



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. DR. EDUARDO
LICEAGA**

**SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA NO
HODGKIN NK/T EXTRAGANGLIONAR CENTRO FACIAL
UTILIZANDO EL MODELO DE ESTADIFICACIÓN CHINO-
ASIÁTICO.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (HEMATOLOGÍA)**

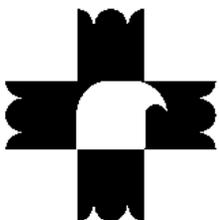
PRESENTA:

DRA. BRENDA GUADALUPE CHÁVEZ SÁNCHEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JUAN FRANCISCO ZAZUETA POZOS

CIUDAD DE MÉXICO, 2023.





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. DR. EDUARDO LICEAGA

**SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN NK/T
EXTRAGANGLIONAR CENTRO FACIAL UTILIZANDO EL MODELO DE
ESTADIFICACIÓN CHINO-ASIÁTICO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA (HEMATOLOGÍA)

PRESENTA:

DRA. BRENDA GUADALUPE CHÁVEZ SÁNCHEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JUAN FRANCISCO ZAZUETA POZOS

CIUDAD DE MÉXICO, 2023.

Oficio No.: DECS/JPO-1953-2023
Num. Ident. Protocolo: (1255-166/23)

Ciudad de México a 03 de agosto del 2023

Dra. Brenda Guadalupe Chávez Sánchez

Servicio de Hematología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:
Supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin NK/T extraganglionar centro facial utilizando el modelo de estadificación chino-asilático.
como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-1953-2023

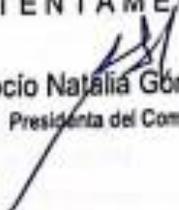
En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada 3 meses a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. *De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.*

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Natalia Gómez López
Presidenta del Comité

I. AGRADECIMIENTOS.

A todos los que siguen en pie dandolo todo y luchando día a día, pero en especial a los que ya no estan y en el camino me permitieron acompañarlos y aprender no solo hematología, sino también el significado de la vida. A mis pacientes, GRACIAS POR TODO!

“Las almas de los valientes nunca mueren, se convierten en leyendas”

II.AGRADECIMIENTOS.

A mi Greg, que me motivo a luchar por mi sueño y a dejar todo para estar aquí. Gracias por estar conmigo en los peores días, por ser mi compañero, soporte y guía. Por darme momentos de alegría y fuerza aun cuando todo me parecia perdido. Te amo.

III. AGRADECIMIENTOS.

A mi Fely, Gera y Dany por ser parte de mis sueños, e impulsarme a lograrlo todo. Por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, sin ustedes no sería posible nada de esto. Los amo.

IV. INDICE.

Indice	8
Lista de figuras y cuadros	9
Abreviaturas	10
Resumen estructurado	11, 12
Antecedentes	13, 14
Planteamiento del problema	14, 15
Justificacion	15
Hipotesis	16
Objetivos	16
Metologia	16 - 23
Procedimiento	23
Analisis estadistico	24
Aspectos bioeticos	24, 25
Resultados	25 - 31
Discusion	32
Conclusiones	32
Referencias	33, 34

V. LISTA DE FIGURAS Y CUADROS.

Tabla 1. Prueba cruzada ECOG/Síntomas B.

Tabla 2. Características clínicas.

Tabla 3. Características clínicas: parámetros bioquímicos.

Grafica 1. Sobrevida global por etapas clínicas.

Grafica 2. Supervivencia libre de progresión de la enfermedad por etapas clínicas.

Grafica 3. Sobrevida global en pacientes tratados desde 2018.

Grafica 4. Pacientes tratados con SMILE.

Grafica 5. Pacientes tratados sin SMILE.

VI. ABREVIATURAS.

CD: Cluster de diferenciación

ECA: Escala Chino-Asiática

EC: Etapa clinica

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

LNH: linfoma no Hodgkin

NK/T: Natura killer / celulas T

SG: Sobrevida global

SLP: Supervivencia libre de progresion

SMILE: quimioterapia basada en dexametasona, metotrexate, ifosfamida, etoposido y L-asparaginasa.

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.

Supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin NK/T extraganglionar centro facial utilizando el modelo de estadificación chino-asiático.

ANTECEDENTES: el linfoma extraganglionar de células asesinas naturales / células T (NK/T) es una entidad distinta, agresiva y rara de linfoma no Hodgkin. A nivel mundial representa el 0.2% de todos los linfomas no Hodgkin y el 1-2% de todos los linfomas de células NK / T. En México no se tienen datos estadísticos que involucren las nuevas escalas de estadificación ni supervivencia para esta enfermedad. **OBJETIVO:** correlacionar la etapa clínica obtenida mediante el modelo de estadificación chino-asiático con la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin NK/T extraganglionar centro facial. **METODOLOGIA:** mediante un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico se analizarán los expedientes de 86 pacientes con diagnóstico confirmado. Se estadificará la enfermedad al momento del diagnóstico con el modelo chino-asiático y se correlacionará estadio clínico con supervivencia. **ANALISIS ESTADISTICO:** Se utilizo la prueba de chi-cuadrada y Long Rank para el análisis de supervivencia. Los resultados se presentaron como curvas de Kaplan-Meier. **RESULTADOS ESPERADOS:** en las características clínicas se encontró correlación entre ECOG y síntomas B con una P significativa de 0.01. El análisis de sobrevida global a 60 meses demostró una baja de pacientes a partir de los 5 meses con una media de 25.1 meses y un intervalo de 0.5 a 60 meses y una P no significativa de 0.80. La sobrevida libre de progresión de la enfermedad Para sobrevida libre de progresión se obtuvo una media de 18.8 meses con un mínimo de 0.3 y un máximo de 60 meses con una P significativa de 0.034. En este estudio se encontraron limitaciones por sobre infección en los pacientes y diagnostico tardío, así como disponibilidad de recursos de tratamiento lo cual impacto en el desenlace.

Palabras clave: supervivencia, linfoma NK/T, modelo chino-asiático, estadificación, pronóstico.

2. ABSTRACT

Survival of patients with centrofacial extranodal NK/T non-Hodgkin lymphoma using the chinese-asian staging model.

BACKGROUND: Extranodal natural killer/T-cell (NK/T) lymphoma is a distinct, aggressive, and rare entity from non-Hodgkin lymphoma. Worldwide, it represents 0.2% of all non-Hodgkin lymphomas and 1-2% of all NK/T cell lymphomas. In Mexico there are no statistical data involving the new staging scales or survival for this disease. **OBJECTIVE:** To correlate the clinical stage obtained by the Chinese-Asian staging model with the survival of patients with central facial extranodal NK/T non-Hodgkin lymphoma. **METHODOLOGY:** through a retrospective, longitudinal, observational and analytical study, the records of 86 patients with confirmed diagnosis will be analyzed. The disease will be staged at the time of diagnosis with the Chinese-Asian model and clinical stage will be correlated with survival. **STATISTICAL ANALYSIS:** The chi-square test and Long Rank were used for survival analysis. The results were presented as Kaplan-Meier curves. **EXPECTED RESULTS:** in the clinical characteristics, a correlation was found between ECOG and B symptoms with a significant P of 0.01. The 60-month overall survival analysis showed a drop in patients after 5 months with a mean of 25.1 months and an interval of 0.5 to 60 months and a non-significant P of 0.80. The progression-free survival of the disease For progression-free survival, a mean of 18.8 months was obtained with a minimum of 0.3 and a maximum of 60 months with a significant P of 0.034. In this study, limitations were found due to overinfection in patients and late diagnosis, as well as availability of treatment resources, which impacted the outcome.

Keywords: survival, NK/T lymphoma, Chinese-Asian model, staging, prognosis.

3. ANTECEDENTES.

El linfoma extraganglionar de células asesinas naturales/células T (NK/T) es una entidad distinta, agresiva y rara de linfoma no Hodgkin reconocido por la Organización Mundial de la Salud.¹ El linaje de células NK representa el 70% de los casos con inmunofenotipo CD2, CD3c, CD16, CD56, CD94, TIA1, granzima B y perforina, el 30% restante corresponde a células T con inmunofenotipo CD2, CD3c, CD5, CD7 y CD8.² La infección latente de células neoplásicas por el virus de Epstein Barr correlación con la expresión de proteínas EBER y LMP -1 en reacciones de inmunohistoquímica.³

A nivel mundial representa 0.2% de todos los linfomas no Hodgkin y el 1-2% de los linfomas NK / T. Dado a la frecuencia de exposición a virus de Epstein Barr en países asiáticos se reporta una incidencia de hasta 10%.⁴ En América del Sur, Perú y Brasil son los países con mayor número de casos.⁵ México es reconocido por la literatura internacional como un área de interés geográfico para este subtipo de linfoma sin embargo los múltiples diagnósticos diferenciales y la falta de familiarización por médicos de primer contacto lo han vuelto una patología subdiagnosticada. La bibliografía actual se limita a publicaciones de caso clínico con enfoque a reto diagnóstico y evolución de la enfermedad. El estudio más grande publicado en nuestro país corresponde a Meneses García, quien en 2002 publicó un análisis descriptivo de las características de 30 pacientes mexicanos en un hospital de tercer nivel.⁶ Aún no se cuenta con estudios que evalúen modelos de estadificación, escalas pronósticas o líneas de tratamiento en pacientes mexicanos.^{7,8}

Por su naturaleza destructiva el pronóstico de esta enfermedad es malo. La adecuada estadificación e identificación de pacientes en etapa clínica avanzada es fundamental para la correcta intervención terapéutica al realizar el diagnóstico.⁹ En el 85% de los casos se presenta como una lesión tumoral aislada con capacidad angiodestructiva, ulcerativa y extenso tejido necrótico limitada al tracto aerodigestivo superior.¹⁰ La afección del tracto Aero digestivo inferior incluye enfermedad gastrointestinal y en casos avanzados (15-35%) se presenta como enfermedad diseminada.¹¹

Debido a que la escala de Ann Arbor y la clasificación mediante el sistema tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM) son inconsistente con la supervivencia lograda, surge la necesidad de nuevas herramientas de estadificación.¹² El modelo de estadificación chino-asiático recibe su nombre por el grupo de estudio que lo publicó, mediante un estudio multicéntrico con una

cohorte de 985 pacientes analizo en una primera fase las características clínicas de la población incluyendo el estado funcional medido por ECOG, edad, genero, estadio por Ann Arbor, presencia de síntomas B, niveles de LDH, invasión local, compromiso de linfonodos, medula ósea, recuento de biometría hemática, niveles de albúmina y tipo de tratamiento otorgado. En su segunda fase mediante estudios de imagen se estadió a los pacientes por etapas clínicas (EC) definiendo EC I: tumoración en cavidad nasal o faríngea localizada sin invasión, EC II: tumoración nasofaríngea complicada por invasión tumoral ósea o cutánea, EC III: afectación de los ganglios linfáticos regionales, EC: IV afectación de ganglios linfáticos no regionales o en ambos lados del diafragma y/o enfermedad diseminada. Los resultados obtenidos de la estadiación correlacionaron con tasas de supervivencia global a 5 años de 70,8 %, 53,1 %, 38,6 % y 29,9 % para los estadios I, II, III y IV ($P < 0,001$) respectivamente y supervivencia libre de progresión de la enfermedad a 5 años con tasas de 67,5%, 52,6%, 35,6% y 21,1% ($P < 0,001$), para los estadios I, II, III y IV respectivamente.¹³ Este modelo establecido en base a factores anatómicos puede clasificar de manera eficiente a los pacientes por etapas y el análisis ROC sugirió que es superior al sistema de clasificación de Ann Arbor y PINK (índice pronóstico NK. En 2021, Wang y colaboradores publicaron un artículo en la revista Nature en el cual se agrega el modelo chino-asiático como sistema de estadiación para esta enfermedad.¹⁴ Min Kim y colaboradores en un estudio retrospectivo de 114 pacientes estadiaron la invasión tumoral mediante tomografía y resonancia magnética, obteniendo un análisis con curvas de supervivencia mediante Kaplan Meier que reflejan una correlación inversa entre clasificación tomográfica y resultado obtenido.¹⁵ Las guías de la National Comprehensive Cancer Network también incluyen dentro de sus recomendaciones a la tomografía computarizada como estudio de imagen para estadiación inicial.¹⁶

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con linfoma NK/T extraganglionar centro facial estadiados mediante el modelo chino-asiático?

En los últimos años, se han realizado múltiples avances de investigación respecto a la biología del linfoma NK/T, modalidades de tratamiento y blancos terapéuticos. Así mismo se tiene evidencia de la aplicación de nuevos sistemas de estadiación que correlacionan de forma apropiada el impacto en la supervivencia, siendo el modelo chino-asiático uno de los sistemas

de estadificación basados en un estudio multicéntrico (19 centros hospitalarios) la escala recientemente publicada que involucra un mayor número de pacientes (n=985). Nuestro país es reconocido por la literatura como uno de los centros latinoamericanos con mayor prevalencia de esta enfermedad sin embargo las manifestaciones clínicas y complejidad del padecimiento lo han vuelto una entidad subdiagnosticada por lo que no se tienen estudios epidemiológicos que evalúen pronóstico. Por el retraso en el diagnóstico derivado de la complejidad de la enfermedad, al ser referidos a hematología se presentan con lesiones centro faciales extensas por lo que se pretende evaluar el impacto que tendrá su estadificación con el desenlace clínico.

4.JUSTIFICACIÓN.

El aporte principal de este trabajo son los resultados que evalúan la capacidad del modelo chino-asiático para definir por etapa clínica el estadio de los pacientes mexicanos con linfoma NK / T extraganglionar centro facial al momento del diagnóstico. Con los datos obtenidos de esta investigación se identificaron a los pacientes por etapas poniendo especial atención en aquellos con enfermedad avanzada ya que acorde a la literatura internacional, en ellos se obtiene el peor resultado en cuanto a pronóstico. Así mismo se describen las características clínicas de la población para poder realizar a futuro más estudios que evalúen la capacidad de este modelo para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes de nuestro país.

El hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga” es un centro de referencia con una gran cantidad de pacientes diagnosticados con este subtipo de linfoma sin embargo aún no se cuenta con estudios epidemiológicos y estadísticos que involucren una cantidad mayor a 30 pacientes en una patología agresiva en la que la estadificación inicial define directamente el pronóstico de la enfermedad, por lo que esta investigación puede motivar a otros médicos y centros oncológicos en la elaboración de estudios con el fin de abrir pauta para la elaboración de guías de diagnóstico, clasificación y tratamiento en pacientes mexicanos.

5. HIPÓTESIS.

La clasificación por etapas clínicas mediante el modelo de estadificación chino-asiático en los pacientes con linfoma no Hodgkin NK/T extraganglionar centro facial tendrá una correlación inversa alta con la supervivencia libre de progresión de la enfermedad y supervivencia global.

6.OBJETIVOS.

Objetivo general:

Correlacionar el modelo de estadificación chino-asiático con la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin NK/T extraganglionar centro facial.

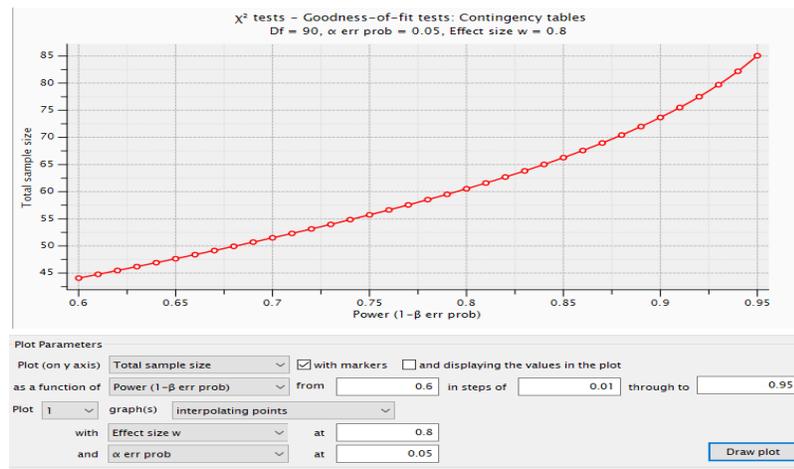
Objetivos específicos:

Describir las características clínicas de los pacientes con linfoma no Hodgkin NK/T extraganglionar centro facial.

7. METODOLOGÍA.

Mediante una revisión de expedientes, se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico. Se incluyeron expedientes de pacientes con la información necesaria para su evaluación: edad de 18 a 65 años, ambos géneros, con diagnóstico histopatológico de linfoma no Hodgkin NK / T extraganglionar centro facial atendidos en el Hospital General de México durante el periodo 2018 al 2022 en el servicio de hematología.

Con el programa G*Power versión 3.1 mediante la prueba de χ^2 para el cálculo de muestra. Se determina un nivel de confianza del 95% y un error muestral del 5%, con un efecto de tamaño del 0.8 obteniendo una muestra total de 86 pacientes.



Criterios de inclusión: expedientes que contengan la información necesaria para el desarrollo del protocolo.

- Expedientes de pacientes de ambos géneros.
- Expedientes de pacientes de 18 a 65 años.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma NK/ T extraganglionar.
- Expedientes de pacientes que cuenten con reporte de interpretación del estudio tomográfico, emitido por un médico radiólogo.
- Expedientes de pacientes con reporte de biometría hemática, lactato deshidrogenasa y albumina.

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes que hayan abandonado el seguimiento.

Criterios de eliminación

- No aplican por ser un estudio retrospectivo

Definición operacional de variables independientes

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el estudio	Cuantitativa Discreta	No aplica	años
Sexo	Características físicas sexuales que lo clasifican Como masculino o femenino.	Cualitativa	0. Masculino 1. Femenino	M / F
Estado funcional	Funcionalidad del paciente con cáncer. Se evaluará mediante la escala ECOG	Cualitativa Ordinal	Actividades de la vida diaria. 1-Síntomas que le impiden realizar trabajos pesados. 2- El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, permanece en la cama durante varias horas al	1 a 5

			<p>día, además de las de la noche.</p> <p>3- Permanece encamado más de la mitad del día. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.</p> <p>4- El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.</p> <p>5-Fallecido</p>	
Síntomas B	síntomas sistémicos: fiebre, sudores nocturnos, y pérdida de peso que pueden estar asociados a linfoma.	Cualitativa	<p>0.Ausente</p> <p>1.Presente</p>	Presente / ausente

Lactato deshidrogenasa	Enzima catalizadora para la obtención de energía por las células del cuerpo	Cuantitativa Continua	No aplica	Unidades por litro U/L
Estadio clínico por Ann Arbor	Categorización de la enfermedad por etapas mediante estudio de imagen obtenida de la clasificación de Ann Arbor	Cualitativa Ordinal	I.- Compromiso de una región de ganglios II.- Compromiso de más de una región linfática en un solo lado del diafragma III.- Compromiso de las regiones de los ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma. IV.- Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos.	I-IV
Estadio clínico por el modelo chino-asiático	Categorización de la enfermedad por etapas clínicas mediante estudio de imagenología obtenida del estudio del grupo chino-asiático	Cualitativa Ordinal	Etapa clínica I: tumoración en cavidad nasal o faríngea localizada sin invasión ósea, cutánea ni afección a linfonodos adyacentes. Etapa clínica II: enfermedad no nasal; tumoración nasofaríngea complicada por invasión tumoral ósea o cutánea adyacente a la lesión.	I al IV

			Etapa clínica III: definida por lesiones con afectación de los ganglios linfáticos regionales. Etapa clínica IV con afectación de los ganglios linfáticos no regionales o afectación de los ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma y enfermedad diseminada	
Afección ganglios linfáticos	Compromiso de cadenas ganglionares regionales	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	Ausente / presente
Afección medula ósea	Infiltración por linfoma NK / T en medula ósea	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	Ausente / presente
Leucocitos	Cantidad de glóbulos blancos presentes en la sangre	Cuantitativa Continua	Unidades por 10 ⁹ /L	No aplica
Hemoglobina	proteína que se halla en los glóbulos rojos, que transporta oxígeno a los órganos y tejidos	Cuantitativa Continua	Gr/dL	No aplica

	del cuerpo			
Plaquetas	Derivadas de los megacariocitos participan en la hemostasia primaria	Cuantitativa Continua	Unidades por 10 ⁹ /L	No aplica
Linfocitos	Subtipo de leucocito presente en la circulación	Cuantitativa Continua	Unidades por 10 ⁹ /L	No aplica
Albumina	Proteína transportadora.	Cuantitativa Continua	Gr / dL	No aplica

Definición operacional de variables dependientes

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores / unidades
Sobrevida libre de progresión	Tiempo que pasa desde que se comienza hasta que se finaliza un tratamiento, durante el cual un paciente convive	Cuantitativa Discreta	No aplica	Días

	con la enfermedad, pero esta no empeora.			
Sobrevida global	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, durante el cual los pacientes siguen vivos.	Cuantitativa Discreta	No aplica	Días

8. PROCEDIMIENTO.

Se realizó una búsqueda en los registros de la clínica de linfoma no Hodgkin para identificar los expedientes de pacientes que contaban con toda la información necesaria para el estudio, incluyendo a todos los pacientes que cumplían los criterios de selección. Las variables consideradas se registraron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) y posteriormente se descargó la información obtenida para su análisis estadístico en el programa SPSS versión 22.0 para Windows.

Diagrama de flujo:



9. ANALISIS ESTADISTICO.

Utilizando la base de datos creada en el programa SPSS versión 22.0 para Windows.

Para definir las características clínicas de la población analizada se incluyeron las variables cualitativas nominales y ordinales como edad, genero, estado funcional medido por ECOG, presencia de síntomas B, afección ganglionar y de medula ósea en el análisis descriptivo con frecuencias y media.

Las variables clínicas cuantitativas: leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, hemoglobina, lactato deshidrogenasa y albumina se incluyeron en el análisis descriptivo utilizando media, mediana, desviación estándar y rango. La información obtenida se distribuyó en tablas de contenido.

Previo al análisis de supervivencia se clasifico a los pacientes acorde al resultado del reporte del estudio tomográfico emitido por un médico especialista en radiología por etapas clínicas acorde al modelo de estadificación chino-asiático de la I – IV, se incluyo un análisis descriptivo por grupos, frecuencias y medias.

Para el análisis de supervivencia se tomo la fecha de diagnostico hasta el desenlace por ultima consulta, perdida de seguimiento, o muerte de los pacientes medida en meses para graficar sobrevida global. Para sobrevida libre de progresión de la enfermedad se evaluó en meses el tiempo libre sin sintomatología propia de la enfermedad y/o recaída de la misma. Ambas variables se sometieron a un análisis por chi cuadrada y sus diferencias se evaluaron por Long Rank. Se construyeron curvas de supervivencia por Kaplan Meier para mostrar los resultados. Adicionalmente se evaluó por grupos de etapa clínica la supervivencia alcanzada. Se considero estadísticamente significativos los valores menores a 0.05.

10. ASPECTOS ÉTICOS Y DEL COMITÉ DE BIOSEGURIDAD.

En el marco jurídico de la Ley General en Salud se clasifico a la investigación sin riesgo por tratarse de un estudio observacional retrospectivo. Además, el estudio se realizó apegado a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Medica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Rio de Janeiro (2014). Se tomo en consideración la actualización de 2016 de la declaración de Helsinki en

donde se agregaron cláusulas sobre biobancos y manejo de datos. Se hizo uso correcto de los datos manteniéndolos en absoluta confidencialidad.

11. RESULTADOS.

Mediante un análisis retrospectivo se incluyeron 86 expedientes de pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión. Durante el proceso de análisis estadístico se excluyeron 5 expedientes de pacientes por discrepancia entre el estudio tomográfico y el reporte final emitido por médico especialista en radiología ya que su descripción de la extensión de la enfermedad se encontraba infra estadificada quedando al final 81 pacientes elegibles.

Respecto a las características clínicas la mediana de edad al diagnóstico fue de 37 años, 42 (51.9%) del género masculino y 39 (48.1%) del género femenino. La mayoría (70.4%) presentó síntomas B con un estado funcional aceptable puesto a que el 60.5% de la población tenía un ECOG de 1 con algunas restricciones en calidad de vida sin embargo conservando la capacidad de trabajar y realizar tareas de autocuidado pese a la carga sintomática de la enfermedad. Los pacientes con ECOG 3 y 4 confinados a cama y dependientes de un cuidador resultaron la minoría (6.2 y 1.2% respectivamente). Los pacientes sin síntomas B y sin deterioro del estado funcional (ECOG 0) fueron el 29.6% y 16% de la población. La asociación entre ECOG y síntomas B tuvo una P significativa de 0.01. Tabla 1.

Acorde a la interpretación de estudio tomográfico emitido por médico especialista en radiología se estimó que la enfermedad localizada (tumoración in situ) sin invasión cutánea u ósea local EC I se presentó en 23 (28.4%) de los pacientes, la enfermedad localizada en tracto aerodigestivo superior, pero con invasión a estructuras blandas, cutánea u ósea localizada EC II se presentó en 29 (35.8%) pacientes, siendo la etapa clínica II ligeramente predominante entre la población. En un análisis adicional se detectó que 56 pacientes (69.1%) tenían infección en la lesión tumoral al momento del diagnóstico la cual no tuvo significancia estadística para su correlación con la etapa clínica con una P de 0.425 y una P de 0.291 para la mortalidad. Al igual que los estadios con involucro ganglionar y enfermedad diseminada EC III (21%) y EC IV (14.8%) por la escala chino-asiática, la identificación de afección ganglionar y de medula ósea por métodos distintos al estudio tomográfico tuvieron una baja frecuencia con un total de 14 (17.3%) y 4 (4.9%) pacientes respectivamente.

El modelo de Ann Arbor para estadificación por imagen agrupó a la mayoría de los pacientes en etapa clínica I con enfermedad localizada a un total de 56 pacientes (69.1%) y solo 7 (8,6%) con enfermedad diseminada. El modelo chino-asiático demostró que 23 (28.4%) tenían enfermedad localizada sin invasión ósea ni cutánea local y 29 (35.8%) localizada con invasión local y 12 (14.8%) con enfermedad diseminada, sin una correlación estadísticamente significativa entre ambos modelos de estadificación $P = 0.750$, sin embargo la escala chino-asiático permitió agrupar a los pacientes con tumoración in situ con y sin invasión local a diferencia del modelo de Ann Arbor que categoriza a los pacientes con enfermedad in situ en el mismo estadio clínico.

Respecto a los parámetros de laboratorio al momento del diagnóstico se observó una media de 6, 400 x10⁹/L leucocitos, 4, 200 x10⁹/L neutrófilos, 1, 500 x10⁹/L linfocitos, 12.1 g/dL de hemoglobina y 319 000 x10⁹/L plaquetas por lo que se encontraron parámetros de laboratorio con medias dentro de la normalidad. Para la LDH se encontró una media de 396 U/L con máxima de 670 U/L y albumina de 3.3 g/dL con máxima de 4.9 g/dL. Pese a no sé un objetivo secundario, durante el análisis estadístico no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros respecto a su impacto en el pronóstico. Las características clínicas se resumen en la tabla 2 y 3.

Tabla 1. Prueba cruzada ECOG/Síntomas B.

Prueba de Chi cuadrado para ECOG*Síntomas B.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.193 ^a	4	.010
Razón de verosimilitud	13.800	4	.008
Asociación lineal por lineal	8.689	1	.003
N de casos válidos	81		

a. 6 casillas (60.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .30.

Tabla 2. Características clínicas.

Variable	N (%)
Genero	
- Masculino	42 (51.9%)
- Femenino	39 (48.1%)
Estado funcional ECOG	
- 0	13 (16%)
- 1	49 (60.5%)
- 2	13 (16%)
- 3	5 (6.2%)
- 4	1 (1.2%)
- 5	0 (0%)
Síntomas B	
- Si	57 (70.4%)
- No	24 (29.6%)
Afección medula ósea	
- Si	4 (4.9%)
- No	77 (95.1%)
Afección ganglionar	
- Si	14 (17.3%)
- No	67 (82.7%)
Etapa clínica Ann arbor	
- I	56 (69.1%)
- II	9 (11.1%)
- III	9 (11.1%)
- IV	7 (8.6%)
Etapa clínica por modelo chino-asiático	
- I	23 (28.4%)
- II	29 (35.8%)
- III	17 (21.0%)
- IV	12 (14.8%)

Tabla 3. Características clínicas: parámetros bioquímicos.

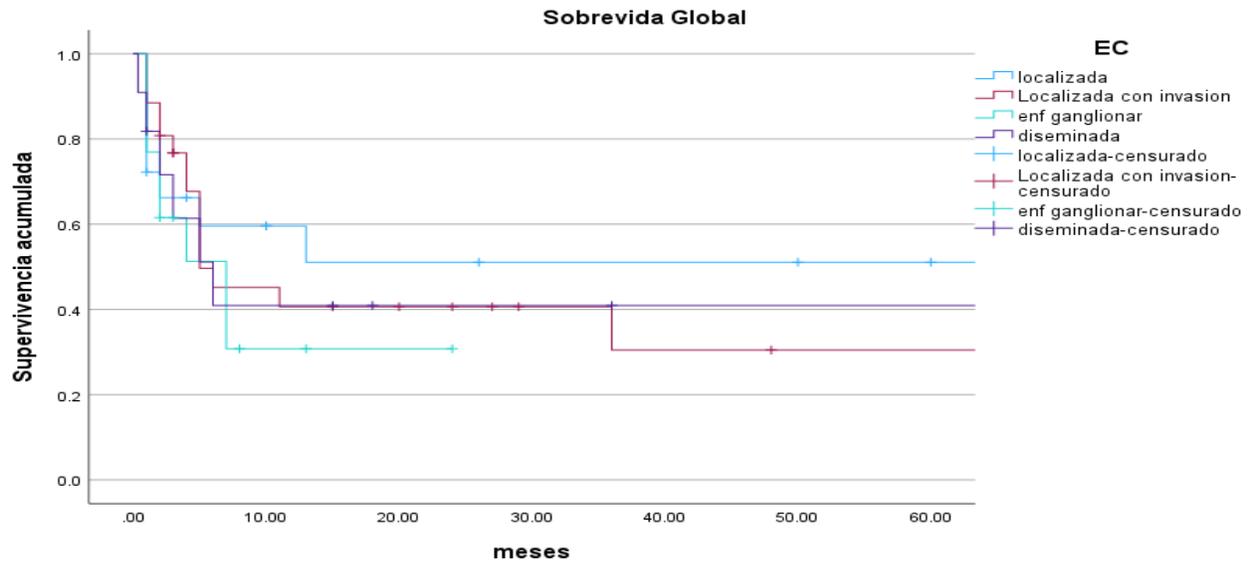
	Rango	Mínimo	Máximo	Media	SG	SLP
Leucocitos al diagnóstico (x10 ⁹ /L)	15.70	1.40	17.10	6.3916	0.212	0.176
Neutrófilos al diagnóstico (x10 ⁹ /L)	15.80	.20	16.00	4.2381	0.295	0.070
Linfocitos al diagnóstico	14.80	.20	15.00	1.5519	0.743	0.991
Hemoglobina al diagnóstico (g/dL)	10.80	5.90	16.70	12.1148	0.650	0.506
Plaquetas al diagnóstico (x10 ⁹ /L)	763.00	117.00	880.00	319.4938	0.580	0.205
LDH al Dx (UI/L)	569.00	101.00	670.00	326.9877	0.333	0.059
Albúmina al Dx (g/dL)	4.40	.50	4.90	3.3179	0.608	0.075
N válido (por lista)						

Como punto final primario el análisis de sobrevida global a 60 meses demostró una baja de pacientes a partir de los 5 meses con una media de 25.1 meses y un intervalo de 0.5 a 60 meses y una P no significativa de 0.80. La sobrevida libre de progresión de la enfermedad Para sobrevida libre de progresión se obtuvo una media de 18.8 meses con un mínimo de 0.3 y un máximo de 60 meses con una P significativa de 0.034.

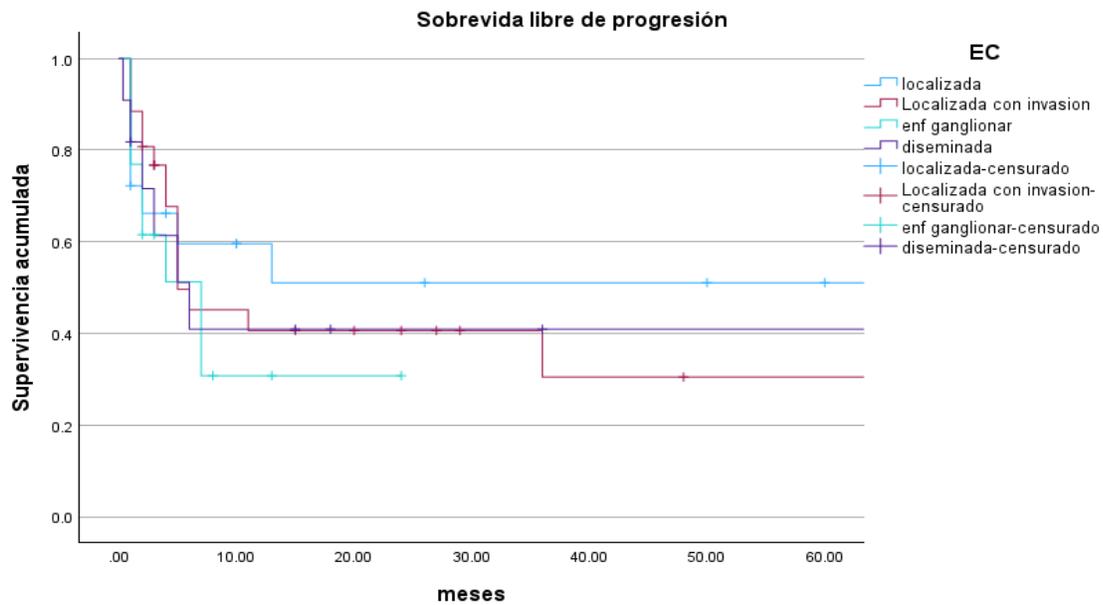
EL análisis por etapa clínica acorde al modelo de estadificación chino-asiático para sobrevida global no mostro diferencias en cuanto a la etapa clínica y el resultado global, con un Log Rank de 0.975, por lo que no son estadísticamente significativas, Grafica 1.

Respecto a la sobrevida libre de progresión de la enfermedad tampoco se encontró correlación con los resultados obtenidos y la estadificación tomográfica inicial con un log Rank de 0.7, Grafica 2.

Grafica 1. Sobrevida global por etapas clínicas.

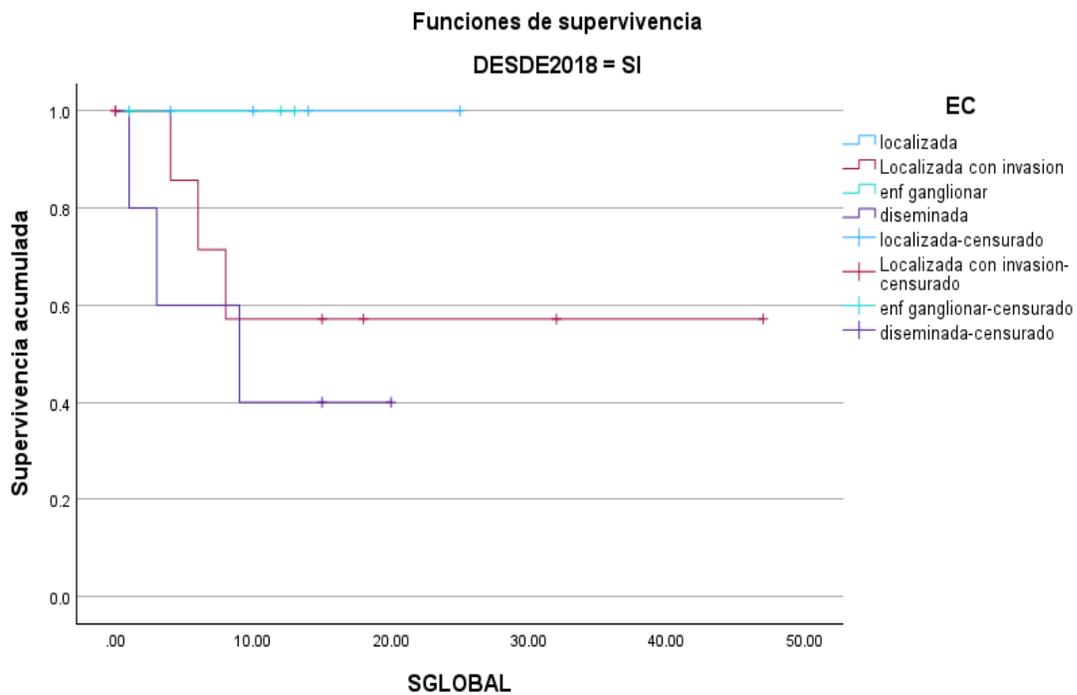


Grafica 2. Supervivencia libre de progresión de la enfermedad por etapas clínicas.

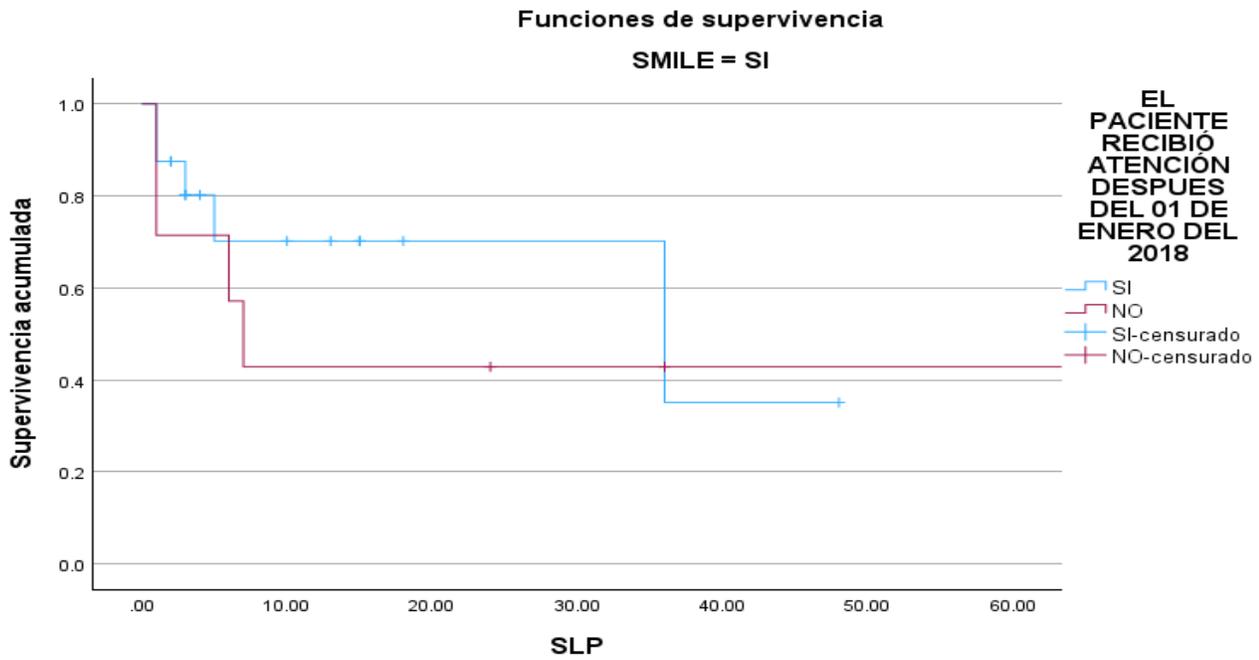


Debido a los resultados desfavorables obtenidos se realizó un análisis por subgrupos en los pacientes tratados a partir de 2018 con esquema SMILE entre los cuales se demostró que la adición de primera línea de tratamiento con dicha quimioterapia favorece la supervivencia libre de progresión de la enfermedad y la sobrevida global, sin embargo, no fueron estadísticamente significativos, grafica 3 a 5.

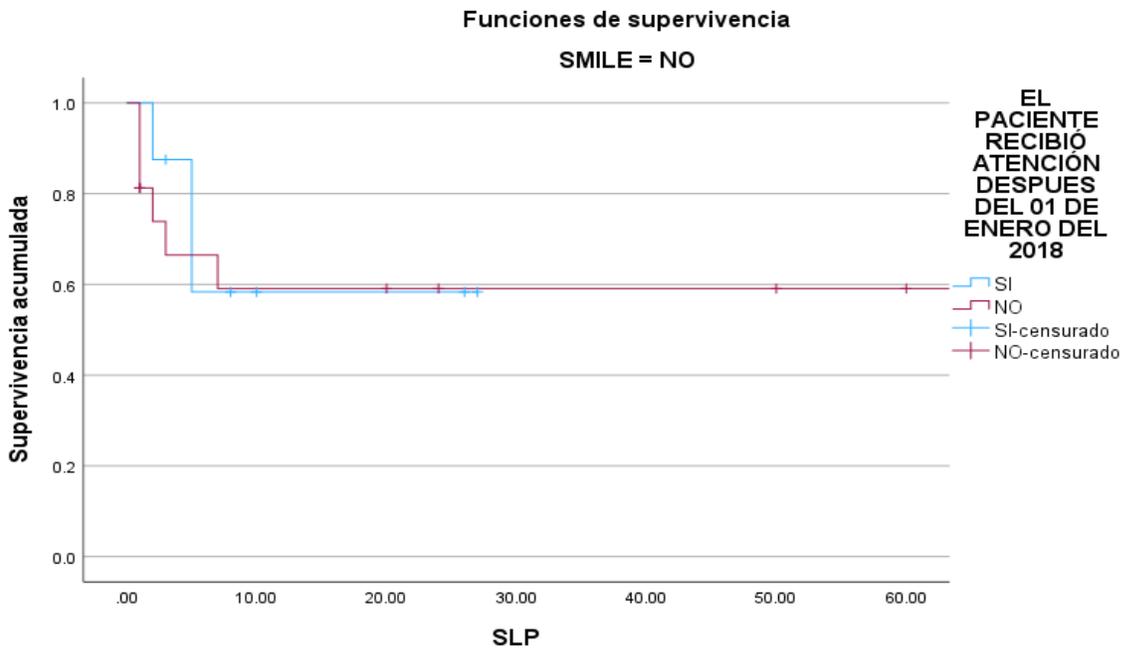
Grafica 3. Sobrevida global en pacientes tratados desde 2018.



Grafica 4. Pacientes tratados con SMILE



Grafica 5. Pacientes tratados sin SMILE



12. DISCUSION.

Los resultados del estudio demuestran que la mediana de edad al diagnóstico es de 37 años, con un ligero predominio en el género masculino 51.9%, acorde a la literatura médica existe un ligero predominio por pacientes masculinos. Respecto a las variables clínicas se encontró una correlación directa entre el ECOG 1 y la presencia de síntomas B con una P significativa, el resto de los parámetros incluyendo análisis de laboratorio no obtuvo resultados significativos. No se encontraron datos estadísticamente significativos entre la correlación aislada de los pacientes estadiados con la escala chino-asiática por sí solo, contrario a lo establecido por Hong H y colaboradores en donde se demostró tasas de supervivencia global a 5 años de 70,8 %, 53,1 %, 38,6 % y 29,9 % para los estadios I, II, III y IV (P < 0,001) respectivamente y supervivencia libre de progresión de la enfermedad a 5 años con tasas de 67,5%, 52,6%, 35,6% y 21,1% (P < 0,001), para los estadios I, II, III y IV respectivamente. Aunque no se encontraba dentro de los objetivos a evaluar dado a la falta de correlación entre la estadiación chino-asiática y la supervivencia lograda se analizó el subgrupo de pacientes tratados a partir de 2018 con esquema de primera línea basado en SMILE encontrando a favor de manera global y por etapas clínicas la intervención con dicho esquema de quimioterapia.

13.CONCLUSIONES.

EL linfoma no Hodgkin NK/T es una entidad clínica con un comportamiento distinto al resto de las neoplasias linfoproliferativas, se caracteriza por tener un comportamiento agresivo y un pronóstico adverso que correlaciona inversamente la etapa clínica al momento del diagnóstico con el pronóstico esperado. En nuestro estudio se encontraron diversas limitaciones por diagnósticos tardíos, etapa clínica con invasión local e infecciones asociadas, aunado a la falta de unificación de estándar de quimioterapia previo al 2018, el acceso limitado a recursos de quimio y radioterapia lo cual puede influir negativamente en el resultado obtenido.

14. REFERENCIAS.

1. Extranodal NK / T cell lymphoma [Internet]. Pathologyoutlines.com. [citado 2023 Apr 14]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomanonBnasal.html>.
2. Haverkos BM, Pan Z, Gru AA, Freud AG, Rabinovitch R, Xu-Welliver M, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): An update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(6):514–27.
3. Kim WY, Montes-Mojarro IA, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr virus-associated T and NK-cell lymphoproliferative diseases. *Front Pediatr.* 2019; 7:71.
4. Gualco G, Domeny-Duarte P, Chioato L, Barber G, Natkunam Y, Bacchi CE. Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1195–203.
5. Meneses-Garcia A, Scchil-Bernal L, de la Garza-Salazar J, Gómez-González E. Linfomas angiocéntricos centro faciales de células T/NK. Aspectos histopatológicos y algunas consideraciones clínicas de 30 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, México. *CirCir.* 2002;70(6):410–6.
6. De Jesús Vega-González MT, Avilés-Salas A, Pérez-Martínez R, Paula Orozco-Anahuati A, Clínico Resumen C, Dermatóloga, et al. Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal. Presentación de un caso clínico. *Rev. cent Dermatol Pascua.* 2017;26(2):54–9
7. Alvarado G, Ramón A, Hernández-González D, Gil-Enríquez D, et al. Linfoma nasal de células T/NK. *Medigraphic.com.* 2015;2(8):89-92.
8. Reneau JC, Shindiapina P, Braunstein Z, Youssef Y, Ruiz M, Farid S, et al. Linfomas extra ganglionares de células T/asesinas naturales: enfoques actuales y direcciones futuras. *J Clin Med.* 2022;11(10):2699.
9. Jhuang J-Y, Chang S-T, Weng S-F, Pan S-T, Chu P-Y, Hsieh P-P, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type in Taiwan: a relatively higher frequency of T-cell lineage and poor survival for extra nasal tumors. *Hum Pathol.* 2015;46(2):313–21.
10. Tse E, Kwong Y-L. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):85.
11. Lee J, Suh C, Park YH, Ko YH, Bang SM, Lee JH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2006; 24:612–8.
12. Hong H, Li Y, Lim ST, Liang C, Huang H, Yi P, et al. A proposal for a new staging system for extranodal natural killer T-cell lymphoma: a multicenter study from China and Asia Lymphoma Study Group. *Leukemia.* 2020;34(8):2243–8.

13. Kim TM, Park YH, Lee S-Y, Kim J-H, Kim D-W, Im S-A, et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I(E)/II(E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 2005;106(12):3785–90.
14. Wang H, Fu B-B, Gale RP, Liang Y. NK-/T-cell lymphomas. *Leukemia*. 2021;35(9):2460–8.
15. Peripheral T-cell Lymphomas. NCCN guidelines for T-cell lymphomas V.1.2021 – meeting – 07/10/20 [Internet]. Nccn.org. citado el 8 de junio 2023. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=9304810d-7a82-41da-89d3-91fa4cd045e6>
16. Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Choi M, et al. NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, version 2.2018. *J Natl Comp Canc Netw*. 2018;16(2):123–35.

15. ANEXOS.

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.

Edad	
Genero	
Número de expediente	
Fecha de diagnostico	
Estado funcional (ECOG I – IV)	
Síntomas B (1.presentes/2.ausentes)	
Niveles de lactato deshidrogenasa (U/L)	
Niveles de hemoglobina (gr/dl) 1.>11 gr/dl 2.<11 gr/dl	
Niveles de albumina sérica 1.>3.5 gr/dl 2.<3.5 gr/dl	
Recuento de leucocitos 1. >4 000 mm ³ 2. <4 000 mm ³	
Recuento de plaquetas 1.>100 000 mm ³ 2.<100 000 mm ³	
Recuento de linfocitos 1.>1 000 mm ³ 2.<1 000 mm ³	
Afección ganglionar 1.Presente 2.Ausente	
Afección medula ósea 1.Presente 2.Ausente	
Etapas clínicas: modelo Ann Arbor (I-IV)	
Etapas clínicas: modelo chino-asiático (I-IV)	

Anexo 2. Modelo de clasificación chino-asiático.

Estadio clínico	Descripción por estudio de imagen
Estadio clínico I	tumoración en cavidad nasal o faríngea localizada sin invasión
Estadio clínico II	tumoración nasofaríngea complicada por invasión tumoral ósea o cutánea
Estadio clínico III	afectación de los ganglios linfáticos regionales
Estadio clínico IV	afectación de ganglios linfáticos no regionales o en ambos lados del diafragma y/o enfermedad diseminada.

Anexo 3. Modelo de clasificación Ann-Arbor.

Estadio clínico	Descripción por estudio de imagen
Estadio clínico I	Compromiso de una región de ganglios
Estadio clínico II	Compromiso de más de una región linfática en un solo lado del diafragma
Estadio clínico III	Compromiso de las regiones de los ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma.
Estadio clínico IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos o tejidos extra linfáticos