

Linfoma T/NK extranodal tipo nasal. Un dilema terapeutico.

NK/T cell lymphomas, nasal type. A therapeutic dilemma.

Zerga, Marta

*Directora del Área Médica del Instituto de Oncología Angel H Roffo, UBA.
Médica de Planta del Servicio de Hematología del Hospital Alemán.*

melizerga@hotmail.com



**LINFOMAS NO
HODGKIN T POCO
FRECUENTES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 105-112
Noviembre 2022

Palabras claves: Linfoma extranodal T/TNK tipo nasal.
Linfoma T extranodal.
Quimio-radioterapia.

Keywords: NK/T cell lymphomas, nasal type.
Extranodal T lymphoma.
Chemo-radiotherapy.

Introducción

El linfoma extranodal T/NK tipo nasal (ENKTL) es un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) que se caracteriza por la invariable infección de las células linfomatosas por el virus de Epstein Barr (EBV) y que debe su nombre a la presentación predominantemente extranodal y su inmunofenotipo característico^(1, 2, 3).

Epidemiología. Diagnóstico. Estadificación.

En Estados Unidos, este subtipo corresponde al 10 % de los linfomas T periféricos, pero su incidencia es mayor en países de Centro y Sudamérica (Perú, Argentina y Brasil) y en países de Asia (China, Japón, Corea y Sudeste Asiático)^(4,5,6). Muestra predominio por el sexo masculino y la mediana de edad al diagnóstico es de 53 años.

La mayoría de los pacientes se presentan en estadios iniciales, IE (58 %) y IIE (19 %), típicamente comprometiendo la cavidad nasal y las estructuras adyacentes del tracto aerodigestivo superior, siendo frecuente la perforación del paladar. Los estadios IV al diagnóstico sólo se observan en el 17 % de los casos.

El examen directo con endoscopia nasal y la biopsia resultan claves para el diagnóstico del ENKTL. El diagnóstico patológico puede ser dificultoso cuando existe necrosis extensa, siendo frecuente que se arribe al mismo luego de repetidas biopsias. Además de la necrosis, clásicamente las lesiones muestran angioinvasión.

Mediante técnicas de inmunohistoquímica se observa que las células neoplásicas muestran positividad para CD2, CD 56 y CD 3 citoplasmático (con

negatividad del CD 3 en la superficie celular), además de la positividad para los marcadores citotóxicos. Resulta esencial demostrar la presencia de RNA del EBV por técnicas de FISH.

Para la determinación del estadio, se recomienda incluir la RMN de senos nasales, así como el PET/TC para demostrar si existe enfermedad a distancia, además de la biopsia de médula ósea, si bien esta última se encuentra rara vez afectada en los estadios iniciales de la enfermedad.

También se sugiere incluir la búsqueda del EBV mediante técnicas de PCR en sangre periférica con fines diagnósticos y pronósticos, como se describirá más adelante.

La mediana de supervivencia en el grupo global es de sólo 20 meses, pero ello se encuentra fuertemente influenciado por el estadio, siendo de más de 7 años para los estadios iniciales y de sólo 7 meses en los estadios IV de la enfermedad.

Tratamiento

No existe consenso sobre el abordaje terapéutico más adecuado, ya que las recomendaciones suelen basarse en estudios de Fase II y análisis retrospectivos, y no existen estudios randomizados y controlados⁽⁷⁾.

Tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad localizada.

En esta entidad, las células tumorales expresan altas concentraciones de glicoproteína P, lo cual les confiere resistencia a multidrogas, entre ellas a las antraciclinas. Ello explica porque los esquemas tradicionalmente utilizados en los LNH como el CHOP, no resultan adecuados en estos casos⁽⁸⁾. Las drogas propuestas para ser usadas en esquemas de primera línea son ifosfamida y metotrexate (no afectadas por la Glicoproteína-P), etopósido (efectivo en el tratamiento de procesos linfoproliferativos asociados al EBV) y L-Asparaginasa (dado que las células tumorales no pueden sintetizar L-asparagina).

La radioterapia también es utilizada como parte del tratamiento inicial de las formas localizadas de la enfermedad, especialmente en los casos que comprometen la cavidad nasal y las estructuras adyacentes, debido a que produce rápido control local de la enfermedad. No obstante, la radioterapia sola es considerada un tratamiento insuficiente, aún en formas aparentemente localizadas, debido a que

suele asociarse a recaídas locales y/o sistémicas⁽⁹⁾.

En síntesis, el tratamiento inicial se basa en combinar quimioterapia (con esquemas no basados en antraciclinas) con la radioterapia, existiendo diversas modalidades de asociación de estos tratamientos:

- Quimio-radioterapia concurrente. La misma incluye dos modalidades:
 - o Aplicación simultánea de QT y RT.
 - o Aplicación concurrente de RT y QT, seguida de QT.
- Quimio-radioterapia secuencial.
- Quimioradioterapia en sándwich.

En la Tabla 1 se muestran los diversos regímenes con sus tasas de remisión completa (RC), toxicidad hematológica y supervivencia libre de progresión (SLP).⁽¹⁾

Dosis óptima y técnica de la radioterapia.

Si bien en las formas localizadas del linfoma T NK tipo nasal, la radioterapia puede ser usada de diversas maneras respecto de la quimioterapia (en forma concurrente, secuencial o en sándwich), no se han definido las dosis y las técnicas óptimas.

Algunos autores han propuesto dosis altas de 50 Gy⁽¹⁰⁾, mientras que otros recomiendan quimio-radioterapia concurrente con 40 Gy con un buen balance entre eficacia y seguridad (toxicidad grado 3 o mayor en sólo 4.8 % de los pacientes). No obstante, el 30 % de los pacientes experimentan náuseas grado 2 y mucositis durante el tratamiento⁽¹¹⁾.

Además de la dosis, la técnica de la radioterapia constituye un factor decisor en la evolución de estos pacientes. Si bien no existen estudios controlados que comparen la radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT) con la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), esta última constituye la modalidad recomendada para pacientes con ENKTL localizado nasal por el International Lymphoma Radiation Oncology Group, no sólo por su menor toxicidad sino por haber demostrado ventajas en supervivencia libre de progresión a 5 años (67.6 % para la IMRT vs 58.2 % para la 3D-CRT), y supervivencia global a 5 años (75.9 % para la IMRT vs 68.9 % para la 3D-CRT) con una $p < 0.05$ ⁽¹²⁾.

Tratamiento del ENKTL adaptado al riesgo.

Dado el carácter heterogéneo de la evolución de estos pacientes, se han intentado definir factores de riesgo.

El índice pronóstico para los linfomas NK (PINK)

Tabla 1. Esquemas de quimio-radioterapia para los ENKTL

Régimen	N	Drogas	Dosis de RT	RC	Neutropenia G 3-4	SLP
Quimioradioterapia concurrente						
Aplicación simultánea de QT y RT						
DeVIC	27	Dexametasona Etopósido Ifosfamida Carboplatino	50 Gy	77 % (ORR 81 %)	90.9 %	67 % a 5 años. (SG a 2 años de 78 %).
ESHAP	13	Etopósido Corticoides Citarabina Cisplatino	40 Gy	92 %	92 %	72 % a 2 años.
DEP/DVP	33	Dexametasona Etopósido Cisplastino/ Dexametasona Etopósido Ifosfamida Cisplatino	50.4 Gy	63 %	85 %	60 % a 5 años.
Cisplatino semanal # con RT seguido de QT						
VIPD (cisplatino semanal + RT seguido de 3 ciclos de VIPD)	30	Etopósido Ifosfamida Cisplatino Dexametasona	40-52.8 Gy	80 %	46.7 %	85 % a 3 años.
VIDL (quimio-RT concurrente seguida de 2 ciclos de VIDL)	30	Etopósido Ifosfamida Dexametasona L-Asparaginasa	40-44 Gy	87 %	80 %	73 % a 5 años.
MIDDLE (L-asparaginasa 3 x semana + RT seguida de 2 ciclos de MIDDLE).	28	Metotrexate Ifosfamida Dexametasona L-Asparaginasa Etopósido	36-44 Gy	82 %	91.3 %	74 % a 3 años.
GDP (cisplatino semanal + RT seguidos de 3 ciclos de GDP)	32	Gemcitabine Dexametasona Cisplatino	56 Gy	84.4 %	41 %	84 % a 3 años.
Quimioradioterapia secuencial						
SMILE Protocolo estándar para estadios avanzados En localizados 2 a 4 ciclos.	17	Dexametasona Metotrexate Ifosfamida L-Asparaginas Etopósido	>40 Gy	69 % (90 % de ORR)	NA	NA
DICE-L	33	Cisplatino Ifosfamida Etopósido Dexametasona L-Asparaginasa	45 Gy	90.9 %	NA	89 % a 5 años.

Quimioradioterapia en sándwich						
GELOX/PGEMOX (2 ciclos de GELOX antes de la RT y 2-4 ciclos después). PEGMOX con peg.asparaginasa	27	Gemcitabine L-Asparaginasa Oxaliplatino/ Peg-asparaginasa Gemcitabine Oxaliplatino	56 Gy	74.1 % (ORR 96 %)	33.3 %	86 % a 2 años.
GELOXD/ GEMOXD	167	Gemcitabine L-Asparaginasa Oxaliplatino Dexametasona/ Peg asparaginasa Gemcitabine Oxaliplatino Dexametasona	50 Gy	88.6 %	23.4 %	23.4 %

#El cisplatino usado como radiosensibilizador permite reducir la dosis de la radioterapia a 40 Gy.

incluye factores como la edad > de 60 años, el estadio III y IV, el compromiso ganglionar a distancia y la enfermedad no nasal ⁽¹³⁾. El score permite estratificar los pacientes en bajo riesgo (sin factores de riesgo), riesgo intermedio (1 factor) y alto riesgo (2 factores o más) con diferencias en SG a 3 años de 81 %, 62 % y 25 % respectivamente. El score resulta de gran utilidad para identificar a los pacientes con estadios iniciales pero que deberían ser tratados como enfermedad avanzada.

Dado que sólo una minoría de pacientes con ENKTL nasal localizado pertenecen a la categoría de alto riesgo, se ha propuesto un **Score PINK modificado** que agrega el título en sangre del DNA del EBV al diagnóstico (**PINK-E**), el cual tendría la capacidad de reconocer pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico pero con mayor riesgo de falla al tratamiento. El título en sangre de DNA del EBV sería un marcador subrogante de la actividad de la enfermedad debido a su asociación a la alta carga tumoral y a una pobre evolución con el tratamiento. Asimismo, la presencia de DNA para VEB circulante al final del tratamiento se correlacionaría con el riesgo de recaída, constituyéndose en un marcador de enfermedad residual.

Con respecto a las diversas modalidades de tratamiento (concurrente, secuencial o en sándwich), todas han mostrado similar eficacia, si bien se trata de comparaciones retrospectivas e indirectas ⁽¹⁴⁾. La decisión sobre el tratamiento adecuado debe tener

en cuenta la edad del paciente, sus comorbilidades y el riesgo de progresión sistémica de la enfermedad en función del título de DNA del EBV.

Tratamiento de pacientes de edad avanzada con ENKTL localizado

Su abordaje resulta diferente debido a las comorbilidades y la disminución de las funciones orgánicas propias del adulto mayor. Algunos autores recomiendan esquemas como el VIDL (ver Tabla 1) de quimio-radioterapia concurrente con platino seguido por QT con L-asparaginasa, con el cual muchos pacientes logran completar el esquema planeado sin mortalidad relacionada con el tratamiento ⁽¹⁵⁾. Otros autores sugieren quimio-radioterapia sándwich con GELOX/PGEMOX ⁽¹⁾.

En pacientes no aptos para QT, puede utilizarse radioterapia con cisplatino semanal y evitar la quimioterapia adyuvante, especialmente si se trata de pacientes con masas locales de pequeño tamaño en los cuales la RT sola con 50 Gy ha mostrado una sobrevida favorable equivalente a la de la población general.

Profilaxis del SNC en ENKTL nasal localizado.

En estudios retrospectivos se ha reportado una incidencia de recaída en SNC del 5.76 %, tratándose en la mayor parte de los casos de pacientes con compromiso de la cavidad nasal que además se presentan en estadios avanzados ⁽¹⁶⁾. Es por ello que en las formas

localizadas no estaría indicada rutinariamente la evaluación y la profilaxis del SNC al momento del diagnóstico.

Tratamiento de las formas localizadas no nasales del ENKTL

El linfoma ENKTL puede comprometer otros sitios extranodales como la piel, testículos, intestino y músculo, presentando estas otras localizaciones una peor evolución en comparación con las formas típicas nasales, por rápida diseminación, especialmente en los casos con altos títulos sanguíneos de EBV. En estos pacientes se recomienda la QT sistémica.

Tratamiento del ENKTL nasal localizado en recaída

No existe consenso sobre la estrategia más adecuada para estos pacientes, la cual deberá ajustarse al patrón de la recaída:

- En recaídas confinadas localmente a la cavidad nasal y luego de por lo menos dos años del tratamiento inicial, algunos autores recomiendan el re-tratamiento con quimio-RT concurrente, secuencial o en sándwich.
- En recaídas dentro de los dos años del tratamiento inicial, se recomienda la quimioterapia sistémica.

Rol del trasplante.

La Sociedad Americana de Trasplante de Médula Osea incluyó las siguientes recomendaciones respecto del trasplante en esta entidad ⁽¹⁷⁾.

1. No estaría recomendada ninguna de las modalidades de trasplante en pacientes en primera RC o remisión parcial y con estadios localizados.
2. Se recomienda consolidación con trasplante autólogo en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y en primera RC, pudiendo también considerarse la consolidación con trasplante alogénico en casos seleccionados con factores pronósticos muy adversos.
3. Se recomienda el trasplante autólogo en los casos de enfermedad recaída quimiosensible, tanto localizada como diseminada.

4. Se recomienda el trasplante alogénico en ENKT avanzado luego de recaída o en casos refractarios y en enfermedad localizada refractaria.

Terapia target

Estudios en marcha con el objeto de entender las bases genéticas del ENKTL permitieron identificar la existencia de activación de ciertas vías de señalización, así como cambios epigenéticos que podrían constituirse en blancos terapéuticos. En ese sentido, se mencionan a continuación potenciales terapias target que mostraron algún grado de actividad en series pequeñas de pacientes:

- Inhibidores de histona deacetilasa.
- Brentuximab vedotin (en los casos en que las células neoplásicas expresen CD 30, lo cual ocurre en el 50 % de los casos)
- Daratumumab (debido a la regulación en más del CD 38 en los ENKTL que se asociaría a mal pronóstico) ⁽¹⁸⁾.
- Alemtuzumab.
- Bortezomib.

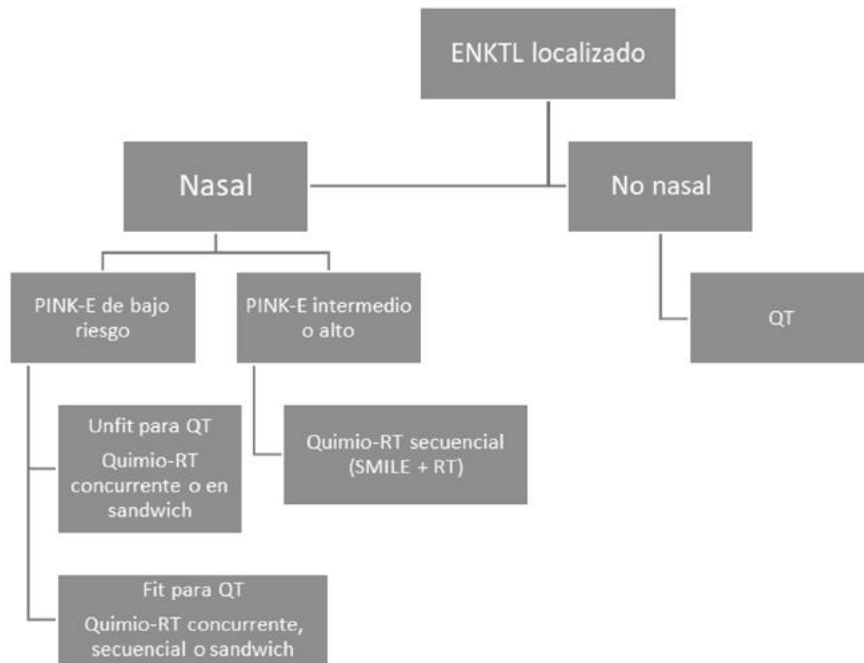
Asimismo, terapias celulares con linfocitos T citotóxicos dirigidos hacia target como el EBV y la proteína latente de membrana están siendo explorados, con resultados muy prometedores ^(19,20).

En los siguientes cuadros se detallan los algoritmos sugeridos para el tratamiento inicial de los estadios localizados nasales y no nasales (Cuadro 1), los estadios avanzados de la enfermedad (Cuadro 2), así como en la enfermedad recaída (Cuadro 3).

COMENTARIOS FINALES

En síntesis, el ENKTL es un subtipo infrecuente de linfoma T periférico causado por la infección por el EBV. Si bien no existe consenso sobre el abordaje terapéutico más adecuado para todos los casos, los diversos autores coinciden en que la decisión deberá estar ajustada al estadio de la enfermedad, la edad y comorbilidades del paciente y los factores pronósticos de este subtipo de linfoma.

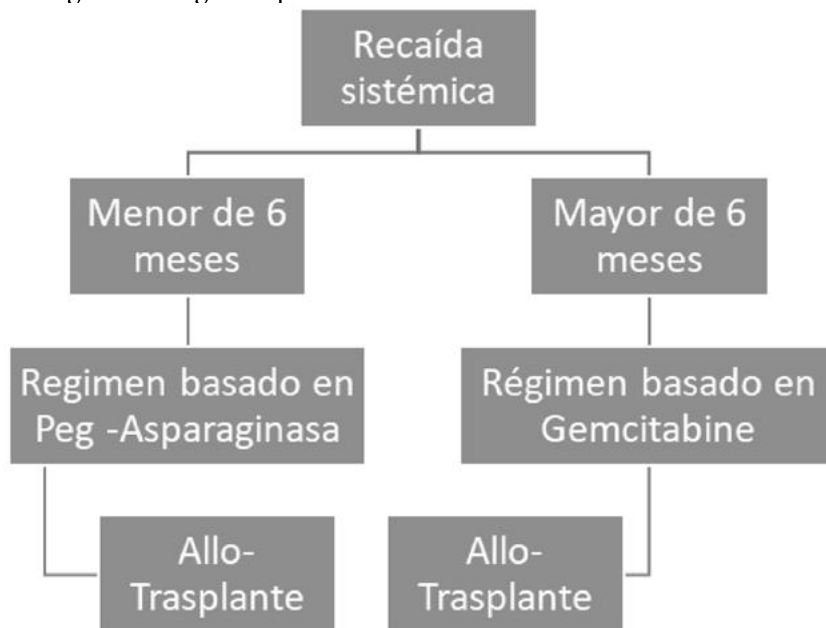
Cuadro 1. Algoritmo sugerido para el tratamiento del ENKTL localizado (nasal y no nasal)



Cuadro 2. Algoritmo sugerido para el tratamiento del ENKTL en estadios avanzados.



Cuadro 3. Algoritmo sugerido para el tratamiento de las recaídas sistémicas del ENKTL



Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kim SJ, Yoon E, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: as systematic review. *Journal of Hematology & Oncology* 2018; 11: 140.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia. November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
3. Jaffe ES, Chan JK, Su IJ et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definitions, differential diagnosis and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 103-111.
4. Allen PB, Lechowicz MJ. Management of NK/T cell lymphoma, nasal type. *JCO* 2019; 15: 513-520.
5. Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T cell lymphomas. *Blood* 2013; 121 (25): 4997-5005.
6. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120 (24): 4795-4801.
7. Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 2005; 19: 2186-2194.
8. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H et al. Frequent expression of P glycoprotein/MDR 1 by nasal T cell lymphoma cells *Cancer* 1995; 76: 2351-2356.
9. Huan MJ, Jiang Y, Liu WP et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 166-174.
10. Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood* 2015; 126: 1424-1432.
11. Oh D, Ahn YC, Kim SJ et al. Concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation chemotherapy for localized extranodal natural killer/Tcell lymphoma nasal type. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 677-683.
12. Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation

- therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:11-31.
13. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline based treatment: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 389-400.
 14. Li J, Li Y, Zhong M et al. A multicenter retrospective comparison of sequential versus sandwich chemoradiotherapy for stage IE-IIIE extranodal natural killer/T cell lymphoma Nasal Type. *J Cancer* 2018; 9: 1598-1606.
 15. Kim SM, Park S, Oh DR et al. Extra nodal natural killer/T cell lymphoma in elderly patients: the impact of aging on clinical outcomes and treatment tolerability. *Ann Hematol* 2016; 95: 581-591.
 16. Kim SJ, Oh SY, Hng JY et al. When do we need central nervous system prophylaxis in patients with extranodal NK/T cell lymphoma nasal type?. *Ann Oncol* 2009; 21: 1058-1063.
 17. Yhim HY, Kim JS, Mun YC et al. Clinical outcomes and prognostic factors of up-front autologous stem cell transplantation in patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1597-1604.
 18. Wang K, Wang H, Li PF et al. CD 38 expression predicts poor prognosis and might be a potential therapy target in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol* 2015; 94: 1381-1388.
 19. Bollard CM, Gottschalck S, Torrano V et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane protein. *J Clin Oncol* 2014; 32: 798-808.
 20. Cho SG, Kim N, Sohn HJ et al. Long term outcome of extranodal NK/T cell lymphoma patients treated with postremission therapy using EBV LMP1 and LMP2a specific CTLs. *Mol Ther* 2015



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.