



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICIINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSGRADO

TÍTULO:

IDENTIFICACIÓN DE DIFERENCIAS CLINICOBIOLOGICAS Y DE RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN T-NK DIAGNOSTICADOS CON CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA OMS Y  
SUGESTIVOS DE LNH T-NK

TITULACION MODALIDAD CON TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. GARCÍA CASTILLO JORGE ALBERTO

ASESOR DE TESIS:

DRA. SILVIA RIVAS VERA MBH

PROFESOR TITULAR: DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO

México D.F: A 13 NOVIEMBRE DEL 2014



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.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. FRANCISCO GONZALEZ MARTINEZ

JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

DR. MARIO GUTIERREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA

DRA. SILVIA RIVAS VERA MBH

MEDICO DE BASE HEMATOLOGÍA HGM Y TUTORA DE TESIS

DR. GARCÍA CASTILLO JORGE ALBERTO

AUTOR

#### AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a mi mamá Silvia por su apoyo incondicional durante toda la vida.

A Gaby por su apoyo y comprensión.

A toda mi familiar en general.

A Dra. Silvia Rivas por su asesoría y tutoría durante el desarrollo de este trabajo.

A Dr. Amancio por su apoyo en análisis estadístico de este trabajo.

A Sr. Ramón por su apoyo en la búsqueda del archivo.

INDICE:

INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	22
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
VARIABLES	23
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	29



## INTRODUCCIÓN

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1897, McBride describió el caso clínico de un paciente, que presentó destrucción rápida y progresiva de línea media y nariz, denominándolo granuloma letal de la línea media. Otras denominaciones que ha recibido son: reticulosis polimorfa, granulomatosis linfomatoide, descripciones que corresponden a una lesión centrofacial rápidamente destructiva. Con los estudios de biología molecular e inmunohistoquímica actualmente se conoce que es una neoplasia maligna de estirpe linfoide de tipo T/NK. Las últimas clasificaciones conocidas son de REAL (Revised European American Classification of Lymphomatoid neoplasm) con el nombre de linfoma periférico de células T/NK. Según la última de la OMS se denomina linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal. 18

Las células Natural Killer son células citolíticas activas contra células tumorales y/o infectadas contra bacterias o virus y se desarrollan en la médula ósea a partir de progenitores con potencial capaces de diferenciarse en células T y NK. 8

### DEFINICIÓN DE LINFOMA NO HODGKIN T-NK

Es un tipo de linfoma caracterizado por un espectro morfológico amplio, con infiltración angiocéntrica, con necrosis y destrucción vascular<sup>3</sup>

### SINÓNIMIA y ANOTACIÓN HISTÓRICA 3

En seguida se enlistan definiciones que ha tenido este linfoma a lo largo de la historia según las clasificaciones que han existido:

Clasificación de Kiel: linfoma de células T pleomórfico, tipos de células pequeñas, medianas y grandes

WORKING FORMULATION: células enclavadas pequeñas difusas, de células grandes y pequeñas mixtas, células grandes difusas, inmunoblástico.

Clasificación REAL: linfoma de células T angiocéntrico

Durante la historia ha tenido diversos nombres entre los cuales se incluyen los siguientes: reticulosis maligna de la línea media, reticulosis polimórfica, granuloma letal de la línea media, lesión inmunoproliferativa angiocéntrica

### FORMAS CLINICAS

Contempla las siguientes formas clínicas:

Linfoma T/NK nasal.<sup>4</sup>

Linfoma T/NK no nasal (forma diseminada).<sup>4</sup>

Linfoma T/NK no nasal con primario nasal oculto.<sup>4</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

Es un linfoma que tiene mayor prevalencia en Asia, México, Centro y Sudamérica.<sup>3</sup> La relación Hombre: Mujer es 3:1  
3,4,10

Representa el 5 a 10% de los linfomas de la población China y en un estudio japonés 40/1000 linfomas (4% del total de los linfomas) fueron del tipo NK. 10

No hay diferencia entre edad, género o inmunofenotipo entre los tipos nasal y extranasal 10.

#### LOCALIZACIÓN

Cavidad nasal, nasofaringe, órbita, paladar, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y testículos, piel. 3

#### CARÁCTERÍSTICAS CLINICAS

Las características clínicas varían de acuerdo a la presentación clínica si se trata de formas diseminada hay afectación de piel, tracto gastrointestinal, testículos, cervical, nodos linfáticos, muy rara vez médula ósea. En la forma localizada hay obstrucción nasal, epistaxis (lesiones que obstruyen la línea media).<sup>3</sup>

#### DIFERENCIAS ENTRE LAS FORMAS CLINICAS

##### LNH TNK nasal

La edad media de presentación es de 52 años. El estadio es III/IV al diagnóstico en 27% de los casos y la incidencia por escala pronóstica es como se señala a continuación: Escala pronóstica (Incidencia): IPI 0/1 51%, IPI 2/3 47%, IPI 4/5 2%

Esta es la supervivencia por IPI en el tipo nasal a 5 años IPI 0 a 1 : 57%, IPI 4/5: 0%, FFS a 5 años IPI 0/1 53%, IPI 4/5 0%.  
4

La supervivencia global a 5 años en este tipo de linfoma es de 32%. 14 La supervivencia libre de falla a 5 años es de 29%. 14

##### LINFOMA TNK EXTRANASAL. 4

La edad media de presentación es de 44 años, y según Kwong puede ser de hasta más jóvenes de 17 a 37 años 9

Predomina en hombres y el estadio al diagnóstico es de III/IV en 69% de los casos. Infiltra a médula ósea en el 18%. Este es la incidencia de acuerdo a IPI 2/3 57%, IPI 0/1 26% IPI 4/5 17%

La supervivencia global a 5 años de acuerdo al IPI es la siguiente: 0 a 1: 17%, IPI 4/5 20%; FFS a 5 años IPI 21%, IPI 4/5 20%. 4

La supervivencia global a 5 años es 42% para el subtipo extranasal y variedad agresiva 9%. Con supervivencia libre de falla a 5 años es del 6%. 14

## ETIOLOGÍA

ES un hallazgo constante la presencia de infección del Epstein Barr, que se presenta casi invariablemente en la variedad nasal localizada y también puede ser positivo aunque no siempre en su contraparte leucémica, leucemia agresiva de células NK. . Por lo tanto se asume que este virus está involucrado en esta patología. 3, 10

LINFOMA T/NK y su asociación con el virus de VIH:

Esta neoplasia se puede presentar en pacientes con VIH en quienes se observa un comportamiento más agresivo. 18

## MORFOLOGÍA 3

Infiltrado linfomatoso difuso, angiocéntrico y angiodestructivo de células linfoides de mediano a gran tamaño. Cambios fibrinoides en vasos sanguíneos.3

Células tamaño variado, desde pequeñas hasta mezcla de pequeñas a grandes, la mayoría de las veces de tamaño mediano.3

Forma de núcleo: irregular y elongado. Cromatina: granular, NUCLEOLOS: inconspicuos y pequeños. CITOPLASMA: moderado en cantidad y a veces pálido. FIGURAS MITOTICAS: abundantes. Se acompaña de mezcla de células inflamatorias (linfocitos pequeños, células plasmáticas, histiocitos, eosinófilos,.3

A veces hay pseudohiperplasia epiteloide. 3 Sin infiltración en médula ósea.

## VARIEDAD DISEMINADA

Hay involucro de la médula ósea en un porcentaje que varía entre el 8 a 60%. Las células neoplásicas contienen gránulos azurófilos. Hay presencia de hemofagocitosis activa. Se diferencia de los linfocitos grandes granulares en su citoplasma escaso, forma del núcleo pleomórfico con cromatina laxa y abierta.

## INMUNOFENOTIPO

### VARIEDADES NK Y T-NK

#### 1. VARIEDAD NK

CD 2+, CD 7+ CD 56+, CCD 3- superficial, , CD 3epsilon +. 3, CD 16 y CD 57.(variedad NK) .4

#### 2. VARIEDAD T-NK

CD 2+, CD3epsilon+, EBV +, CD 56-(INF de variedad T/NK).4

Expresa el marcador CD 56,

Expresa marcadores T como CD 2 y CD 7, pero no CD 5, porque comparte una ontogenia común con las células T.

### MARCADORES QUE NO EXPRESA

CD 3 superficial no lo expresa, y como se mencionó previamente tampoco el CD 5. Solo citoplasmático. No hay rearrreglos de TCR .8

EN EL PASADO SE CONSIDERABA COMO MARCAORES PARA T-NK Y PARA DIFERENCIAR ENTRE T-NK Y PTCL, LO SIGUIENTE. 9

1. LNH NK: CD 3- CD 56+
2. PTCL: CD 3+, Cd 56+

#### COMO DIFERENCIAR ENTRE LINFOMA NK DEL T PERIFÉRICO

Se identifica que los son CD 3- CD 56 positivos son NK y los CD 3+ y CD 56+ que pueden ser Linfoma TN-K periféricos con expresión de CD 56. 8

Proteínas asociadas a gránulos citotóxicos: granzima B, TIA-1, perforina.3 Receptores de Epstein Barr: EBER

#### MOLECULAR

Expresa genes de receptor de células T. 4

#### PATOGENESIS

Las alteraciones cromosómicas son del 6q21, y los genes alterados involucrados son: FOXO3, PRDM1, HACE1.4

#### ORIGEN CELULAR

Este linfoma se origina de células NK activadas o linfocitos T citotóxicos.3

#### CLASIFICACIÓN SEGÚN EL LUGAR DE AFECTACIÓN. 7

1. Tipo nasal ( localizado en nariz)
2. Extranasal ( piel, testículo, intestinos, músculos)
3. Diseminado

En un estudio retrospectivo realizado por coreanos (Ahn et al 2013) en 20 pacientes; 13/20 presentaron localización primaria en nariz, y 7/20 experimentaron variedad extranodal ya sea a piel (5/7) y en intestinos (2/7). 13

#### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Linfoma T/Nk son ávidos captantes de 18-fluorodeoxiglucosa, se recomienda el PET/CT como modalidad de imagen. De no contar con este es aceptable el uso de CT o RM. La SUV máx.que alcanza este linfoma T/NK no sobrepasa >10 de SUVmáx. 4

#### CUADRO CLINICO 10

La variedad localizada ocurre casi de manera invariable de forma extranodal en las estructuras nasales, aunque también puede haber involucro ganglionar, o por diseminación. Generalmente no hay involucro en sangre periférica o médula ósea. La variedad diseminada es más agresiva y con pronóstico más ominoso.

El prototipo típico es un hombre con edema facial obstrucción nasal, y epistaxis. El tumor es bulky y localmente invasivo.

Puede haber extensión e invasión a senos paranasales, órbitas, o cavidad oral de manera frecuente. También y aunque menos frecuentemente, invasión a ganglios regionales, piel, testículos e intestinos.

Hay asociación con síndrome hemofagocítico. Hay involucro a SNC en 5 a 10% de los casos.

El involucro nodal es raro tanto en el subtipo nasal como en el no nasal.

#### VARIEDAD LOCALIZADA 9

En un estudio retrospectivo realizado por Kwong, pacientes con tumor CD 3 – CD 56 + fueron 24 pacientes los cuales tuvieron las siguientes presentaciones por localización: nasal(N=21 pacientes), paladar ( n=1), ganglios ( n=1), multiorgánica ( n=4). Los que tuvieron afectación localizada en nariz y paladar, los síntomas más comunes fueron: obstrucción nasal, inflamación y sangrado, infiltración de tejidos blandos en piel (n=2) durante recaídas.

El cuadro clínico cuando hay involucro multiorgánico es decir que se encuentra en un estadio avanzado (EC IV), se presentaron comúnmente los siguientes síntomas:

#### VARIEDAD DISEMINADA 9

1. Inicio abrupto
2. Aparentan estar severamente enfermos a la admisión
3. Pérdida de peso muy significativa
4. Fiebre de hasta 39 grados
5. Ictericia
6. Rash maculopapular en piel
7. Hepatoesplenomegalia
8. Múltiples linfadenopatías
9. Pancitopenia
10. Falla hepática
11. Coagulopatía

#### CARACTERÍSTICA CLINICOPATOLÓGICAS ENTRE LA VARIEDAD LOCALIZADA Y DIFUSA DEL LINFOMA T-NK NASAL

	LOCALIZADO	DISEMINADO
FRECUENCIA	83%	16%
SITIOS PRIMARIOS	Nariz, paladar, ganglio	Ganglios, piel, hepatoesplénico
SÍNTOMAS	Obstrucción o ulceración local	Pérdida de peso, ictericia , fiebre
ESTADIO CLINICO	IAE	IV B
RESPUESTA A ATRATAMIENTO	Regular a malo	Muy pobre
PANCITOPENIA	Rara	Siempre
INFILTRACION A MEDULA OSEA	Negativo	Positivo
INFILTRACION ORGÁNICA	Negativo	Positivo

#### MONITOREO

PET/CT, si es positivo, entonces realizar nueva biopsia.4

La determinación de ADN de EBV por PCR en plasma correlaciona con carga tumoral y a mayor carga correlaciona con disminución en la supervivencia. 4

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Linfoma de células T periféricas Cd 56+, linfoma células T gamma delta hepatoesplénico, linfoma de células T intestinal, leucemia de linfocitos grandes granulares T agresivos, leucemias de células NK, granulomatosis linfomatoide. .8

#### ESCALAS PRONÓSTICAS USADAS EN T-NK. 6

IPI (edad, Estadío, DHL, Sitios extranodales, ECOG).10

Permite determinar mediante el score bajo a los pacientes que tienen enfermedad localizada y a los que tienen alto a los de variedad diseminada. De esta manera predice a los pacientes susceptibles de recibir tratamiento con radioterapia que son los de variedad localizada.

KOREAN SCORE (Estadio >2, DHL > normal, Presencia de síntomas B, Linfonodos regionales) Lee et al (2006)

#### ESCALAS PRONÓSTICAS. 5

Korean prognostic index : el análisis multivariado indica 4 factores pronósticos para la supervivencia: Lee et al (2006).1

1. Síntomas B (P=0.0003)RR 2.202; 95% IC 1.446-3.353
2. Estadío p=0.0006; RR 2.366; 95% CI 1.462-3.828
3. DHL (p=0.0005; RR 2.278 ;95% IC 1.442-3.598
4. Linfonodos regionales p=0.0044, RR 1.546; 95% CI 1.009-2.367

Interpretación de la escala:

Grupo 1: sin eventos adversos OS a 5 años: 80%

Grupo 2: un factor adverso OS a 5 años: 64

Grupo 3: dos factores adversos OS a 5 años: 34%

Grupo 4: 3 a 4 OS a 5 años: 6%

#### OTROS FACTORES PRONÓSTICOS DESFAVORABLES. 10

-Involucro de piel y hueso

- Expresión de p19

- Ki 67 >50% (tiene relevancia pronóstica en la variedad localizada)

- Proteína C reactiva elevada

- Anemia

- Trombocitopenia

- Niveles de EBV ADN séricos elevados. Útil para determinar la carga tumoral y el pronóstico al diagnóstico. También para monitorizar la respuesta a tratamiento y la posibilidad de recaída.

LA CARGA tumoral de ADN del virus de Epstein Barr se asocia con el estadio clínico y respuesta a tratamiento. El peor pronóstico es para los que resultan positivos en plasma para ADN de EBV con una OS a 3 años de 42.9% vs. 94.4% en aquellos que resultan negativos ( $p=0.0009$ ). 12

- Células positivas para EBV en médula ósea

#### ¿QUE ES EL INTERNATIONAL PERIPHERAL T CELL LYMPHOMA PROJECT? 6

Es un consorcio de 22 centros clínicos en 13 países de América del norte, Europa y Oriente lejano.

Incluye casos consecutivos de adultos previamente no tratados de Linfoma T periférico y de Linfoma T-NK diagnosticados entre 1990 y 2002.

#### **VARIANTES AGRESIVAS DE NEOPLASIA TN-K (ANKL: AGRESSIVE NATURAL KILLER LEUKEMIA)9**

Concepto de leucemia de células Natural Killer: neoplasia de células natural killer maduras que es relativamente frecuente en regiones del Este asiático y está estrechamente relacionado con el virus del Epstein Barr.

Su pronóstico es pésimo y su supervivencia es de las peores entre las neoplasias linfoides con una OS de 2 meses 10

Los estudios realizados en este tipo de neoplasia se limita a algunas series de casos o a anecdótico, por lo tanto el manejo de esta enfermedad no está bien establecido.

Las alteraciones genéticas como factor para padecer esta neoplasia son: regulación positiva del PRDM1, sobreexpresión de los microarreglos ARN miR 21 y miR 155 y expresión aumentada de la survivina.

Se realizó un estudio retrospectivo llamado ANKL07, estudio multicéntrico retrospectivo entre 16 institutos entre Japón y Korea, analizando los registros médicos entre 1985 y 2007, logrando un total de 41 pacientes. El dx de ANKL se realizó según criterios de la OMS, el cual se caracteriza por linfocitos granulares en SP o MO con inmunofenotipo característico de células Natural Killer, con presencia de positividad para Virus de Epstein Barr, aunque su presencia no es estrictamente necesaria para establecer el diagnóstico. Clínicamente se caracteriza por un curso clínico agresivo asociado a falla multiorgánica.

#### VARIANTES MORFOLÓGICAS DE ANKL

Tipo I: apariencia de linfocito grande y granular con citoplasma ligeramente basófilo, y gránulos grandes en el citoplasma

Tipo III: Pleomórficos, con citoplasma basófilo y núcleos bizarros que contiene uno o dos nucléolos.

Tipo II : una mezcla entre los dos tipos

## EPIDEMIOLOGÍA DE ANKL

La edad media de presentación: 40 años y predomina en género masculino

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Síntomas: fiebre, y síntomas B. ECOG bajo al diagnóstico. Hepato y/o esplenomegalia. Adenopatías ocasionales, también derrames serosos

DHL elevada y trombocitopenia se encontraron en la vasta mayoría de los pacientes.

85% DE LOS PACIENTES eran positivos para EBER usando método por PCR:

Cariotipo anormal en el 57% de los pacientes del 6q, del 11q, del 17p

Inmunofenotipo: Positivos para CD 2, CD 3e CD 7 CD 16, CD 56 y HLA DR; negativos para CD 3s, CD 4, CD 5, CD 8, y CD 57, También se pueden encontrar altos niveles de Fas ligando. 10

## CUANDO CONSIDERAR DIAGNÓSTICO DE ANKL

1. Cuando se encuentran linfocitos granulares, pleomórficos grandes
2. Inmunofenotipo de célula NK incluyendo CD 16
3. Ausencia de marcadores B y mieloides

## COMO DIFERENCIAR ENTRE UNA LEUCEMIA AGRESIVA DE CÉLULAS NATURAL KILLER DE UN LINFOMA TNK EXTRANODAL ESTADIO IV

Diferencias:

1. La leucemia se asocia a mayor involucro de hígado, sangre periférica y médula ósea
2. EN la leucemia no hay lesiones nasales mientras que en la otra sí
3. La leucemia es inmunofenotípicamente CD 16 positivo
4. Las lesiones hepáticas de presentarse son de un patrón difuso y en el linfomas no Hodgkin extranodal EC IV son de patrón nodular

## DIFERENCIAS EN CUANTO A LA EXPRESIÓN DE VIRUS EPSTEIN BARR EN VARIEDAD LOCALIZADA DE LN H NK VS LEUCEMIA/LINFOMA AGRESIVO TNK 9

Jaffe en 1996 cita que los linfomas NK nasales invariablemente están asociados a la infección de Epstein Barr, mientras que las variedades diseminadas y agresivas (leucemia/linfoma NK agresivos) pudieran ser negativos en la búsqueda de secuencias de virus de Epstein Barr. También se sabe que el sistema del Fas ligando es una causa de daño hepático en las variedades diseminadas de linfoma TN-K.9

Por otra parte además de variedad blástica de la patología linfoproliferativa por células T-NK, también hay una variedad crónica que se mencionan sus características a continuación:

## **VARIEDAD LINFOPROLIFERATIVA CRÓNICA DE CÉLULAS NK 10**

### **DEFINICIÓN**

Se define como persistencia en el incremento de células NK en la sangre periférica por un periodo mayor de 6 meses en cantidad usualmente mayor de  $2 \times 10^9/l$

Edad media de presentación 60 años con predominio en género masculino

No hay asociación con evidencia de infección por virus de Epstein Barr, ni se asocia con razas (por ejemplo que sean más frecuentes en algunas razas como asiáticos o latinos)

Morfología: Parecida a T LGL

### **INMUNOFENOTIPO**

Fenotipo de células NK: CD 2 positivo, CD 16 positivo, CD 56 positivo Cd 3 negativo, CD 4 negativo, CD 8 negativo, CD 57 negativo

### **ALTERACIÓN CITOGÉNICA MÁS FRECUENTE**

Del 6q

### **CURSO CLINICO**

El curso clínico es benigno. La evidencia de clonalidad la aporta presencia de datos clínicos como síntomas B, infiltración a médula ósea, bazo o hígado.

## **TRATAMIENTOS**

¿Por qué no existe un tratamiento óptimo para el LNH T-NK extranodal tipo nasal?

Porque apenas recientemente en la clasificación de la OMS ha sido reconocido como una entidad clinicopatológica distinta 12

¿Cuáles son los tratamientos recomendados para los diferentes estadios de T-NK?

Los tratamiento recomendados para los estadios: EC I/II radioterapia con o sin quimioterapia; y en el EC III/IV de la variedad nasal, la quimioterapia es el pilar así como para la leucemia/linfoma de células NK agresivo. En el caso del NK nasal con EC I/II se agrega la quimioterapia a la radioterapia para disminuir la incidencia de recaídas. 13

Los tratamientos recientes son quimioradioterapia y regímenes basados en L-asparaginasa que mejoran la respuesta a tratamiento y la supervivencia. 1

### **TIPOS DE TRATAMIENTO**

### **IMPORTANCIA DE LA RADIOTERAPIA COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA Y EN EL PRONÓSTICO EN LNH T-NK LOCALIZADO**

La OS a 5 años es significativamente mejor en pacientes que recibieron tx con radioterapia a dosis mayores de 54 Gy.

## Dosis

La dosis de radioterapia debe exceder los 46 Gy pero la dosis óptima es 50 Gy aplicada a la región nasal y a los senos paranasales.

## QUIMIOTERAPIA SOLA

Con este tipo de tratamiento el tipo nasal EC I y II alcanza respuestas completas del 40 al 60% de los cuales un tercio recaen, por lo que la falla al tratamiento alcanza el 50%. Mientras que el tipo nasal EC III/IV, no nasal y leucemia /linfoma NK agresivas tienen una respuesta completa menor del 20%

¿Qué es mejor radioterapia sola o la combinación de radioterapia + quimioterapia?

### Radioterapia sola 10

En un estudio retrospectivo realizado con 105 pacientes en China se encontraron una PFS a 5 años de 61%, una OS a 5 años 66% y una respuesta completa de más del 70%. Y una ORR del 60 al 80%. A pesar de que los pacientes presentan una respuesta aproximadamente el 50%, tienden a recaer: esta cifra se explica por una dosis de radioterapia inadecuada (<45 Gy o por diseminación de estadios aparentemente I y II. La función de la quimioterapia agregada a la radioterapia es con la finalidad de disminuir este porcentaje significativo de recaída. Por lo tanto es mejor agregar quimioterapia y evitar la radioterapia sola. 13

De la misma forma, Kim reportó mediante un análisis retrospectivo que el tratamiento con radioterapia sola es subóptimo por el alto grado del fallo sistémico.11

La radioterapia sola ha sido el tratamiento más popular sin embargo el grado de recaída es muy alto con una recurrencia local muy frecuente, por decir en cifras, los que reciben radioterapia sola tienen 50% de recaída local y recaída sistémica en 25% de los pacientes. 12

Por esta razón, la lógica en agregar quimioterapia a los esquemas de radioterapia tienen la finalidad de reducir el riesgo de recurrencia en los casos de enfermedad localizada, aunque la quimioterapia es esencial en los estadios avanzados o en la enfermedad diseminada o sistémica. Por lo tanto agregar quimioterapia al tratamiento de base que es radioterapia, ayuda a lograr mejores resultados, comparándolos con la radioterapia sola. 11

## EVIDENCIA DE RESPUESTA A TRATAMIENTO PARA CHOP SOLO (EC I a II IPI 0 a 1)

La RC es de 31.8%.12

Estas son algunos datos de supervivencia para LNH T-NK que recibieron CHOP solo:

PFS a 5 años 66%.10

OS a 5 años 76%.10

**OS a 2 años 60.2% . 12**

**PFS a 2 años 49.1%. 12**

RC 58% .11 RC 69.6%. 12

A continuación se presentan los resultados de una investigación en que se probó la efectividad de administrar 4 ciclos de CHOP + IFRT en primera línea. 11

17 pacientes con Dx. De novo de LNH TNK no Bulky EC I a II (localizado) CD 3 citoplasmático y Cd 56 positivos, y Epstein Barr mediante ISH. IPI bajo en 94% de los casos. Tx, 4 ciclos de CHOP seguidos de IFRT a dosis total de 45 Gy por 5 semanas fraccionada a 1.8 Gy por fracción a 5 fracciones por semana (Inicio a las 3 semanas de terminado la cuarta de CHOP). RC 58% después de 4 ciclos de CHOP. 6 pacientes recibieron IFRT después de CHOP. OS a 3 años 53%. Factores de respuesta a tratamiento y OS Síntomas B (  $p < 0.05$ ), estadio II (  $p < 0.05$ )

Un gran problema de la terapia convencional con CHOP es el alto grado de resistencia que se ve relacionada con la expresión del gen MDR.

Han surgido nuevos tratamientos con resultados más alentadores sobre todo los regímenes que se basan en L-asparaginasa. Esto ha llevado a diversas combinaciones como el régimen SMILE que aunque tiene altos grados de respuesta, sigue teniendo bastante toxicidad, también el AspaMetDex que necesita más estudios clínicos para demostrar su validez. Y el GELOX.

Evidencia de esquema GELOX + IFRT en primera línea de tratamiento

Lógica del régimen GELOX: Gemcitabina es un sustituto para la citarabina, tiene buena actividad antineoplásica, es segura y tiene efecto sinérgico con el platino. El oxaliplatino es efectivo en los LNH con respuestas del 27 al 40% NO Contiene antracíclicos y tiene buena actividad antineoplásica sin toxicidad sobrelapada.

Se realizó un estudio prospectivo en 35 pacientes con LNH TNK EC I y II incluyendo 8 con EC III/IV.

#### QUIMOTERAPIA PROGRAMADA

Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> Días 1 y 8, oxalipaltino 130 mg/m<sup>2</sup> Día 1, L- asparaginasa 6000 UI /m<sup>2</sup> diario Días 1 a 7

Se repite el ciclo cada 21 días.

#### RADIOTERAPIA PROGRAMADA

Al término de 2 ciclos de GELOX recibieron IFRT. Dosis total de IFRT 56 Gy dividida en 28 fracciones de 2 Gy por día en 5 fracciones por semana.

Después de una semana de haber terminado el IFRT recibieron 2 a 4 ciclos más de GELOX

La valoración de la respuesta se hace al fin de los 2 ciclos de GELOX o antes y después de la IFRT

El seguimiento se hace cada 2 meses en los primeros 2 años, luego cada 6 meses, posteriormente los siguientes 3 años, luego una vez al año.

DHL elevada en 11% de los caso

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta después de 2 ciclos de GELOX fue: RC 55.6%, RP 37%, ES 7.4%. Después de IFRT RC 66.7%, RP 29.6%, ES 3.7%

### **Al final del tratamiento RC 74.1%, RP 22%.**

En este estudio hubo 8 pacientes en estadio III/IV de los cuales solo 6 ( 2 Ec III y 4 EC IV) se siguieron y recibieron 6 a 8 ciclos de GELOX, de los cuales la respuesta fue de: 2/6 RC, 3/6 RP y 1/6 progresión

Toxicidad. Efectos adversos leucopenia, anemia, trombocitopenia, náusea, vómito, disfunción hepática, hipoalbuminemia, alteración de la coagulación. Mucositis y dermatitis relacionadas a la IFRT grado 1 y 2. No hubo muertes relacionadas al tratamiento.

### Recaída y supervivencia

A los 23 meses, 7/27(26%) experimentaron progresión de la enfermedad ( 4/7 progresión local y 3/7 progresión diseminada). De estos que experimentaron progresión, 4/7 (57%) murieron a los 19 meses.

## VARIABLES DE SUPERVIVENCIA DEL ESTUDIO

OS y PFS a 2 años: 86%. Progresión durante tratamiento 0% A 27 meses 7/27(25.9%) progresión de la enfermedad

Factores que favorecen la OS y la PFS: alcanzar RC al final del tratamiento vs los que no. PFS ( $p=0.012$ ) y OS ( $p=0.021$ ).

## OTROS REGIMENES QUE CONTIENE GEMCITABINA

En un estudio retrospectivo realizado en Corea por AHN et al 2013, en 20 pacientes con LNH T-NK extranodal 13 nasales y 7 extranasales, 5 pacientes en EC I a II y el resto en EC IV, se trataron con múltiples regímenes concluyendo 3 con gemcitabina sola. La gemcitabina se administró a 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días entre ciclos. La respuesta a tratamiento fue de: ORR (8/20)40%, RC (4/20)20% y RP(4/20)20% . 3 de los 4 respondedores completos fueron con enfermedad localizada en nariz EC II y varios de ellos ya habían recibido hasta 2 líneas de tratamiento previas

La PFS media y la OS de los 20 pacientes fueron 2.3 y 4.9 meses y de los respondedores CR y PR fueron 7.3 meses

### ESQUEMA VLP + RADIOTERAPIA ( Rx dx. IE/IIIE)

Este esquema presenta los siguientes grados de respuesta con ORR 88.5% , RC 80.8%y progresión 3/26 ( 11.1%)

### ESQUEMA SCRT VS CCRT

Jieun Lee et al. 43 pacientes con LNH TNK extranodal tipo nasal EC I/II en población Koreana entre 1998 y 2012 .  
Tratamientos: SCRT o CCRT

Radioterapia dosis 54 Gy en promedio ( 44 a 61.2 Gy) para SCRT y 45 Gy ( 44 a 54 Gy) CCRT . SCRT 16 pacientes ( 37%), 27 pacientes (63%) con CCRT.

Grupo SCRT (14 pacientes) 4 ciclos (1 a 6 ciclos) de ciclofosfamida, doxorubicina , hidrocortisona, vincristina, prednisolona , estos 11 recibieron ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina, prednisolona, y bleomicina y 3 ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina, prednisolona y etopósido, los 2 restantes de los 16 un régimen que no contiene doxorubicina.

CCRT RT con administración intravenosa semanal de cisplatino ( 30 mg/M<sup>2</sup>) COMO radiosensibilizador. En este grupo 18 pacientes (67%) recibieron una meda de 3 ciclos (1-4 ciclos) de quimioterapia adicional( 11 recibieron VIPD: etopósido, ifosfamida, cisplatino y dexametasona) 4 pacientes etopósido, ifosfamida, dexametasona, L-asparaginasa, y 3 pacientes: dexametasona, metotrexate, ifosfamida, L-asparaginasa, y etopósido. (SMILE).

Toxicidad aguda por radioterapia: graduación de acuerdo a Radiation Therapy Oncology Group

RESULTADOS DEL ESTUDIO: pacientes con ECOG de 0 a 1,

GRUPO SCRT RC 4(25%), RP 8(50%), ES 2(13%) Progresión 31% al término de la quimioterapia. Al terminar SCRT RC 10(63%), RP 5(31%) y PD 1(6%). Mejoría en la respuesta al terminar la RT 4 pacientes con RP, 1 con ES , 1 con progresión lograron RC. 1 con ES evolucionó a RP. La respuesta en 9 pacientes no cambio con la RT(4 RC, 4 RP y 1 PE).

GRUPO CCRT : RC 19(70%), RP 7 (26%) y PE 1(4%).

RC en tres grupos con SCRT y CCRT P= 0.597 no estadísticamente significativa

Rc 29(67%), RP 12(28%) y PE 2(5%) en la población total del estudio.

OS ( RC+ RP)= 95% 18 pacientes recibieron qtx adicional 1 PR subió a RC ; 13 pacientes no cambio su respuesta inicial con qtx adicional (10 con RC, 2 con RP, 1 con PE) Deterioro de 4 pacientes después de qtx adicional : 1 RC a RP, 3 RP a PD.

Al final de la qtx adicional: RC 11(61%), RP 3(17%) y PE 4(22%).

Toxicidades: mucositis grado 1 a 2, y leucopenia

8 paciente toxicidad por radioterapia pero reiniciado a los 10 días. SCRT 4 pacientes (25%) leucopenia grado 4, durante qtx. Pero pudieron continuar sin interrupción, leucopenia grado 3

, FALLA AL TRATAMIENTO: seguimiento a 39 meses, 23 pacientes (8/16( 50%) en SCRT y 15/27( 56% en CCRT) tuvieron recurrencia. Falla local 11 pacientes (26%, 5/16 (31%) SCRT vs. 6/27 (22%) en CCRT P= 0.719) , falla regional 2 pacientes, 11 pacientes(26%) 3/16(19%) SCRT vs. 8/27(30%) en CCRT P=0.494) : falla a distancia

De los 23 pacientes en recurrencia: 19 recibieron tx. De rescate (6 tx. Local (escisión o radioterapia, exitoso 4/6( 67%) , 13 (quimioterapia régimen SMILE 4/13 (31%) mortalidad 2/13 (8 tx. Exitosos), manejo conservador, 1 refuto tratamiento.

Falla local SCRT vs. CCRT ( 5/8 ( 63%) vs. 6/15 ( 40%) ) no estadísticamente significativos entre los grupos P= 0.400).

falla al tratamiento global entre los grupos SCRT y CCRT P=0.761

PFS 3 años todos los pacientes 48%, (SCRT y CCRT 56% y 41% , p= 0.823 no estadísticamente significativo).

OS 3 años en todos los pacientes 66%, (SCRT y CCRT 75% y 59% P=0.670)

OS a 3 a los EI SCRT y CCRT 82 y 67% p= 0.687

ANALISIS MULTI Y UNIVARIADO

FACTORES ASOCIADOS A PFS Y OS: edad igual o menor de 60 años ( RR0.20 0.06-0.72)P=0.014, extensión tumoral ( confinamiento a la cavidad nasal RR 0.15 0.03-0.69 P=0.015), ausencia de síntomas B.

Factores asociados a OS mayor: IPI bajo y **TNK pronostic index grade** predicen una OS estadísticamente significativa superior.

No se asoció a mejor OS o PFS el TIPO DE esquema de tratamiento ( SCRT o CCRT)

SUPERVIVENCIA media (tiempo) DE ACUERDO A LA RESPUESTA A TRATAMIENTO: CR 42 meses, PR o PD 26 meses P=0.016

PFS a 3 años de acuerdo a la respuesta a tratamiento CR 63% vs, PR o PD 15% P= 0.005 .

OS a 3 años de acuerdo a respuesta a tratamiento CR 82% vs. PR o PD 34% P= 0.016. 2

### **QUIMIOTERAPIA A DOSIS ALTAS + HSCT 13**

Se justificaría su uso en un intento de mejorar la pobre supervivencia sobre todo en las formas avanzadas y diseminadas, sin embargo, no hay evidencia contundente que apoye su uso, debido a que no se han hecho estudios clínicos controlados que demuestren su eficacia en esta enfermedad. 13

En una revisión que hizo Kwong, encontró 57 pacientes relación hombre: mujer 1.9:1, edad media de 42 años. De los cuales 89% de los casos lo integraban linfoma NK nasal, de los cuales 63% eran estadio I/II y 37% III/IV . EL tipo de trasplante fué alogénico con donador emparentado y acondicionamiento mieloablativo, Al momento del trasplante el 56% estaban en remisión y 44% con enfermedad persistente y activa. En el análisis estadístico de factores pronósticos el único factor que afecta la supervivencia es el estatus previo al trasplante (si se estaba en recaída 1ª. O 2da. , en remisión completa 1 o 2, respuesta parcial o refractariedad) ( $p < 0.001$ , OR 2.137, IC 95%, 1.352-3.380); OS ( $p < 0.001$ ; OR 1.741; IC 95%, 1.351-2.244).siendo inferior en los rubros anteriores la refractariedad, las recaídas no tratadas vs. Pacientes trasplantados en 1 y 2da. RC; sin ser estadísticamente significativos género, estadio inicial o subtipo (nasal, no nasal o diseminado (de este último no hubo ningún paciente))

La mortalidad de los 32 pacientes que recibieron trasplante alogénico fue del 50% siendo las principales causas de muerte las relacionadas a complicaciones del trasplante (50% de las muertes) y el otro 50% a progresión de la enfermedad. La OS a 2 años 40%. De los 19 pacientes que tenían enfermedad activa al momento del trasplante, 32% logró una supervivencia libre de progresión a largo plazo.

La utilidad del trasplante autólogo es menos claro y la evidencia actual reporta que no deberá practicarse el autólogo en primera remisión completa en EC I/II de subtipo nasal a menos que sea en ensayo clínico, tampoco hay evidencia concluyente del beneficio en el uso de autólogo en segunda remisión completa, tampoco en enfermedad refractaria, enfermedad activa o avanzada.

La supervivencia en este estudio de Kwong para trasplante autólogo como para alogénico fue similar , con ligera ventaja para el autólogo en pacientes que recibieron trasplante autólogo después de primera o segunda en remisión completa.

La edad mayor de 40 años tiene un peor pronóstico en pacientes que reciben trasplante alogénico

### **MORTALIDAD EN EL ESTUDIO DE KWONG**

Mortalidad Al tiempo del análisis 7 pacientes (44%) en SCRT y 10 pacientes (37%) en CCRT

### **RESPUESTA EN EL ESTUDIO**

Variedad diseminada RC < 25% Media de supervivencia: menor a 2 meses

Enfermedad localizada RC 75% DFS 9 meses Supervivencia media de 12 meses

Solo hay diferencia en la supervivencia libre de enfermedad comparando los grupos de enfermedad localizada vs diseminada con tx. Basado en antracíclicos ( $p < 0.01$ ), no así la OS que no es estadísticamente significativa ( $p = 0.06$ )

## PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS TN-K

Las copias del ADN del VEB fragmentado se liberan de las células tumorales, y funciona como factor pronóstico así como a la toxicidad por la quimioterapia 1.

En estudios retrospectivos se han encontrado que los factores relacionados a mejor pronóstico son confinamiento a cavidad nasal y edad igual o menor de 60 años. 2

Aproximadamente el 60% de los casos de TNK nasal son agresivos y refractarios a la quimioterapia convencional y a la radioterapia, por lo tanto la OS a 5 años de este linfomas es menor al 41%.

## REGIMENES QUE AUMENTAN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO Y DIRIGIDOS CONTRA LA MULTIDROGO- RESISTENCIA

### REGIMENES QUE CONTIENE L-ASAPRAGINASA

El mecanismo especial de L-asparaginasa es que inhibe a la asparaginas séricas y de esta manera inhibe la síntesis de proteínas sobre todo en células linfocitarias. En base a ese mecanismo se diseñaron a partir de 1992, los regímenes que contienen este quimioterápico. 14

### ESQUEMA DE VINCRISTINA/L-ASAPRAGINASA/DEXAMETASONA 14

Se menciona a continuación un estudio en el que se valora la utilidad del esquema VLD que se realizó en personas refractarias a otro tipo de quimioterapia

Quimioterapia aplicada durante el estudio y dosis

Incluye L asparaginasa a dosis 6000 UI/ m<sup>2</sup> en infusión de 500 cc de glucosada 5% para 30 minutos diaria por 7 días, dexametasona 10 mg iv diario por 7 días y vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> iv Día 1 Los ciclos son cada 21 a 28 días. Incluye al final de los ciclos de quimioterapia la radioterapia a dosis de 56 Gy en fracciones por 5 a 7 semanas.

Resultados: 18 pacientes con subtipo nasal casos refractarios que tuvieron 2 o más regímenes de CHOP previos, con las siguientes características: relación hombre: mujer 5:1, edad promedio 37 años, sitios afectados, cavidad nasal (61%), nasofaringe (11.1%), orofaringe 16.3%, paladar 11.1%. Ann Arbor EC II (38.9%), EC III y IV (61.1%). La debilidad de este estudio es que solamente se les realizó estudio de EBER a 5 personas, y enzimas citotóxicas se encontró en solo 75% de los pacientes. Recibieron 1 a 6 ciclos con los siguientes resultados: RC 55.6%, RP 27.7%, ORR 83.3%, OS a 5 años de 55.6%, 44% murieron en el primer año, el resto continua vivo a los 60 meses de seguimiento. Toxicidad: leucopenia grado I a III, hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas, hiperglucemia, elevación de BUN e hipoalbuminemia, rash, pancreatitis.

Además, hay otros regímenes especiales dirigidos contra los casos refractarios como el que se explica a continuación:

### REGIMEN DE TRATAMIENTO SMILE. 7,3

El esquema SMILE se basa en 3 drogas no dependientes de la glucoproteína P que son dexametasona, metotrexate, ifosfamida. Por otra parte el etopósido y la L-asparaginasa se incluyen porque han demostrado tener efectividad contra LNH T.NK refractario o recaída y el etopósido en su eficacia en síndrome hemofagocítico asociado a las NK y de células T.

El esquema SMILE fue probado en un estudio fase 2 multicéntrico realizado por NK Tumor Study Group.

43 de nuevo diagnóstico y 44 recaídas o refractarios (tratamiento previos: CHOP, CHOP-like, CHOP + radioterapia, quimioterapia y radioterapia concomitantes, radioterapia sola. Ciclos de quimioterapia previos en promedio de 6.

Factores pronóstico desfavorables involucro a médula ósea (24%), diseminación sistémica (37%), DHL elevada (55%), hipoalbuminemia (59%), EC III/IV (56%), IPI DE 3/5 (43%), INDICE KOREANO de 3 a 4 (41%).

Ciclos De SMILE recibidos en promedio 3. Al confirmar RC se dio tx después del SMILE (43 estaban en remisión completa 2 respuesta parcial, 1 en progresión).

- Radioterapia a 50 Gy en 19 pacientes
- HSCT en 24 pacientes (10 alogénico, 14 autólogo)

en 38 pacientes con EC IV en recaída o refractarios. Resultados RC 45%, RP 34%, ORR 79%.

Toxicidad neutropenia 3/4 en 67% de los casos, trombocitopenia  $\frac{3}{4}$  42%, Relacionados a l-asparaginasa: hepatotoxicidad, reacciones alérgicas menores, al metotrexate: nefrotoxicidad,

Al término se lograron RC 66%, RP 15%, ORR 81%.. Los grados de respuesta a tratamiento fueron similares entre los pacientes de recién diagnóstico así como en las recaídas y en los refractarios. A 31 meses de seguimiento los pacientes

#### ESTUDIOS QUE AVALAN EL USO DE SMILE PARA LNH T-NK.7

NK Tumor Study Group: Resultados. RC 45%, PR 34% y ORR 79, OS a 5 años 65% (86% variedad localizada y 38% en diseminada)

¿Cómo realizar test intradérmico con L-asparaginasa?

Antes de la administración de l-asparaginasa se disuelven 50 UI de L asparaginasa disueltos en 1 ml de solución salina y se administra intradérmico. Después de 1 hora si no hay rash, eritema o purito, u evidencia de otra síntoma de reacción alérgica, entonces se puede proceder a la aplicación intravenosa de la L-asparaginasa

Mecanismo de acción antineoplásico de L-asparaginasa

Hidroliza y agota a las asparaginas séricas, depriva a las células tumorales de la enzima, resultando en una inhibición rápida de la síntesis de proteína y por lo tanto inhibición de la síntesis de ADN y ARN. Este efecto es sobre todo eficaz en linfocitos que carecen de la l-asparagina sintetasa. 14

Sherf et al reportó que hay una correlación negativa moderadamente alta ( $r=-0.44$ )entre el nivel de expresión de mRNA de la L-asparaginasa sintetasa y la sensibilidad de L-asparaginasa en 60 líneas celulares. Esta correlación negativa es aún mayor en líneas celulares leucémicas  $r=-0.98$ (MOLT-4, CCRF-CEM).14

#### QUÉ ES LO QUE DICEN LAS GUIAS CLINICAS CON RESPECTO AL MANEJO DEL LNH T-NK

- Es muy importante determinar la presencia del Epstein Barr en la muestra de biopsia para confirmar el diagnóstico (
- EL uso de IPI para pronóstico tiene valor limitado ya que la variedad localizada tienen score bajo aunque el pronóstico sea bajo (Recomendación grado B, evidencia nivel III)

- AL diagnóstico debe diferenciarse entre enfermedad localizada y diseminada ya que esta última tiene pronóstico pésimo y debe considerarse tx. Experimental como primera línea de tratamiento(Grado B, evidencia IIB)
- El tratamiento no es satisfactorio con CHOP por lo que deben de considerarse otros tratamientos
- La dosis de radiación para enfermedad localizada es de 50 a 55 Gy ( grado B, nivel IIa)
- Los regímenes con L-asparaginasa deben considerarse en recaída o refractariedad
- La quimioterapia a dosis alta no tiene datos suficientes para ser recomendada

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el estudio realizado por Kwong en 1997 en el que describieron las características clinicopatológicas de 100 pacientes con linfoma nasal, los resultados fueron heterogéneos ya que incluían casos que inicialmente fueron diagnosticados como linfomas de células B y linfomas células T periféricos. Algunos pacientes que inicialmente tenían una presentación clínica nasal, fueron diagnosticados como linfoma T periférico. Lo que sugiere que pudiera existir una misma presentación clínica para pacientes que presentan linfomas T-NK y aquellos que presentan un linfoma histopatológicamente diferente pero de un origen común. Los linfomas nasales histopatológicamente no NK en el estudio de Kwong, eran inmunofenotípicamente heterogéneos siendo tanto linfomas B como T.

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:**

Ocasionalmente, hay tumores con apariencia morfológica y clínica pero por inmunofenotipo diferentes y a pesar de esto se refieren como LNH TN-K tipo nasal en algunos reportes histopatológicos. No se conoce con exactitud por la falta de estudios, cual es la diferencia clínica y/o de respuesta a tratamiento en estos casos en los que el inmunofenotipo no cumple exactamente los criterios dictados por las autoridades académicas en este tipo de patología. De esto la importancia de realizar esta tesis, para determinar si hay diferencia clínica y de respuesta a tratamiento en estas variantes de linfomas centofaciales.

## **OBJETIVOS**

**OBJETIVO PRIMARIO:** encontrar diferencias clínicas, epidemiológicas, y la respuesta a tratamiento en los linfomas T-NK que cumplen los criterios histopatológicos según la OMS y los que no.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:** supervivencia global, supervivencia libre de progresión entre estos dos grupos.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con el diagnóstico de linfoma centofacial (incluyendo los que presentaron variedad T-NK como los que eran sugestivos por presentar características clínicas de linfoma centofacial) desde 1996 hasta marzo del 2014., los pacientes positivos para este diagnóstico, se revisó su expediente clínico para revisar las variables requeridas para este estudio. **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda en el archivo de expedientes en búsqueda del expediente clínico para hallar los datos necesarios para esta investigación.

Se hallaron 39 expedientes que cumplieron los requisitos requeridos por los criterios de inclusión.

## **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN**

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** pacientes de cualquier edad y género que cuenten con dx. De linfoma centofacial ya sean los que cuentan con diagnóstico histopatológico de LNH TNK nasal con los criterios de la OMS como los que cuentan

con un diagnóstico histopatológico diferente pero con características clínicas sugestivas de linfoma T-NK y además cuyo expediente tenga la información necesaria para recopilar los datos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: aquellos que no hayan completado la información completa, en cuanto datos clínicos, histopatológicos, o de tratamiento necesarios para ser valorados en este estudio,

#### **VARIABLES Del PACIENTE:**

Sexo, edad al diagnóstico, diagnóstico histopatológico, y de inmunohistoquímica, clínica, localización de las lesiones y escalas pronósticos (IPI e índice coreano), también si hubo infiltración a médula osea y/o sistema nervioso central mediante reporte de LCR, presencia o no de síntomas y ECOG durante la primera valoración clínica.

VARIABLES DEL TRATAMIENTO: tratamiento, fecha de inicio de tratamiento, toxicidad y ciclos empleados de cada tratamiento incluyendo la primera línea o segunda línea según sea necesario.

Los tipos de tratamiento fueron: quimioterapia, radioterapia solas; combinaciones de quimioterapia-radioterapia, quimioterapia-radioterapia-quimioterapia, o quimioterapia con radioterapia como consolidación. Cuando se reporta radioterapia también la cantidad de Gy totales administrados y en cuantas fracciones.

En los que casos que se administró radioterapia, esto se realizó en el servicio de radioterapia del hospital:

Tiempo de Evaluación de la toxicidad: después de cada ciclo. Para valorar la toxicidad usar los criterios de la NATIONAL CANCER INSTITUTE COMMON TOXICITY CRITERIA VERSION 3.15 Ver anexo

#### **VARIABLES DE RESPUESTA: DEFINICIÓN DE VARIABLES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO (según criterios de la OMS) 14**

Respuesta completa: no evidencia de enfermedad residual en por lo menos 4 semanas

Respuesta global. Respuesta completa + respuesta parcial

RESPUESTA PARCIAL: DISMINUCIÓN de al menos 50% de los diámetros de las lesiones medidas por al menos 4 semanas y durante este tiempo que no aparezcan nuevas lesiones, o aumento de las ya existentes.

PROGRESION DE LA ENFERMEDAD: aparición de cualquier lesión nueva, o aumento de LOS Sitios involucrados previamente en por lo menos un 25% en los diámetros

Enfermedad estable: falla para lograr respuesta completa o parcial o progresión de la enfermedad.

Sin respuesta: reducción de menos del 50% de la carga tumoral o progresión de la enfermedad.

#### **ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA**

SUPERVIVENCIA GLOBAL: intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa o la última valoración.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN; intervalo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión del tumor o muerte por cualquier causa.

## RESULTADOS

En total se revisaron 39 expedientes de los cuales 19 fueron hombre y 20 mujeres. La edad promedio en el total de la población fue de 40 años. En cuanto al diagnóstico histopatológico de los linfomas centofaciales se reportaron los siguientes diagnósticos: linfoma T-NK 23 pacientes; del grupo de linfomas centofaciales sugestivos de T-NK pero que en realidad se trató de otro tipo histológico, fueron en total 16 pacientes de los cuales: T citotóxico n=2, T periférico nasal n=10, y Difuso de células grandes angiocéntrico n=4.

El estadio clínico por tipo histológico fue: t periférico: en general estadio IE a IIE, T citotóxico IE y Difuso células grandes angiocéntrico entre IE y IIE. Para los T-NK: entre estadio IE y IIE solamente se reportó un caso de IVE o diseminado con afectación a piel con evolución tórpida y fulminante.

En cuanto a localización se encontró que en los linfomas TN-K su principal localización es en la región nasal n=11, seguida de región facial n=6 y paladar n=4, luego naso n=2 y orofaringe n=2. También se manifiesta en cavidad oral n=1 y en uno de los casos en forma diseminada en piel n=1. Es de mencionar que en la mayoría de los casos existió manifestaciones en 2 o más sitios de los señalados al mismo tiempo.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente manifestadas en linfoma T-NK fueron en orden de mayor a menor frecuencia: manifestaciones de sensación de obstrucción nasal, zonas de necrosis en el área afectada, tumefacción facial, dolor localizado en el área afectada, cefalea intensa y epistaxis en los casos en los que la afectación es nasal con necrosis importante.

Para los linfomas centofaciales T-NK la localización fue predominante también en región nasal n=7, región facial n=4, y nasofaringe n=4, cavidad oral n= 3. Su sintomatología fue: la manifestación más frecuente fue la sensación de obstrucción nasal seguida de tumefacción nasal, y necrosis del área afectada también con dolor localizado, cefalea y epistaxis.

La presencia de síntomas B se encontró en 12 pacientes con 66% de los casos en los linfomas T-NK y 33 en el otro grupo.

La infiltración a médula ósea se observó solamente en 8 pacientes de los cuales 5/23 eran T-NK y 3/16 no T-NK (20%) que contrasta con lo que reporta la literatura que es del 10%

Mientras que la infiltración a líquido cefalorraquídeo solamente pudo corroborarse en 1 paciente que tuvo una evolución tórpida y pésima.

Es de notar que en ninguno de los pacientes investigados se encontró evidencia de haber positividad para anticuerpos contra virus de VIH o de hepatitis.

EL ECOG al diagnóstico generalmente se encuentra bajo en la mayoría de los casos entre 0 a 1, solamente se encontró 2 o más en 8 pacientes 50% de los cuales correspondieron a los T-NK ( n=4) y el otro 50% a los no T-NK.

Las escalas pronósticas utilizadas fueron el IPI y el índice coreano. En los T-NK se tuvo un IPI bajo en 39% de los casos, intermedio bajo 26%, intermedio alto 17% y alto en 17%. En los no T-NK el IPI bajo en 40% de los casos, IPI intermedio bajo en 6%, intermedio alto 40% e IPI alto en 14%. El índice coreano en sus 4 grupos tenemos para los T-NK en el grupo

1 el 21% de los casos, grupo 2 26%, grupo 3 31% y grupo 4 21%. Para los linfomas no T-NK 31% en grupo 1, 18% grupo 2, el Grupo 3 31% y grupo 4 el 18%.

Por tratamiento, para los T-NK se usó el tratamiento quimioterapia sola en 43% de los casos con mayor uso del esquema CHOP, seguido en frecuencia del VLP, como segunda línea entre los más usados fue el DEP: Radioterapia sola solamente se uso en el 8% de los casos, mientras que las combinaciones de quimioterapia con radioterapia de consolidación en 21% de los casos; o viceversa: radioterapia-quimioterapia en 21% de los casos. Para los no T-NK también la principal modalidad de tratamiento empleada fue la quimioterapia sola en 68% de los casos, radioterapia sola no se utilizó en ninguna ocasión y los tratamientos combinados de radioterapia con quimioterapia en 12% de los casos, el restante 18% en las otras modalidades.

La toxicidad consistió en neutropenia de grado 3 a 4 en pacientes principalmente que recibieron quimioterapia. Se encontró que en la mayoría de pacientes neutropénicos, se presentaron procesos infecciosos asociados, en algunos de ellos, se requirió de tratamiento con antibióticos de amplio espectro. La mucositis y radiodermatitis se encontró en 40% de los pacientes que recibieron radioterapia siendo principalmente grado I a II. Otras manifestaciones de toxicidad encontradas fueron: Pancreatitis (en esquema con L-asparaginasa), anemia asociado a la aplasia por quimioterapia grado II; náusea también en pacientes que recibieron quimioterapia.

El seguimiento fue en un rango de 1 a 204 meses. La media del tiempo de seguimiento fue de 22.13 meses, al final de los cuales 18/23 pacientes de los T-NK seguían vivos (78%) vs.14/16 de los no T-NK (87%).

El tiempo de progresión fue en rango de 1 a 142 meses con un promedio de 22.2 meses al final de los cuales progresaron en el grupo de linfomas T-NK el 47% de los pacientes vs 35% de los no T-NK.

Las gráficas Kaplan Meier de supervivencia global demuestran que menos del 20% de los pacientes sobreviven a los 50 meses (4 años) siendo la media de supervivencia para los T-NK los 24 meses vs. 31 meses los no T-NK, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa por los pocos pacientes incluidos en la muestra.

Para la supervivencia libre de progresión la global es de 24 meses, para los T-NK es de 22 meses vs 27 de los no T-NK, muy parecida para los dos.

## **DISCUSIÓN**

Los linfomas No Hodgkin centofaciales constituyen un grupo heterogéneo de linfomas con características clínicas, biológicas parecidas ya que varios tipos histológicos son originarios de linfocitos sobre todo de estirpe T (en el caso de los linfomas T-NK, T citotóxicos y t periféricos). Los T citotóxicos conservan similitud con los TN-K porque presentan marcadores como por ejemplo la granzima B. para distinguir a los T-NK de los periféricos basta con considerar que los T periféricos no van a presentar los marcadores base para el diagnóstico de TN-k que según la OMS son los gránulos citotóxicos pero sobre todo marcadores para Epstein Barr. No se diga de los linfomas de estirpe B que presentaran otros marcadores de su propio linaje. 13

En cuanto a las manifestaciones clínicas según esta revisión pueden llegar o no a distinguirse, los diferentes tipos de centofaciales, ya que manifiestan síntomas muy parecidos y la presentación clínica no va a depender del tipo histológico del linfoma angiocéntrico, sino más bien de la localización de la actividad tumoral, ya que si el sitio es en nariz por ejemplo, se presentaran síntomas de obstrucción nasal o de sinusitis crónica como se presenta en la mayoría

de los casos y confirmado con este estudio retrospectivo. Cheung reportó que el LNH TNK representa más del 40% de los LNH primarios de nariz y de nasofaringe en la población China. 11

A diferencia de otros estudios en que la incidencia de los síntomas B es de 37% en esta revisión la presencia de síntomas B se encontró en 12 pacientes con 66% de los casos en los linfomas T-NK y 33 en el otro grupo.12

En esta serie se encontró que la mayoría de los casos se diagnostican en estadio I a II lo que concuerda con la literatura que lo reporta en 80% de los pacientes con estadio I/II. 2

Como se encontró en esta serie de pacientes, la mayoría de los pacientes presenta un IPI bajo, y a pesar de esto, no se refleja en la supervivencia, ya que usualmente es baja. Entre las causas de que el pronóstico sea pobre, es debido a resistencia a la quimioterapia mediado por glicoproteína P (esta última produce exocitosis de los quimioterápicos).1 Aún la quimioterapia dosis altas y el trasplante autólogo pudieran no lograr remisión en los casos en los que existe refractariedad a la quimioterápico, por esta razón, surgen los protocolos basados en L-asparaginasa que presentan una remisión completa de 40 al 60%. A pesar de esto hasta el 50% de los pacientes con respuesta completa pueden presentar progresión de la enfermedad. 13

Los IPI entre los dos grupos comparados de esta serie fueron muy parecidos en cuanto a porcentajes así como en el índice coreano.

Debido al corto número de pacientes analizados no se puede determinar si es mejor la supervivencia global o libre de progresión con alguno de los tratamientos. Pero en este estudio se reporta supervivencia a 2 años de 78% que es muy parecido a la reportada en la literatura a 3 años de 70% en pacientes con EC II.2

La mayor diferencia entre los grupos analizados es en la supervivencia global que si bien es menor en los TNK no hay diferencia significativa entre ambos grupos, se necesitara realizar estudios en mayor número de pacientes para corroborar que si existe esta diferencia.

## CONCLUSIONES

Los linfomas No Hodgkin centofaciales es un grupo de linfomas que puede ser de estirpe B o T y comparten características biológicas pero sobre todo clínicas, ya que la mayoría de las veces, la única forma de distinguirlos es con el diagnóstico histopatológico.

El tratamiento varia en que la multidrogo resistencia de los T.NK disminuye la sensibilidad de los mismos a la quimioterapia. Aunque los linfomas B y otros T también pueden llegar a presentar esta multidrogoresistencia, es en menor grado.

La principal diferencia detectada en este estudio entre los Linfoma t-NK y los sugestivos de T-NK, es decir que tienen características biológicas y clínicas similares al TN-K que sugiere este linfoma hasta el diagnóstico histopatológico, es en la supervivencia global que es ligeramente más prolongada en los no T-NK. Pero se requiere una población más grande para determinar dicha diferencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee J, et al Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* **24**, 612-618.
2. 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.
3. Obama K, Tara M & Niina K (2003) L-asparaginase-Based induction therapy for advanced extranodal NK/T-cell lymphoma. *Int J Hematol* **78**, 248-250.
4. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T Cell Lymphoma Study : Pathology Findings and Clinical Outcomes. *J Clin Oncol* 26:4124-4130 Sep 1 2008
5. Lee J, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal type: a prognostic model from a retrospective muticenter study. *J Clin Oncol*. 2006;24:612–618.
6. Au 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*, 23 APRIL 2009 \_ VOLUME 113, NUMBER 17
7. Kwong et al SMILE for natural killer/T cell lymphoma; analysis ad efficacy and safety the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 11 October 2012 Volume 120 numebr 15
8. Kwong et al CD 56+ nk LYMPHOMAS: clinicopatological features and ´rognosis. *British Journal of haematology* 1997 97, 821-829
9. Ishida et al Agressive natural Killer cell leukemia: Terapeutic potential of L-asparaginase and allogenic hematopoietic stem cell transplantation: *Cancer Sci* Vol 3 no.6 June 2012 1079-1083
10. Dearden C et al Guidelines for the management of Mature t celland Nk neoplasms. British Committee for standards in haematology Junio 2013
11. Kim W.S. et al CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer T cel lymphoma ? *Annals of oncology* 12:349-352, 2001
12. Ahn et al. gemcitabine alone and/or containing chemotherapy is efficient in refractory or relapsed NK/T cell lymphoma *Invest New Drugs* (2013)31: 469-472
13. Kwong Y L. High dose chemotherapy and hematopoietic SCT in the manegment of natural killer malignancies. Review. *Bone marrow Transplantation* (2009)44, 709-714
14. Yong W et al. L-asparaginase based regimen in the treatment of refractory midline nasal –type T-NK cell lymphoma *International Journal of Hematology* 78 (2003) 163-167

15. Common terminology criteria for Adverse Events (CTCAE)v 4.0  
[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

16. INTERNATIONAL WORKING GROUP GUIDELINES

17. García M, et al Linfomas angiocéntricos centofaciales de células T/NK. Aspectos histopatológicos y algunas consideraciones clínicas de 30 pacientes del Instituto Nacional de Camcerología México. Cir Ciruj 2002:70 410-416

## ILUSTRACIONES Y ANEXOS

### ANEXO 1. Perfil de toxicidad: (todos los grados y grados $\frac{3}{4}$ )

a) Hígado

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
ALT	UVN-3 x VN	>3.0-5.0 X VN	>5.0-20.0 x VN	> 20.0 x VN

UVN: una vez el valor normal; VN: valor normal

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
AST	UVN-3 x VN	>3.0-5.0 X VN	>5.0-20.0 x VN	> 20.0 x VN

UVN: una vez el valor normal; VN: valor normal

b) Alergias

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Reacción alérgica	Rash transitorio Fiebre < 36 grados No requiere tratamiento	Responde rápido a tx sintomático. Requiere medicación profiláctica por < 24 hrs	Recurrencia de los síntomas. Recaída de los síntomas. Requiere hospitalización	Compromete la vida. Requiere tx. De urgencia.

c) Infección: por sitio de infección

d) Falla renal:

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
INCREMENTO DE CREATININA	>1.0 – 1.5 X VN	>1.5 -3.0 X VN	>3.0-6.0 X VN	> 6.0 X VN

VN: valor normal

e) Trombosis

f) Neutropenia

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
NEUTROPENIA	VLN-1500/mm <sup>3</sup>	<1500-1000/mm <sup>3</sup>	<1000-500/m <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>

g) Neutropenia febril

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
NEUTROPENIA FEBRIL	-	-	Lo mismo que la definición	Consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte

Definición: Cuenta absoluta de neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup> y un solo registro de temperatura > 38.3 grados o una temperatura sostenida igual o mayor de 38 grados por más de una hora

h) Anemia

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
ANEMIA	LIN-10. g/dl	Hb <10.0-8.0 g/dl	Hb < 8.0 g/dl Transfundir	En peligro la vida

LIN: límite inferior normal

Signos y síntomas incluyen palidez de piel, mucosas, palpitaciones, soplo sistólico, fatiga

i) Trombocitopenia

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
TROMBOCITOPENIA	LIN -75,000/mm <sup>3</sup>	<75,000- 50,000/mm <sup>3</sup>	<50,000- 25,000/mm <sup>3</sup>	<25,000/mm <sup>3</sup>

j) Nausea

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
NAUSEA	Pérdida de apetito sin alt. en hábitos alimentarios	Disminución en la ingesta sin pérdida de peso, desnutrición o deshidratación	Ingesta calórica inadecuada, requiere hospitalización y NPT	

Definición: desorden caracterizado por sensación nauseosa o urgente de vomitar

## Tablas cruzadas

EDAD\*grupo tabulación cruzada

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
EDAD	17	1	1	2
	21	1	0	1
	22	0	1	1
	23	2	0	2
	25	1	0	1
	26	1	0	1
	29	2	0	2
	30	0	1	1
	32	0	2	2
	33	1	2	3
	34	2	0	2
	35	1	0	1
	36	1	0	1
	37	1	1	2
	39	0	1	1
	41	0	1	1
	42	1	0	1
	43	1	0	1
	45	1	0	1
	49	1	1	2
	50	1	0	1
	51	2	0	2
	52	0	1	1
	53	1	0	1
	54	0	1	1
	56	1	1	2
	75	0	1	1
	85	0	1	1
Total		23	16	39

**SEXO\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
SEXO	1	12	7	19
	2	11	9	20
Total		23	16	39

**DIAGNOSTICO\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
DIAGNOSTICO	2.0	21	0	21
	4.0	2	0	2
	5.0	0	10	10
	8.0	0	4	4
	9.0	0	2	2
Total		23	16	39

**ESTADIO CLINICO\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
ESTADIO CLINICO	1	16	11	27
	2	6	5	11
	4	1	0	1
Total		23	16	39

**IPI\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
IPI	1	9	6	15
	2	7	2	9
	3	6	6	12
	4	1	2	3
Total		23	16	39

**COREANO\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
COREANO	1	5	5	10
	2	9	3	12
	3	5	5	10
	4	4	3	7
Total		23	16	39

**TRATAMIENTO\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
TRATAMIENTO	1	10	11	21
	2	2	0	2
	3	5	1	6
	5	5	2	7
	6	1	1	2
	7	0	1	1
	Total		23	16

**TIEMPO DE SEGUIMIENTO(MESES)\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
TIEMPO DE SEGUIMIENTO(MESES)	1.0	1	1	2
	2.0	2	1	3
	3.0	2	1	3
	4.0	0	1	1
	5.0	3	2	5
	6.0	1	0	1
	8.0	1	0	1
	9.0	1	0	1
	11.0	0	1	1
	13.0	2	0	2
	14.0	0	1	1
	16.0	0	1	1
	19.0	0	1	1
	21.0	2	1	3
	22.0	1	0	1
	23.0	1	1	2
	24.0	1	0	1
	31.0	0	1	1
	41.0	1	0	1
	45.0	1	0	1
	57.0	0	1	1
	70.0	1	0	1
	87.0	0	1	1
	113.0	1	0	1
118.0	1	0	1	
204.0	0	1	1	
<b>Total</b>		23	16	39

**ESTATUS AL ULTIMO SEGUIMIENTO\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
ESTATUS AL ULTIMO	1.0	5	2	7
SEGUIMIENTO	2.0	18	14	32
Total		23	16	39

**TIEMPO A PROGRESION O ULTIMA REVISION\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
TIEMPO A PROGRESION O	1.0	2	3	5
ULTIMA REVISION	2.0	1	0	1
	3.0	3	0	3
	4.0	1	2	3
	5.0	1	1	2
	7.0	1	0	1
	8.0	1	0	1
	10.0	1	1	2
	12.0	1	0	1
	13.0	1	0	1
	17.0	2	1	3
	18.0	0	1	1
	21.0	1	1	2
	26.0	1	0	1
	31.0	1	1	2
	48.0	0	1	1
	82.0	1	0	1
	86.0	0	1	1
	102.0	1	0	1
	112.0	1	0	1
	142.0	0	1	1
Total		21	14	35

**PROGRESION\*grupo tabulación cruzada**

Recuento

		grupo		Total
		1.0	2.0	
PROGRESION	1.0	10	5	15
	2.0	11	9	20
Total		21	14	35

## Kaplan-Meier

TABLA SUPERVIVENCIA PACIENTES CON  
LINFOMA CENTROFACIAL T-NK

Tabla de supervivencia							
grupo	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
1.0	1	1.000	1.0	.957	.043	1	22
	2	2.000	2.0	.	.	2	21
	3	2.000	2.0	.870	.070	3	20
	4	3.000	1.0	.	.	4	19
	5	3.000	2.0	.783	.086	5	18
	6	5.000	2.0	.	.	6	17
	7	5.000	2.0	.	.	7	16
	8	5.000	2.0	.652	.099	8	15
	9	6.000	2.0	.609	.102	9	14
	10	8.000	1.0	.565	.103	10	13
	11	9.000	2.0	.522	.104	11	12
	12	13.000	1.0	.	.	12	11
	13	13.000	2.0	.435	.103	13	10
	14	21.000	2.0	.	.	14	9
	15	21.000	2.0	.348	.099	15	8
	16	22.000	1.0	.304	.096	16	7
	17	23.000	2.0	.261	.092	17	6
	18	24.000	2.0	.217	.086	18	5
	19	41.000	2.0	.174	.079	19	4
	20	45.000	2.0	.130	.070	20	3
	21	70.000	2.0	.087	.059	21	2
	22	113.000	2.0	.043	.043	22	1
	23	118.000	2.0	.000	.000	23	0

TABLA SUPERVIVENCIA PACIENTES CON  
LINFOMA CENTROFACIAL NO T-NK

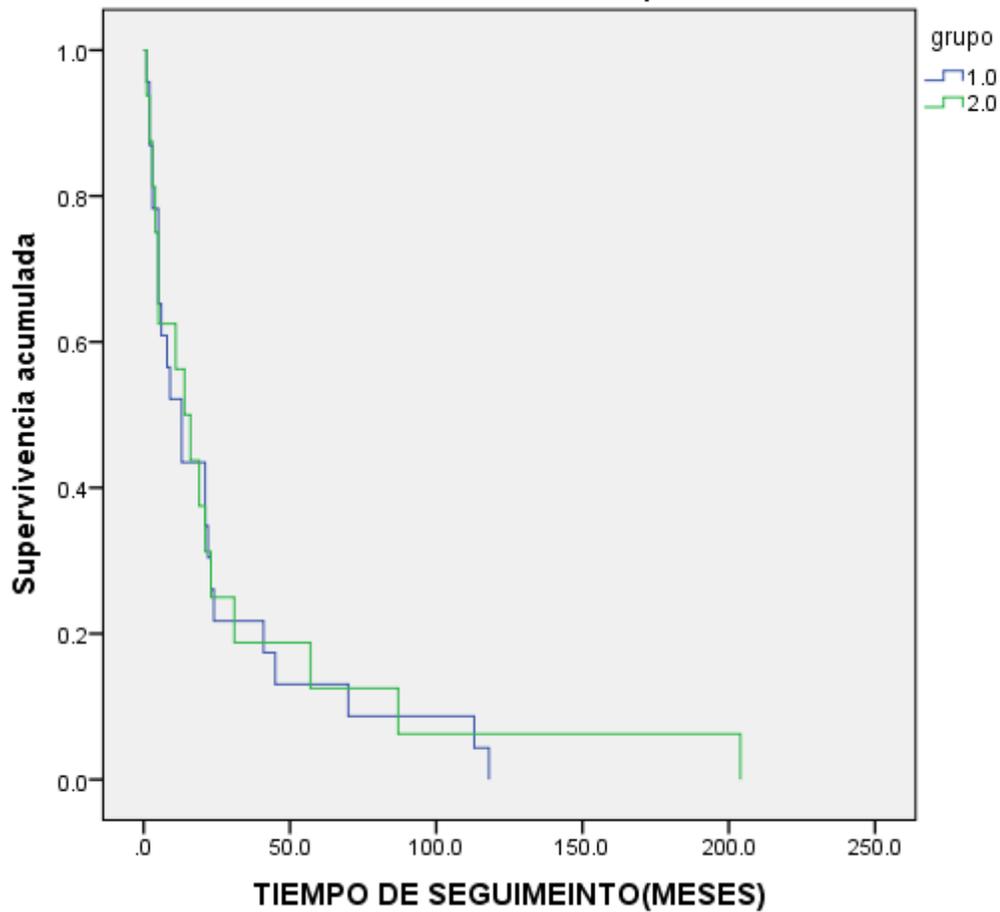
Tabla de supervivencia							
grupo	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
2.0	1	1.000	2.0	.938	.061	1	15
	2	2.000	1.0	.875	.083	2	14
	3	3.000	2.0	.813	.098	3	13
	4	4.000	2.0	.750	.108	4	12
	5	5.000	2.0			5	11
	6	5.000	1.0	.625	.121	6	10
	7	11.000	2.0	.563	.124	7	9
	8	14.000	2.0	.500	.125	8	8
	9	16.000	2.0	.438	.124	9	7
	10	19.000	2.0	.375	.121	10	6
	11	21.000	2.0	.313	.116	11	5
	12	23.000	2.0	.250	.108	12	4
	13	31.000	2.0	.188	.098	13	3
	14	57.000	2.0	.125	.083	14	2
	15	87.000	2.0	.063	.061	15	1
	16	204.000	2.0	.000	.000	16	0

**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

grupo	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1.0	24.913	6.904	11.382	38.444	13.000	3.962	5.234	20.766
2.0	31.438	12.840	6.272	56.603	14.000	5.000	4.200	23.800
Global	27.590	6.576	14.701	40.478	13.000	4.370	4.435	21.565

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**Funciones de supervivencia**



KAPLAN MEIER SUPERVIVENCIA GLOBAL  
ENTRE LOS LINFOMAS TNK VS. LOS  
CENTROFACIALES NO TNK

## Kaplan-Meier

**Tabla de supervivencia**

grupo	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
1.0	1	1.000	2.0	.	1	20	
	2	1.000	1.0	.905	.064	2	19
	3	2.000	1.0	.857	.076	3	18
	4	3.000	2.0	.	.	4	17
	5	3.000	1.0	.	.	5	16
	6	3.000	2.0	.714	.099	6	15
	7	4.000	2.0	.667	.103	7	14
	8	5.000	2.0	.619	.106	8	13
	9	7.000	1.0	.571	.108	9	12
	10	8.000	2.0	.524	.109	10	11
	11	10.000	2.0	.476	.109	11	10
	12	12.000	2.0	.429	.108	12	9
	13	13.000	2.0	.381	.106	13	8
	14	17.000	2.0	.	.	14	7
	15	17.000	2.0	.286	.099	15	6
	16	21.000	1.0	.238	.093	16	5
	17	26.000	2.0	.190	.086	17	4
	18	31.000	2.0	.143	.076	18	3
	19	82.000	2.0	.095	.064	19	2
	20	102.000	2.0	.048	.046	20	1
	21	112.000	2.0	.000	.000	21	0

**Tabla de supervivencia**

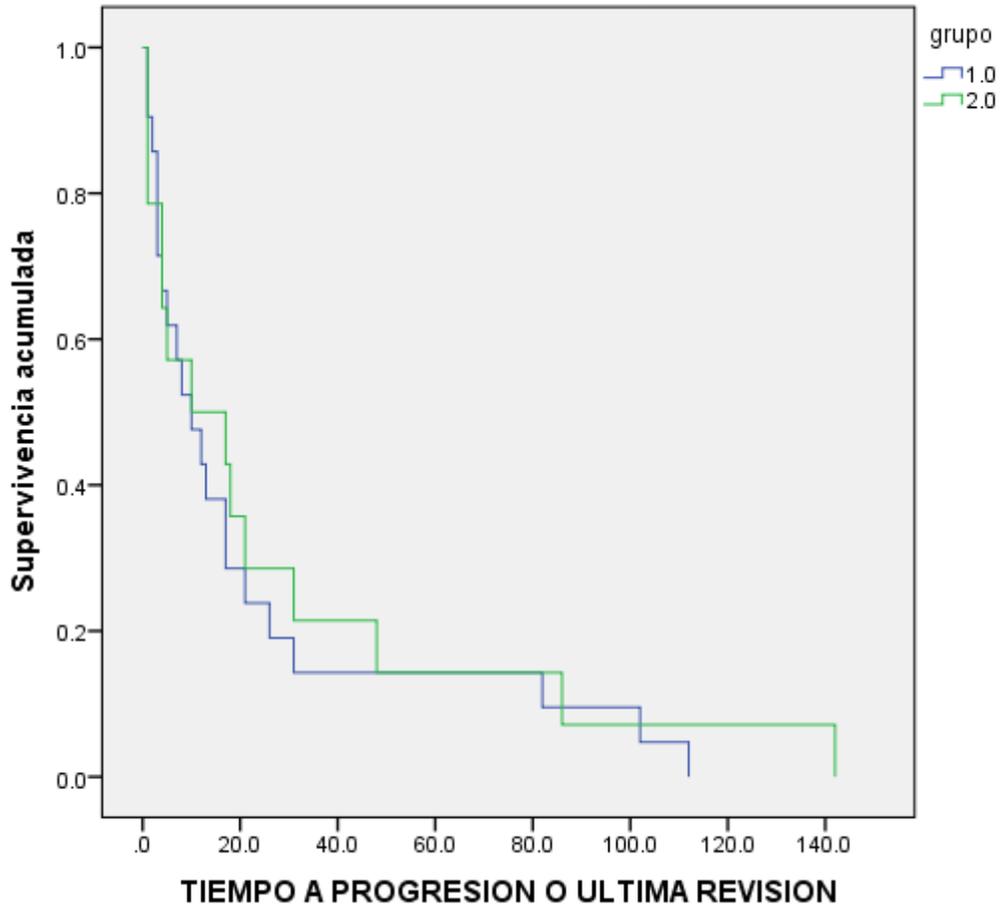
grupo	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
2.0	1	1.000	2.0	.	.	1	13
	2	1.000	1.0	.	.	2	12
	3	1.000	1.0	.786	.110	3	11
	4	4.000	2.0	.	.	4	10
	5	4.000	2.0	.643	.128	5	9
	6	5.000	2.0	.571	.132	6	8
	7	10.000	2.0	.500	.134	7	7
	8	17.000	2.0	.429	.132	8	6
	9	18.000	2.0	.357	.128	9	5
	10	21.000	2.0	.286	.121	10	4
	11	31.000	2.0	.214	.110	11	3
	12	48.000	2.0	.143	.094	12	2
	13	86.000	2.0	.071	.069	13	1
	14	142.000	2.0	.000	.000	14	0

**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

grupo	Med a <sup>2</sup>				Med ana			
	Estimación	Límite estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Límite estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1.0	22.857	7.230	8.580	37.029	10.000	3.314	2.524	17.476
2.0	27.785	10.800	6.517	48.955	10.000	11.225	.000	32.501
Global	24.823	6.038	12.993	36.664	10.000	3.543	3.046	10.354

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

### Funciones de supervivencia



KAPLAN MEIER DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION CENTROFACIALES T-NK Y NO T-NK

# Prueba T

## Estadísticas de grupo

	grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	1.0	23	36.61	11.528	2.404
	2.0	16	42.94	18.219	4.555
TIEMPO DE SEGUIMIENTO(MESES)	1.0	23	24.913	33.1085	6.9036
	2.0	16	31.438	51.3588	12.8397
TIEMPO A PROGRESION O ULTIMA REVISION	1.0	21	22.857	33.1335	7.2303
	2.0	14	27.786	40.4117	10.8005

## Prueba de muestras independientes

Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
2.807	.102	-1.330	37	.192	-6.329	4.758	-15.969	3.311
		-1.229	23.287	.231	-6.329	5.150	-16.975	4.318
.775	.384	-.483	37	.632	-6.5245	13.5056	-33.8895	20.8406
		-.448	23.583	.659	-6.5245	14.5780	-36.6402	23.5912
.357	.554	-.395	33	.695	-4.9286	12.4819	-30.3231	20.4660
		-.379	24.115	.708	-4.9286	12.9972	-31.7468	21.8896