



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
CURSO ESPECIALIDAD RADIOONCOLOGÍA

**RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS T NK EXTRAGANGLIONAR TIPO
NASAL: ANÁLISIS DE PACIENTES EN ESTADIOS CLÍNICOS TEMPRANOS IE – IIE TRATADOS CON
RADIOTERAPIA CON/SIN QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
ENTRE EL 2009- 2015**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA

AUTOR:

Dr. Raymundo Hernández Montes de Oca.

Médico residente de quinto año de la especialidad en Radio Oncología, "Instituto Nacional de Cancerología".

COORDINADOR:

Dra. Diana Vanesa Toledano Cuevas.

Médico Adscrito del Servicio de Radioterapia en Neoplasias Hematológicas, "Instituto Nacional de Cancerología".

México, Ciudad de México, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	1
2. Planteamiento del problema.....	12
3. Justificación.....	13
4. Objetivos.....	13
5. Hipótesis.....	14
6. Material y métodos.....	14
7. Consideraciones éticas.....	17
8. Resultados.....	18
9. Discusión.....	26
10. Conclusiones.....	31
11. Bibliografía.....	32

1. INTRODUCCIÓN.

Linfoma se le conoce a un grupo de neoplasias que afectan al sistema linfático. Los dos tipos principales de linfoma son el linfoma Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.

Los linfomas de células T natural killer (NK) extraganglionar son neoplasias muy raras en nuestro medio y ocupan una pequeña proporción de los linfoma no Hodgkin.

En 1897, McBride describió el caso clínico de un paciente que presentó destrucción rápida y progresiva de nariz y línea media de la cara, al cual denominó como síndrome de granuloma letal de la línea media (SGLM). Posteriormente, ha tenido diferentes nombres tales como reticulosis polimórfica, reticulosis maligna de la línea media, linfoma angiocéntrico, ulceración granulomatosa, granuloma de Stewart, rinitis gangrenosa progresiva, sarco lupo pernio, linfoma sinonasal, pseudolinfoma.^{1,2,3} Actualmente a esta enfermedad se le conoce como linfoma de células T NK extraganglionar tipo nasal.

Desde el año 2000, la Organización Mundial de la Salud propuso su clasificación de neoplasias hematolinfoides. En el año 2008, se realizó una actualización de dicha clasificación, siendo esta con la que contamos actualmente (Tabla 1).^{4,5,6}

Tabla 1. Clasificación de Linfomas de acuerdo a la OMS 2008.

Clasificación de neoplasias linfoides OMS 2008
Neoplasias de precursores linfoides
Neoplasias de células B maduras
Neoplasias de células maduras T y NK
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia linfocítica de células T granulares

Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK
Leucemia de células NK agresiva
Enfermedad linfoproliferativa sistémica EBV positiva de células T del niño
Linfoma tipo Hydroa vacciniforme
Leucemia/linfoma de células T del adulto
Linfoma de células T NK extraganglionar, tipo nasal
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Linfoma de células T hepatoesplénico
Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea
Micosis fungoides
Síndrome de Sézary
Enfermedades linfoproliferativas primarias cutáneas de células T CD 30 positivas
Linfoma primario cutáneo de células T gamma delta
Linfoma primario cutáneo de células T agresivo epidermotrópico citotóxico CD8
Linfoma de células T periférico sin otras especificaciones
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo
Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo
Linfoma Hodgkin
Enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia
Enfermedades linfoproliferativas asociadas a enfermedades primarias comunes
Linfomas asociados a la infección por VIH
Enfermedades linfoproliferativas post trasplante
Otras enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia iatrogénica

De acuerdo a Globocan 2002, la incidencia mundial de linfoma no Hodgkin en hombres es de 5.6 por cada 100,000 habitantes con una mortalidad de 3.2 por cada 100,000 habitantes. En mujeres la incidencia es de 4.1 por cada 100,000 habitantes y la mortalidad de 2.1 por cada 100,000 habitantes.⁷

En México, de acuerdo a esta misma base de datos, la incidencia y mortalidad en hombres y mujeres es muy similar, la cual es de 4.5 por cada 100,000 habitantes y 3.3 por cada 100,000 habitantes en cuanto a incidencia para cada género, respectivamente; la mortalidad en nuestro país en hombres es de 2.1 por cada 100,000 habitantes y en mujeres 1.6 por cada 100,000 habitantes.⁷

Según datos de la Guía de Práctica Clínica de Linfomas no Hodgkin en el adulto publicada en 2009, en México en el 2003, esta enfermedad constituyó la tercera causa de cáncer en hombres (7.83% de las neoplasias registradas) después del cáncer de piel y próstata. En mujeres, el linfoma fue la sexta causa de cáncer (3.97% del total de cáncer en este género). La mayor incidencia de linfoma no Hodgkin ocurre en la etapa reproductiva del individuo, presentándose el 90% entre los 40 y 60 años de edad.⁸

En el Instituto Nacional de Cancerología en el 2007, Rizo y colaboradores publicaron un estudio en donde se detalla la incidencia de las neoplasias del Instituto. El linfoma no Hodgkin ocupa el 1.7% y el linfoma de células T NK extraganglionar el 0.1%.⁹

La mayoría de los linfomas de células T NK son extraganglionares y nasales. En Omaha, Nebraska, se realizó un estudio internacional retrospectivo en 22 centros de 13 ciudades de Norte América, Europa y Asia, incluyendo 1153 casos con diagnóstico de linfoma de células T periférico. En este, se encontró que 136 pacientes (11.8%) tenían linfoma de células T NK extraganglionar; de estos, 92 casos (68%) son nasales y 35 casos son extranasales (relación 3:1). Un pequeño número de casos (6%) no pudieron ser clasificados como nasales o extranasales por que se presentó como enfermedad extensa. La frecuencia relativa de pacientes con linfoma de células T NK extraganglionar fue mayor en ciudades de Asia que en países de occidente (22% vs 5% p 0.001). De los 129 pacientes que reportaron etnicidad, los pacientes asiáticos registraron el 80% de los casos de linfoma nasal y el 84% de linfoma extranasal. Los pacientes blancos reportaron el 9% de los casos de linfoma nasal y 13% extranasal.¹⁰

De acuerdo a la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results Registries (SEER, por sus siglas en inglés), la incidencia de linfoma de células T periférico aumentó 280% en Estados Unidos en el período de 1992 al 2005. La frecuencia es mayor en hombres (relación hombre:mujer 1.8) y en raza negra (relación negros:blancos 1.2). Los pacientes con descendencia asiática tienen mayor

predisposición a linfoma de células T NK extraganglionar tipo nasal. La raza blanca tiene mayor supervivencia global a 5 años comparado con los otros grupos raciales sin ser estadísticamente significativo (32% vs 30%).¹¹

Dentro de los linfomas, el linfoma de células T NK extraganglionar nasal tiene una frecuencia mayor en pacientes de Asia comparada con países de occidente (22% vs 5%); además, este tipo de linfoma fue la histología más común en cada uno de los países de Asia (rango de 34%-56%) excepto para Japón (11%). Por lo tanto, tiene una distribución geográfica única, ya que afecta preferentemente a poblaciones de Asia (China, Japón, Korea), Centro y Sur América (México, Perú). Es muy raro en países de occidente, sur de Asia y África.^{10,11}

La infección por virus Epstein Barr (VEB) siempre está presente en el linfoma no Hodgkin de células T NK extraganglionar y debe ser determinado por hibridación in situ (EBER ISH). Este virus pertenece a la familia herpes virus que afecta preferentemente a las células B y ocasionalmente otros tipos de células, especialmente las células epiteliales.¹² Las neoplasias hematológicas asociadas con infección por VEB incluyen linfoma Burkitt, linfoma Hodgkin, linfoma de células B y T, linfoma de células T NK, linfoma asociado a piotórax. Los tumores epiteliales asociados a VEB son cáncer de nasofaringe y cáncer gástrico.^{12,13}

El VEB posee un potencial oncogénico importante, debido a que tiene la habilidad de infectar y transformar continuamente los linfocitos B en linfoblastos. Sin embargo, no solo afecta a este tipo de células sino también a linfocitos T, células NK, células epiteliales glandulares, células escamosas, células de músculo liso. Se transmite principalmente a través de la saliva y establece una infección latente en los linfocitos B, lo que ocasiona alta replicación viral. La exposición al virus generalmente ocurre durante la infancia y más del 90% de los adultos en el mundo son seropositivos. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque algunos pacientes presentan mononucleosis infecciosa después de la segunda década de la vida.^{14,15}

Las pruebas histoquímicas han sido ampliamente usadas para identificar la infección por el virus. Las células neoplásicas en el virus expresan muchas proteínas, incluyendo antígenos nucleares y proteínas en la membrana latentes (LMP1, LMP2a, LMP2b). Además, la codificación de RNA del VEB (EBER 1 y EBER 2) se expresa ampliamente. La hibridación in situ EBER se ha recomendado como el mejor método para detectar y localizar la infección latente en muestras de tejidos. La transcripción por parte de EBER es muy abundante en células infectadas de forma latente, con niveles que exceden 1 millón de copias por célula.^{15,16}

La prueba cuantitativa de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para ADN de VEB se ha vuelto esencial para predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad en pacientes con tumores relacionados a este virus, sin embargo esta es menos sensible y específica que EBER.¹² En un estudio realizado en el Hospital Queen Mary de Hong Kong, se revisó la relación clínico patológica de VEB con linfoma de células T NK. En este, se demostró que la presencia de ADN VEB está directamente relacionada con los niveles de DHL (deshidrogenasa láctica) y con el estadio clínico. Los pacientes en estadio clínico III-IV tienen mucho más infiltración a tejido que los estadios I-II, por lo tanto hay un aumento 20 a 30 veces más en el primer grupo de pacientes debido a mayor carga tumoral.¹³ Un Hospital de Corea realizó un estudio retrospectivo con 206 pacientes diagnosticados con linfoma extraganglionar de células T NK, en donde analizaban pruebas de PCR ADN VEB. Se encontró que más de 60.1×10^7 copias/ml de ADN VEB al momento de la presentación está relacionada con el estadio clínico (p 0.011), la respuesta (p 0.026) y el curso de la enfermedad (menor supervivencia libre de enfermedad).^{12,13,14}

Por patología, históricamente se ha descrito como un infiltrado celular difuso pleomórfico. Actualmente se caracteriza por marcada micro angio invasión y necrosis tisular, angiocentricidad, infiltrados linfomatosos. Las mucosas tienen áreas muy variables de ulceración, infiltrado inflamatorio difuso, desaparición de glándulas mucosas, necrosis coagulativa y cuerpos apoptóticos mezclados.¹⁷

El inmunofenotipo de este tipo de tumores son CD 20-, CD2+, CD3 epsilon +, CD4-, CD5-, CD7-/+, CD8-/+, CD43+, CD56+, EBER VEB +, TIA 1, granzima B, y perforina. Ki 67 frecuentemente es positivo y el porcentaje del mismo se ha probado como factor pronóstico independiente. Morfológicamente, las células NK se caracterizan por ser células linfoides con citoplasma pálido y gránulos azurofílicos.^{17,18}

Generalmente se localizan en la vía aerodigestiva superior, especialmente en la cavidad nasal. Sin embargo, también afecta nasofaringe, senos paranasales, amígdalas, hipofaringe, laringe. Se puede extender localmente a órganos y tejidos adyacentes, tales como órbita, paladar duro y piel; a distancia se puede encontrar en el tracto gastrointestinal, testículos y ganglios cervicales.¹⁹

En la mayoría de los casos se presenta como lesión destructiva en la vía aerodigestiva superior, particularmente en la cavidad nasal y en el anillo de Waldeyer, ocasionando obstrucción nasal, constipación nasal, epistaxis, proptosis, dificultad para los movimientos extraoculares, destrucción del paladar duro. Los casos extranasales tienen presentaciones variables dependiendo del sitio primario. Por ejemplo, las lesiones de piel son nodulares con ulceraciones y las intestinales se manifiestan con perforación.¹⁹ Gran parte de los pacientes se presentan en estadio clínicos avanzados al momento del diagnóstico. Los casos localizados son agresivos y se presentan con síntomas sistémicos.²⁰

La evaluación inicial de estos pacientes debe incluir exploración física completa, biometría hemática con cuenta diferencial, química sanguínea, medición de deshidrogenasa láctica (DHL). Se debe usar tomografía simple y contrastada de tórax, abdomen y pelvis. La resonancia magnética de cabeza y cuello es esencial para valorar cavidad nasal, paladar duro, fosa anterior y nasofaringe. Es obligatorio realizar MUGA o ecocardiograma en caso de utilizar quimioterapia basada en antracíclicos. La evaluación de la médula ósea se debe hacer mediante biopsia y aspirado, ya que el 10% de los pacientes pueden presentar infiltración a esta.^{21,22}

Debido a que el hueso es una estructura porosa y que esta enfermedad se encuentra cercana al sistema nervioso central (SNC), la invasión de los senos paranasales es un factor de riesgo para la diseminación a este nivel. En un estudio realizado por Kim²³ en 2010 se analizó la incidencia y factores de riesgo para invasión a SNC en pacientes con linfoma de células T NK extraganglionar tipo nasal. Se reportó que los pacientes con estadio clínico III-IV, enfermedad ganglionar, índice pronóstico intermedio-alto y alto e invasión a otros sitios fuera de la vía aerodigestiva se consideran de alto riesgo para invasión a este nivel. Por lo tanto, en pacientes que no cumplen con alguna de estas características, no se recomienda evaluación y profilaxis a SNC.

El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET CT) en pacientes con linfoma de células T NK es importante. Recientemente se publicó una revisión sistemática y meta análisis para determinar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de este tipo de neoplasias. Se incluyeron 8 estudios con un total de 135 pacientes y los resultados obtenidos demuestran que para diagnóstico la PET CT tiene una sensibilidad de 95% (98% IC, 0.89-0.98) y especificidad de 40% (95% IC, 0.09-0.78). Además, se evaluaron 1546 lesiones para estadificar a los pacientes, obteniendo una sensibilidad de 98% (95% IC 0.96-0.99) y especificidad de 99% (95% IC, 0.99-1). Por lo tanto, la PET CT es una herramienta muy útil en el diagnóstico y estadificación de pacientes con linfoma de células T NK.²⁴

El sistema Ann Arbor se usa para estadificar tanto a los linfomas Hodgkin como linfomas no Hodgkin, por lo tanto, es el sistema de clasificación actual (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Ann Arbor.

Estadio clínico	Definición
I	Infiltración a una sola región linfática o 1 solo sitio extraganglionar.
II	Infiltración de 2 o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma o infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático y una o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma.
III	Infiltración de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma que pueden estar acompañadas de infiltración a bazo (S) o infiltración localizada de un órgano extralinfático o ambas (E).
IV	Infiltración no contigua de uno o más sitios extralinfáticos con o sin regiones linfáticas.
A	Sin síntomas B
B	Síntomas B. Al menos uno de los siguientes en los últimos 6 meses. <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso >10%. • Fiebre persistente o recurrente no atribuible a alguna causa. • Diaforesis nocturna o profusa.
X	Enfermedad voluminosa.
E	Extensión a un órgano extra linfático adyacente a un sitio involucrado conocido.

Los pacientes con linfoma de células T NK generalmente tienen mal pronóstico. En análisis retrospectivos se han asociado varios factores de mal pronóstico a este tipo de neoplasias, tales como elevación de DHL, bajo estado funcional, infiltración a ganglios linfáticos, extensión a tejidos paranasales, síntomas B, títulos altos de VEB.^{25,26} Debido a lo anterior, se han escrito varios artículos retrospectivos tratando de encontrar el mejor índice pronóstico. Se publicó un estudio multicéntrico y retrospectivo realizado en Corea en el 2006 por Lee²⁷, en el cual el objetivo fue encontrar un modelo pronóstico específico para los pacientes con linfoma extraganglionar de células T NK, para poder identificar pacientes de alto riesgo que necesitan de tratamientos más agresivos. Se incluyeron 262 pacientes y la mayoría de estos recibió varios esquemas de quimioterapia basado en antracíclicos con o sin radioterapia. Los factores pronósticos que afectaron la supervivencia son los

síntomas B (p 0.003, RR 2.202), estadio clínico III-IV (p 0.0006, RR 2.366), nivel de DHL (p 0.0005, RR 2.278) y enfermedad ganglionar regional (p 0.0044, RR 1.546). En el estudio se identificaron 4 grupos de riesgo, con diferentes desenlaces en supervivencia: grupo 1, sin factores de riesgo; grupo 2, un factor; grupo 3, dos factores; grupo 4, tres o más factores. Este nuevo modelo ha demostrado diferenciar mejor los factores pronósticos cuando se compara con el índice Pronóstico Internacional (IPI) (Tabla 3).²⁷

Tabla 3. Índice Pronóstico para linfoma de células T NK

Supervivencia y riesgo relativo de muerte de acuerdo a los grupos de riesgo en el índice pronóstico para linfoma de células T NK			
Grupo de riesgo	Número de factores	Supervivencia global a 5 años (%)	Riesgo relativo de muerte
Grupo 1	0	80.9	1
Grupo 2	1	64.2	1.8
Grupo 3	2	34.4	4.1
Grupo 4	3 y 4	6.6	13.6

El tratamiento del linfoma de células T NK extraganglionar ha cambiado mucho en los últimos años, sin embargo, al ser una enfermedad rara, existen muy pocos estudios prospectivos. El manejo del linfoma de células T NK extraganglionar nasal difiere entre la enfermedad localizada y la avanzada. La enfermedad localizada se trata mediante quimioterapia y radioterapia con intento curativo; la enfermedad avanzada se trata mediante quimioterapia.²⁸

La quimioterapia se divide en esquemas basados en antracíclicos CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona), basada en etopósido VIPD (etopósido, ifosfamida, cisplatino, dexametasona) o EPOCH (etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o DeVIC (dexametasona, vincristina, ifosfamida, etopósido), basada en L-asparaginasa SMILE (dexametasona,

metotrexate, ifosfamida, L asparaginasa, etopósido) o GELOX (gemcitabina, L-asparaginasa, oxaliplatino).²⁹ El trasplante de células madres hematopoyéticas se ha usado relativamente con buen éxito como modalidad única de tratamiento, reportando supervivencia global de 50% a 70% obteniendo los mejores resultados en pacientes con estadios clínicos avanzados.²⁹

El linfoma de células T NK extraganglionar se asocia en gran medida con la expresión de la glucoproteína P, la cual está relacionada con la multidrogo resistencia y es la responsable de la pobre respuesta al esquema convencional con antracíclicos usados en otros linfomas. Se han usado esquemas de quimioterapia basados en L-asparaginasa para pacientes con enfermedad avanzada, recurrente o refractaria. Hay evidencia de que el tratamiento de quimioradioterapia concomitante basado en L-asparaginasa para estadios clínicos tempranos presenta respuesta global de hasta 82% (respuesta completa de 55%) con supervivencia global a 5 años de 67%.³⁰

La radioterapia como modalidad única de tratamiento en estadios clínicos tempranos, ha demostrado excelentes resultados presentando respuesta completa en la mayoría de los pacientes, sin embargo, un gran número de pacientes tiene recaída locorregional y disminución de la supervivencia libre de enfermedad.^{28,29} Por tal motivo, se comenzó a estudiar el tratamiento combinado de quimioterapia con radioterapia concomitante de forma definitiva o quimioradioterapia secuencial con resultados muy favorables en los pacientes que recibieron estas combinaciones, logrando tasas de supervivencia global de hasta 90%.³¹ En el año 2014, se publicó un meta análisis realizado en China por Hui Li³² donde se reporta que los pacientes tratados con radioterapia como modalidad única de tratamiento tienen mayor número de respuestas patológicas completas que los pacientes tratados únicamente con quimioterapia, aunque sin diferencia estadísticamente significativa (p 0.611). No hubo diferencias en supervivencia global, pero los pacientes que recibieron tratamiento concomitante si tuvieron mayor supervivencia (p 0.02); en este mismo

desenlace oncológico no hubo diferencia entre los pacientes que recibieron quimiorradioterapia (p 0.63). En el mismo año, Li Jiang³³ publica un meta análisis que reporta resultados diferentes, los pacientes tratados con tratamiento combinado y radioterapia sola no demuestran diferencia con significancia estadística en respuesta patológica completa (p 0.73), supervivencia global a 5 años (p 0.21) y supervivencia libre de progresión (p 0.21).

La quimiorradioterapia concomitante es un tratamiento seguro y efectivo para los pacientes con linfoma de células T NK extraganglionar en estadios clínicos I-II. Se han publicado estudios que reportan respuestas completas de hasta 77% con supervivencia global a dos años de 78% - 80% y supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 85%.^{32,35,36} (Tabla 4)²⁹.

Tabla 4. Tratamiento para estadios clínico IE-III.

Tratamiento con linfoma de células T NK extraganglionar nasal estadio clínico IE – III					
Estudio	Tratamiento	n	Edad (rango)	Respuesta global (respuesta completa)	Supervivencia global
Wang et al. Retrospectivo ³¹	CHOP con RT	135	Media 45 (17- 80)	85 (69)	5 años 46%
Kim et al. Prospectivo ³⁴	VIPD con QTRT	30	Media 48 (23- 73)	100 (73)	3 años 86%
Wang et al. Prospectivo ³⁷	Gelox con RT	27	Media 47 (21- 74)	96 (74)	2 años 86%
Jiang et al. Prospectivo ³⁸	Sandwich (LVP) con RT y LVP/CHOP	26	Media 43 (18- 74)	88 (80)	2 años 88.5%

En general, los pacientes con linfoma de células T NK extraganglionar nasal en estadio clínico I con factores de alto riesgo y los estadio clínico II deben ser tratados con quimiorradioterapia concomitante, con dosis de radioterapia de 45-50.4Gy y 3 ciclos de DeVIC o quimiorradioterapia secuencial (SMILE seguido de radioterapia 45-50.4Gy) o VIPD seguido de radioterapia a dosis de 45-50.4Gy.²² En un estudio retrospectivo unicéntrico realizado en China por Jian Zang³³ se valoró la respuesta de los pacientes con estadio clínico IE-III tratados con quimioterapia basada en esquemas de L asparaginasa antes de radioterapia, la cual se dio a dosis de 55.75 Gy \pm 6Gy. Con una mediana de seguimiento de 35 meses se reportó supervivencia global a 3 años de 84.2% y supervivencia libre de progresión de 74.3%.

Existen estudios que demuestran que la dosis superior a 52Gy puede ser suficiente para lograr un adecuado control en campo en linfoma de células T NK no voluminosos (<6cm) tratados con quimiorradioterapia concomitante.³⁹ Sin embargo, los últimos estudios indican que la dosis superior a 54Gy se asocia con mejor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, con tasas de 75.5% y 60% respectivamente, comparado con 46% y 33% para pacientes que reciben dosis de radioterapia inferiores a 54Gy, respectivamente.^{40,41}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la supervivencia global y el período libre de enfermedad de los pacientes con linfoma de células T NK extraganglionar tipo nasal estadio clínico IE-III tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología del 2009 al 2015?

3. JUSTIFICACIÓN.

El linfoma nasal extraganglionar de células TN K es una neoplasia muy agresiva con mal pronóstico. Históricamente, el tratamiento con radioterapia ha demostrado buenos resultados en control local impactando de forma directa en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión. El tratamiento sistémico ha ido cambiando a través de los años, mejorando los desenlaces oncológicos, sobre todo disminuyendo la supervivencia libre de metástasis a distancia. Estudios recientes demuestran que la combinación de quimioterapia con radioterapia independientemente de la secuencia de tratamiento tiene respuestas muy elevadas de hasta 100% en estadios clínicos tempranos. Asimismo, la dosis de radioterapia también tiene un impacto importante en el control local, ya que estudios actuales han demostrado que dosis superiores a 45Gy tienen mejores resultados en este desenlace oncológico. Por lo tanto, revisaremos el beneficio del tratamiento con radioterapia en estadios clínicos tempranos.

4. OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Determinar la supervivencia global de los pacientes con linfoma T NK extraganglionar tipo nasal, etapa clínica I-II tratados con radioterapia con/sin quimioterapia independientemente de la secuencia de tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos secundarios:

- Establecer el período libre de enfermedad independientemente de la secuencia de tratamiento.

- Valorar si la dosis total de radioterapia tiene impacto en supervivencia global y en la recurrencia.
- Evaluar si la secuencia de tratamiento tiene influencia en la supervivencia global y recurrencia.
- Estipular el tipo de falla más común. Conocer el sitio de recurrencia más común
- Valorar la toxicidad relacionada con el tratamiento.
- Comparar los resultados obtenidos, con los publicados en la literatura mundial.

5. HIPÓTESIS.

Las dosis ≥ 45 Gy en pacientes con linfomas T NK extraganglionar tipo nasal en etapas clínicas tempranas aumentan la Supervivencia Global y periodo libre de enfermedad.

La radioterapia con dosis mayores 45 Gy como primera opción terapéutica en pacientes con linfoma T NK extraganglionar tipo nasal aumenta la supervivencia Global y periodo libre de enfermedad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de proyecto:

Proyecto de investigación que se enfoca en evaluar los desenlaces comentados en los pacientes con linfoma nasal extra ganglionar en estadios clínicos

IE-IIIE tratados con radioterapia con/sin quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo. En relación al periodo y secuencia es de corte transversal y por el análisis y los resultados es descriptivo y observacional.

Período y lugar donde se desarrolló el proyecto:

Estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México en el período de enero de 2009 a junio 2015.

Universo y muestra:

De enero de 2009 a julio de 2015 se registraron 31 pacientes con diagnóstico de linfoma de células T NK extraganglionar tipo nasal. Se revisó el expediente físico y electrónico de todos los datos reportados. Para especificaciones a cerca del tratamiento con radioterapia se analizaron los planes de tratamiento impresos, en el expediente electrónico y en la base de datos del sistema de planeación.

Criterios de Inclusión:

- Diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de células T NK extraganglionar tipo nasal corroborado por patología.
- Ann Arbor IE – IIIE.
- ECOG 0 a 4.
- Ambos géneros.
- Edad de 18 a 80 años.

- Sin tratamiento previo.
- Haber recibido radioterapia con/sin quimioterapia independientemente de la dosis y técnica empleada.
- Expediente completo al momento de la realización de la base de datos (Historia clínica, reporte histopatológico y hoja amarilla de tratamiento con radioterapia).

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Ann Arbor III – IV.
- No haber recibido radioterapia.
- Expediente clínico incompleto.
- Seguimiento inferior a 6 meses.

Métodos:

Se utilizó estadística descriptiva, para organizar y clasificar indicadores cuantitativos obtenidos en esta medición. La información obtenida de esta tesis, se organizó mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos y medidas de tendencia central como: mediana, media, moda y otros.

Procedimiento:

Revisión de expedientes físicos, electrónicos (por medio de INCANET y PACS), hojas amarillas de tratamiento de radioterapia y archivos del departamento de Física Médica en donde se encuentra almacenada la información relacionada a los planes de tratamiento con radioterapia.

Recursos materiales:

- Computadora del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México, para la obtención de datos y revisión de expediente electrónico en el sistema INCANET y PACS.
- Computadora personal para redacción, análisis y emisión de resultados.
- Programa estadístico SPSS versión 22 para realizar el análisis estadístico correspondiente.
- Microsoft office Excel 2013 para recabar datos.
- Microsoft Word 2013 para elaboración y redacción de protocolo y resultados.
- Obtención de artículos médicos para la elaboración del marco teórico en las siguientes páginas electrónicas: PubMed, Medscape, EBSCO, Cochrane.

Métodos de procesamiento de la información:

- El objetivo primario se analizará por medio de la prueba estadística Chi² y por el método de Kaplan Meier.
- Para el análisis de variables cualitativas se utilizará la prueba estadística Chi².
- Se utilizará el paquete estadístico SPSS statics versión 22.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No. 17, esta investigación es considerada de riesgo mínimo, por lo cual no se requirió de la firma de consentimiento informado.

8. RESULTADOS.

Entre enero de 2009 y julio de 2015, 31 pacientes con diagnóstico de linfoma de células T NK extraganglionar tipo nasal en estadio clínico IE – IIE fueron tratados con radioterapia con/sin quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

Características de los pacientes.

Se incluyeron 31 pacientes (Tabla 5), de los cuales 16 fueron hombres (51.6%) y 15 mujeres (48.4%). La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue de 43 años (rango de 22 a 71 años). En 18 pacientes (58.1%) se corroboró VEB positivo por EBER, 3 (9.7%) fueron negativos y se desconoció el resultado por que no se realizaba la prueba en el Instituto en esa etapa en 10 pacientes (32.3%). Al momento del diagnóstico, 11 (35.5%) pacientes referían síntomas B. Usando la clasificación Ann Arbor, 16 pacientes (35.5%) se encontraban en estado clínico IE y 15 (48.4 %) en estadio clínico IIE. De acuerdo al índice pronóstico para pacientes con linfoma de célula T NK, 13 pacientes (41.9%) eran de riesgo bajo, 11 (35.5%) riesgo intermedio bajo y 7 (22.6%) riesgo intermedio alto; no hubo pacientes de riesgo alto. Todos los pacientes recibieron radioterapia, la mediana de dosis fue de 50Gy (rango de 44Gy a 56Gy), sin embargo, 7 (22.6%) fueron tratados con dosis igual o inferior a 45Gy y 24 (77.4%) con dosis superior a 45Gy. La secuencia del tratamiento se reporta en la tabla 6. En total, 24 pacientes (77.4%) recibieron quimioterapia, de los cuales 18 fueron tratados con CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona) o un esquema similar, 1 SMILE (dexametasona, metotrexate, ifosfamida, L asparaginasa, etopósido) y 5 LVP (L asparaginasa, vincristina, prednisona).

Tabla 5. Características generales de pacientes

Características (31 pacientes)	Número de pacientes	%
Género		
Hombre	16	51.6
Mujer	15	48.4
Edad (años)		
Mediana (rango)	31 (22-71)	
Estadio clínico (Ann Arbor)		
IE	16	51.6
II E	15	48.4
Síntomas B		
Si	11	35.5
No	20	64.5
Índice pronóstico		
Bajo	13	41.9
Intermedio bajo	11	35.5
Intermedio alto	7	22.6
Radioterapia		
≤ 45Gy	7	22.6
>45Gy	24	77.4
Quimioterapia		
Si	24	77.4
No	7	22.6

Tabla 6. Secuencia de tratamiento

Secuencia de tratamiento	Pacientes	%
QTRT → QT	3	9.7
QT → RT	10	32.3
QT → QTRT → QT	3	9.7
QT → RT → QT	4	12.9
QT → QTRT	3	9.7
RT → QT	1	3.2
RT	7	22.6

QT= quimioterapia; RT= radioterapia; QTRT= quimioradioterapia

Respuesta al tratamiento.

Un total de 21 pacientes (67.7%) tuvieron respuesta completa, 9 (29%) respuesta parcial y 1 (3.2%) enfermedad estable al finalizar el tratamiento propuesto. Ninguno de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad.

Recaída.

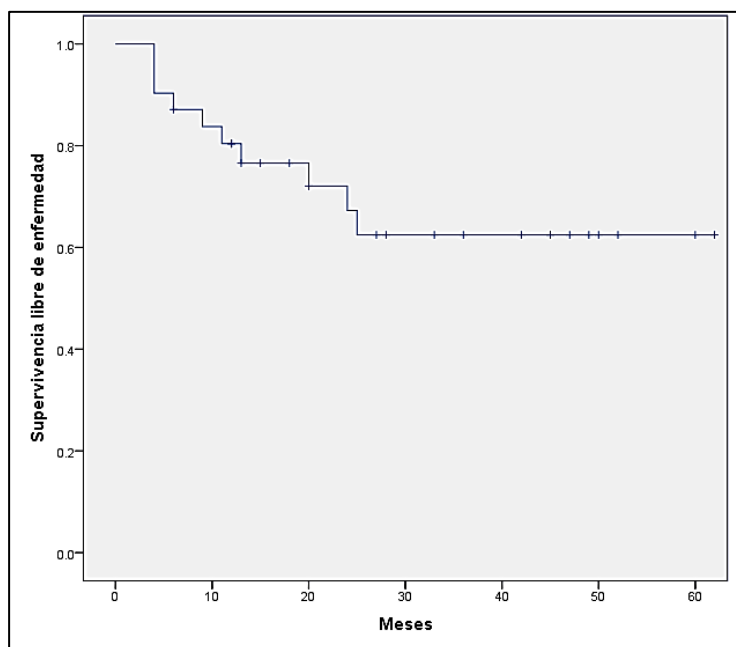
La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 20 meses (rango de 4 a 62 meses). La supervivencia libre de enfermedad a 24 meses fue de 67% y a 5 años de 62% (gráfica 1). Del total de pacientes, 10 (32.3%) presentaron recaída (Tabla 7), de los cuales 4 fueron sistémica, 4 local y 2 locorregional.

Tabla 7. Características de los pacientes con recaída

N	Edad	Género	EC	NKPI	Tratamiento	QT	Dosis	Recaída	SLE	Estado actual
1	37	Hombre	IIE	Intermedio alto	QT → RT	CHOP	≤45Gy	Sistémica	4 meses	Vivo con enfermedad
2	42	Hombre	IE	Intermedio alto	QT → RT	CHOP	≤45Gy	Local	13 meses	Vivo sin enfermedad
3	30	Hombre	IIE	Intermedio alto	QT → RT	CHOP	≤45Gy	Locorregional	11 meses	Vivo con enfermedad
4	50	Mujer	IIE	Intermedio alto	RT		>45Gy	Sistémica	9 meses	Vivo con enfermedad
5	27	Hombre	IE	Intermedio bajo	RT		>45Gy	Local	25 meses	Vivo con enfermedad
6	47	Mujer	IE	Bajo	RT		>45Gy	Sistémica	4 meses	Vivo sin enfermedad
7	49	Hombre	IE	Bajo	QT → QTRT	CHOP	>45Gy	Local	24 meses	Vivo con enfermedad
8	44	Mujer	IIE	Intermedio bajo	QT → QTRT → QT	CHOP	>45Gy	Locorregional	4 meses	Vivo con enfermedad
9	58	Mujer	IIE	Intermedio alto	QT → RT	LVP	>45Gy	Sistémica	20 meses	Muerto
10	43	Mujer	IIE	Bajo	RT → QT	COP	>45Gy	Local	6 meses	Vivo sin enfermedad

EC= Estadio clínico; NKPI= índice pronóstico para linfoma de células T NK; QT= quimioterapia; RT= radioterapia; QTRT= quimioradioterapia; CHOP= ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona; COP= ciclofosfamida, vincristina, prednisona; LVP= L asparaginasa, vincristina, prednisona

Gráfica 1. Supervivencia libre de enfermedad

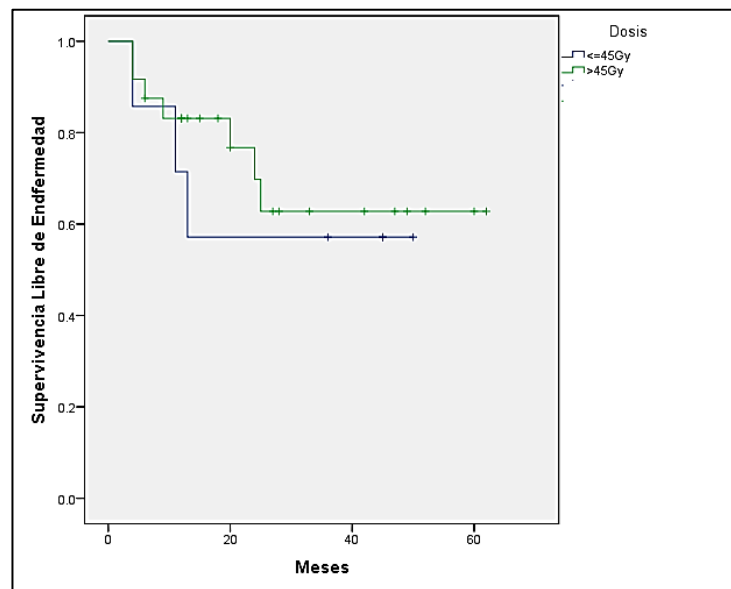


Kaplan Meier Supervivencia libre de enfermedad

De los 10 pacientes que presentaron recaída, el 50% fueron hombres, el 40% tenía síntomas B, 70% recibieron quimioterapia, 30% fueron tratados con dosis de radioterapia $\leq 45\text{Gy}$, 50% tuvieron respuesta completa, 40% respuesta parcial y 10% enfermedad estable. En el análisis univariado ninguno de los factores analizados se asoció con mayor recurrencia: género (p 0.602), síntomas B (p 0.510), QT/RT (p 0.401), dosis de radioterapia $\leq 45\text{Gy}$ (p 0.401), tipo de respuesta (p 0.087).

En pacientes que recibieron dosis $\leq 45\text{Gy}$ la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 36 meses (rango 4 a 50 meses) y en pacientes tratados con dosis $>45\text{Gy}$ fue de 20 meses (rango 4 a 62 meses). La supervivencia libre de enfermedad a 12 meses en pacientes que recibieron dosis $\leq 45\text{Gy}$ fue de 57% y con dosis $>45\text{Gy}$ fue de 83% (p 0.517). A 5 años la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que recibieron dosis $>45\text{Gy}$ fue de 62% (gráfica 2).

Gráfica 2. Supervivencia libre de enfermedad según dosis de radioterapia

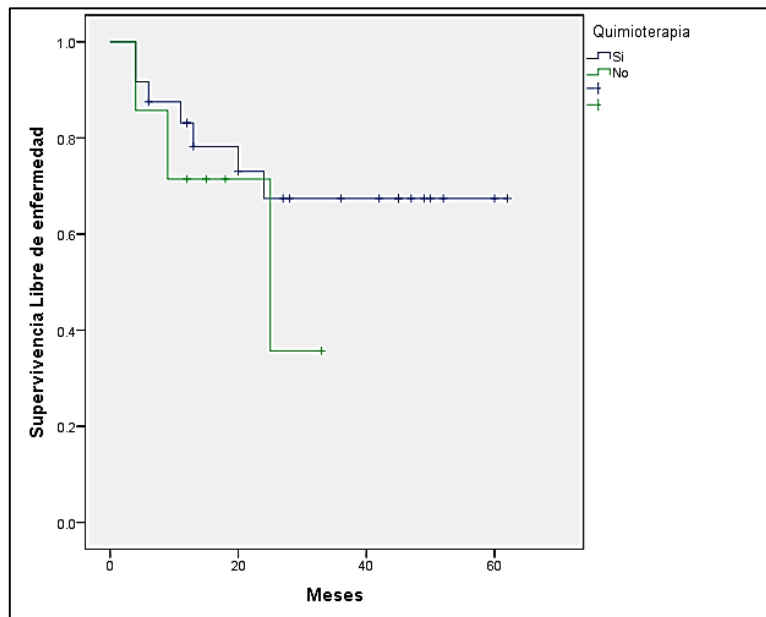


Kaplan Meier Supervivencia libre de enfermedad dosis de radioterapia

La mediana de supervivencia libre de enfermedad en pacientes que recibieron quimioterapia fue de 25 meses (rango 4 meses a 62 meses). La supervivencia libre de enfermedad (gráfica 3) a 24 meses en pacientes fue de 67% y en pacientes con RT sola fue de 35% (p 0.460).

En pacientes con respuesta completa la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 18 meses (rango 4 meses a 62 meses) y en pacientes con respuesta parcial fue de 45 meses (rango 6 meses a 52 meses). A 24 meses la supervivencia libre de enfermedad fue de 72% y 66%, respectivamente.

Gráfica 3. Supervivencia libre de enfermedad con RT sola vs QT/RT



Kaplan Meier Supervivencia libre de enfermedad quimioterapia

Supervivencia global.

La mediana de supervivencia global fue de 34 meses (rango de 6 a 64 meses). La supervivencia global a 24 meses fue de 95% (gráfica 4). Al momento del cierre del estudio, 24 pacientes (77.4%) se encuentran vivos sin enfermedad, 6 (19.4%) vivos con enfermedad y 1 paciente murió por progresión de la enfermedad.

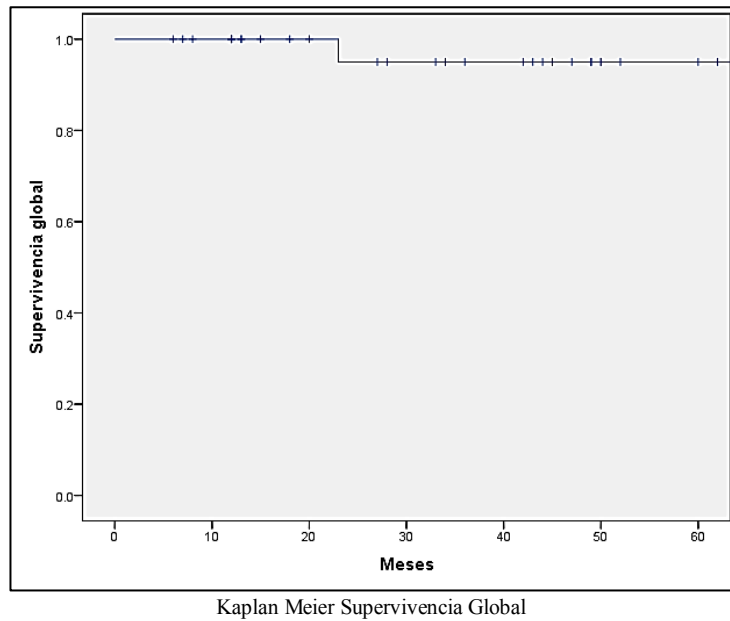
En pacientes que recibieron dosis ≤ 45 Gy la mediana de supervivencia global fue de 45 meses (rango 7 a 64 meses) y en pacientes tratados con dosis >45 Gy es de 27 meses (rango 6 a 62 meses). A 5 años la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que recibieron dosis >45 Gy fue de 95.8%.

La mediana de supervivencia global en pacientes que recibieron quimioterapia fue de 43 meses (rango de 6 a 64 meses) y a 24 meses este desenlace fue de 94%.

En pacientes con respuesta completa la mediana de supervivencia global fue de 23 meses (rango 6 meses a 64 meses) y en pacientes con respuesta parcial fue de 47 meses (rango 13 meses a 52 meses). A 24 meses la supervivencia global en pacientes con respuesta completa fue de 90%.

De los 10 pacientes que presentaron recaída, el 90% están vivos y únicamente 1 (10%) murió (p 0.323). De los pacientes vivos con recaída, actualmente 3 (30%) están vivos sin enfermedad y 6 (60%) están vivos con enfermedad.

Gráfica 4. Supervivencia global



Toxicidad.

Se evaluó la toxicidad aguda de acuerdo a las guías de la RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group).

La radiodermatitis fue el evento más reportado, siendo documentado en 30 pacientes. En 28 (93.3%) de estos pacientes fue grado 1 y los dos pacientes restantes (6.3%) tuvieron grado 2. La mucositis en la cavidad nasal y oral fue el segundo evento más reportado. En total se reportó en 27 (87.1%) casos, de los cuales en 13 pacientes (41.9%) era grado 1, en 11 (35.5%) grado 2 y en 3 (9.7%) grado 3. Además, se reportó xerostomía en 15 pacientes (48.4%), siendo grado 1 en 9 pacientes (60%) y grado 2 en 6 (40%) (Tabla 8).

Tabla 8. Toxicidad relacionada a tratamiento.

Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Total
Radiodermatitis	28	2	0	0	0	30
Mucositis	13	11	3	0	0	27
Xerostomía	9	6	0	0	0	15

9. DISCUSIÓN.

Las estrategias de tratamiento utilizadas en pacientes con linfoma de células T NK extraganglionar tipo nasal en búsqueda de mejorar el control local, supervivencia global y supervivencia libre de recaída han cambiado durante el transcurso del tiempo; estas han sido muchas y muy variadas.

En nuestro estudio, el 96.7% de los pacientes presentaron respuesta completa o parcial y el 67.7% respuesta completa independientemente del tipo de tratamiento y la secuencia del mismo. Es importante mencionar que todos los pacientes que recibieron esquemas de quimioterapia basados en L asparaginasa tuvieron respuesta completa, no siendo así para los que recibieron CHOP. El 22% de los pacientes con respuesta completa y el 25% de los que tuvieron respuesta parcial eran de riesgo intermedio alto, el único paciente que tuvo enfermedad estable pertenecía a este mismo grupo de riesgo. No hubo relación alguna entre el grado de respuesta y el estadio clínico. La mediana de respuesta completa en muchos de los estudios publicados es de 80%-90%^{42,44}. En un meta análisis realizado por Tianxia Deng en China⁴³, que incluyó 17 estudios (1595 pacientes) se evaluó el grado de respuesta en pacientes tratados con quimioradioterapia, radioterapia y quimioterapia en estadios clínicos I-IV. En este, se reporta que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la quimioradioterapia y radioterapia en respuesta completa (OR 0.85, 95% IC 0.42-1.72, p 0.65). Además, se encontró que los pacientes que recibieron

quimioradioterapia y radioterapia tienen mayor número de respuestas completas comparado con los que únicamente reciben quimioterapia (OR 6.25, 95% IC 1.94-20.19 p 0.002). En otro meta análisis y revisión sistemática realizado por Ji Liang en China⁴⁴, no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en respuesta completa en pacientes tratados con quimioradioterapia o radioterapia (OR 1.07, 95% IC 0.73-1.58, p 0.73). Los pacientes que recibieron radioterapia tienen mayor respuesta completa que los pacientes que fueron tratados únicamente con quimioterapia (OR 15.52, 95% IC 5.52-43.62 p <0.000001). Estos mismos resultados se corroboran en el meta análisis donde se analiza el tratamiento únicamente en pacientes con estadio clínicos tempranos⁴⁵, los pacientes tratados con quimioradioterapia tienen la misma tasa de respuesta completa que los pacientes tratados con radioterapia sola (OR 1.3, 95% IC 0.47-3.58, p 0.61).

Algunos estudios han demostrado que dosis superiores a 45Gy mejoran el control local y la supervivencia global^{42-45,47}, aunque en la mayoría de los estudios la mediana de dosis es de 50Gy y muchos de estos pacientes recibieron dosis sub óptimas <50Gy. En nuestro estudio, la mediana de supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con dosis ≤ 45 Gy fue de 36 meses y en >45 Gy de 20 meses, aunque a 12 meses para ambos grupos fue de 57% vs 87% respectivamente, esto se atribuye a que en el grupo que recibió dosis <45Gy el número de pacientes es menor y las recaídas se presentaron de forma más tardía que en el grupo que recibió dosis ≥ 45 Gy; sin embargo, a largo plazo el beneficio en supervivencia libre de enfermedad se corrobora en los pacientes que reciben dosis ≥ 45 Gy independientemente de cualquier otra variable analizable. Históricamente el tratamiento con radioterapia ha sido el pilar para tratar a estos pacientes debido a su radiosensibilidad y presentación típica⁴², además que la enfermedad es quimio refractaria en consecuencia a la glicoproteína P. Por lo tanto, con el transcurso de los años y su curso agresivo, los esquemas han sido gradualmente más agresivos agregando nuevos fármacos en un intento de mejorar la supervivencia global y el control local. Kim y colaboradores³⁴, reportaron que la combinación de quimioterapia y radioterapia en campo demostró

que no hay ventaja sobre radioterapia sola en los pacientes con estadios clínicos IE y IIE. De acuerdo a estos hallazgos, el tratamiento con radioterapia es la llave para el éxito para estos pacientes. En el estudio publicado por Yakata³⁹, se demostró que el linfoma de células T NK es más radioresistente que el linfoma difuso de células grandes B, ya que aún en la ausencia de tumor voluminoso, el control en campo en los pacientes con linfoma de células T NK fue mucho menor. En este mismo estudio, indican que la dosis que se requiere para un adecuado control en campos es >52Gy. A pesar que las dosis superiores a 50Gy pueden obtener un mejor control en campo, hay muchos órganos en riesgo como los cristalinos, ojos, tallo cerebral, quiasma óptico y nervios ópticos alrededor del PTV que en algunas ocasiones limitan la administración de estas dosis con las técnicas de tratamiento convencionales; por lo tanto, las nuevas técnicas ayudarían en cumplir con las metas en cobertura a PTV y límite de dosis en órganos de riesgo buscando mejorar los desenlaces oncológicos.

En el estudio 10 pacientes presentaron recaída. Únicamente 3 de estos pacientes recibieron dosis ≤ 45 Gy. Llama la atención que 4 de los 10 pacientes tuvieron el esquema QT \rightarrow RT y que 3 de estos tenían dosis ≤ 45 Gy, además de pertenecer al grupo de riesgo intermedio alto y EC IIE; uno de ellos murió por progresión a los 20 meses después de haber terminado el tratamiento. De estos 10 pacientes, únicamente dos recibieron quimioradioterapia concomitante, demostrando que existe una tendencia para mejorar el control local en los pacientes que reciben este tratamiento. De los pacientes que recibieron quimioterapia y que tuvieron recaída, únicamente uno recibió esquema basado en L asparaginasa y 6 de ellos CHOP o un esquema similar, demostrando lo que se reporta actualmente en la literatura, que el esquema basado en CHOP está en desuso debido a que los pacientes que reciben quimioterapia basada en L asparaginasa tienen mejores desenlaces oncológicos. Como se esperaba, los pacientes que únicamente recibieron radioterapia tuvieron más recaídas a distancia. Aun así, al momento de revisar el análisis univariado, no se relacionó alguno de los factores mencionados con mayor riesgo de recurrencia con significancia estadística. Prácticamente lo mismo sucede

con la supervivencia global, en pacientes con respuesta completa la mediana de supervivencia global es de 23 meses y los que tuvieron respuesta completa de 47 meses, sin embargo a 24 meses para ambos grupos fue de 90%. En el meta análisis de 2014 comentado previamente⁴³, no se demostró diferencia en supervivencia libre de falla y recaída local (OR 0.75, 95% IC 0.47-1.21, p 0.24). En el meta análisis publicado en 2014⁴⁶, el grado de respuesta no tuvo relación directa con la supervivencia libre de enfermedad, ya que los pacientes con respuesta completa tuvieron una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 18 meses y los pacientes con respuesta parcial de 45 meses, sin embargo a 24 meses este desenlace es de 72% contra 66% respectivamente.

La supervivencia global reportada en la literatura a dos años es de aproximadamente 80%⁴²⁻⁴⁵. En el estudio, a 24 meses obtuvimos una supervivencia global de 95%, independientemente de la dosis de radioterapia utilizada y del uso de quimioterapia. En el meta análisis de 2014⁴³, la supervivencia global a 5 años en pacientes que recibieron radioterapia o quimioradioterapia fue la misma, sin tener beneficio en los pacientes que recibieron quimioterapia (HR 1.11 95% IC 0.85-1.45 p 0.43). En el meta análisis y revisión sistemática publicado en 2013⁴⁴, los pacientes en estadios clínicos tempranos tratados con quimioradioterapia y radioterapia no tuvieron diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global a 5 años (HR 0.73, IC 95% 0.45-1.19, p 0.21) y tampoco en supervivencia libre de progresión (HR 0.76, 95% IC 0.50-1.17 p 0.21). En otro estudio⁴⁵ no se demostró diferencia en supervivencia global a 3 años entre quimioradioterapia y radioterapia sola (OR 3, 95% IC 0.31-28.9 p 0.34) pero si a 5 años en favor del tratamiento combinado (OR 1.86 95% IC 1.09-3.19 p 0.002). Además, los pacientes tratados con quimioradioterapia a 1 año no tuvieron diferencia estadísticamente significativa con los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (OR 2.15, 95% IC 0.29-15.98 p 0.45) pero si a 3 años (OR 3, 95% IC 1.08-8.30, p 0.03). Al momento del cierre de los estudio únicamente un paciente está muerto a causa de progresión de la enfermedad.

En cuanto a toxicidad, la mayoría de los pacientes sufrió de radiodermatitis y/o mucositis. Únicamente se reportó mucositis grado 3 en tres pacientes, los cuales recibieron dosis de 52Gy-56Gy, por lo tanto, esto sugiere que debemos valorar la dosis respuesta y su relación con la toxicidad aguda, ya que a mayor dosis tendremos mejor respuesta local a expensas de toxicidad. Las nuevas técnicas de tratamiento con radioterapia de intensidad modulada y radioterapia guiada con imagen tendrán que ser evaluadas en estos pacientes con dosis superiores a 50Gy para comprobar su beneficio en este ámbito. La toxicidad reportada en los estudios basados para realizar los meta análisis^{43,44} es muy variable, por lo tanto en estos no se reporta toxicidad, sin embargo se menciona que los pacientes tratados con quimioradioterapia tienen mayor incidencia de toxicidad grado 3. Sin embargo, en la mayoría de los estudios se reportan toxicidades grado 0-2.^{42,45,46}

Este es el primer estudio en México que reporta los resultados de pacientes con linfoma no Hodgkin de células T NK tratados con nuevas modalidades y esquemas de quimioradioterapia.

Actualmente, en el Instituto Nacional de Cancerología, cada pacientes se remite a discusión en la unidad funcional de Hematología (grupo interdisciplinario de médicos) para definir de acuerdo a la mejor práctica médica actualizada, cuál será la mejor opción terapéutica para cada caso en particular, cumpliendo con los estándares en cuanto a guías actualizadas, nacionales e internacionales.

A pesar de que el estudio es retrospectivo y que el número de pacientes es bajo, debido a que en nuestro medio es una patología poco frecuente y que han sido varios los esquemas de tratamiento utilizados, nuestro objetivo era conocer si las dosis ≥ 45 Gy y la secuencia de tratamiento pueden influir en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, tratando de esclarecer algunas interrogantes en esta patología y más adelante plantear la posibilidad de realizar algún estudio de tipo prospectivo.

10. CONCLUSIONES.

Considerando que el estudio es retrospectivo y que el seguimiento de los pacientes aún es corto, los resultados encontrados en este son alentadores. Si comparamos nuestros resultados con los publicados a nivel mundial en la actualidad, encontramos que la respuesta patológica completa fue inferior, sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad fue muy similar. A diferencia de la literatura, en el estudio se reporta mayor supervivencia global. Sin diferencias en los desenlaces independientemente de la secuencia de tratamiento, dosis de radioterapia y uso de quimioterapia. La toxicidad fue similar a la reportada en los estudios.

Por lo tanto, podemos concluir que los pacientes con linfoma no Hodgkin de células T NK extraganglionar tipo nasal tratados en el Instituto tienen resultados oncológicos muy similares a los publicados en otros estudios, sin embargo tiene que ampliarse el período de seguimiento para confirmar lo ya reportado. El uso de nuevos esquemas de quimioterapia basados en L asparaginasa pueden mejorar los desenlaces oncológicos y tendrán que valorarse con dosis grandes de radioterapia combinado con técnicas más recientes para no aumentar la toxicidad.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. *J Laryngol Rhinol* 1897;12:64-67.
2. Lian R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Br J Haematol* 2009; 147: 13-21.
3. Casas A. Lesiones angiocéntricas inmunoproliferativas: terminología y cuadros clínicos. *Ann Med Int* 1996; 13: 245-247.
4. Kwog YL. Natural killer cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 2005; 19: 2186-2194.
5. Chan JK. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008: 285-288.
6. Swerlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC 2008.
7. Globocan 2012, <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
8. Guía de Práctica Clínica, Linfomas No Hodgkin en el adulto, México, Secretaría de Saludo; 2009.
9. Rizo P, Sierra M, et al Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de cáncer 2000-2004. *Rev Inst Nal Cancerol.* 2007; 2: 203-287.
10. Au W-y, Weisenberg DD, Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T cell lymphoma: a study of 136 cases from the international Peripheral T Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009; 113: 3931-3937.
11. Abouyabis. Incidence and outcomes of the peripheral T cell Lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma* 2008; 26:4124-4130.
12. Au W-Y. Quantification of circulating Epstein Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV positive lymphomas in immunocompetent patients. *Blood* 2004; 104: 243-249.
13. Kim HS, Whole blood Epstein Barr virus DNA load as a diagnostic and prognostic surrogate: extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 757-763.
14. Qingqing Cai. Epstein Barr virus-positive T/NK cell Lymphoproliferative disorders. *Experimental and Molecular Medicine* (2015) 47.
15. Auerbach A. Epstein Barr virus (EBV) associated lymphoid lesions of the head and neck. *Semin Diagn Pathol.* 2015; 32 (1): 12-22.

16. Margaret Gulley. Guidelines for interpreting EBER in situ Hybridization and LMP1 immunohistochemical tests for detecting Epstein Barr virus in Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 259 -267
17. Harris NL. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
18. Ritsuro Suzuki. NK T cell lymphomas: pathobiology, prognosis and treatment paradigm. *Curr Oncol Rep* 2012; 14 395-402.
19. Tse E. How I treat NK T cell lymphomas. *Blood*, 2013; 121 (25): 4997-5005.
20. Kwong YL: the diagnosis and management of extranodal NKT cell lymphoma, nasal type and aggressive NK cell leukaemia. *J Clin Exp Hematopathol* 2001; 51:21-28.
21. Wong KF. Bone Marrow involvement by nasal NK cell lymphomaat diagnosis is uncommon. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:266-270.
22. NCCN Guidelines. Non Hodgkin Lymphomas. Version 3.2016
23. S. J. Kim. When do we need central nervous system prophylaxis in patients with extranodal NK T cell lymphoma, nasal type? *Annals of Oncology* 21: 1058-1063, 2010.
24. Xiangxiang Zhou. Utility of PET CT in the Diagnosis and Staging of Extranodal Natural Killer T Cell Lymphoma: a Systematic Review and Meta Analysis. *Medicine*, Vol 93 Number 28, 2014
25. Chim CS. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood* 2004; 103: 216-221.
26. Cheung MM. Early stage nasal NK/T cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 612-618.
27. Lee J. Extranodal natural killer T cell Lymphoma, nasal type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 612-618.
28. Osterman B. High Grade Malignant non Hodgkin Lymphoma Stage I. *Acta Oncol* 1996; 10: 171-177.
29. Ranjit Kumar. Management of Extranodal Natural Killer T Cell Lymphoma, Nasal type. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukaemia*, Vol 15 No 5, 245-252, 2015.

30. Jaacard A. L asparaginasa based treatment of 15 western patients with extranodal NK T cell Lymphoma and leukaemia and a review of the literature. *Ann Oncol* 2009; 20: 110-116.
31. Wang L. First line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L asparaginasa followed by involved field radiation therapy for patients with stage IE/IIIE extranodal natural killer T cell lymphoma. *Cancer* 2013; 119:348-355.
32. Hui Li. Meta analysis of treatment for stage IE-IIIE extranodal natural killer T cell lymphomas in China. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (5), 2297-2302.
33. Zang J. Early radiotherapy has an essential role for improving survival in patients with stage I-II nasal type of NK/T cell lymphoma treated with L asparaginasa containing chemotherapy: a single institution experience. *Ann Hematol* (2015) 94: 583-591.
34. Kim SJ. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIIE nasal, extranodal NK T cell lymphoma: Consortium for improving survival of lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6027-6032.
35. Yamaguchi, Wang. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer T cell lymphoma: an updated analysis of the Japan Clinical oncology group study JCOG0211. *J. Clin Oncol* 2012; 30:4044-4046.
36. Aviles A. Treatment of non Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring. *Eur J Cancer* 1996; 32:19-23
37. Wang L. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) in the treatment of stage IE/IIIE extranodal natural killer T cell lymphoma, nasal type: 13 years follow up in 135 patients. *Int J Hematol* 2012; 96: 617-623.
38. Jiang M. Phase 2 trial "sandwich" L asparaginasa, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed Stage IE to IIIE, nasal type, extranodal natural killer T cell lymphoma. *Cancer* 2012; 118: 3294-3301.
39. Sakata K. Analyses of dose response in radiotherapy for patients with mature T NK cell lymphomas according to the WHO classification. *Radiotherapy and Oncology*. 79 (2006), 179-184.

40. Li Y X. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer T cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 181-189.
41. Li Jiang. The significance of combining radiotherapy with chemotherapy for early stage extranodal natural killer T cell lymphoma, nasal type: a systematic review and meta analysis. *Leukemia & Lymphoma*, May 2014; 55 (5): 1038-1048.
42. Ye-Xiong Li. Radiotherapy alone with curative intent in patients with stage I extranodal nasal type NK T cell lymphoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. Vol 82, No 5 pp 1809-1815, 2012
43. Tianxia Deng. Treatment Outcome of Radiotherapy Alone versus Radiochemotherapy in IE-IIIE Extranodal Nasal Type Natural Killer T cell Lymphoma: A meta – analysis. doi:10.1371/journal.pone.0106577.
44. Li Jiang. The significance of combining radiotherapy with chemotherapy for early stage extranodal natural killer T cell lymphoma, nasal type: a systematic review and meta analysis. *Leukemia & Lymphoma*, may 2014; 55 (5): 1038-1048.
45. J Lee. Retrospective analysis of treatment outcomes for extranodal NK T cell lymphoma (ENKL), nasal type, stage I-IIIE: single institute experience of combined modality treatment for early localized nasal extranodal NK T cell lymphoma (ENKL). *Ann Hematol* (2013) 92: 333-343.
46. Hui Li. Meta Analysis of treatment for stage IE-IIIE extranodal natural killer T cell lymphomas in China. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (5), 2297-2302.
47. R. Chaudhary. Management of extranodal natural killer T cell lymphoma, nasal type. *Clinical Lymphoma, Myeloma & leukemia*, Vol 15 No 5, 245-252, 2015.