D que se sobreexpresan en las células de linfoma T N/K, estos intervienen en vías como PDGF, AKT, NF- $\kappa$ B y JAK-STAT; que les permiten incrementar procesos de angiogénesis, proliferación y supervivencia. (9,10, 11)

**Figura 1**



**Figura 1.** Microambiente tumoral en linfoma de células T N/K. **Harabuchi et al. 2019**

Las células del linfoma T N/K producen diversas interleucinas, entre ellas, la IL- 9, que funciona por vía autocrina como factor de proliferación; la IL-10 incrementa la expresión de CD25, LMP-1 y del receptor de IL-2; lo que favorece el crecimiento y proliferación celular con menor cantidad de IL-2. También producen quimoquinas como CCL17 y CCL22, ligandos como CCR4. Existe mayor expresión de CD70 y

su ligando soluble CD27, que permite incrementar la vía de señal de LMP-1. (9) Sobreexpresan moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) e ICAM-1 soluble; que atraen macrófagos generando un microambiente pre canceroso e intervienen en la proliferación celular (9, 12).

Además secretan metoelastasas (enzimas que degradan elastina, laminina, colágeno, fibronectina y caseína), como la MMP-9 que permite la invasión de tejido circundante. Otro factor importante son los micro-RNA's, ya que por ejemplo la reducción del miR-15a se asocia con incremento de la expresión de MYB y ciclina D1, que permite el paso de la fase G1 a S del ciclo celular. (12)

Las células neoplásicas secretan IP-10, CCL2 y CCL22 que son quimio atrayentes de monocitos, a su vez estas células del sistema inmune incrementan la expresión de LMP-1 por la interacción de monocitos a través de la vía IL15/receptor  $\alpha$  IL15, generando un sistema de retroalimentación positivo. (12)

### **Factores de riesgo**

Dentro de la población afectada se han determinado anomalías genéticas hasta en el 77% de pacientes, entre ellas, pseudodiploidia (57%), hiperdiploidia (30%), hipodiploidia (13%), deleción 6q, 11q, 13q y 17p. Estas modificaciones inactivan genes supresores de tumores (p16NK4A, p15NK4B, p14ARF, TP53, Rb) y también intervienen en mutaciones de vías como FAS, B catenina, JAK-STAT, NK-kB y KIT, lo que permite su transformación en células malignas, capacidad de invasión y progresión en el ciclo celular. (8,9, 10) **Cuadro 1**

A nivel epigenético, existe un incremento de la metilación de cinco genes: p15 (48%), RAR beta (56%), hMLH1 (61%), p16 (71%) y p73 (92%), lo cual determina la inactivación de los genes supresores de tumores comentados. (9)

Se ha encontrado que la deleción 14q11.2 (contiene la región constante del receptor de célula T, locus TCRA) que se presenta en linfoma T N/K nodal, mientras que la duplicación de 1q32.1-q32.3 y la pérdida de Xp22.33 se presenta de forma más frecuente en paciente con linfoma T N/K extranodal. (12,13)

<b>CUADRO 1. RELACIÓN ENTRE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS E INACTIVACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES</b>		
<b>ALTERACIÓN GENÉTICA</b>	<b>ESPECÍFICA</b>	<b>INACTIVACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES</b>
Delección 6q	6q21	PRDM1, ATG5, AIM1, FOXO3, HACE1
Delección 7p	7p15.3-22.3	XDHHC4, ANKMY2, SP4
Delección 9P	9P21.3-22.1	CDKN2B, CDKN2A
Delección 17p	17p11.2-13.1	TP53, GAS7, HS3ST3B1, MAP, 2K4, ZNF18, NCOR1
Duplicación 1q	1q	AIM2, AKT3, IL6R, LAMC1, S100A11, PIK3C2B
Duplicación 6p	6P	TNFRSF21
Duplicación 7q	7q	COL1A2, LAMB1
Duplicación 17q	17q	CCL2, ATP5G1

Existen además otros factores de tipo ambiental y de estilo de vida que se asocian al desarrollo de linfoma T N/K. Xu, et al, en un estudio realizado en países asiáticos entre 2000 y 2005, con 88 pacientes, determinaron que la exposición a pesticidas y solventes químicos incrementa el riesgo de desarrollar esta patología.

El riesgo absoluto (OR) fue de 4.15 para granjeros, 2.81 para campesinos, 4.01 para usuarios de pesticidas, 11.65 para residentes de áreas cercanas a plantas procesadoras de basura, 2.95 para alcohólicos, 0.49 para fumadores. Con relación a los campesinos, el OR se redujo a 1.18 con el uso de equipo de protección (guantes y gafas). (14)

### **Características clínicas**

El LENK se presenta en pacientes con un promedio de edad de 50 años, con predominio de hombres a mujeres (1.7:1). Al diagnóstico el 80% de casos comprometen el tracto aerodigestivo superior que incluye cavidad nasal, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe e hipofaringe; es decir, 70-80% de casos

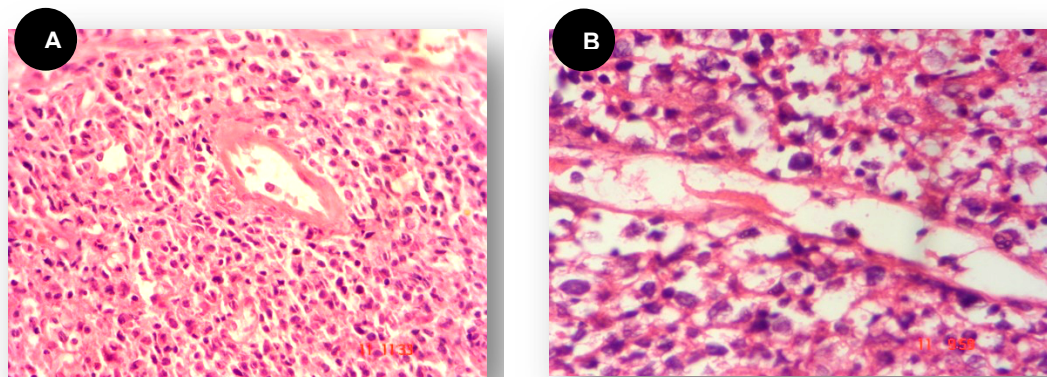
corresponden a la variante clásica o nasal, en comparación con la variante extranasal que representa 20-30%. (3,9)

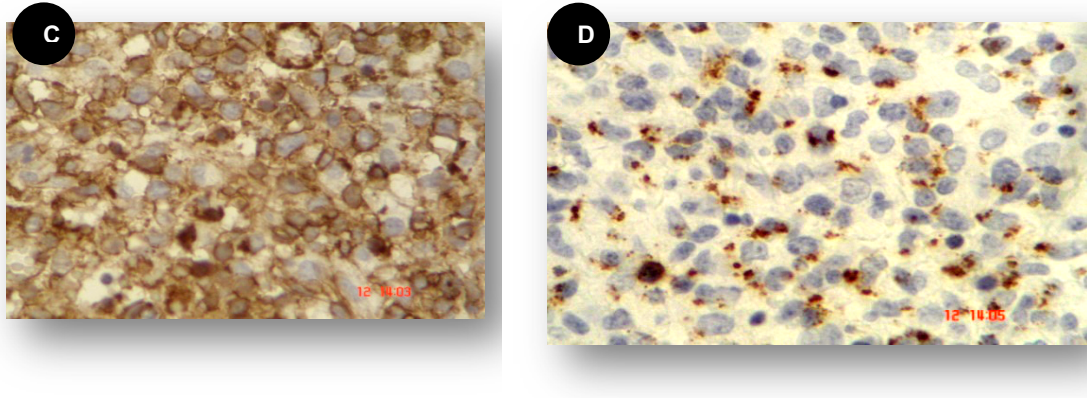
El 70% de pacientes con linfoma T N/K de tipo nasal, presentan enfermedad localizada, por lo que generalmente los síntomas incluyen rinorrea purulenta, epistaxis y obstrucción nasal. En ocasiones presentan perforación de paladar que limita la alimentación. (9)

El compromiso de la médula ósea y sistema nervioso central es <3% y 7%, respectivamente; cuando esto ocurre el comportamiento clínico es agresivo. Una gran parte de pacientes presentan síntomas B, etapa clínica avanzada y evidencia de hemofagocitosis. (5,9)

### Inmunofenotipo

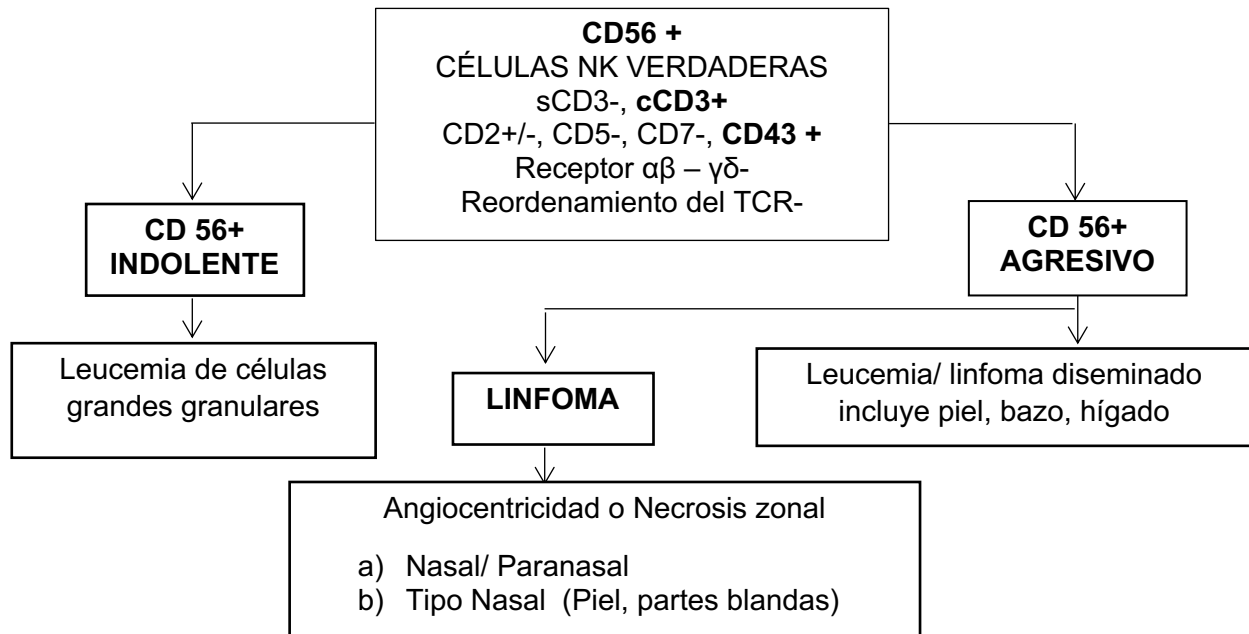
Las células del LENK expresan CD2, CD3 citoplasmático, CD16, CD56, CD57 y proteínas citotóxicas como perforina, granzima B y TIA-1. (15, 17) **Figura 2**





**Figura 2.** Características histológicas e inmunofenotipo en Linfoma T N/K. **Rivas et al. 2009.** (A: HE 10x células neoplásicas pleomórficas rodeando vaso sanguíneo. B: HE 10x Angioinvasión. C: CD 56+ en la membrana de células neoplásicas. D: EBERT+ en el núcleo de células neoplásicas)

Se caracterizan por ser negativas a moléculas de superficie CD3, CD4, CD5, CD8, y comparten marcadores CD2 y CD7 con las células T, debido a su origen ontogénico común. Este patrón de expresión junto con el ARN de VEB (EBER) detectado por hibridación in situ, permiten realizar el diagnóstico. Existen pocos casos positivos a CD2, CD3, moléculas citotóxicas y VEB, con CD56 negativo, en esta presentación existe rearreglo del gen del receptor de célula T. (14, 15) También se encuentran otras proteínas como P-glicoproteína y marcadores como CD38, CD30 (>50%) y CD52. El Ki-67 generalmente es mayor del 50%, siendo éste parámetro un factor de riesgo para menor sobrevida global. (18) **Figura 3**



**Figura 3.** Clasificación de neoplasias CD56+ por inmunofenotipo. **Vijnovich et al. 2019**

### **Estadificación**

No se ha determinado un sistema de estadificación universal, sin embargo, uno de los sistemas más utilizados es el sistema Ann Arbor, aunque debido a la localización generalmente extranodal de la enfermedad, este método está limitado en cuanto a pronóstico y decisión terapéutica debido a que no evalúa el tamaño del tumor o la invasión a estructuras contiguas. (19)

Otro sistema es la clasificación TNM 2002 del Comité Americano contra el Cáncer, que evalúa la extensión de la enfermedad en cavidad nasal, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe e hipofaringe; el compromiso de adenopatías a nivel regional o distal y otros sitios de metástasis. (20) **Cuadro 2**

<b>CUADRO 2. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM CARACTERÍSTICAS</b>	
<b>T</b>	<p><b>T1:</b> Tumor localizado en un solo subsitio con o sin invasión a hueso</p> <p><b>T2:</b> Invasión de 2 subsitios de una 1 sola región o extensión a otra región de manera adyacente al complejo naso-etmoidal con o sin invasión a hueso</p> <p><b>T3:</b> Tumor extendido que invade pared media o piso de la órbita, seno maxilar, paladar o la placa cribiforme.</p> <p><b>T4:</b> Tumor invasivo en: parte anterior de la órbita (conjuntiva tarso) piel de nariz o mejilla o mínima extensión a la fosa anterior del cráneo, pterigoides, senos frontales o esfenoidales, ápex orbital, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nasofaringe o clivus</p>
<b>N</b>	<p><b>N1:</b> Único nódulo ipsilateral 3cm o menos en su dimensión mayor</p> <p><b>N2:</b> Único ipsilateral más de 3cm, pero menos de 6 cm; o múltiples adenopatías</p> <p><b>N3:</b> Nódulo más de 6cm de diámetro mayor</p>
<b>M</b>	Compromiso extranodal: pulmón, sistema gastrointestinal, suprarrenales, sistema nervioso central, médula ósea.

### Escalas de pronóstico

Existen varias escalas de pronóstico, cada una de ellas incluye diferentes factores tanto clínicos como de laboratorio que permiten determinar grupos de riesgo y evaluar sobrevida global (SG). (21). **Cuadro 3**

Los índices IPI y PIT determinan SG a 4 años. Al comparar estas dos escalas, el grupo de riesgo intermedio alto presenta diferencias significativas 17% vs 40%, respectivamente. Mientras que los índices K-IPI y PINK evalúa SG a 3 años; con estas escalas la SG de los pacientes con riesgo alto es de 20.2% vs 25%. (21, 22)



<b>CUADRO 3. ESCALAS DE PRONÓSTICO Y ASIGNACIÓN DE RIESGO</b>			
<b>ESCALA DE PRONÓSTICO</b>	<b>FACTORES</b>	<b>ASIGNACIÓN DE RIESGO</b>	<b>SUPERVIVENCIA GLOBAL (%)</b>
<b>IPI</b> (Índice Pronóstico Internacional)	-Edad >60 años	Bajo (0 -1puntos)	**63
	-Deshidrogenasa láctica elevada	Intermedio bajo (2 puntos)	**58
	-ECOG >1	Intermedio alto (3 puntos)	**17
	-Etapa clínica (III,IV)	Alto (4-5 puntos)	**0
	-Compromiso extranodal >1		
<b>PIT</b> (Índice pronóstico para linfoma de células T)	-Edad	Bajo (0 puntos)	**60
	-Etapa clínica >II	Intermedio bajo (1 punto)	**44
	-Deshidrogenasa láctica elevada	Intermedio alto (2 puntos)	**40
	-Compromiso médula ósea	Alto (3-4 puntos)	**0
<b>K-IPI</b> (Índice pronóstico Coreano)	-Síntomas B	Bajo (0 puntos)	*78
	-Deshidrogenasa láctica elevada	Intermedio bajo (1 punto)	*67
	-Etapa clínica (III, IV)	Intermedio alto (2 puntos)	*46
	-Compromiso ganglionar regional	Alto (3-4 puntos)	*22
<b>PINK</b> (Índice pronóstico Linfoma NK)	-Edad >60 años	Bajo (0 puntos)	*79
	-Etapa clínica (III, IV)	Intermedio (1 punto)	*70
	-Tipo no nasal -Compromiso ganglionar distante	Alto (2-4puntos)	*18
<b>PINK-B</b> (Índice pronóstico Linfoma NK + B2 microglobulina)	- Edad >60 años	Bajo (0-1 punto)	*78
	-Etapa clínica	Intermedio (2-3 pts)	*41
	-Tipo no nasal -Compromiso ganglionar distante	Alto (4-5 puntos)	*14
	-B2 microglobulina alta		

\*SG a 3 años; \*\* SG a 4 años

## Otros factores pronósticos

Tras diversos estudios que identificaron la carga para VEB como un factor pronóstico independiente, al índice PINK se le agregó la titulación de ADN del VEB, generando el índice PINK-E, la SG (3 años) fue de 81% en grupo de riesgo bajo, 55% en grupo de riesgo intermedio y 28% en grupo de riesgo alto. (22).

Otro factor pronóstico independiente identificado fue la elevación de B2 microglobulina, por lo que de igual forma se añadió al índice PINK, este nuevo índice se llama PINK-B; el cual aplicado a una población de 98 pacientes asiáticos reportó SG (3 años) entre grupos de riesgo bajo, intermedio y alto de 78.3%, 40.9%, 13.5%, respectivamente. (22)

Además de estos índices pronósticos, se han realizado varios estudios para determinar el impacto en la SG de otros factores de forma independiente, entre estos por ejemplo el subtipo de linfoma, nasal vs extranasal, que presentan una SG (5 años) de 54.3% y 15.6%, respectivamente. (21)

A su vez la clasificación del LENK de acuerdo a la afección del tracto aerodigestivo superior o no, también muestran una SG (6 años) diferente de 38 vs 20%; mientras que la SLP (sobrevida libre de progresión) a 6 años entre pacientes con afección a tracto aerodigestivo superior o no es de 37% y 16%, respectivamente. (24)

De igual forma varios estudios han seleccionado otras características por ejemplo, valores de laboratorio de biometría hemática o química sanguínea para determinar su impacto en la supervivencia global. **Cuadro 4**

<b>CUADRO 4. RELACIÓN ENTRE CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO Y SOBREVIDA GLOBAL</b>			
<b>FACTOR</b>	<b>VALOR</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>PACIENTES CON LENK</b>
<b>Cuenta absoluta de linfocitos (ALC) al diagnóstico (21)</b>	ALC >1.0 x 10 <sup>9</sup> vs ALC < 1.0 x 10 <sup>9</sup>	SG (6 años) 60 vs15% SLE (6 años) 43 vs12%	128
<b>Relación linfocitos /monocitos (ALC/AMC) (22)</b>	ALC/AMC >2.85 vs ALC/AMC <2.85	SG (6 años) 78 vs 42% SLE (6 años) 76 vs 50%	264
<b>Nivel de hemoglobina (Hg) (23)</b>	Hg >12g/dl Hg <12g/dl	SG (5 años) 51 vs 28.8%	192
<b>Proteína C reactiva (PCR) (24)</b>	PCR <10g/dl PCR <10g/dl	SG (5 años) 77 vs 42% SLP (6 años) 56 vs 18%	185
<b>Relación albúmina /(Proteína total-albúmina) (AGR) (25)</b>	AGR >1.3g/dl AGR <1.3g/dl	SG (5 años) 65 vs 44.5% SLP(5 años)57 vs 33.1%	331

### **Tratamiento**

La opción terapéutica se determina con base en la etapa clínica al diagnóstico. En los estadios clínicos tempranos con compromiso nasal se recomienda combinación de quimioterapia (QT) con radioterapia (RT), a dosis de 50Gy. Esta opción terapéutica se propuso debido a que la respuesta global con tratamiento exclusivo a base de radioterapia con dosis de 50-54Gy, es de 77-100% (respuesta completa 52-100%), pero la tasa de recaída es 25-40%. (5,12)

Las sesiones de radioterapia deben de ser programadas con base en un estudio de imagen (resonancia magnética o PET-CT) para valorar el campo y determinar la estrategia a emplear (intensidad modulada vs volumen modulado). (12)

Con respecto a la quimioterapia, se han propuesto aquellos esquemas que incluyan L-asparaginasa, platino u otros agentes no antracíclico; debido a que la aplicación de éstos últimos, como CHOP reportó respuesta completa del 58%, alta mielo toxicidad, SG (3 años) de 59% y progresión del 65%. (30) **Cuadro 5**

<b>CUADRO 5. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA</b>		
<b>ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA</b>	<b>PROTOCOLO</b>	<b>DÍA</b>
<b>Aspa/Met/Dex</b>	L-asparaginasa (E. coli): 6000 U/m <sup>2</sup> IM	2,4,6,8
	Metotrexate 3000mg/m <sup>2</sup> IV	1
	Dexametasona 40mg VO	1,2,3,4
<b>2/3 DeVIC</b>	Dexametasona 40mg IV	1,2,3
	Etopósido 67mg/m <sup>2</sup> IV	1,2,3
	Ifosfamida 1000mg/m <sup>2</sup> IV	1,2,3
	Carboplatino 200mg/m <sup>2</sup> IV	1
<b>VIPD</b>	Etopósido 100mg/m <sup>2</sup> IV	1,2,3
	Ifosfamida 1200mg/m <sup>2</sup> IV	1,2,3
	Cisplatino 33mg/m <sup>2</sup> IV	1,2,3
	Dexametasona 40mg IV/VO	1,2,3,4
<b>LVP</b>	L-asparaginasa: 6000 U/m <sup>2</sup> IM	1,2,3,4,5
	Vincristina 1.4/m <sup>2</sup> IV	1
	Prednisona 100mg VO	1,2,3,4,5
<b>GELOX</b>	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> IV	1-8
	L-asparaginasa (E. coli): 6000 U/m <sup>2</sup> IM	1-7
	Oxaliplatino 130mg/m <sup>2</sup> IV	1
<b>SMILE</b>	Dexametasona 40mg IV/VO	2-4
	Metotrexate 2000mg/m <sup>2</sup> IV	1
	Ifosfamida 1500mg/m <sup>2</sup> IV	2-4
	L-asparaginasa (E. coli): 6000 U/m <sup>2</sup> IV	8,10,12,14,16,18,20
	Etopósido 100mg/m <sup>2</sup> IV	2-4

La aplicación de quimioterapia y radioterapia se complementan, existen diferentes modalidades de aplicación que incluyen: concomitante, secuencial y en sandwich.

**Figura 4**

**LENK localizado de reciente diagnóstico**

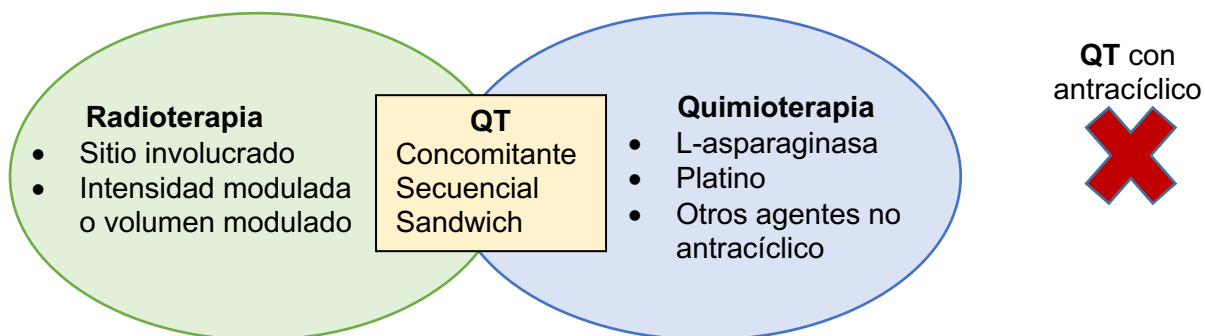


Figura 4. Tratamiento para LENK de reciente diagnóstico. **Yamaguchi et al. 2018**

No existen diferencias en SG entre estas modalidades. Sin embargo, en la modalidad concomitante se pueden aplicar esquemas de quimioterapia que contengan L-asparaginasa y/o platino (ejemplo: DeVIC, VIDL); mientras que en el caso de modalidad secuencial o en sandwich los esquemas quimioterapéuticos utilizados son: VLP, GELOX, SMILE entre otros. (15)

La SG varía acorde al esquema de quimioterapia empleado, por ejemplo con la radioterapia (50 Gy) simultáneamente con la aplicación de 3 ciclos de DeVic presentan una SG (5 años) de 70%, SLP de 63%, respuesta global 81% y respuesta completa 77%. En el caso de radioterapia con 40Gy, la administración secuencial de 2 ciclos de VIPD, la SG (3 años) y SLP es de 86% y 85%, respectivamente; con respuesta global 83% y respuesta completa de 80%. (5,15)

Con la modalidad tipo sandwich con VLP (6 ciclos), se han reportado respuesta global de 89%, completa de 81%, SG (2 años) 88.5% y SLP 70.6%, mientras que con la administración de GELOX (4 ciclos) y radioterapia (56Gy), la respuesta

global de 96%, respuesta completa 74%, SG y SLP (2 años) 86%, con recaída local y sistémica de 15% y 11%, respectivamente. (31)

La modalidad más intensiva corresponde a SMILE (4 ciclos), con lo que se obtiene respuesta global de 81% y respuesta completa de 66%, inclusive 90% de pacientes mantienen una respuesta completa por 31 meses, con una SG (5 años) 50% y mortalidad relacionada al régimen 7%. (5, 31)

Para los linfomas con etapa clínica avanzada se recomiendan esquemas de quimioterapia, de igual forma con L-asparaginasa, platino u otros agentes de tipo no antracíclico; **debido a que la aplicación de CHOP en una población japonés presentó una respuesta global de 36%. (32) Figura 5**

#### LENK etapa avanzada de reciente diagnóstico

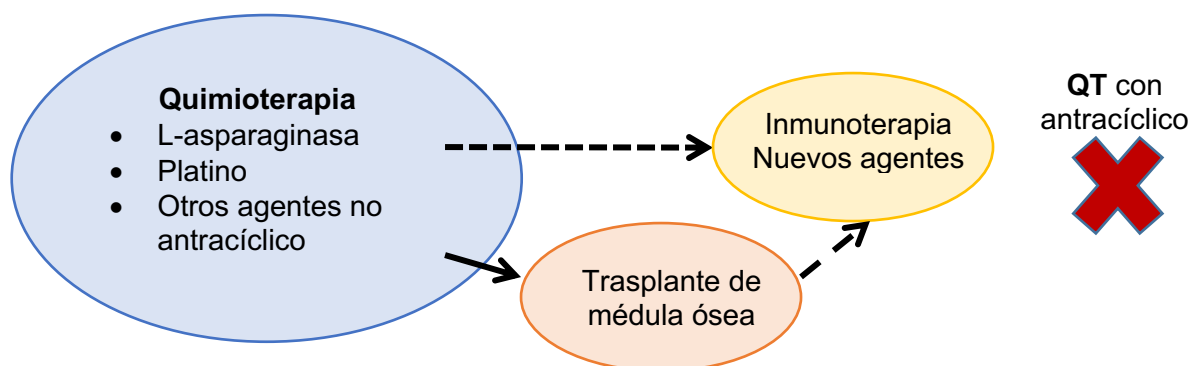


Figura 5. Tratamiento para LENK de reciente diagnóstico. Yamaguchi et al. 2018

Con el uso de SMILE en pacientes con enfermedad avanzada (EC -IV), con enfermedad refractaria o en recaída, la SG (1 año) es de 55%, la SLP de 53%, respuesta global 80% y respuesta completa 40%. Con otros esquemas quimioterapéuticos como Aspa/Met/Dex, la respuesta global es de 78%, respuesta completa 61%, SG (2 años) y SLP de 40% y 44.4%, respectivamente. (5)

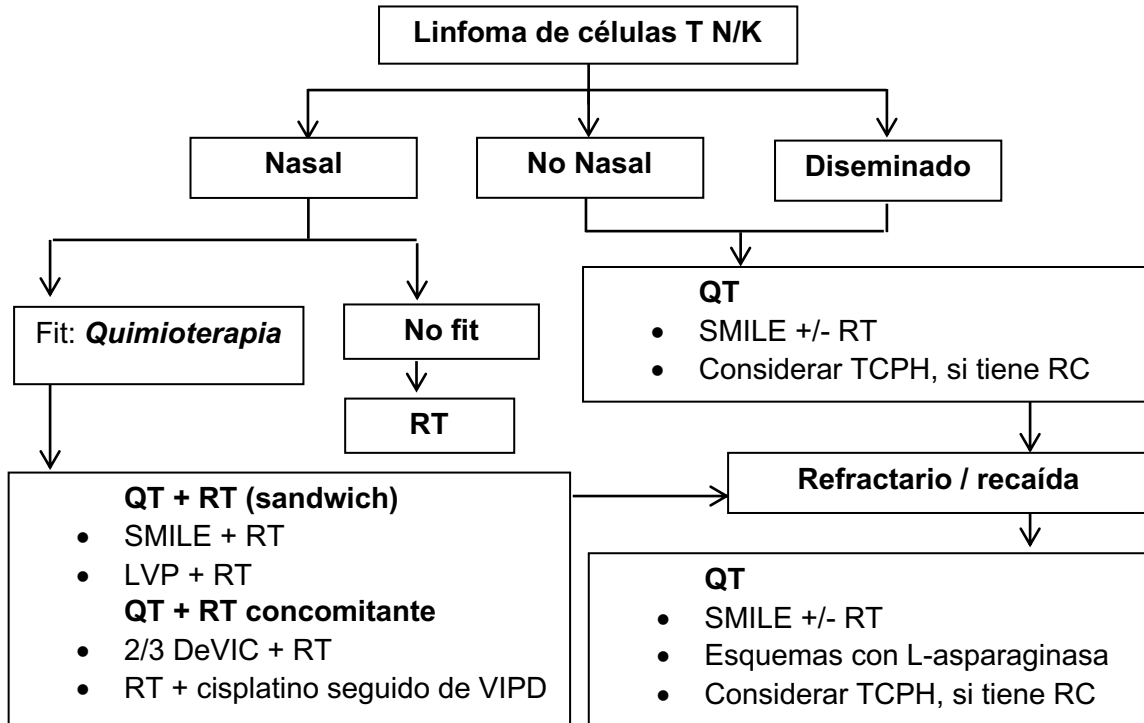
Es importante destacar que debido a la intensidad de los agentes quimioterapéuticos con SMILE, se generan efectos adversos como mielo

supresión grave, lo que significa que más del 50% de pacientes presenta infecciones grado 3 ó 4. (32)

Un estudio retrospectivo de Singapur reportó que uno de cada diez pacientes murió a causa de choque séptico. Debido a estas complicaciones, el esquema SMILE no se recomienda para pacientes con cuenta absoluta de linfocitos menor a 500 /uL. Otros esquemas, como aquellos que contienen gemcitabina son menos tóxicos en comparación con los que incluyen L-asparaginasa. Con el uso de GDP (gemcitabina, cisplatino y dexametasona) se reportó respuesta global 83%, con SG (1 año) 55%. (32)

### ***Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)***

Hasta hace algunos años no se consideraba al TCPH dentro de las opciones terapéuticas de primera línea; sin embargo es importante considerar esta opción en pacientes con enfermedad avanzada o como terapia de salvamento tras la administración de quimioterapia en caso de recaída. El Centro Internacional de investigación de Trasplante de Médula ósea y Sangre Médula ósea (CIBMTR), en un estudio con 82 pacientes, reportó mortalidad de 30% a 3 años, SG (3 años) 34% y SLP (3 años) 28%. (5, 14, 33) **Figura 6**



**Figura 6.** Algoritmo para tratamiento de linfoma de células T N/K. **Tse et al. 2013**



#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El linfoma T N/K es una patología frecuente en nuestra población, para su tratamiento se emplea monoterapia o terapia combinada acorde a la etapa clínica al diagnóstico. La respuesta puede variar, dependiendo del esquema de tratamiento que se emplee, ya que se ha documentado que con el uso de antracíclico la tasa de respuesta es menor, en comparación con esquemas basados en L-asparaginasa. Se recomienda en etapas avanzadas el empleo de quimioterapia agresiva como SMILE, sin embargo esta conlleva una alta toxicidad hematológica que puede inclusive llevar a la muerte por cuadros infecciosos.

Además, existen diferentes modalidades de tratamiento combinado: secuencial, sandwich y concomitante; entre ellos aún no existe una modalidad de aplicación establecida por guías terapéuticas, sin embargo, estudios han reportado mejor respuesta con la aplicación en sandwich,

En nuestra población la decisión terapéutica puede variar de paciente a paciente por limitación económica o accesibilidad al Instituto; por lo que se han aplicado distintas modalidades de tratamiento con varios tipos de quimioterapia; sin aun determinar cuál es la respuesta a estos tratamientos.

## V. JUSTIFICACIÓN

El linfoma de células T N/K es el más frecuente de los linfomas no Hodgkin de células T entre los pacientes que acuden por primera vez al Instituto Nacional de Cancerología. Es un hecho que no existe un estándar de oro para el tratamiento de esta patología. Algunas investigaciones reportan diversas modalidades y esquemas de tratamiento para este tipo de linfoma con base en la etapa clínica, lo que impacta en la sobrevida global y libre de enfermedad.

En población mexicana existen pocos estudios sobre el tratamiento del linfoma de células T N/K, éstos se han enfocado en la prevalencia de esta enfermedad y la descripción de características clínicas, como etapa clínica, edad, sexo y características histopatológicas con poca intervención en relación al tratamiento. Es importante determinar la respuesta de nuestros pacientes a estos diferentes esquemas de tratamiento, para analizar si tiene impacto o no en el tipo de respuesta, supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad para acorde a ello estandarizar los esquemas terapéuticos.

## VI. OBJETIVOS

### A. Objetivo principal

- Identificar la respuesta al tratamiento a la primera línea en pacientes con linfoma de células T/NK.

### B. Objetivos secundarios

- 1) Identificar los diferentes esquemas de quimioterapia de primera línea empleados en pacientes con linfoma T N/K
- 2) Identificar las diferentes modalidades de tratamiento (RT, tratamiento secuencial: RT+QT, QT+RT, terapia en sándwich, terapia concomitante)
- 3) Conocer el tipo de respuesta, SG y SLE para cada modalidad de tratamiento
- 4) Conocer el tipo de respuesta, SG y SLE para cada esquema de QT de 1ra línea
- 5) Conocer la SG para cada escala de pronóstico (IPI, K-IPI, PINK, PINK-B)

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### A. Diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de un solo centro, en el que se recolectó la información de pacientes con diagnóstico de Linfoma T N/K, a través de la revisión de expedientes clínicos electrónicos; en un período de abril de 2006 a diciembre 2018.

El estudio recibió la aprobación del comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

#### B. Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de linfoma T N/K por estudio histopatológico de acuerdo a la clasificación de la OMS 2016
- Edad igual o mayor a 16 años y menor de 90 años al momento del diagnóstico.
- Sin tratamiento previo.
- Con expediente electrónico completo.

#### C. Criterio de exclusión:

- Pacientes de otros tipos de linfoma

#### D. Recolección de la información:

Se solicitó a la Unidad Funcional de Hematología la lista de expedientes de los pacientes con diagnóstico reciente de linfoma. En el sistema INCANET, se realizó la revisión de los expedientes clínicos en formato electrónico y se recolectó la información de los pacientes que cumplieran con los criterios previamente descritos.

Se registró la información de las diferentes variables en una hoja de cálculo electrónica en el programa Microsoft Excel versión 16.23 (Anexo A).

#### **E. Variables:**

Se enlistan las variables utilizadas: sexo, edad, peso, talla, IMC, estado funcional (de acuerdo a la escala de Eastern Cooperative Oncology Group), fecha de diagnóstico, fecha de la última consulta, sitio de biopsia, localización de la enfermedad, etapa clínica, síntomas B, hemoglobina, albúmina, determinación de DHL, determinación de  $\beta$ -2 microglobulina, infiltración a médula ósea, infiltración a líquido cefalorraquídeo, IPI, K-IPI, PINK, PINK –  $\beta$ , tipo de tratamiento, modalidad de tratamiento, esquema de quimioterapia de primera línea, respuesta al tratamiento, recaída, progresión y trasplante.

#### **F. Análisis estadístico:**

Se realizó un análisis descriptivo, en donde las variables cuantitativas de tipo continuo y se expresaron en mediana, rangos, promedio y desviación estándar, las variables cualitativas de tipo nominal se expresaron en porcentaje.

Las variables nominales se compararon mediante prueba de Chi cuadrada, y las cuantitativas se compararon con la prueba t de Student.

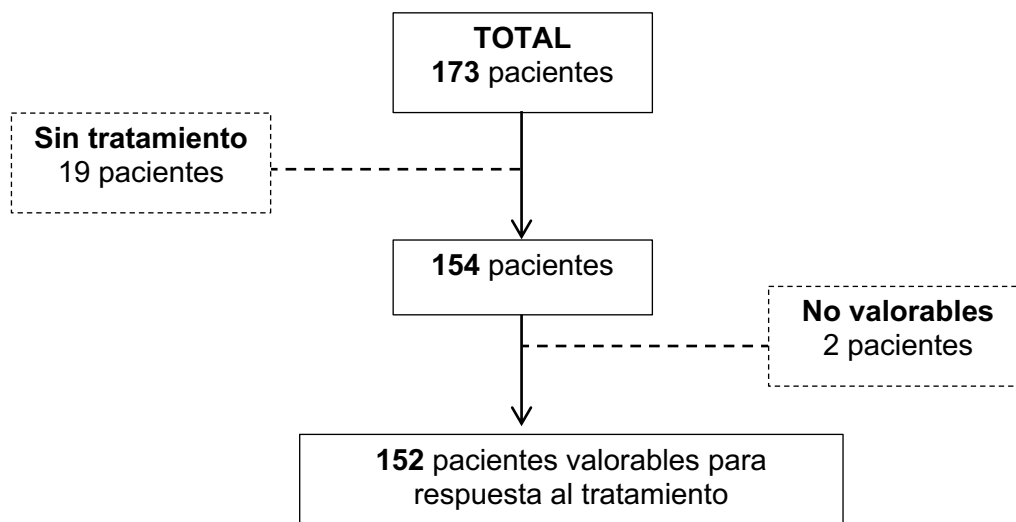
Para determinar supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se utilizó el estimador de Kaplan-Meier.

Se realizó un análisis bivariado de factores que pudieran influir en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad; estas variables se consideraron estadísticamente significativas si presentaban una p menor de 0.005.

El análisis de datos se realizó utilizando el programa estadístico SPSS.

## VIII. RESULTADOS

El estudio incluyó 173 pacientes, de ellos 19 no recibieron ningún tratamiento por causas multifactoriales (falta de recursos económicos, muerte en el proceso de estadificación y abandono antes de inicio de tratamiento) y en 2 pacientes no fue posible valorar la respuesta al tratamiento por abandono del mismo o cambio a cuidados paliativos por decisión familiar. **Figura 1**

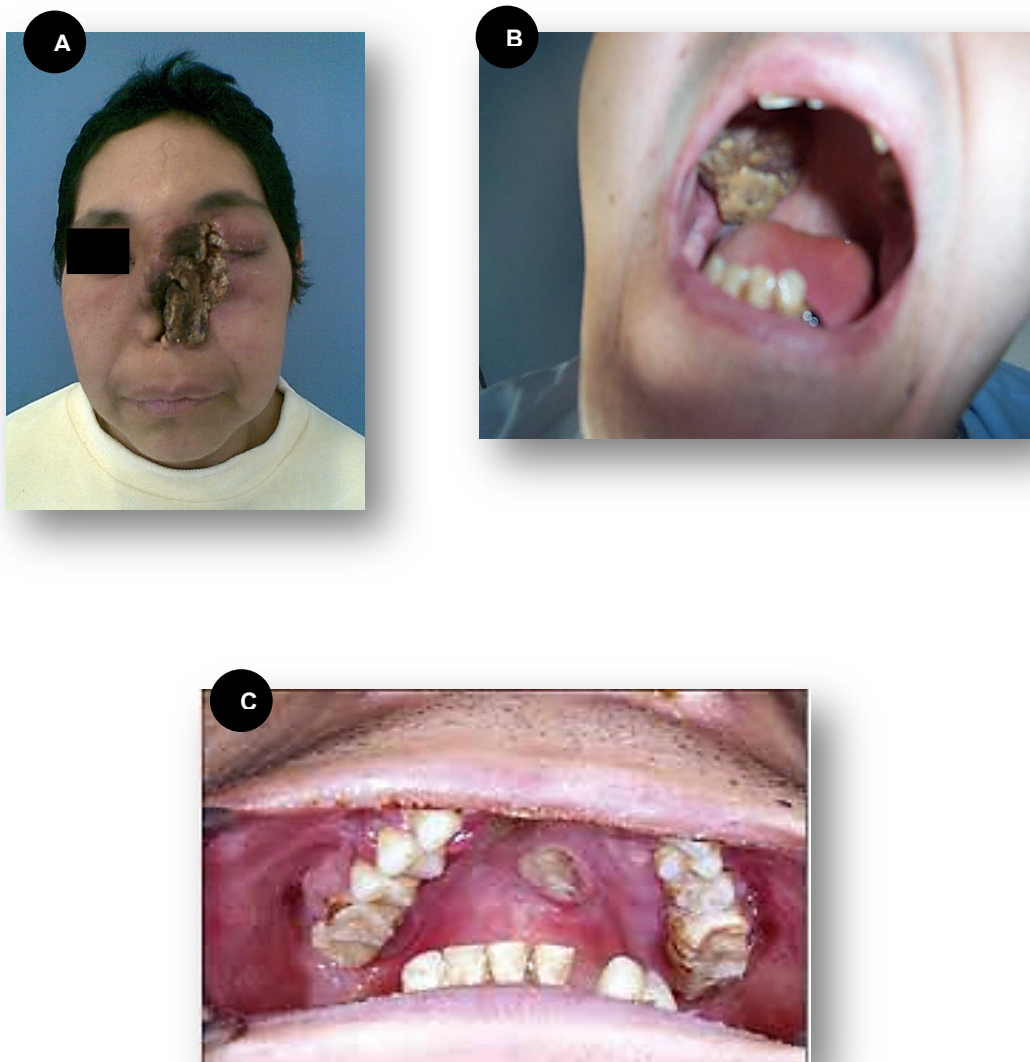


**Figura 1.** Descripción de la población en estudio

### **Características generales**

El 64.7% correspondió al sexo masculino; la mediana para la edad fue de 40 años (16 a 85 años). Con un peso promedio 60.7Kg (+- 12.7), estatura de 1.59metros (+- 0.89) y la mediana de IMC fue de 23.69 kg/mt<sup>2</sup> (13.84 a 46.61).

Las fosas nasales fueron el sitio anatómico más frecuente de toma de biopsia con 68.8% de los casos, seguido de paladar (15%), faringe, laringe y anillo de Waldeyer (6.4%), piel y tejidos blandos (5.2%); ganglio linfático, intestino y testículo representaron menos del 5%. **Figura 2.**



**Figura 2.** Pacientes con Linfoma T N/K. **Archivos de Hematología.** (A: Linfoma T N/K nasal más infección de tejidos de partes blandas asociado. B: Infección en cavidad oral. C: Lesión en paladar duro.)

El linfoma tipo nasal correspondió al 90.2% de pacientes, mientras que el extranasal a 9.80%. El 65.5% se encontraron con enfermedad localizada (ECI 35.10% y ECII 30.4%) y 34.5% con enfermedad avanzada (EC III 5.3% y ECIV 29.2%).

Al diagnóstico, 68.2% se encontraba en buen estado funcional (ECOG menor de 2), aunque la mayor parte (69.4%) cursaba con síntomas B.

El compromiso extra ganglionar de este tipo de linfomas, difirió cuando se compararon los linfomas nasales vs los extranasales. Llamó la atención la baja frecuencia con que se vieron afectados tubo digestivo, pulmón y médula ósea.

### Cuadro 1

<b>CUADRO 1. LOCALIZACIÓN DE LINFOMA T N/K EXTRANASAL Y SITIOS EXTRANODALES DE LINFOMA T N/K NASAL</b>			
<b><i>Linfoma T N/K Nasal, con otros sitios extranodales</i></b>		<b><i>Linfoma T N/K Extranasal</i></b>	
SNC	15 (30%)	Faringe, laringe y A. Waldeyer	6 (35.3%)
Piel y partes blandas	11 (22%)	Piel y partes blandas	4 (23.5%)
Intestino	9 (18%)	Ganglio	3 (17.6%)
Pulmón	9 (18%)	Intestino	2 (11.8%)
Hueso/MO	4 (8%)	Testículo	1 (5.9%)
Faringe, laringe y A. Waldeyer	2 (4%)	Pulmón	1 (5.9%)
<b>Total</b>	<b>50 (100%)</b>	<b>Total</b>	<b>17 (100%)</b>

### Estudios de laboratorio

El promedio de hemoglobina fue de 13.39g/dl (+-2.21) y la albúmina de 3.55 g/dl (+-0.65), lo que mostró un adecuado estado nutricional de la mayor parte de pacientes que se correlaciona con su ECOG.

Entre los factores de riesgo conocidos, DHL elevada se presentó en 44.4%,  $\beta$ -2 microglobulina alta en 50.7%, infiltración a médula ósea y SNC, 2.6% y 8.5%, respectivamente.



## Escalas de pronóstico

Sin importar el tipo de escala que se utilizó, más del 50% de pacientes presentó un riesgo bajo, a excepción de la estratificación con la escala K-IPI, donde más del 50% correspondió a un riesgo intermedio a alto. **Cuadro 2**

<b>CUADRO 2. ESCALAS DE PRONÓSTICO APLICADAS A LOS PACIENTES CON LINFOMA T N/K</b>									
<i>Escala Pronóstica</i>	<i>Número/ (%)</i>								
<b>IPI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bajo</li><li>• Intermedio bajo</li><li>• Intermedio alto</li><li>• Alto</li></ul>	<table><tr><td>58</td><td>(33.7%)</td></tr><tr><td>55</td><td>(32.0%)</td></tr><tr><td>19</td><td>(11.0%)</td></tr><tr><td>40</td><td>(23.3%)</td></tr></table>	58	(33.7%)	55	(32.0%)	19	(11.0%)	40	(23.3%)
58	(33.7%)								
55	(32.0%)								
19	(11.0%)								
40	(23.3%)								
<b>K-IPI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bajo</li><li>• Intermedio bajo</li><li>• Intermedio alto</li><li>• Alto</li></ul>	<table><tr><td>21</td><td>(12.2%)</td></tr><tr><td>40</td><td>(23.3%)</td></tr><tr><td>51</td><td>(29.7%)</td></tr><tr><td>60</td><td>(34.9%)</td></tr></table>	21	(12.2%)	40	(23.3%)	51	(29.7%)	60	(34.9%)
21	(12.2%)								
40	(23.3%)								
51	(29.7%)								
60	(34.9%)								
<b>PINK</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bajo</li><li>• Intermedio</li><li>• Alto</li></ul>	<table><tr><td>90</td><td>(52.3%)</td></tr><tr><td>51</td><td>(29.7%)</td></tr><tr><td>31</td><td>(18.0%)</td></tr></table>	90	(52.3%)	51	(29.7%)	31	(18.0%)		
90	(52.3%)								
51	(29.7%)								
31	(18.0%)								
<b>PINK - <math>\beta</math></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bajo</li><li>• Intermedio</li><li>• Alto</li></ul>	<table><tr><td>113</td><td>(65.7%)</td></tr><tr><td>54</td><td>(31.4%)</td></tr><tr><td>5</td><td>(2.9%)</td></tr></table>	113	(65.7%)	54	(31.4%)	5	(2.9%)		
113	(65.7%)								
54	(31.4%)								
5	(2.9%)								

## Tratamiento

### ***Identificación de esquemas***

Se identificaron ocho esquemas de tratamiento que se clasificaron en tres grupos. El esquema CHOP fue el más utilizado antes de la incorporación de L-asparaginasa de forma más regular a partir del 2011, para el tratamiento de este tipo de linfomas. **Cuadro 3**

CUADRO 3. TIPO DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EMPLEADO EN PACIENTES CON LINFOMA T N/K			
Tipo de quimioterapia		Esquemas de quimioterapia	
<b>L-asparaginasa</b>	48.8%	VLP	23.3%
		SMILE	17,8%
		Aspa/Met/Dex	4.7%
		GELOX	3.1%
<b>Con antracíclico</b>	38.0%	CHOP	38.0%
<b>Otros</b>	13.2%	DeVIC	7.8%
		DA MTX	2.3%
		COEP	3.0%

### Modalidades de tratamiento

Las modalidades de tratamiento identificadas fueron monoterapia (radioterapia o quimioterapia) y combinada: secuencial (RT + QT o QT + RT), sandwich y concomitante. **Figura 3.**

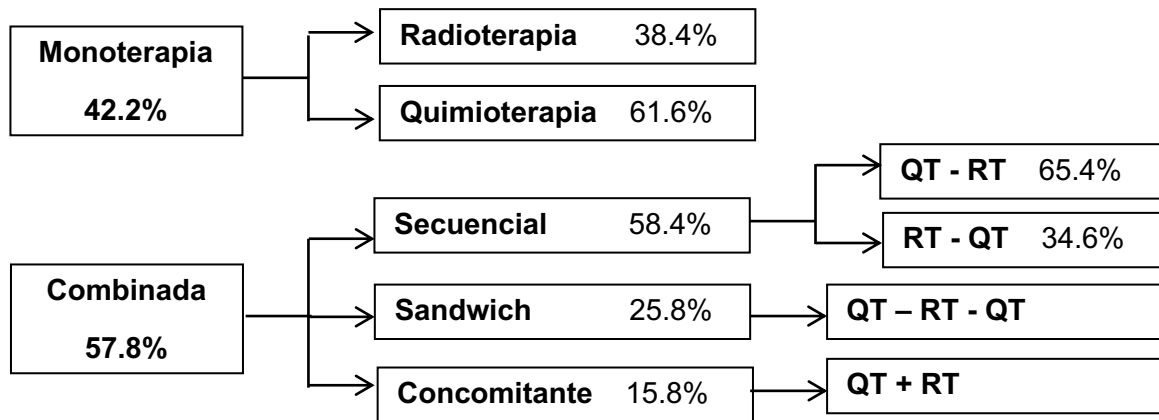
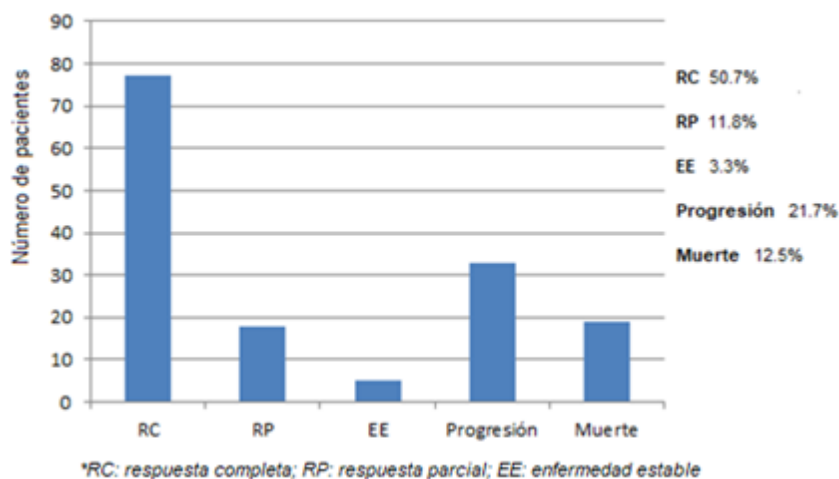


Figura 3. Modalidades de tratamiento

### Respuesta al tratamiento

Se incluyeron para el análisis de respuesta al tratamiento 152 pacientes que completaron el tratamiento. El 65.8% presentó algún tipo de respuesta (respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE)) y falla al tratamiento fue de 34.2%. **Figura 4**

Figura 4. Respuesta al tratamiento en pacientes con Linfoma T N/K



El 27.7% de los pacientes presentó **progresión de la enfermedad** (30.3% a nivel local vs 69.7% a distancia) y 12% de los pacientes **recayó** (42.9% a nivel local y 57.1% a distancia). Tanto la progresión como la recaída fue más frecuente en sitios a distancia del inicial. **Cuadro 4**

<b>CUADRO 4. SITIOS DE PROGRESIÓN Y RECAÍDA</b>			
<b>Pacientes con Progresión</b>		<b>Pacientes con Recaída</b>	
<b><u>Sitio a distancia</u></b>	<b><u>Num (%)</u></b>	<b><u>Sitio a distancia</u></b>	<b><u>Num (%)</u></b>
Piel y partes blandas	8 (34.8)	Piel y T. Blandos	3 (37.5)
Sistema Nervioso Central	4 (17.4)	Faringe, laringe, A. Waldeyer	2 (25.0)
Hígado	3 (13.8)	Ganglionar	2 (25.0)
Faringe, laringe, A Waldeyer	2 (8.7)	Vagina	1 (12.5)
Intestino	2 (8.7)		
Pulmón	2 (8.7)		
Otros (suprarrenal, pericardio)	2 (8.7)		
<b>Total</b>	<b>33 pacientes</b>	<b>Total</b>	<b>14 pacientes</b>

Las principales causas de muerte durante el tratamiento, fueron las infecciones casi en el 85% de los casos y la actividad tumoral en el 15.8%. Solo 5 pacientes fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (2.9%).

Al término de este estudio, 54.3% de los pacientes se encontraba vivos con una mediana de vigilancia de 43 meses; de ellos 43.4% sin evidencia de enfermedad y 11% con enfermedad.

### **Respuesta al tratamiento de primera línea**

Los pacientes con el mayor número de respuestas completas fueron aquellos que recibieron tratamiento combinado y esquemas CHOP o VLP. **Cuadro 5**

<b>CUADRO 5. TIPO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON LINFOMA T N/K</b>							
	<b>Tipo de respuesta</b>						<b>p</b>
<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>RC Núm (%)</b>	<b>RP Núm (%)</b>	<b>EE Núm (%)</b>	<b>Progresión Núm (%)</b>	<b>Muerte Núm (%)</b>	<b>Total Núm (%)</b>	
RT monoterapia	15 (62.5)	5 (20.8)	0 (0)	4 (16.7)	0 (0)	24 (100)	<b>0.000</b>
QT monoterapia	5 (12.8)	7 (18)	2 (5.13)	12 (30.7)	13 (33.3)	39 (100)	
QT + RT	57 (64)	6 (6.7)	3 (3.4)	17 (19.2)	6 (6.7)	89 (100)	
Con antracíclico	27 (55.1)	1 (2)	1 (2)	12 (24.5)	8 (16.4)	49 (100)	<b>0.007</b>
Con L-asparaginasa	32 (51.6)	10 (16.1)	3 (4.8)	13 (21)	4 (6.5)	62 (100)	
Otro	3 (17.6)	2 (11.8)	1 (5.9)	4 (23.5)	7 (41.2)	17 (100)	
CHOP	27 (55.2)	1 (2)	1 (2)	12 (24.5)	8 (16.3)	49 (100)	<b>0.002</b>
SMILE	11 (47.8)	6 (26.2)	1 (4.3)	4 (17.4)	1 (4.3)	23 (100)	
VLP	18 (60)	0 (0)	1 (3.3)	8 (26.7)	3 (10)	30 (100)	
DeVIC	3 (30)	2 (20)	0 (0)	4 (40)	1 (10)	10 (100)	
Otros	3 (18.8)	4 (25)	2 (12.5)	1 (6.2)	6 (37.5)	16 (100)	
RT+ QT	11 (61.2)	0 (0)	1 (5.5)	4 (22.2)	2 (11.1)	18 (100)	

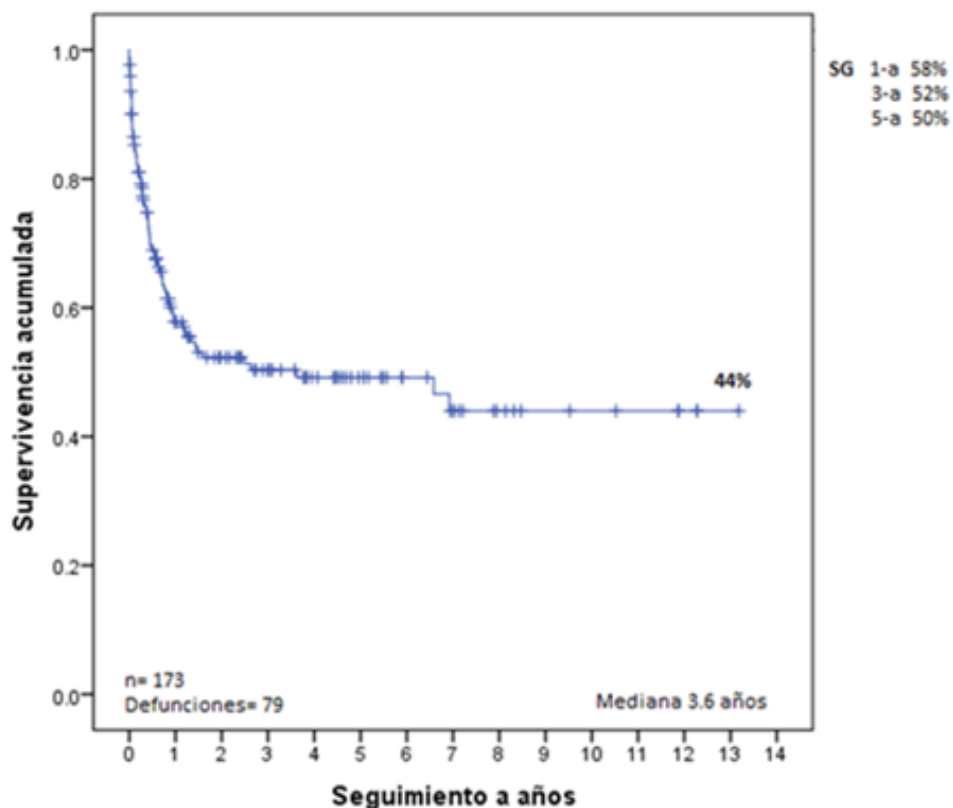
QT + RT	23 (67.6)	2 (5.9)	1 (3)	6 (17.6)	2 (5.9)	34 (100)
Sandwich	13 (56.5)	4 (17.4)	0 (0)	5 (21.8)	1 (4.3)	23 (100)
Concomitante	10 (71.4)	0 (0)	1 (7.1)	2 (14.4)	1 (7.1)	14 (100)

\*RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable

### Supervivencia Global (SG)

La **figura 5** muestra una curva de seguimiento mayor a 13 años, se observó una meseta a partir de los 2 años de seguimiento, 44% de los pacientes vivos a los 13.2 años. Llama la atención que en el primer año falleció el 42% y aproximadamente la mitad de los pacientes permanecía vivo 5 años después del diagnóstico.

**Figura 5. Supervivencia Global en pacientes con Linfoma T N/K**



En el análisis bivariado la modalidad de tratamiento no influyó en la supervivencia global a diferencia de lo que sucedió cuando se analizaron el esquema de tratamiento, tipo de quimioterapia y el esquema de quimioterapia que fueron estadísticamente significativos. **Cuadro 6**

<b>CUADRO 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 3 AÑOS ACORDE AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA</b>			
	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Tipo de tratamiento</b>	RT monoterapia	65	<b>0.000</b>
	QT monoterapia	22	
	Tratamiento combinado	65	
<b>Tipo de quimioterapia</b>	L-asparaginasa	52	<b>0.001</b>
	Antracíclico	63	
	Otros	24	
<b>Esquema de quimioterapia</b>	CHOP	63	<b>0.000</b>
	SMILE	71	
	VLP	49	
	DeVIC	40	
	Otros	10	
<b>Modalidades de tratamiento</b>	RT + QT	42	<b>0.488</b>
	QT + RT	67	
	Sandwich	76	
	Concomitante	71	

Si se administra QT sola la SG 3 años fue menor al 40% independientemente del esquema de quimioterapia. Con el tratamiento combinado (RT + VLP ó DeVIC ó CHOP ó SMILE) la SG 3 años fue mayor del 50%, sin embargo, con SMILE se alcanza SG de 91% a 6 años (p= 0.003).

### ***Supervivencia Global y etapas clínicas***

En etapas clínicas avanzadas no se recomienda el uso exclusivo de quimioterapia.

Tanto en etapas clínicas tempranas como avanzadas, el uso de SMILE mejora la SG (>60%). **Cuadro 7**

<b>CUADRO 7. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 3 AÑOS ACORDE AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA y ETAPAS CLÍNICAS</b>					
<b>EC tempranas</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>%</b>	<b>EC avanzadas</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>%</b>
<b>EC I</b>	RT monoterapia	67	<b>EC III</b>	QT monoterapia	0
	QT monoterapia	47		Tratamiento combinado	34
	Tratamiento combinado	88			
<b>EC II</b>	RT monoterapia	74	<b>EC IV</b>	RT monoterapia	33
	QT monoterapia	12		QT monoterapia	18
	Tratamiento combinado	53	Tratamiento combinado	48	
<b>EC tempranas</b>	CHOP	74	<b>EC avanzadas</b>	CHOP	13
	SMILE	75		SMILE	69
	VLP	64		VLP	30
	DeVIC	43		DeVIC	33
	Otros	0		Otros	15
<b>p = 0.001</b>					

### ***Supervivencia Global y Escalas de pronóstico***

En las figuras 6, 7, 8 y 9 se muestra el comportamiento de las escalas de pronóstico en nuestro grupo de estudio. Todas ellas lograron separar los diferentes grupos de riesgo, sin embargo, las que demostraron mayor discriminación fueron IPI (p= 0.000) y K-IPI (p= 0.000). A pesar de ello se observaron diferencias en SG en todos los grupos, excepto el de riesgo alto.

**Figuras 16 y 17**

Figura 6. Supervivencia Global acorde a IPI en pacientes con Linfoma T N/K (n= 172)

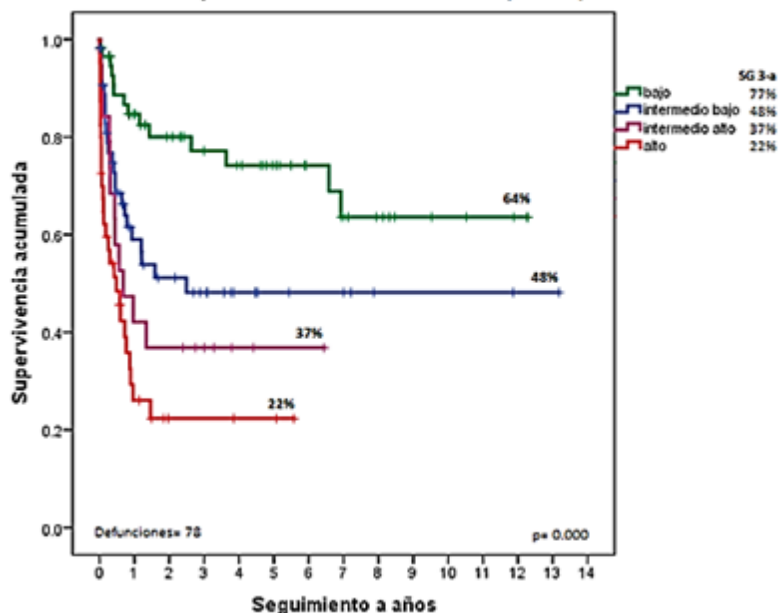
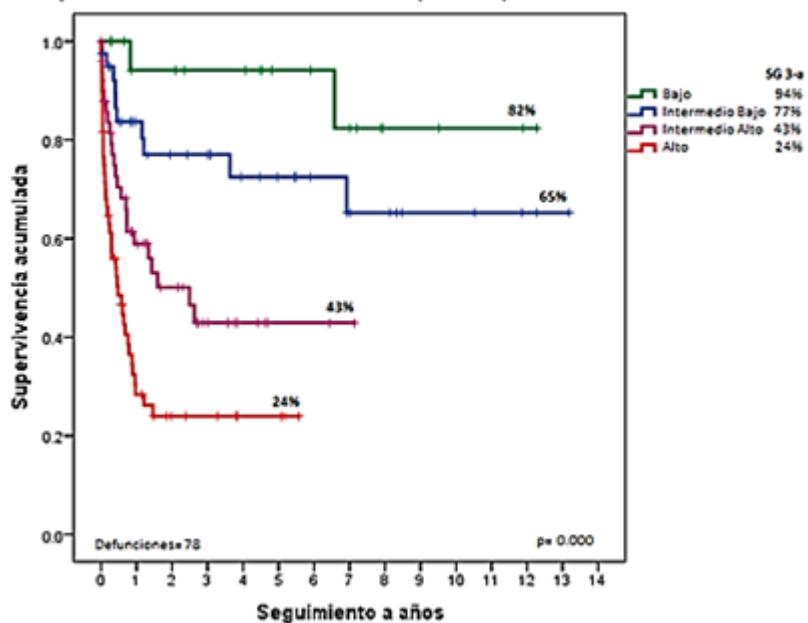


Figura 7. Supervivencia Global acorde a K-IPI en pacientes con Linfoma T N/K (n= 172)



Con relación a la escala PINK, la SG (3 años) del grupo de riesgo bajo fue de 63% vs 33% del grupo de riesgo alto; tras añadir la determinación de  $\beta$ 2-microglobulina elevada, el grupo de riesgo alto presentó incluso menor SG (20%). **Figuras 8 y 9**



Figura 8. Supervivencia Global acorde a PINK en pacientes con Linfoma T N/K (n= 172)

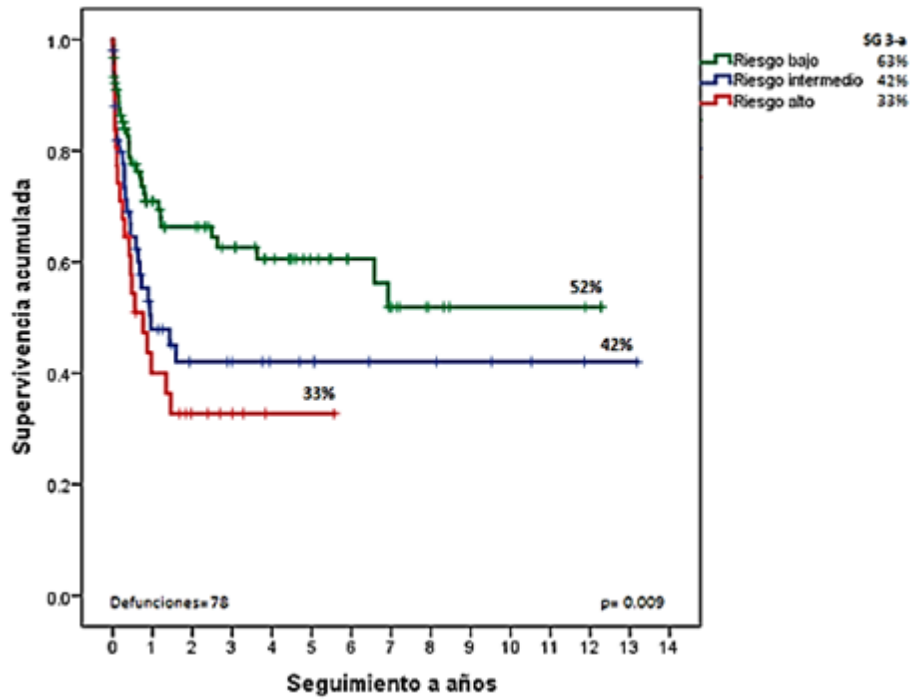
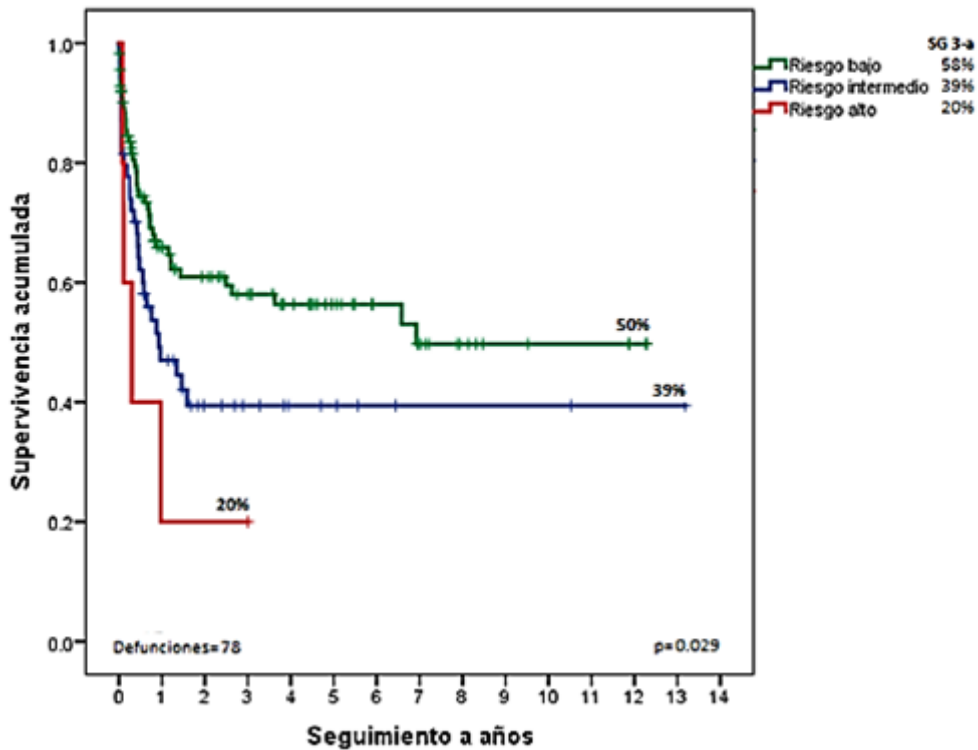


Figura 9. Supervivencia Global acorde a PINK-B en pacientes con Linfoma T N/K (n= 172)



### ***Mortalidad y esquemas de quimioterapia***

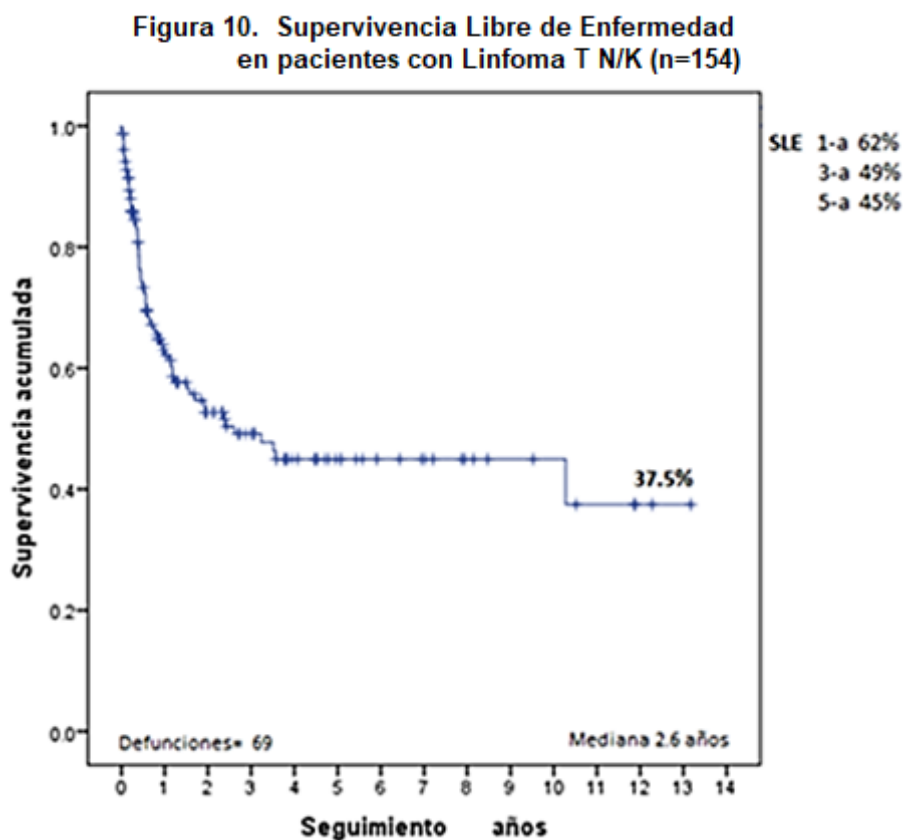
Durante la administración de tratamiento, se presentaron 19 muertes, 16% por actividad tumoral y 84% de causa infecciosa, en este último caso asociados al uso de CHOP (50%), otros esquemas (25%) y VLP (12.5%).

La neumonía fue la infección más frecuente (37.5%), seguida de celulitis (25%), bacteremia (12.5%). Otras infecciones incluyeron colitis neutropénica (12.5%), colangitis y meningitis (12.5%).

### **Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

La SLE a 3 años fue de 49% y la mediana de 2.6 años para el grupo total.

**Figura 10**



De acuerdo al análisis bivariado el esquema de tratamiento utilizado fue el único que influyó en la SLE, aunque con el tipo de quimioterapia también se observó una tendencia. Ni la modalidad ni el esquema de quimioterapia influyeron en la SLE en este estudio. **Cuadro 8**

<b>CUADRO 8. ANÁLISIS BIVARIADO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO</b>			
	<b>Sin enfermedad</b>	<b>Con enfermedad</b>	<b>p</b>
<b><u>Esquema de tratamiento</u></b>			
RT monoterapia	16	9	0.000
QT monoterapia	11	29	
QT+RT	58	31	
<b><u>Modalidad de tratamiento</u></b>			
RT-QT	11	7	0.781
QT-RT	21	13	
Sandwich	17	6	
Concomitante	9	5	
<b><u>Tipo de quimioterapia</u></b>			
Con antracíclico	23	26	0.060
Con L- asparaginasa	40	23	
Otro	6	11	
<b><u>Esquemas de quimioterapia</u></b>			
CHOP	23	26	0.284
SMILE	17	6	
VLP	16	14	
DEVIC	5	5	
Otros	8	9	

La SLE es mayor con terapia combinada (58%) si se compara con monoterapia (RT 0% Y QT 6%) ( $p=0.000$ ). Mientras que al comparar las diferentes modalidades de tratamiento, la SLE a 1.2 años fue de 73% para QT-RT, 58% para RT-QT, 74% para sandwich y 70% para concomitante ( $p= 0.872$ ). Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En relación a esquemas de quimioterapia, la SLE a 2 años fue de 64% con SMILE, 48% con CHOP, 58% con VLP, 44% con DeVIC y 18% con otros ( $p= 0.093$ ).

## IX. DISCUSIÓN

El linfoma T N/K (LENK) corresponde al grupo de linfoma de células T, los reportes epidemiológicos de esta patología son escasos, en parte debido a que el registro de ellos por la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas Relacionados con la Salud (CIE -10) se encuentra con el código C84 que también abarca linfoma maligno, micosis fungoide, linfoma T, linfoma cutáneo, linfoma de células T periféricas grandes y medianas pleomórficas. (34)

En un estudio realizado en cinco hospitales de México (servicio público y privado) donde se analizaron 5772 linfomas, de acuerdo a la clasificación de la OMS el 29.5% correspondieron a linfoma de células T N/K, tipo nasal. (35) En el estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro , de 1998 a 2014, encontraron 14.816 casos de linfoma No Hodgkin, 26% correspondían a linfomas de células T, donde el LENK representó el 40%. (8) Mientras que el estudio realizado en el Hospital General de México (2002 a 2006), con 520 pacientes con linfoma, 62% correspondieron a linfoma de células T y de este grupo 16% a linfoma T N/K. (17)

En nuestro hospital los linfomas T ocupan el 9.5% de los linfomas No Hodgkin y de ellos el linfoma de células T/NK el primer lugar con 65% (Archivo Depto Hematología).

Nuestro estudio corroboró tanto el predominio de género masculino como la edad de presentación en etapas productivas de la vida (mediana de edad de 40 años). (8, 36, 37)

El LENK más frecuente es el de tipo nasal, con una frecuencia de 80-90%, mientras que el de tipo no nasal corresponde a localizaciones como: piel (12.9%), tracto gastrointestinal (9.6%), pulmón (4.8%), bazo (3.8%), hígado (2.9%), ganglios, entre otros. (38, 39). A diferencia de lo reportado en la literatura, la localización a nivel de tracto gastrointestinal fue menos frecuente en nuestra población, en donde predominó la infiltración a piel y partes blandas.

Llamó la atención que al diagnóstico, la mitad de nuestros pacientes se reportó con buen estado funcional (ECOG) a diferencia de lo informado por Avilés y Vásquez en población mexicana y peruana respectivamente, donde entre 80-90% presentaban ECOG menor de 2. (8, 38)

La presencia de síntomas B varía en los estudios entre 28% y 40%, en nuestra investigación este hallazgo fue mucho mayor (69.4%) lo que es importante debido a que éste es un factor de mal pronóstico. (36, 38). Sin embargo, no encontramos diferencias con lo reportado en poblaciones asiática (76.2% - 80.2%) y sudamericana (87.6%) en lo que respecta al diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad. (18, 38, 40)

Las localizaciones extraganglionares más comunes en nuestro estudio fueron piel y tejidos blandos (22%) y pulmón (18%), que es mayor a lo reportado en la población asiática donde la infiltración cutánea representa entre 13-15% de los casos, pulmón 4.4-16% y otras localizaciones incluyen hígado 2.6-15% y bazo 2.2-7%. (13, 19, 22)

No encontramos diferencia en cuanto al compromiso a médula ósea (menor del 3%). Sin embargo, la infiltración a SNC fue mayor a la reportada (8.5% vs 4.8%) (39). La elevación de la DHL se reportó en 40%, hallazgo compatible con otros estudios en población peruana (37,9%), pero en menor proporción con la población asiática (60%). (4, 38)

Por escalas de pronóstico IPI y K-IPI, nuestra población se encontró mayor porcentaje en el grupo de riesgo alto que lo reportado en la literatura (IPI 34% vs 12%; K-IPI 65% vs 29%). Con las otras escalas PINK y PINK-β, nuestros resultados fueron similares a lo publicado. (21, 22)

En cuanto al tratamiento, más del 50% de los pacientes recibieron terapia combinada (QT + RT), lo que se correlaciona con otro estudio de población mexicana (47%) e inclusive es mayor a lo reportado en población peruana (32%) (38).

El esquema de quimioterapia más utilizado en este estudio fue CHOP (38%), lo que concuerda con la literatura debido a que SMILE se introdujo como tratamiento a partir del 2013, previamente se usaban esquemas como CMED (ciclofosfamida, etopósido, metotrexate y dexametasona), CEOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y ProMACE-CytaBOM (prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, citarabina, bleomicina y vincristina). (37, 38, 40, 41)

No existe una modalidad de tratamiento establecida, sin embargo en nuestra investigación la administración concomitante de RT y QT es mayor (15%) a lo reportado en otros estudios (1-3%). La toxicidad asociada a esta modalidad a nivel hematológico es neutropenia, trombocitopenia y a nivel no hematológico mucositis y vómito (38,39).

La respuesta al tratamiento, fue similar a la reportada en otros estudios (50-68%). y la respuesta completa global fue de 50.7%, Sin embargo, la RC fue menor cuando se administró quimioterapia sola (13%) o tratamiento combinado (64%) en comparación con otros estudios mexicanos (QT 45-59% y QT + RT 90-91%), este hallazgo probablemente debido a los esquemas de quimioterapia utilizados (CHOP y CMED). (8, 38, 39, 40).

Nuestra RC a tratamientos basados en L asparaginasa fue mucho menor a la reportada en otras poblaciones (51.6 vs 75%), mientras que con esquemas que contenían antracíclico la RC (50%) y progresión (25%) fueron similar a lo informado. (5, 41, 43)

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) como tratamiento de consolidación se introdujo hace pocos años, por lo que en nuestra investigación el 5% recibió esta terapéutica, en comparación con otras poblaciones no asiáticas donde no se ha reportado ningún caso, como en el estudio realizado por Vásquez en población peruana con una cohorte de 226.(38) En un estudio realizado en Taiwán con 101 pacientes, 7% fue sometido a TCPH (5 autólogos y 2 alogénicos), previo al trasplante 14% presentó RC, 14% RP, 14% enfermedad refractaria y 58% recaída. Tras el TCPH, 2 pacientes fallecieron por recaída, el resto de pacientes se encontraron en remisión (44 a 88 meses). (41)

En este estudio la SG a 5 años (50%) se encontró dentro de los rangos reportados a nivel mundial (40% y 75%). Algunos estudios indican que el tratamiento combinado así como el uso de quimioterapia con L-asparaginasa tiene un impacto en la SG, lo cual fue corroborado en nuestra investigación (SG 52% con L asparaginasa vs 24% con otros esquemas). (44, 45)

Algunas series han reportado SG (2 años) con esquemas como DeVIC y VLP ha sido de 70% y 88%, respectivamente, mientras que en nuestra serie solo se alcanzó en 40% y 68% de los casos (5) lo que probablemente se pueda explicar por el costo de esquemas más agresivos es muy elevado para nuestra población a diferencia de lo sucedido con la SG a 5 años en aquellos pacientes que tuvieron acceso SMILE (71%) lo que inclusive superó a lo reportado (50%). (5)

La SG a 3 años de acuerdo al IPI fue mayor de 50% para el grupo de bajo riesgo, de acuerdo con lo reportado en un estudio retrospectivo asiático donde la SG a 10 años fue significativamente mayor en pacientes con IPI menor a 1, independientemente del tipo de tratamiento. (20) En nuestro estudio la escala de pronóstico K-IPI también tuvo un impacto significativo en SG, sin embargo hay un estudio asiático en pacientes que recibieron SMILE como tratamiento quimioterapéutico donde solo el índice IPI fue significativo, por lo que es importante evaluar otros factores de riesgo y proponer nuevas escalas de pronóstico acorde a las terapéuticas actuales. (5, 45). Las escalas de pronóstico IPI y PINK con puntajes mayores a 3 puntos, impactan de forma negativa la SG, en comparación con nuestro estudio donde los grupos de alto riesgo de todas las escalas de pronóstico influyen en menor SG, especialmente IPI y K-IPI. (46)

La SLE a 5 años (45%) fue similar a la informada en otros estudios (42-55%). Nuestra investigación destaca que la administración de monoterapia o terapia combinada impactan en SLE (5 años), inclusive en nuestro estudio la SLE menor (57% con RT, 0% QT y 58% QT + RT) a lo encontrado en otra población

mexicana, donde la SLE (5 años) con RT sola es de 78%, QT sola 40% y QT +RT es de 91%. (40)

La modalidad de tratamiento utilizada mostró diferencia en la SLE (5 años), con sandwich fue de 74%, concomitante 62% y secuencial 50% (sin presentar variación en relación a la secuencia de administración RT o QT), aunque no es estadísticamente significativa como se ha reportado en otras series con SLE de 66% para modalidad sandwich, 56% secuencial y 63% concomitante, confirma la importancia de la radioterapia en el tratamiento de este tipo de linfomas. (41)

No se encontró impacto estadísticamente significativo con relación a esquemas con L- asparaginasa, hallazgo reportado en estudios asiáticos. (5, 38, 43, 47).



## X. CONCLUSIONES

La población estudiada comparte ciertas características clínicas con otras series como son edad al diagnóstico (40 años aproximadamente), el predominio de sexo masculino y el sitio de origen (más del 80% corresponde a LENK nasal); sin embargo, hasta un tercio de los pacientes presentaron ECOG mayor de 2 y etapa clínica avanzada (EC IV). Aunque la infiltración a SNC se encontró igual a la literatura, se encontraron otros órganos menos afectados en comparación a poblaciones asiáticas como son intestino y pulmón.

Todas las escalas de pronóstico permiten clasificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo, pero en nuestra población encontramos mejor separación de estas curvas con las escalas IPI y K-IPI. Se han propuesto nuevas escalas de pronóstico en base a otros factores de laboratorio como son carga viral de VEB,  $\beta$ 2 microglobulina, receptor soluble de interleucina 2 y proteína C reactiva; por lo que sería importante determinar si los resultados obtenidos con estos factores son reproducibles en nuestra población.

Con respecto al tratamiento, cabe destacar que para etapas clínicas tempranas se puede emplear RT sola (con alta probabilidad de recaída) o terapia combinada con respuestas mayores al 50% con el uso de SMILE y CHOP; sin embargo, para etapas clínicas avanzadas es imprescindible aplicar QT + RT, sin importar el tipo de modalidad (sandwich, concomitante o secuencial), lo que si tiene un impacto en SG es el uso de esquemas que contengan L-asparaginasa, como SMILE, en nuestra población.

La falta de recursos económicos en la mayoría de casos (11%) fue la principal razón por la que los pacientes no recibieron tratamiento, por lo que es importante ofrecer al paciente alguna alternativa que se adapte a sus condiciones, como es la aplicación en primera instancia de RT o si es posible iniciar QT se puede optar

por esquemas como CHOP o VLP, si no se cuenta con recursos para SMILE, aunque como se demostró en este estudio más de la tercera parte de los pacientes se encontraron en etapas avanzadas al diagnóstico que es cuando está indicado el tratamiento agresivo, que además aumenta su costo por las complicaciones infecciosas que con lleva, incluso muerte en inducción.

Este estudio confirma que los pacientes con linfoma T N/K debido al curso clínico progresivo de forma rápida, requieren tratamiento combinado oportuno y eficaz que les permita incrementar la probabilidad de respuesta. Durante los primeros dos años necesitan seguimiento intensivo porque es la etapa donde se presenta mayor mortalidad, especialmente asociada a infecciones.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. International T – Cell Lymphoma Project., *International Peripheral T–Cell and Natural Killer/T–Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 265(25): p. 4124-4130.
2. Eichenauer, D.A., et al., Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow – up. Ann Oncol, 2018. 29 (Supplement\_4): p. iv19-iv29.
3. López, F., et al., *Linfoma extranodal T N/K tipo nasal variante extranasal. Reporte de un caso y revisión de la literatura*. Dermatología CMQ, 2017. 15(1): p. 22-25.
4. Lee, J., et al., *Nasal-type NK/T cell lymphoma: clinical features and treatment outcome*. British Journal of Cancer, 2005. 92(1): p. 1226-1230.
5. Tse, E., et al., *How I treat NK/T – cell lymphomas*. Blood, 2013. 121(25): p. 4997-5005.
6. Romero, M., et al., *Linfomas no Hodgkin de nariz, paladar y orofaringe en pacientes del Hospital General de México*. Revista Médica del Hospital General de México, 2008. 71(3): p. 119-125.
7. Lazcano., et al., *Linfoma de cabeza y cuello: correlación entre sitio anatómico de manifestación y subtipo histológico*. An Orl Mex, 2016. 61(3): p. 176-182.
8. Aviles., et al., *Nasal NK/T-Cell Lymphoma. A comparative Analysis of a Mexican Population with the other Populations of Latin America*. MJHID, 2015. 7(1): p. 1-5.
9. Kohrt, H., et al., *Extranodal natural killer/T –cell lymphoma: current concepts in biology and treatment*. Leuk Lymphoma, 2009. 50(11): p. 1773-1784.
10. Quintanilla, L., et al., *p53 Mutations in Nasal Natural Killer /T –Cell Lymphoma from Mexico*. American Journal of Pathology, 2001. 159(6): p. 2095 - 2105
11. Meneses, A., et al., *Expresión inmunohistoquímica de metaloproteasas (MMP-1, 2 y 11) e inhibidor de metaloproteasas de tejido -1 (TIMP-1), y expresión de p53 en linfomas angiocéntricos de células T N/K tipo nasal*. Gac Méd Méx, 2005. 141(4): p. 291-296
12. Xiong, J., et al., *What we should know about natural killer/T- cell lymphomas*. Hematological Oncology, 2019. 37(51): p. 75-81.
13. Harabuchi, Y., et al., *Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma, nasal type: Basic science and clinical progress*. Frontiers in Pediatrics, 2019. 7(141): p. 1-12.

14. Xu, J., et al., *Life-style and enviromental factors in the development of nasal NK/T-cell lymphoma: A case control study in East Asia*. Int. J. Cancer, 2006. 120(1): p. 406-410.
15. Yamaguchi, M., et al., *Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies*. Best Practice & research Clinical Haematology, 2018. 31(1): p. 315-321
16. Vijnovich, A., *Linfomas NK*. Anatomía patológica. Hematología, 2008. 12(2): p. 46-47
17. Rivas, S., Oropeza, M., Sobrevilla, P., *T – Cell Non- Hodgkin´s Lymphoma, Data From a Mexican Tertiary Health Center*. Blood 2009. 114(1): p. 5030
18. Wood, P., et al., *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2011. 24(3): p. 251-254
19. Yan, Z., et al., *A TNM Staging system for Nasal NK/T-Cell Lymhpoma*. Plos One, 2015. 22(1): p. 1-17
20. Lee, J., et al., *Extranodal Natural Killer T-Cell Lymphoma, Nasal – Type: A Prognostic Model From a Retrospective Multicenter Study*. JCO, 2006. 24(4): p. 612-618
21. Cheol, P., et al., *Clincial features and prognostic model for extranasal NK/T- cell lymphoma*. European Journal of Haematology, 2012. 88(1): p. 1-8
22. Kim, S., et al., *A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non – anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis*. Lancet, 2016. 15(1): p. 1-12
23. Seo, S., et al., *A prognostic index for extranodal natural killer/T Cell Lymphoma after Non-Anthracycline-Based Treatment (PINK-B): Prognostic Index of Natural Killer Cell Lymphoma (PINK) combined with Serum Beta -2 microglobulin*. Blood, 2016. 128(1): p. 1821
24. Kim, T., et al., *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: New staging system and treatment*. Cancer Science, 2009. 100(12): p. 2242-2248
25. Huang, J., et al., *Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type*. Annals of Oncology, 2010. 22(1): p. 149-155
26. Li, N., et al., *Prognostic impact of absolute lymphocyte count/absolute monocyte count ratio and prognostic score in patients with nasal-type, extranodal natural killer/T- cell lymphoma*. Tumor Biology, 2017. 30(1): p. 1-11

27. Cao, J., et al., *Hemoglobin level, a prognostic factor for nasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients from stage I to IV: A validated prognostic nomogram*. Scientific Reports, 2017. 10(7): p. 1-8
28. Li, Y., et al., *Serum C-Reactive Protein (CRP) as a Simple and Independent Prognostic Factor in Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma, Nasal Type*. Plos One, 2013. 8(5): p. 1-9
29. Bi, X., et al., *The pretreatment albumin to globulin ratio predicts survival in patients with natural killer/T-cell lymphoma*. PeerJ, 2016. 7(1): p. 1-20
30. Kim, S., et al., *Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type*. Int J Hematol, 2010. 92(5): p. 690-696
31. Kwong, Y., et al., *SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group*. Blood, 2012. 120(15): p. 2973-2980
32. Yamaguchi, M., et al., *Current treatment approaches for NK/T-cell lymphoma*. Journal of clinical and experimental hematopathology, 2017. 57(3): p. 98-108
33. Yamaguchi, M., et al., *JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018:II. Lymphoma-9. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL)*. International Journal of Hematology, 2019. 24(2): p. 1-6
34. Ríos, P., et al., *Registro Hospitalario de Cáncer: compendio de Cáncer 2000 – 2004*. Cancerología 2, 2007: p. 203-287
35. García, A., et al., *Distribution of Lymphomas in Mexico: A Descriptive Study*. Blood, 2017. 130 (1): p. 2127
36. Pérez, J., et al., *Generalidades sobre linfomas*. Rev Hematol Mex, 2018. 19(4): p. 174-188
37. Meneses, A., et al., *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(1): p. 410 - 416
38. Vásquez, J., et al., *Predictors of survival of natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, in a non Asian population: a single cancer centre experience*, 2016. 10(688): p. 1-10
39. Cheung, M., et al., *Early stage nasal NK/T-Cell Lymphoma: clinical outcome, prognostic factors and the effect of treatment modality*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2002. 54(1): p. 182-190

40. Avilés, A., et al., *Combined therapy in untreated patients improves outcome in Nasal NK/T lymphoma: results of a clinical trial*. *Med Oncol*, 2013. 30(637): p. 1-5
41. Su, Y., et al., *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: Clinical features, outcome, and prognostic factors in 101 cases*. *Eur J Haematol*, 2018. 101(1): p. 379 – 388
42. Herrera, J., Rojas, P., *Linfoma de células T /natural killer extranodal, tipo nasal Extranodal*. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*, 2015. 43(3): p. 216 - 221
43. Jo, J., et al., *Clinical features and prognostic model for extranasal NK/T – cell lymphoma*. *Eur J Haematol*, 2012. 88(1): p. 1-8
44. Deng, X., et al., *Radiotherapy is essential after complete response to asparaginase containing chemotherapy in early stage extranodal nasal – type NK/T cell lymphoma: A multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group (CLCG)*. *Radiotherapy and Oncology*, 2018. 10(1): p. 2-7
45. Kwong, Y., et al., *SMILE for natural killer / T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group*. *Blood*, 2012. 120(15): p. 2973 - 2980
46. Liu, Z., et al., *Characteristics, prognostic factors and survival of patients with NK/T-Cell Lymphoma of Non- upper Aerodigestive Tract: A 17 year Single Center Experience*. *Korean Cancer Association*, 2019. 30(1): p. 5-30
47. Li, Y., et al., *Intensity – modulated radiotherapy has superior outcomes to three – dimensional conformal radiotherapy in patients with stage IE – IIE extranodal nasal – type natural killer / T – cell lymphoma*. *Oncotarget*, 2017. 15(1): p. 1-10

## XII. ANEXOS

### A. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

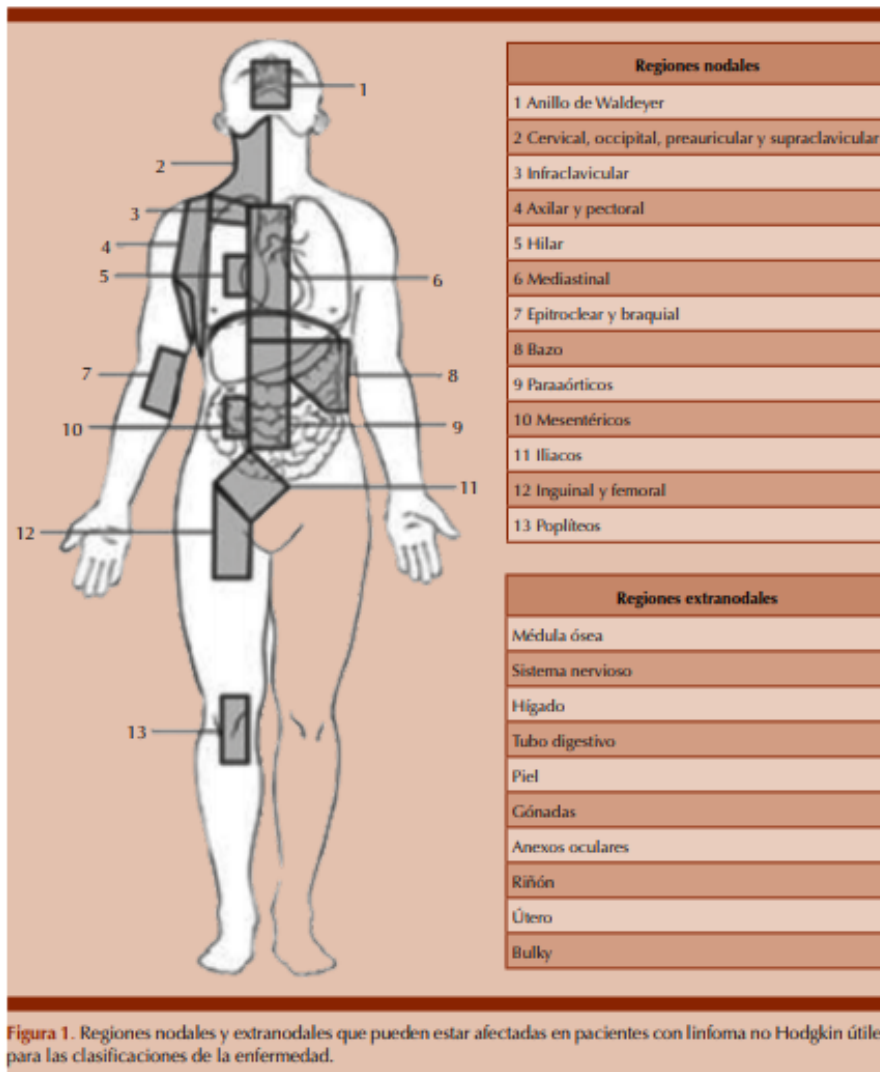
Puntaje	DESCRIPCIÓN
0	Completamente activo, capaz de realizar actividad sin restricción
1	Restringido en actividad extenuante pero ambulatorio, capaz de realizar trabajo de naturaleza sedentaria
2	Ambulatorio y capaz del auto cuidado, pero incapaz de actividades de trabajo
3	Capaz de autocuidado limitado, más del 50% del día en cama
4	Completamente discapacitado, incapaz del autocuidado. Confinado a cama
5	Muerto

### B. Sistema de estadificación de Ann Arbor

Etapa clínica	DESCRIPCIÓN
I	Una sola región ganglionar o estructura linfoide como bazo, timo o anillo de Waldeyer.
II	Dos regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
III	Varias regiones ganglionares de ambos lados del diafragma.
IV	Enfermedad difusa o diseminada con involucro de órganos extraganglionares, con o sin linfadenopatía.
<b>Otras consideraciones:</b>	A: Ausencia de síntomas B B: Presencia de síntomas B E: Extraganglionar contiguo X: enfermedad voluminosa

### C. Definición de síntomas B

SÍNTOMAS B
Fiebre de más de 38°C.
Pérdida de peso inexplicable de >10% del peso corporal en 6 meses.
Sudoración nocturna.



**Figura 6.** Generalidades sobre linfomas. **Pérez et al. 2018**