



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICAS DE
LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS MADURAS T/NK
GANGLIONARES O EXTRAGANGLIONARES EN UN HOSPITAL DE
REFERENCIA EN LA CIUDAD DE MÉXICO**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DRA. LAURA MARGARITA BOLAÑO GUERRA**

**TUTORES DE TESIS
DRA. GLADYS PATRICIA AGREDA VÁSQUEZ
DR. YEMIL ATISHA FREGOSO**

México, Ciudad de México
2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

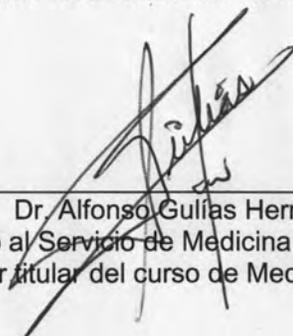
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

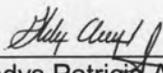
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICAS DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS MADURAS T/NK GANGLIONARES O EXTRAGANGLIONARES EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA EN LA CIUDAD DE MÉXICO



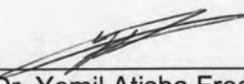
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



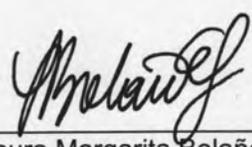
Dr. Alfonso Guillás Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dra. Gladys Patricia Agreda Vásquez
Profesora Adscrita al servicio de hematología del INCMNSZ
Tutora de tesis



Dr. Yemil Atisha Fregoso
Profesor Adscrito al servicio de Medicina Interna de INCMNSZ
Tutor de tesis



Dra. Laura Margarita Bolaño Guerra
Residente de Cuarto año de Medicina Interna



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

ÍNDICE

1. TÍTULO.....	4
2. AUTORES	5
3. RESUMEN.....	6
4. PALABRAS CLAVES	8
5. ANTECEDENTES	9
6. JUSTIFICACIÓN	16
7. OBJETIVOS	17
8. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
9. RESULTADOS	23
10. ANEXOS.....	36
11. BIBLIOGRAFÍA.....	39

TÍTULO

Características clínico-patológicas y pronósticas de los linfomas no Hodgkin (LNH) de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares en un hospital de referencia de la ciudad de México.

AUTORES

Bolaño-Guerra LM, MD¹., Agreda-Vásquez GP, MD²., Atisha-Fregoso Y, MD³.

¹ Residente Cuarto Año Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Ciudad de México, México.

² Médico Especialista en Medicina Interna y Hematología, Departamento Hematología y Oncología del INCMNSZ, Ciudad de México, México.

³ Médico Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Dirección Médica INCMNSZ, Ciudad de México, México.

RESUMEN

Título: Características clínico-patológicas y pronósticas de los linfomas no Hodgkin (LNH) de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares en un hospital de referencia de la ciudad de México.

Introducción: Los LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares son entidades poco frecuentes, con una clasificación compleja, comportamiento clínico variable y desenlaces poco favorables. Los tratamientos actuales son extrapolados de otros tipos de LNH. México es un país con alta incidencia y en donde existe poca información acerca de las características clínicas-patológicas y de variables que puedan tener un impacto en su desenlace.

Objetivo: Determinar las características clínico-patológicas y pronósticas de los LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares en el Instituto.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, que evaluó a los pacientes con diagnóstico de *novo* de LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008 durante un período de 24 años. Se analizaron diversas variables demográficas, estado funcional, estadio clínico (EC) y de laboratorio al diagnóstico; se aplicaron modelos pronósticos y se detallaron tratamientos, respuestas obtenidas y los diferentes desenlaces.

Resultados: Un total de 123 casos fueron analizados, con una mediana de edad de 37 años al diagnóstico. El 69.1% cursaba con buen estado funcional, 89% presentaba síntomas sistémicos, 76.4% tenía al menos un sitio extra-ganglionar comprometido y 31.7% infiltración de la médula ósea, mientras que el 68.3% se

diagnosticó en EC avanzado. De acuerdo al modelo pronóstico utilizado, el 35% y 51.6% tuvieron un Índice Pronóstico Internacional (IPI) y un Índice Pronóstico para Linfomas T (PIT) de alto riesgo respectivamente. De acuerdo a la clasificación de la OMS 2008, el subtipo histológico más frecuente de LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares fue el linfoma de células T periférico no especificado (PTCL, NOS) presente en 41.5% de los casos, seguido por el linfoma de células T/NK extra-ganglionar tipo nasal (NKTCL) en 25.2%. El 71.9% aceptó recibir algún tipo de tratamiento, de los cuales el 78% utilizó quimioterapia combinada a base de antraciclinas. Sólo el 86.7% pudo ser evaluado: 47% alcanzó respuesta completa (RC), 12.4% respuesta parcial (RP) y 27.4% presentó enfermedad estable y/o progresión. En el seguimiento 24% presentó recaída del linfoma, la supervivencia global (SG) a 5 años de la cohorte de pacientes fue de 64%. En el análisis múltivariado sólo el IPI y el EC fueron predictores de SG.

Conclusiones: En el presente estudio se confirma la variabilidad clínica y la naturaleza agresiva de esta enfermedad a pesar de los tratamientos empleados actualmente.

PALABRAS CLAVES

Linfoma no Hodgkin, Linfoma de células T/NK, características clínicas, pronóstico, supervivencia.

ANTECEDENTES

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares son un grupo de neoplasias raras con características clínicas y biológicas heterogéneas, las cuales tienen un comportamiento clínico agresivo y se asocian a pobres desenlaces^{1,2}.

Por tratarse de entidades poco comunes y con una clasificación compleja, es difícil evaluar la verdadera prevalencia y determinar el mejor tratamiento. En estudios de registros epidemiológicos se ha encontrado que existen variaciones geográficas en la prevalencia de los diferentes subtipos histológicos. En países occidentales los LNH de estirpe T corresponden al 10% de todos los LNH, mientras que en países orientales llegan a ser hasta el 20%^{1,3}. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en 5 países de América Central y América del Sur (que no incluyó población Mexicana), se encontró que los LNH de estirpe T representan el 12.7% de los LNH, mientras que en Norte América son el 9.6%⁴. México está descrito dentro del grupo de países de alta incidencia, con una población de alto riesgo. Entre 2009 y 2012 se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el objetivo principal de evaluar a los linfomas T/NK extra-ganglionares tipo nasal (NKTCL), para lo que se evaluaron un total de 14.816 casos de LNH, de los cuales el 26% fueron LNH de estirpe T⁵.

A lo largo de la historia han existido múltiples clasificaciones, proponiéndose más de 20 subtipos histológicos. En 1997 el Grupo Internacional de Linfomas basado en las características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y de genotipo

molecular, estableció la primera clasificación, la cual ha sido revisada y actualizada por la OMS en 2001, 2008 y más recientemente en 2016⁶. La OMS clasifica a los LNH en diversas entidades de acuerdo a su estirpe celular: linfomas de células B, linfomas de células T y linfomas de células NK, además de tomar en cuenta la presentación: leucemoide (diseminado), ganglionar, extra-ganglionar y cutánea (Tabla 1)^{7,8,9}.

La clasificación de la OMS establece más de 15 subtipos de linfomas de estirpe T periféricas, de los cuales los linfomas de células T angioinmunoblástico [AITL], el linfoma anaplásico de células grandes [ALCL] y los linfomas de células T periférico no especificado [PTCL, NOS] corresponden del 70% al 90% de los casos. En 2008 el Proyecto Internacional de Linfomas de células T, realizó un estudio que incluyó 22 centros de Europa, América del Norte y Asia, con más de mil pacientes con diagnóstico de LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares. En este estudio, se encontró que a nivel mundial el subtipo más común era el PTCL, NOS con un 25.9% de casos, junto con los AITL en un 18.5% y los ALCL en 12%. Los NKTCL representaron el 10.4%, los ATLL 9.6%, mientras que otros subtipos fueron representaron menos del 2%¹. Por otra parte, entre los subtipos más comunes, se encontraron variaciones significativas de acuerdo a la zona geográfica. Por ejemplo: los PTCL, NOS fueron más comunes en América del Norte y Europa (34%), mientras que los NKTCL fueron más comunes en Asia (22.4%), a la vez que los ALCL, ALK + se presentan con mayor frecuencia en Norte América (16%) y los AITL en Europa (28%)^{1,4,5}. En México, los estudios realizados hasta la fecha, muestran al NKTCL como el subtipo más común (40%)

y en segundo lugar al PTCL, NOS (28%), seguido del ALCL, ALK + (15%), ALCL, ALK – (8%), AITL (5%), siendo la frecuencia de otros subtipos de menos del 1%⁵.

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LA OMS PARA NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS Y LINFOIDES, NEOPLASIAS DE CÉLULAS T/NK MADURAS 2008.

LEUCEMIAS DE CÉLULAS MADURAS T	
Leucemia prolinfocítica de células T	T- cell prolymphocytic leukaemia (T-PLL)
Leucemia de linfocitos T grandes granulares	T-cell large granular lymphocytic leukaemia (T-LGL)
Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK (provisional)	Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells
Leucemia de células NK agresiva	Agresive NK cell leukaemia (Agg NK)
Leucemia linfoma de células T del adulto	Adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL)
LINFOMAS DE CÉLULAS T PERIFÉRICOS GANGLIONARES*	
Linfoma de células T periférico no especificado	Peripheral T-cell lymphoma , No otherwise specified (PTLC, NOS)
Linfoma de células T angioinmunoblástico	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. (AITL)
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo	Anaplastic large lymphoma, ALK positive (ALCL, ALK +)
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo	Anaplastic large lymphoma, ALK negative (ALCL, ALK -)
LINFOMAS DE CÉLULAS T PERIFÉRICOS EXTRAGANGLIONARES*	
Linfoma de células T/NK extraganglionar tipo nasal	Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (NKTCL)
Linfoma de células T enterohepático	Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)
Linfoma de células T hepatoesplénico	Hepatosplenic T- cell lymphoma (HSTL)
Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea	Subcutaneous paniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL)
LINFOMA DE CÉLULAS T CUTÁNEAS	
Micosis fungoide	Mycosis fungoides (MF)
Síndrome Sézary	Sézary syndrome (SS)
Enfermedad linfoproliferativa primaria cutánea de células T CD30 positiva	Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders
Linfomas de células T periféricas primario cutáneo	Primary cutaneous T- cell lymphoma

* Subtipos incluidos en este estudio

Los pacientes afectados son predominantemente hombres, con un promedio de edad de 61 años al diagnóstico (rango de 54 a 62). El 68% de estos se presenta con enfermedad en EC avanzados y sólo el 45% manifiestan síntomas sistémicos asociados. Se ha descrito que hasta el 25% de los casos se presentan con infiltración a la médula ósea y el 37% tienen presencia de enfermedad extraganglionar^{1,10}.

Determinar el estado funcional del paciente mediante la escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)¹¹ (Anexo 1), la extensión de la enfermedad utilizando la clasificación de Ann Arbor¹² (Anexo 2) e identificar los sitios infiltrados, permitirá la correcta evaluación y estadificación de la enfermedad; por lo que se considera obligatorio realizar una historia clínica completa, haciendo énfasis en la presencia de síntomas B; obtener parámetros de laboratorio como deshidrogenasa láctica (DHL) y β_2 microglobulina (β_2 - μ G) ambos marcadores reflejaran crecimiento tumoral, y estudios de gabinete como tomografía computada (TC) que incluya el estudio de las regiones de cuello, tórax, abdomen y pelvis, en algunas ocasiones resonancia magnética (RM) y/o tomografía por emisión de positrones (PET)⁶.

Se han encontrado algunas variaciones pronósticas entre cada subtipo histológico en particular, esto se explica gracias a la diversidad biológica que existe entre ellos. Por ejemplo los ALCL, ALK + tienen mejor pronóstico que los ALCL, ALK -, con SG a 5 años reportadas de un 70% vs 40% respectivamente¹³. Mientras que los NKTCL tiene mejor SG la forma nasal versus la forma extra-nasales de 42% vs 9% respectivamente.¹ Los PTCL, NOS y los AITL tienen SG a 5 años del 32%,

mientras que los subtipos de mejor pronóstico son los linfomas primarios cutáneos con SG a 5 años de hasta 90%.

Se han propuesto diversos modelos pronósticos para los pacientes con LNH, con la finalidad de determinar aquellos pacientes de alto riesgo que pudieran requerir terapias más agresivas^{14,10,15}. La primera en publicarse fue el IPI creada en 1993, como un sistema de clasificación pronóstico para LNH agresivos y que posteriormente fue aplicado a los pacientes con LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares¹⁶. El IPI evalúa 5 variables (edad > 60 años, ECOG \geq 2, DHL elevada, EC avanzado y afección de \geq 2 sitios extra-ganglionares) y clasifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo: riesgo bajo (0,1 factores), intermedio bajo (2 factores), intermedio alto (3 factores) y alto (4-5 factores) [Anexo 3]¹⁶. Cada grupo de riesgo tiene un impacto en el sobre el desenlace global de cada paciente. Si aplicamos el IPI a los pacientes con LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares en los diferentes subtipos histológicos tenemos que, en los PTCL, NOS la SG a 5 años por grupo de riesgo es de 50% en el grupo de bajo riesgo versus 11% en el grupo de riesgo alto; en el AITL será de 56% versus 25% respectivamente y para los ALCL, ALK + será tan bueno como 90% versus 33% y para los ALCL, ALK - de 74% versus 14%, por lo cual esta escala es un importante predictor en este tipo linfomas¹.

En 2004 el Grupo Italiano de Linfomas, desarrolló un nuevo modelo pronóstico aplicado a linfomas de estirpe T específicamente, con el fin de evaluar desenlaces clínicos en este subgrupo de pacientes, excluyendo a los subtipos NKTCL; el PIT, evalúa 4 variables (edad > 60 años, DHL elevada, ECOG \geq 2 e infiltración de la médula ósea) y al igual que el IPI categoriza a los pacientes en 4 grupos de

riesgo: Grupo 1 (0 factores), Grupo 2 (1 factor), Grupo 3 (2 factores) y Grupo 4 (3 o 4 factores) [Anexo 4]¹⁰. Con una SG a 5 años estimada para los grupos de riesgo favorable (Grupo 1, 2 y 3) de 62% versus 18% para el grupo de riesgo desfavorable (Grupo 4)¹⁶.

Para los pacientes con NKTCL en 2006 se crea un nuevo índice aplicable sólo para para este subtipo de LNH (llamado NKPI) que al igual que los 2 modelos anteriores identifica pacientes de alto riesgo, las características evaluadas incluyen la presencia de síntomas B, elevación de la DHL, EC avanzado y el número de ganglios regionales afectados; estableciendo 4 grupos de riesgo: Grupo 1 (0 factores), Grupo 2 (1 factor), Grupo 3 (2 factores) y Grupo 4 (3 o 4 factores) [Anexo 5], con SG a 5 años estimada de 62%, 53%, 33% y 18% para cada grupo respectivamente.¹⁵.

Dado lo raro de esta entidad, los estudios de tratamientos dirigidos son poco factibles, a la fecha no existen estudios controlados aleatorizados que sirvan de pauta a seguir¹³. Los esquemas de quimioterapia utilizados en la actualidad, son extrapolados del tratamiento de los LNH de estirpe B^{8,16}, y en contraste con este grupo de pacientes, en quienes se ha logrado un progreso significativo en las tasas de respuestas, cuando hablamos de LNH de estirpe T las respuestas son pobres, las recaídas son comunes y existen muy pocas terapias de salvamento efectivas, por lo cual muchas veces se propone incluir a estos pacientes en protocolos clínicos^{2,17}.

No existe un tratamiento estándar de primea línea en la actualidad, los esquemas administrados de quimioterapia combinada a base de antraciclina han sido la elección, la más comúnmente utilizada es la combinación de ciclofosfamida,

doxorubicina, vincristina y predisona (CHOP) ± etopósido (CHOEP) u otros similares (CHOP-like)^{6,18}. Con este régimen se han reportado tasas de RC de entre 50% a 70%, pero con SG a 5 años menores al 40%, con variaciones significativas de acuerdo al subtipo histológico^{1,19}. Múltiples regímenes alternativos han sido desarrollados con el objetivo de exponer al tumor al máximo número de fármacos y la máxima intensidad de la dosis⁶.

Una conducta terapéutica diferente es aplicable a los NKTCL en donde la radioterapia en EC localizados es la piedra angular del tratamiento, con tasas de RC de 40% a 80% y SG a 5 años entre un 50% a 59%, pero con recaídas de hasta 50% de los casos, mientras que para pacientes en EC avanzados (que incluye la forma extra-nasal), el tratamiento con quimioterapia combinada a base de antraciclinas tiene resultados poco satisfactorios¹³, por lo que en la actualidad la inclusión de L-asparaginasa es recomendada.

En este estudio de manera retrospectiva, analizamos una cohorte de pacientes con LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares que ha sido diagnosticados y tratados en primera línea en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), aplicando la clasificación de la OMS 2008, con el objetivo principal de describir las características clínicas-patológicas, factores pronósticos y resultados de tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

Dada la baja prevalencia y la complejidad de la clasificación de este tipo de linfomas, es difícil su estudio y adecuada evaluación, así como establecer pautas en tratamiento. Se ha encontrado en varios estudios epidemiológicos diferencias significativas en la distribución geográfica de los diferentes subtipos histológicos. México a pesar de ser un país de alta prevalencia, con una población de alto riesgo, principalmente para NKTCL, cuenta con muy poca información en cuanto a las características clínicas-patológicas y de variables que puedan tener un impacto en su desenlace.

El INCMNSZ es un hospital de referencia a nivel nacional, por lo que consideramos pertinente realizar este estudio, con el fin de evaluar la distribución y el comportamiento de los diferentes subtipos histológicos de LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares. Evaluar las tasas de respuesta a primera línea de tratamiento y determinar si existe algún factor que impacte en los desenlaces de estos pacientes. Con los resultados obtenidos, comparar los hallazgos encontrados en nuestra población con los resultados hasta ahora publicados en la literatura mundial.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar las características clínico-patológicas y pronósticas de los LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares en un hospital de referencia en la Ciudad de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia relativa de los diferentes subtipos histológicos y si la incidencia se mantiene a través del tiempo.
- Evaluar las tasas de resultado a primeras líneas de tratamiento.
- Determinar la tasa de mortalidad y las diferentes causas.
- Valorar la SG de la cohorte completa y por subtipo histológico.
- Analizar las posibles características clínicas-patológicas que impacten en los resultados.

MATERIALES Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE REFERENCIA:

Se evaluó de forma retrospectiva todos los casos con diagnóstico de *novo* de LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares que recibieron tratamiento de primera línea en el INCMNSZ durante el período de tiempo comprendido de Agosto de 1991 a Diciembre de 2015.

El diagnóstico de LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares previamente fue revisado, confirmado y reclasificado de acuerdo a la clasificación de la OMS 2008 por 2 hemato-patólogos expertos del Departamento de Patología del INCMNSZ.

Para este estudio se escogieron los subtipos ganglionares o extra-ganglionares, se excluyeron las leucemias y variantes cutáneas, consideradas menos agresivas.

Los casos identificados fueron asignados en uno de los siguientes subtipos histológicos: PTCL, NOS, AITL, NKTCL, ALCL, ALK +, ALCL, ALK - y otros (linfoma de células T enterohepático [EATL], Linfoma de células T hepatoesplénico [HSTL] y linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea [SPTCL].

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes del INCMNSZ
- Pacientes con diagnóstico de *novo* de LNH de células maduras T/NK ganglionares o extra-ganglionares de acuerdo a la clasificación de OMS de 2008
- Durante el periodo de tiempo comprendido de Agosto de 1991 a Diciembre de 2015.
- Que hubieran recibido tratamiento de primera línea en INCMNSZ.
- Que tuviéramos acceso al expediente clínico para obtención de los datos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Todos los casos en los que no se contó con el material histológico para revisión, confirmación y reclasificación del diagnóstico de acuerdo a la OMS 2008.
- Diagnóstico realizado fuera del periodo de tiempo comprendido de Agosto de 1991 a Diciembre de 2015.
- Pacientes quienes hubiesen recibido tratamiento en primera línea en otra Institución.
- Pacientes que hubiesen ingresado al Instituto para vigilancia, en recaída o para recibir segundas o más líneas de tratamiento.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO:

- Para el presente trabajo se realizó un muestreo por conveniencia, se incluyeron todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Estudio de cohorte retrospectivo.

VARIABLES:

1. Clínicas: Edad, sexo, estado funcional de acuerdo a la escala de ECOG (categorizados en 0, 1, 2, 3 y 4) (Anexo 1), síntomas sistémicos al diagnóstico y presencia de síntomas B (fiebre > 38.3°C, diaforesis nocturna y/o pérdida de peso cuantificada en > 10% del peso corporal en 6 meses).
2. Laboratorio: Niveles de DHL y niveles de β_2 - μ G.
3. Gabinete: Hallazgos tomográficos.
4. Estadio clínico de acuerdo a la clasificación Ann Arbor modificada en Cotswolds Meeting¹²: Estadificados en I, II, III y IV (Anexo 2).
5. Variables pronósticas: IPI, PIT y NKPI (Anexo 3, 4 y 5).
6. Tratamiento: Tipo de tratamiento (CHOP, CHOEP, CHOP-like u otros esquemas utilizados de acuerdo a criterio médico como MACOP-B, MVAC, ESHAP o regímenes a base de L-asparatinasa), número de ciclos administrados y uso de radioterapia.
7. Respuesta al tratamiento de acuerdo a criterios estándar de Cheson²⁰: Respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE), progresión (P) y recaída (R) (Anexo 6).
8. Supervivencia: SG (período de tiempo estimado de la fecha de diagnóstico al último seguimiento) y supervivencia libre de recaída (SLR) (período de tiempo estimado de la fecha de evaluación de la RC a la fecha de recaída).

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se revisó el expediente físico y electrónico de cada paciente.

1. Se obtuvo información de las características clínicas al momento del diagnóstico (sexo, edad, síntomas sistémicos, presencia de síntomas B y estado funcional).
2. Para resultados de laboratorios de DHL y $\beta_2\text{-}\mu\text{G}$, se tomó en cuenta el valor absoluto y si se encontraba elevado o no, de acuerdo con el límite superior normal establecido por los valores de referencia del laboratorio vigentes para el período de tiempo correspondiente.
3. Se revisaron los reportes de estudios de gabinete (TC de regiones cervical, torácica, abdominal y pélvica, RM y/o PET), documentándose el número de cadenas ganglionares afectadas, sitios extra-ganglionares comprometidos y la presencia de enfermedad voluminosa (definida como masa con diámetro mayor ≥ 10 cm o en caso de afectación mediastinal a una relación mayor a 0.33 de la relación obtenida del diámetro torácico y el ensanchamiento mediastinal).
4. Otros estudios adicionales, como resultados de estudios histopatológicos de la biopsia de médula ósea y de otros tejidos posiblemente comprometidos.

Con estos datos mencionados, se determinó el EC de la neoplasia de acuerdo a la clasificación Ann Arbor¹².

5. Se documentó el tipo de quimioterapia en primera línea, número de ciclos y el uso o no de radioterapia, con evaluación de la respuesta obtenida de acuerdo a los criterios estándar de Cheson²⁰.

6. Fechas de diagnóstico, de evaluación al tratamiento, de progresión o recaída, de último seguimiento y/o defunción fueron obtenidas y en caso de defunción se documentó la causa de la misma.

Con estos datos recolectados, se determinó la respuesta a tratamiento y se evaluaron datos de supervivencia.

ANÁLISIS DE DATOS:

El procesamiento de los datos se llevó a cabo en el programa SPSS versión 21.

El análisis estadístico de las variables cualitativas se realizó a través de frecuencias descriptivas y las variables cuantitativas se evaluaron mediante frecuencias estadísticas, teniendo en cuenta medias y rangos.

Se utilizaron curvas de Kaplan Meier para determinar supervivencia.

Para el análisis multivariado de los factores asociados a SG y SLR se realizó un análisis de riesgo proporcional de Cox.

RESULTADOS

Un total de 136 casos con diagnóstico de LNH de células T fueron revisados; 13 casos fueron excluidos (en 3 el diagnóstico no pudo ser reclasificado, 4 no contaban con información completa en el expediente, 6 recibieron tratamiento en otra Institución). Por lo que 123 pacientes, fueron incluidos y analizados en el estudio.

Características histológicas:

El subtipo histológico más común fue el PTCL, NOS presente en un 41.5% y en segundo lugar los NKTCL con 25.2% de los casos, seguido de los ALCL, ALK - en 13%. El resto se pueden observar en la tabla 2.

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULAS MADURAS T/NK DE LA COHORTE DE PACIENTES.

SUBTIPO	N=123 (%)
PTCL NOS	51 (41.5)
AITL	12 (9.8)
NKTCL	31 (25.2)
ALCL, ALK +	9 (7.3)
ALCL, ALK -	16 (13.0)
Otros	4 (3.3)

Los vales representa n(%). PTCL NOS: linfoma de células T no especificados; AITL: linfoma angioinmunoblástico; NKTCL: linfoma de células T NK tipo nasal; ALCL: linfoma anaplástico de células grandes. otros: 4 casos de linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea

Características basales y de tratamiento:

Las características clínicas más importantes se representan en la tabla 3. Un total de 123 pacientes fueron analizados, con una mediana de edad al diagnóstico de 37 años (rango de 14 a 89). En la mayoría de subtipos histológicos la presentación

fue más frecuentes en mujeres (53.7%), excepto en el PTCL, NOS, grupo en el cual el 52% fueron hombres y en los ALCL ALK + donde la relación fue igual. La mayoría de los pacientes (69.1%) tenía una buena clase funcional (ECOG de < 2), y los síntomas B estuvieron presentes en el 89.2% de los casos, esta tendencia que se mantuvo en todos los subtipos.

La mayor parte de los pacientes al diagnóstico se encontraban en EC avanzado. El compromiso a médula ósea estuvo presente sólo en el 31.7%, mientras que la enfermedad extra-ganglionar estuvo presente en el 76.4%. Los órganos extra-ganglionares principalmente involucrados fueron médula ósea, hígado, piel y senos paranasales, esta última localización en relación al diagnóstico de NKTCL. Tanto niveles de DHL como de $\beta_2\text{-}\mu\text{G}$ se trataron de analizar, sin embargo; los valores no pudieron ser evaluados en el 1.6% y 26% respectivamente.

De acuerdo a los índices pronósticos IPI y PIT, el 35% y 45% respectivamente, correspondían al grupo de alto riesgo. Ambos índices pronósticos mostraron una fuerte correlación, $p = <0.001$. Los resultados de los diferentes índices pronósticos por sub grupos histológicos se encuentran en la tabla 3.

Sólo 113 (91.9%) pacientes aceptaron recibir algún tipo de tratamiento (Tabla 4). El 77.9% recibieron esquema de quimioterapia a base de antraciclinas, CHOP en el 44.2% y CHOEP en el 33.6% (Figura 1). Los esquemas de quimioterapia a base de L-asparaginasa fueron administradas exclusivamente en el subtipos histológicos NKTCL. La mediana de ciclos administrados fue 6 (rango 1 a 12). Sólo 24 pacientes recibieron radioterapia, principalmente los NKTCL y en otros subtipos histológicos si estos se presentaban con enfermedad voluminosa.

Resultados de tratamiento y supervivencia:

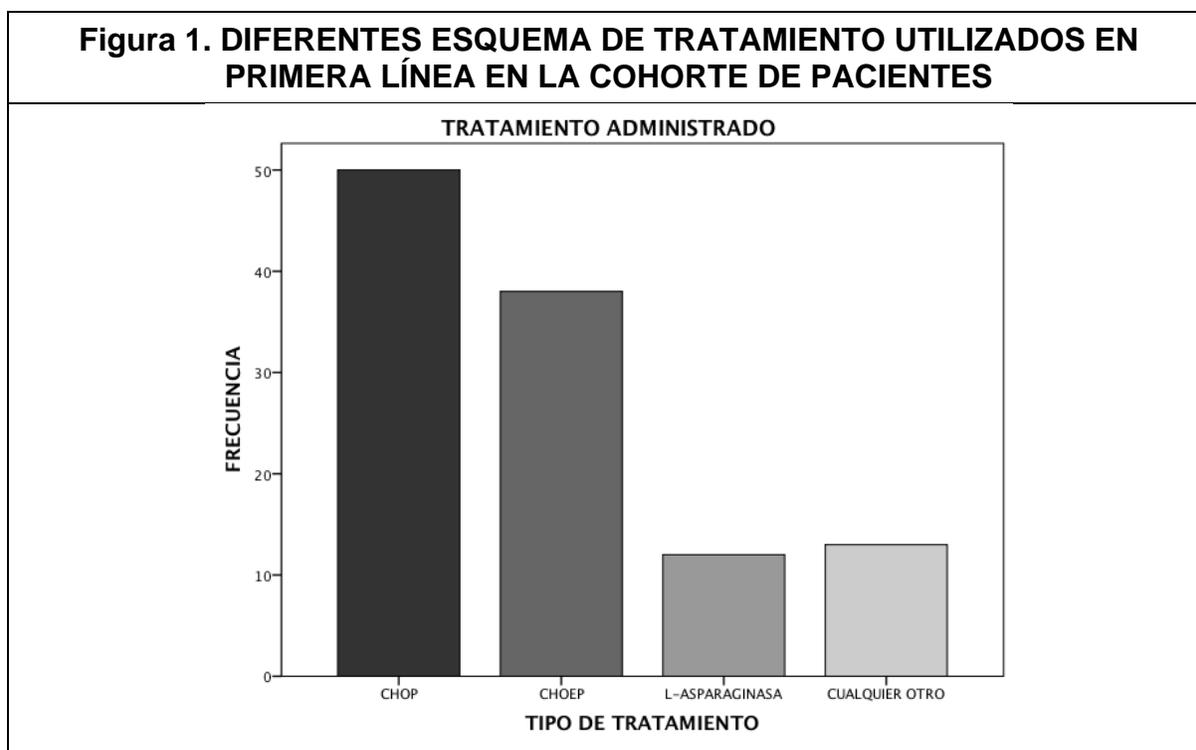
Las características detalladas del tipo tratamiento y las diferentes respuestas obtenidas de acuerdo al subtipo histológico se presentan en la tabla 4.

Tabla 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES Y POR SUBTIPO HISTOLÓGICO DE LA COHORTE DE PACIENTES.

Característica		General n = 123	PTCL- NOS n = 51	AITL n = 12	NKTCL n = 31	ALCL ALK + n = 9	ALCL ALK – n = 16	Otros n = 4
Edad (rango)		37 (14-89)	33 (17-79)	42 (27-87)	34 (20-74)	32 (14-59)	49 (18-89)	49 (19-54)
Sexo	M	66 (53.7)	24 (47.1)	10 (83.3)	13 (41.9)	7 (77.8)	8 (50.0)	4 (100)
	H	57 (46.3)	27 (52.9)	2 (16.7)	18 (58.1)	2 (22.2)	8 (50.0)	0 (0)
ECOG	0 - 1	85 (69.1)	31 (60.8)	9 (75.0)	24 (77.4)	6 (66.7)	12 (75.0)	3 (75.0)
	> 2	38 (39.9)	20 (39.2)	3 (25)	7 (22.6)	3 (33.3)	4 (25.0)	1 (25.0)
Síntomas B	NO	21 (17.1)	10 (19.6)	0 (0)	7 (22.6)	1 (11.1)	3 (18.8)	0 (0)
	SI	102 (89.2)	41 (80.04)	12 (100)	24 (77.4)	8 (88.9)	13 (81.3)	4 (100)
DHL > LSN	NO	40 (32.5)	14 (27.5)	3 (25.0)	10 (32.3)	2 (22.2)	10 (62.5)	1 (25.0)
	SI	81 (65.9)	35 (68.6)	9 (75.0)	21 (67.7)	7 (77.8)	6 (37.5)	3 (75.0)
B ₂ μG > LSN	NE	2 (1.6)	2 (3.9)	-	-	-	-	-
	NO	27 (22.0)	9 (17.6)	2 (16.7)	5 (16.1)	3 (33.3)	7 (43.8)	1 (25.0)
Médula ósea	SI	64 (52.0)	25 (49.0)	9 (75.0)	15 (48.4)	5 (55.6)	7 (43.8)	3 (75.0)
	NE	32 (26.0)	17 (33.3)	1 (8.3)	11 (35.5)	1 (11.1)	2 (12.5)	-
Enf. Extra- ganglionar	NO	83 (67.5)	32 (62.7)	8 (66.7)	21 (67.7)	7 (77.8)	12 (75.0)	3 (75.0)
	SI	39 (31.7)	19 (37.3)	4 (33.3)	9 (29.0)	2 (22.2)	4 (25.0)	1 (25.0)
Estadio Clínico	NE	1 (0.8)	-	-	1 (3.2)	-	-	-
	NO	29 (23.6)	14 (27.5)	6 (50)	31 (100)	3 (33.3)	6 (37.5)	0 (0)
IPI	SI	94 (76.4)	37 (72.5)	6 (50)	0 (0)	6 (66.7)	19 (62.5)	4 (100)
	0 - 1	57 (46.3)	-	-	-	-	-	-
Estadio Clínico	> 2	37 (30)	-	-	-	-	-	-
	I	18 (14.6)	4 (7.8)	1 (8.3)	11 (35.5)	0 (0)	1 (6.3)	1 (25.0)
IPI	II	21 (17.1)	7 (13.7)	0 (0)	7 (22.6)	2 (22.2)	4 (25.0)	1 (25.0)
	III	24 (19.5)	13 (25.5)	6 (50.0)	0 (0)	2 (22.2)	3 (18.8)	0 (0)
IPI	IV	60 (48.8)	27 (52.9)	5 (41.7)	13 (41.9)	5 (55.6)	8 (50.0)	2 (50.0)
	Bajo	45 (36.6)	16 (31.4)	2 (16.7)	14 (45.2)	3 (33.3)	7 (43.8)	3 (75.0)

	Intermedio bajo	35 (28.5)	15 (29.4)	4 (33.3)	8 (25.8)	4 (44.4)	4 (25.0)	0 (0)
	Intermedio alto	23 (18.7)	13 (25.5)	4 (33.3)	5 (16.1)	0 (0)	1 (6.3)	0(0)
	Alto	29 (16.3)	7 (13.7)	2 (16.7)	4 (12.9)	2 (22.2)	4 (25.0)	1 (25.0)
PIT*	Grupo 1	18 (19.5)	10 (19.6)	1 (8.3)	-	0 (0)	6 (37.5)	1 (25.0)
	Grupo 2	32 (34.7)	14 (27.5)	4 (33.3)	-	7 (77.8)	5 (31.3)	2 (50.0)
	Grupo 3	22 (23.9)	16 (31.4)	4 (33.3)	-	0 (0)	2 (12.5)	0 (0)
	Grupo 4	20 (21.7)	11 (21.6)	3 (25.0)	-	2 (22.2)	3 (18.8)	1 (25.0)
NKPI**	Grupo 1	-	-	-	2 (6.5)	-	-	-
	Grupo 2	-	-	-	7 (22.6)	-	-	-
	Grupo 3	-	-	-	9 (29.0)	-	-	-
	Grupo 4	-	-	-	13 (41.9)	-	-	-

Los vales representa n(%), M (mujer), H (hombre), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), DHL (deshidrogenasa láctica), B2μG (β 2 microglobulina), LSN (límite superior normal), NE (no evaluado), Enf. (enfermedad), IPI (índice pronóstico internacional), PIT* (índice pronóstico para Linfomas de células T, aplicado a todos los subtipos histiológicos excepto NK/TCL), NKPI** (índice pronóstico para Linfomas de células T/NK, aplicado exclusivamente a los subtipos NK/TCL).



De los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento, el 12.4% no fue evaluado. Del total de pacientes evaluados, 47.5% alcanzó RC, 12.4% RP y

27.4% presentó EE o progresión. De los 54 pacientes que obtuvieron RC el 24% presentó recaída.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO Y POR SUBTIPO HISTOLÓGICO DE LA COHORTE DE PACIENTES

Característica	General n = 123	PTCL- NOS n = 51	AITL n = 12	NKTCL n = 31	ALCL ALK + n = 9	ALCL – ALK – n = 16	Otros n = 4	
Tratamiento	NO	10 (8.1)	4 (7.8)	1 (8.3)	4 (12.9)	0 (0)	1 (6.3)	0 (0)
	SI	113 (91.9)	47 (92.2)	11 (91.7)	27 (87.1)	9 (100)	15 (93.8)	4 (100)
	CHOP	50 (44.2)	13 (27.7)	6 (54.5)	8 (29.6)	8 (88.9)	11 (73.3)	4 (100)
Tratamiento específico	CHOEP	38 (33.6)	26 (55.3)	3 (27.3)	6 (22.2)	1 (11.1)	2 (13.3)	0 (0)
	L-aspar	12 (10.6)	0 (0)	0 (0)	12 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Otro	13 (11.5)	8 (17.0)	2 (18.2)	1 (3.7)	0 (0)	2 (13.3)	0 (0)
Radioterapia	NO	89 (78.8)	42 (89.4)	11 (100)	12 (44.4)	8 (88.9)	12 (80.0)	4 (100)
	SI	24 (21.2)	5 (10.6)	0 (0)	15 (55.6)	1 (11.1)	3 (20.0)	0 (0)
	NE	14 (12.4)	7 (14.9)	1 (9.1)	4 (14.8)	0 (0)	1 (6.7)	1 (25.0)
Respuesta al tratamiento	RC	54 (47.5)	25 (53.2)	6 (54.5)	12 (44.4)	6 (66.7)	4 (26.7)	1 (25.0)
	RP	14 (12.4)	4 (8.5)	2 (18.2)	0 (0)	2 (22.2)	5 (33.3)	1 (25.0)
	EE o P	31 (27.4)	11 (23.4)	2 (18.2)	11 (40.7)	1 (11.1)	5 (33.3)	1 (25.0)
Estado de enfermedad	SI	13 (24.0)	6 (24.0)	1 (16.7)	2 (16.7)	1 (16.7)	2 (50.0)	0 (0)
	EAT	65 (52.8)	28 (54.9)	6 (50.0)	17 (54.8)	0 (0)	5 (68.8)	3 (75.0)
	SEAT	58 (47.2)	23 (45.1)	6 (50.0)	14 (45.2)	9 (100)	11 (31.3)	1 (25.0)
Causa de muerte	SI	41 (33.3)	17 (33.3)	5 (41.7)	12 (38.7)	0 (0)	6 (37.5)	1 (25.0)
	Enferme dad	8 (19.5)	4 (23.5)	1 (20.0)	2 (16.6)	NA	1 (16.6)	0 (0)
	Toxicida d	10 (41.0)	5 (58.8)	1 (20.0)	2 (16.6)	NA	1 (16.6)	1 (100)
	Otra causa	23 (56.0)	8 (47.0)	3 (60.0)	8 (66.6)	NA	4 (66.6)	0 (0)

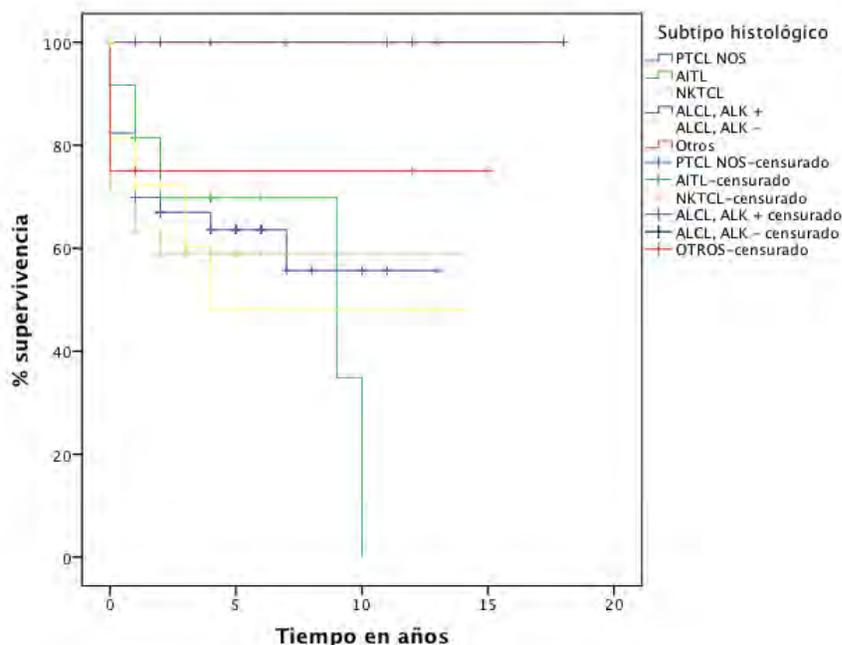
Los vales representa n (%).PTCL NOS: linfoma de células T no especificados; AITL: linfoma angioinmunoblástico; NKTCL: linfoma de células T NK tipo nasal; ALCL: linfoma anaplástico de células grandes. NE: no evaluado, RC respuesta completa, RP respuesta parcial, EE: enfermedad estable, P: progresión. NA: no aplica. 1 La recaída fue evaluada solo en aquellos pacientes quienes alcanzaron respuesta completa al tratamiento de primera línea, NA: no aplica

La SG para los diferentes subtipos histológicos se muestra en la figura 2 y tabla 5.

La SG a 5 años de toda la cohorte fue del 64%. El pronóstico de los ALCL, ALK +

es muy bueno, todos los pacientes se encontraban vivos a los 5 años, no así para los PTCL, NOS, en quienes la SG a 5 años fue del 65%, y para los otros subtipos histológicos fue de AITL 69%, NKTCL 59% y ALCL, ALK - 48%.

Figura 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR SUBTIPO HISTOLÓGICO DE LA COHORTE DE PACIENTES. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR SUBTIPO HISTOLÓGICO DE LA COHORTE DE PACIENTES.



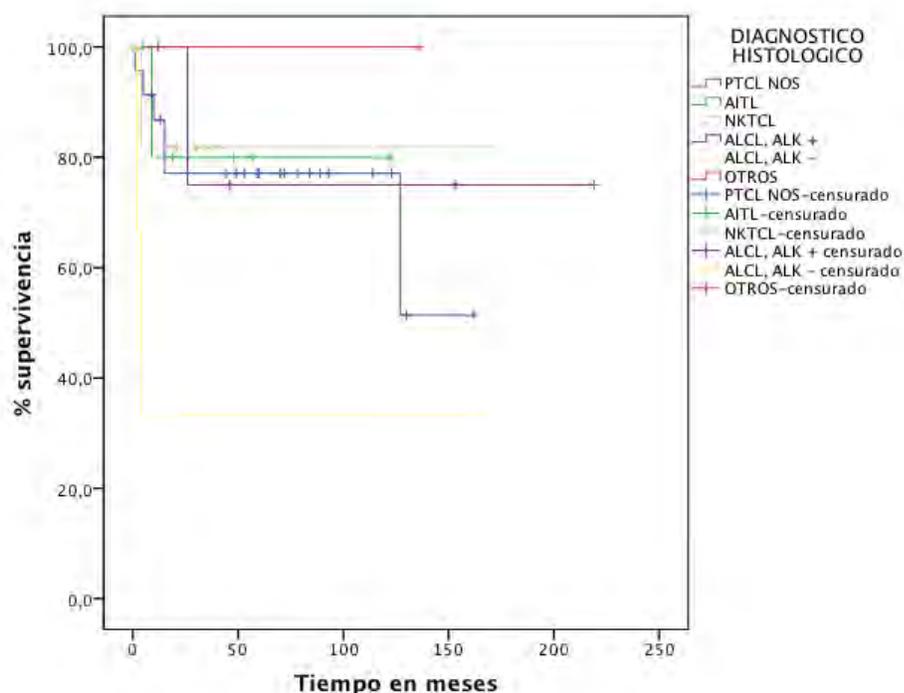
Subtipo histológico	Global	PTCL-NOS	AITL	NKTCL	ALCL ALK +	ALCL ALK -	otros
% SG 5 años	64	65	69	59	100	48	75

PTCL NOS: linfoma de células T no especificados; AITL: linfoma angioinmunoblástico; NKTCL: linfoma de células T NK tipo nasal; ALCL: linfoma anaplásico de células grandes. otros: linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea

Los resultados del tratamiento fueron comparados, CHOP versus CHOEP, sin impacto estadísticamente significativo para SG. El esquema de tratamiento utilizado solo tuvo significancia para SG cuando se comparaba con el grupo de pacientes quienes no había recibido tratamiento, $p = < 0.001$.

En 54 pacientes quienes alcanzaron respuesta completa, la SLR a 5 años fue del 74%. Aunque se presentaron variaciones de acuerdo a los subtipos histológicos, como vemos en el caso de los ALCL, ALK -, en los que tan sólo el 33% permaneció libre de recaída a 5 años. La menor tasa de SLR fue documentada en el grupo clasificado como otros (4 pacientes con linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea) donde el 100% de los casos se mantuvo libre de recaída, la SLR en los otros subtipos histológicos se puede observar en la figura 3.

Figura 3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA POR SUTIPO HISTOLÓGICO DE LA COHORTE DE PACIENTES.



Subtipo	Global	PTCL-NOS	AITL	NKTCL	ALCL ALK +	ALCL ALK -	otros
% SLR 5 años	74	77	80	81	75	33	100

PTCL NOS: linfoma de células T no especificados; AITL: linfoma angioinmunoblástico; NKTCL: linfoma de células T NK tipo nasal; ALCL: linfoma anaplásico de células grandes.

La SG y la SLR a 5 años de acuerdo a las características basales y subtipo histológico son detalladas en la tabla 5. Las tasas de SG y SLR fueron mayores

para los pacientes con ECOG < 2, sin infiltración a la médula ósea y sin enfermedad extra-ganglionar, así como para los pacientes que de acuerdo al IPI se encontraban categorizados en riesgo bajo y riesgo intermedio bajo y que de acuerdo al PIT pertenecían a los grupos 1 y 2. Mismo dato que se reflejó en los pacientes que lograron alcanzar un RC independientemente del tratamiento recibido.

Tabla 5. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA DE LA COHORTE DE PACIENTES.

Característica		% SG a 5 años	% SLR a 5 años
Sexo	Mujer	63	80
	Hombre	60	71
ECOG	0-1	73	78
	> 2	34	69
Infiltración MO	Si	40	55
	No	74	84
Enf.Extraganglionar	Si	58	73
	I	74	71
Estadio clínico	II	78	83
	III	70	80
	IV	40	70
	Bajo	76	71
IPI	Int-bajo	74	83
	Int-alto	32	-
	Alto	30	33
PIT	Grupo 1	85	77
	Grupo 2	77	83
	Grupo 3	51	64
	Grupo 4	31	33
Tratamiento	NO	52	-
	SI	70	-
	CHOP	62	70
Tratamiento específico	CHOEP	62	70
	L-asparaginasa	71	85
	Otro	59	83
Radioterapia	NO	58	77
	SI	80	75
Tipo de respuesta	RC	82	-
	RP	57	-
	EE o P	40	-

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), IPI (índice pronóstico internacional), PIT (índice pronóstico para linfomas de células T), RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable), P (progresión).

Factores pronósticos:

Las características clínicas, patológicas y/o de tratamiento que resultaron ser predictivas para SG en el análisis univariado se muestran en la tabla 6. La

presencia de un ECOG > 2, la infiltración a médula ósea, el EC avanzado y la categorización de acuerdo al IPI y al PIT en pacientes de alto riesgo fueron asociadas a menor SG. El lograr RC fue un factor de mejor pronóstico para SG.

Al realizar el análisis multivariado las únicas variables que mantuvieron su significancia estadística para SG fue el EC avanzado y la clasificación de IPI [$p = < 0,001$, OR 4,74 (CI 95% 2.4-9.0)].

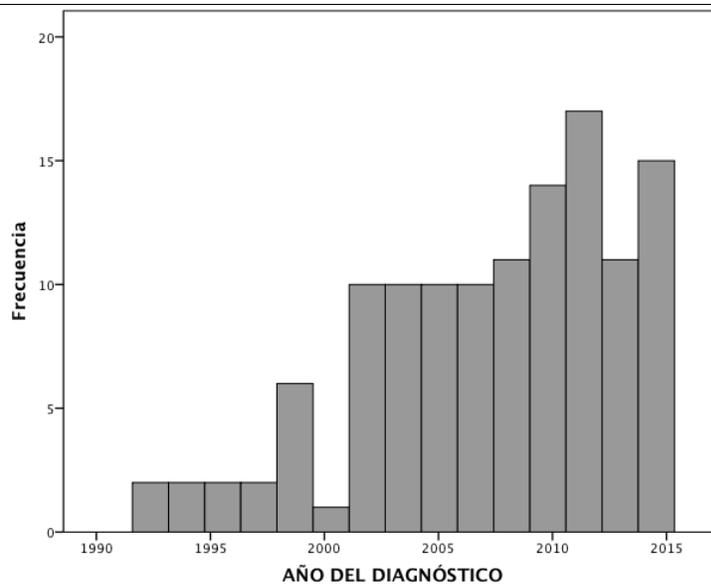
Para SLR ninguna característica resulto con un valor predictivo.

Tabla 6. ANÁLISIS UNIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA COHORTE DE PACIENTES

VARIABLE	OR	IC 95.0%	P
Sexo	1.0	0.55-1.90	0.944
ECOG > 2	3.4	1.83-6.34	< 0.001
Presencia síntomas B	1.5	0.60-3.96	0.35
Infiltración médula ósea	2.8	1.5-5.37	0.001
Compromiso > 2 órganos extra ganglionar	1.62	0.74-3.55	0.216
DHL > LSN	1.83	0.88-3.80	0.097
$\beta_2\text{-}\mu\text{G} > \text{LSN}$	2.33	0.88-6.18	0.079
Estadio clínico avanzado	3.01	11.26-7.17	0.009
IPI alto	4.74	2.48-9.08	< 0-001
PIT alto	4.35	1.94-9.79	< 0.001
NKIPI alto	2.26	0.46-10.94	0.297
Recibir tratamiento	1.65	0.58-4.69	0.336
Recibir radioterapia	0.329	0.11-0.92	0.027
NO lograr respuesta completa	3.37	1.68-6.77	< 0.001

En la figura 4, podemos observar como los casos de LNH de células T/NK ganglionares o extraganglionares, se han ido incrementando a través de los años.

Figura 4. COMPORTAMIENTO DE LOS CASOS DE LNH DE CÉLULAS MADURAS T/NK GANGLIONAR Y EXTRA-GANGLIONAR A TRAVÉS DE LOS AÑOS



DISCUSIÓN

Este estudio representa un esfuerzo por reportar las características clínicas-patológicas y de resultados de tratamiento de una población con LNH de células maduras T/NK ganglionar y extra-ganglionar en un centro de referencia en la Ciudad de México. Es un estudio retrospectivo, en un solo centro y con un pequeño número de pacientes, cuyos resultados no pueden extrapolarse a todas las Instituciones del país.

México se estima como una población de alta incidencia en linfomas de estirpe T, los cuales llegan a ser hasta el 26% de todos los LNH. A pesar de esto la información que existe es escasa, y la existente está centrada en tumores con afección de línea media, pretendemos dar una visión global de todas estas, considerando el diagnóstico de acuerdo a los criterios de la OMS 2008.

Se incluyeron y analizaron todos los pacientes diagnosticados y reclasificados como LNH de células maduras T/NK ganglionar y extra-ganglionar de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2008 durante un periodo de 24 años. Se tomaron específicamente los subtipos ganglionares y extra-ganglionares con comportamientos agresivos, excluyendo las formas leucemoides y cutáneas.

De los resultados obtenidos podemos destacar algunas características clínicas e histopatológicas que difieren con lo publicado en otras series. En nuestra población todos los subtipos fueron más comunes en mujeres (53.7%) contrario a lo reportado en el estudio internacional de linfomas y a otras series de casos^{1,21,10}.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 37 años, menor comparada con lo

reportado por el estudio internacional de linfoma de células T/NK periférico que es de 56 años¹ o con el registro Sueco de linfomas de 67 años²¹. La enfermedad extra-ganglionar estuvo presente en 94 casos, pero sólo el 30% de los casos presentó compromiso de 2 o más órganos, lo que representa una tasa mayor de presentación extra-ganglionar con lo reportado en el registro Chino de 19%²¹, o en el registro Italiano que es del 41.8%¹⁰.

Otras características clínicas son similares a lo publicado en otra series, ECOG < 2 del 69.1% (comparado con otros registros entre el 75.8 y 71%); infiltración de médula ósea 31% (en otros registros se encontró entre el 31.7 a 37%) y presencia de EC avanzado al momento del diagnóstico 68% (comparado con 76 a 82% de otras publicaciones).

En relación a las características histopatológicas en nuestra cohorte de pacientes el subtipo PTCL, NOS corresponde a un 41.5% lo que representa una frecuencia mayor comparada con el 25.9% reportado de manera global en la reciente actualización del estudio internacional de linfoma de células T periférico, al 33.9% del registro Sueco de linfomas y al 28% de lo reportado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI⁵. Por otro lado NKTCL corresponde a un 25.2%, lo que representa una frecuencia similar con lo reportado de manera global por el estudio internacional de linfoma de células T/NK (10.4%), y comparable al 29% reportada en países en Asia y aunque menor al 40% reportado por el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI^{1,5}.

Del 91.9 % de pacientes que lograron recibir un tratamiento, la evaluación del mismo fue posible en el 87.6% de los casos. La mayoría de los recibieron esquema a base de antraciclinas (77.9%), con RC de 47.5% y RP de 12.4%

resultados similares a lo publicado por otras series. La adición de antraciclinas al tratamiento no demostró beneficio en los resultados y en nuestro caso la adición de etopósido al régimen CHOP tampoco resultó en mejores resultados.

Con respecto a los resultados de SG y SLR a 5 años estas fueron de 64% y 74% respectivamente y donde el subtipo histopatológico no representó una diferencia estadísticamente significativa, esto se explica probablemente por el tamaño de la muestra. El subtipo histológico ALCL, ALK + tuvo una mejor supervivencia a los 5 años (100%) como lo reportado en la literatura. Tanto el IPI, PIT y el alcanzar una RC tuvo un impacto pronóstico en la SG.

Con los hallazgos aquí encontrados, podemos concluir, que existen pequeñas diferencias en las características clínicas y de distribución en nuestro grupo de pacientes. Confirmamos el pobre pronóstico de los pacientes con formas agresivas de los LNH de células maduras T/NK ganglionar y extra-ganglionar con los regímenes de tratamiento estándar. Cuando valoramos los desenlaces con los tratamientos utilizados, la SG y SLR son poco satisfactorios, parecido a lo publicado en otras series.

Creemos son necesarios otros estudios epidemiológicos centrados en este tipo de patologías para elucidar factores etiológicos. Se requieren cambios en las conductas terapéuticas y la búsqueda de nuevos tratamientos dirigidos, que permitan mejorar la supervivencia y desenlaces de los mismos.

ANEXOS

ANEXO 1. ESTADO FUNCIONAL DE ACUERDO A LA ESCALA DE ECOG.	
ESTADIO CLÍNICO	DESCRIPCIÓN
0	Paciente sin síntomas
1	Paciente con síntomas pero ambulatorio
2	Paciente que permanece menos de la mitad del día en cama
3	Paciente que permanece más de la mitad del día en cama
4	Paciente que se encuentra en cama de forma crónica, requiere asistencia para todas sus actividades diarias

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE ANN ARBOR MODIFICADA EN COTSWOLDS.	
ESTADIO CLÍNICO	DESCRIPCIÓN
I	Afectación de una única región ganglionar
II	Afectación de 2 o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma
III	Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma
IV	Afectación extra-ganglionar: pulmón, hígado y hueso
<i>Para todos los estadios</i>	
A	No síntomas B
B	Fiebre > 38°C Diaforesis nocturna Pérdida de peso inexplicable > 10% peso corporal total en 6 meses
<i>Para todos los estadios del I al III</i>	
E	Afectación de un sitio extra ganglionar contiguo o cercano a los ganglios conocidos
<i>Modificaciones Cotswold</i>	
X	Enfermedad voluminosa: conglomerado ganglionar mayor de 10 cm de diámetro o si compromete el mediastino mayor de un tercio del diámetro torácico

ANEXO 3. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI).	
VARIABLES PRONÓSTICAS EVALUADAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 60 años • DHL sérica > límite superior normal • ECOG \geq 2 • Estadio Ann Arbor III o IV • Compromiso extra-ganglionar > 1 sitio afectado 	
ÍNDICE INTERNACIONAL	
CATEGORÍA	NÚMERO DE VARIABLES
Bajo	0 - 1
Intermedio bajo	2
Intermedio alto	3
Alto	4 o 5

ANEXO 4. ÍNDICE PRONÓSTICO PARA LINFOMAS DE CÉLULAS T (PIT).	
VARIABLES PRONÓSTICAS EVALUADAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 60 años • DHL sérica > límite superior normal • ECOG \geq 2 • Infiltración a médula ósea 	
ÍNDICE INTERNACIONAL	
CATEGORIA	NÚMERO DE VARIABLES
Grupo 1	0
Grupo 2	1
Grupo 3	2
Grupo 4	3 o 4

ANEXO 5. ÍNDICE PRONÓSTICO PARA LINFOMAS DE CÉLULAS T/NK EXTRAGANGLIONAR TIPO NASAL (NKPI).	
VARIABLES PRONÓSTICAS EVALUADAS	
<ul style="list-style-type: none"> • LDH sérica > límite superior normal • Síntomas B • Ganglios linfáticos, G1-G3, sin metástasis. • Estadio IV de la clasificación Ann Arbor 	
ÍNDICE INTERNACIONAL	
CATEGORÍA	NÚMERO DE VARIABLES
Grupo 1	0
Grupo 2	1
Grupo 3	2
Grupo 4	3 o 4

ANEXO 6. CRITERIO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE ACUERDO A CHESON.	
RESPUESTA	DESCRIPCIÓN
Respuesta completa	Desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad y normalización de todos los hallazgos radiológicos
Respuesta parcial	Disminución de $\geq 50\%$ de tamaño de los sitios previamente documentados como infiltrados
Enfermedad estable	Disminución de menos del 50% del tamaño de los sitios previamente documentados como infiltrados
Progresión	Cualquier aumento del tamaño de los sitios previamente documentados como infiltrados y/o la aparición de nuevos sitios infiltrados
Recaída	La aparición de cualquier nuevo sitio infiltrado, después de haber documentado la remisión completa

BIBLIOGRAFÍA

1. Vose JM, Neumann M, Harris ME. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes international T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558.
2. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: An analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-3425. doi:10.1182/blood-2010-02-270785.
3. Wong NS, Anderson BO, Khoo KS, et al. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia.: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1077-1085. doi:10.1016/S1470-2045(09)70230-X.
4. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases
Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012;120(24):4795-4801. doi:10.1182/blood-2012-07-440073.
5. Avilés A. Nasal NK/T-Cell lymphoma. A comparative analysis of a Mexican population with the other populations of Latin-America. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):1-5. doi:10.4084/MJHID.2015.052.
6. De Vos S. Historical Overview and Current State of Art in Diagnosis and Treatment of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma. *PET Clin*.

- 2006;1(3):203-217. doi:10.1016/j.cpet.2006.04.004.
7. Swerdlow, SH, Campo E., Lee Harris N., Jaffe E., Pileri S. TJVJ, ed. Mature T- and NK-cell Neoplasms. In: *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France; 2008:269-317.
 8. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br J Haematol*. 2011;153(4):451-485. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08651.x.
 9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The updated who classification of hematological malignancies. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2391. doi:10.1182/blood-2016-01-643569.The.
 10. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004;103(7):2474-2479. doi:10.1182/blood-2003-09-3080.
 11. Oken, Martin M. M.D.; Creech, Richard H. M.D.; Tormey, Douglass C. M.D., Ph.D.; Horton, John M.D., Ch B.; Davis, Thomas E. M.D.; McFadden, Eleanor T.; Carbone PPMD. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.pdf. 1982:649-655.
 12. Lister BTA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a Committee Convened To Discuss the Evaluation and Staging of Patients with Hodgkin ' s Disease : Cotswolds Meeting. 2016;7(11):1630-1636.

13. Wong NS, Anderson BO, Khoo KS, et al. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasm in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1077-1085. doi:10.1016/S1470-2045(09)70230-X.
14. Nathan D. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at Mount Sinai School of medicine on July 24, 2012. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med.* 1993;328(23):1676-1685. doi:10.1056/NEJM199307083290201.
15. Lee J, Suh C, Yeon HP, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):612-618. doi:10.1200/JCO.2005.04.1384.
17. Cheson BD. Clinical Management of T-Cell Malignancies: Current Perspectives, Key Issues, and Emerging Therapies. *Semin Oncol.* 2007;34(SUPPL. 5). doi:10.1053/j.seminoncol.2007.11.001.
18. Howman RA, Prince HM. New drug therapies in peripheral T-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011:457-472.
19. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood.* 2011;117(25):6756-6767. doi:10.1182/blood-2010-05-231548.
20. Cheson BD. Novel therapies for peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(4):299-305. doi:10.1097/MOH.0b013e32832ad69a.
21. Xie W, Hu K, Xu F, et al. Significance of clinical factors as prognostic

indicators for patients with peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: A retrospective analysis of 252 cases. *Mol Clin Oncol.* 2013;1(5):911-917. doi:10.3892/mco.2013.146.