

Linfoma de células T periférico, no especificado. Estudio clínico-patológico en una cohorte de pacientes peruanos

Peripheral T-Cell lymphoma, not otherwise specified. Clinical-pathological study in a cohort of peruvian patients

Carlos Barrionuevo ^{1,a,b*}, Daniela Dueñas ^{1,c}, Sandro Casavilca ^{1,a,d}, Raúl Mantilla ¹, Rosario Villa ^{1,e}, Rocío Zevallos ¹, Carlos Castañeda ^{1,a,f,g}, Tatiana Vidaurre ^{1,h,i}

Filiación y grado académico

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

^a Médico cirujano.

^b Magíster en Bioquímica y Oncología molecular, doctor en Medicina.

^c Médica Anatómo Patóloga.

^d Magíster en Medicina, mención en Patología Oncológica.


^e Bióloga.

^f Maestro en genética y biología celular.

^g Especialista en medicina general y oncológica.

^h Médico oncólogo.

ⁱ Magíster en Salud Pública.


 **ORCID iD de Carlos Barrionuevo**
https://orcid.org/0000-0003-2474-914X

 **ORCID iD de Daniela Dueñas**
https://orcid.org/0000-0001-7884-6784


 **ORCID iD de Sandro Casavilca Z.**
https://orcid.org/0000-0001-8406-739X

 **ORCID iD de Raul Mantilla**
https://orcid.org/0000-0001-6010-1741

 **ORCID iD de Maria R. Villa-Robles**
https://orcid.org/0000-0001-8780-3700

 **ORCID iD de Carlos Castaneda**
https://orcid.org/0000-0001-6200-0856

 **ORCID iD de Tatiana Vidaurre**
https://orcid.org/0000-0003-1995-4560

 **ORCID iD de Rocío Zevallos**
https://orcid.org/0000-0002-2307-8420

Contribución de los autores

CB: Análisis de resultados, discusión, revisión final del artículo.

DD: Discusión.

SC: Discusión.

RM: Análisis estadístico.

RV: Pruebas de inmunohistoquímica e hibridación in situ con cromógeno.

RZ: Pruebas de inmunohistoquímica e hibridación in situ con cromógeno.

CC: Discusión.

TV: Discusión.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 11/07/2019

Arbitrado por pares

Aceptado: 03/10/2019

Citar como

Barrionuevo C., Dueñas D., Casavilca S., Mantilla R., Villa R., Zevallos R., Castañeda C. Linfoma de células T periférico, no especificado. Estudio clínico-patológico en una cohorte de pacientes peruanos. *Rev Peru Cienc Salud*. 2019; 1(4): 177-84. doi: https://doi.org/10.37711/rpcs.2019.1.4.31

Correspondencia

Carlos Barrionuevo

Tel.: +5112016500 Ext. 1429

Email: carlos.barrionuevo28@gmail.com

RESUMEN

Objetivo. La última clasificación de la OMS de neoplasias hematopoyéticas y linfoides considera 29 linfomas de células T y NK maduras. Una de estas, corresponde al linfoma de células T periférico, sin otra especificación (LCTP-NOS). El objetivo de esta investigación fue evaluar las características clínico-patológicas de esta enfermedad y su asociación con infección por VEB en relación con la sobrevida global (SG). **Métodos.** Se estudiaron 65 casos con diagnóstico de LCTP-NOS en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante un periodo de 6 años. Se evaluaron las características clínico-patológicas y se comparó la SG y otros parámetros clínicos entre los casos con infección y sin infección por VEB. **Resultados.** Hubo un 45 % de casos positivos para VEB. El promedio de edad fue de 50 años y hubo un 29 % de mujeres. La proporción de pacientes con y sin síntomas B fue similar. Los estadios fueron usualmente avanzados, con lactato deshidrogenasa elevada. El índice pronóstico internacional fue intermedio-alto o alto en la mayor parte de los casos. La SG en todos los casos a 5 años fue en promedio de un 29,4 %. En general la respuesta al tratamiento con quimioterapia fue pobre. Aunque los casos VEB positivos tuvieron peor SG que los VEB negativos, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Hubo diferencia significativa para los síntomas B, siendo más frecuentes en los casos VEB positivos. También se encontró diferencia estadísticamente significativa en la SG a los tres años entre los LCTP-NOS VEB positivos con fenotipo citotóxico vs., los que no tuvieron fenotipo citotóxico. **Conclusión.** El LCTP-NOS es una neoplasia de mal pronóstico, con baja SG y pobre respuesta al tratamiento con quimioterapia. Para una mejor valoración de la infección del VEB como factor pronóstico, se deben considerar la cantidad y tipo de linfocitos infectados.

Palabras clave: humanos, mujer, De edad mediana, Linfoma, células T, periférico Herpesvirus 4, Pronóstico, Infecciones por el virus de Epstein-Barr, Células asesinas, naturales Fenotipo, Lactato deshidrogenasas, Trasplante de células madre, hematopoyéticas (Fuente: DesCS-BIREME).

ABSTRACT

Objectives. The latest WHO classification of hematopoietic and lymphoid neoplasms considers 29 mature T and NK cell lymphomas. One of these corresponds to peripheral T-cell lymphoma, without another specification (LCTP-NOS). The objective of this research was to evaluate the clinical-pathological characteristics of this disease and its association with EBV infection in relation to global survival (OS). **Methods.** 65 cases with a diagnosis of LCTP-NOS were studied at the National Institute of Neoplastic Diseases in a period of 6 years. Clinical-pathological characteristics were evaluated, and OS and other clinical parameters were compared between cases with infection and without EBV infection. **Results.** There were (45 %) positive cases for EBV. The average age was 50 years and (29 %) were women. The proportion of patients with and without B symptoms was similar. The stages were usually advanced, with elevated lactate dehydrogenase. The international prognostic index was intermediate-high or high in most cases. The OS in all cases at 5 years was an average of (29,4 %). In general, the response to chemotherapy treatment was poor. Although positive EBV cases had worse OS than negative EBVs, the difference was not statistically significant. There was a significant difference for B symptoms, being more frequent in EBV positive cases. There was also a statistically significant difference in OS at three years between positive LCTP-NOS EBV with cytotoxic phenotype vs those without cytotoxic phenotype. **Conclusions.** LCTP-NOS is a malignancy with a poor prognosis, with low OS and poor response to chemotherapy treatment. For a better assessment of EBV infection as a prognostic factor, the amount and type of infected lymphocytes should be considered.

Keywords: humans, Female, Middle Aged, Lymphoma, T-Cell, Peripheral Herpesvirus 4, Human, Prognosis, Epstein-Barr Virus Infections, Killer Cells, Natural, Phenotype, Lactate Dehydrogenases, Hematopoietic, Stem Cell, Transplantation (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

Dentro del espectro de los linfomas no Hodgkin de células T maduras o periféricas (LCTP) y células NK, actualmente se reconocen 29 diferentes entidades, siendo algunas de ellas entidades provisionales y la más frecuente la denominada "linfoma de células T periférico, sin otra especificación" (LCTP-NOS) ⁽¹⁾. Esta última categoría corresponde a los casos que no pertenecen a ninguna de las otras 28 entidades descritas y presenta un diverso espectro clínico, histopatológico, fenotípico y genético, una pobre respuesta a la terapia en general, recaídas frecuentes, baja supervivencia global (SG) y baja supervivencia libre de fallas (SLF). Los factores asociados al pronóstico en esta entidad son el estadio clínico y el índice pronóstico internacional (IPI); sin embargo, se ha intentado encontrar otros factores pronósticos biológicos y moleculares, como son la asociación con la infección por el virus Epstein-Barr (VEB), la desregulación de la vía NFκB, la expresión de genes relacionados a alta proliferación celular y la expresión de gránulos citotóxicos ⁽¹⁾.

Se ha postulado que existen diversos factores biológicos y moleculares asociados al pronóstico en el LCTP-NOS. Hay autores que sugieren que la presencia del genoma del VEB puede ser un indicador de un pobre pronóstico (1); sin embargo, los datos aún reportados son insuficientes y se deben realizar más estudios para sustentar esta teoría. Evaluar si la asociación del LCTP-NOS y la infección por el VEB es un factor pronóstico independiente en la SG en pacientes atendidos en el INEN entre los años 2005-2011.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional-analítico, transversal y retrospectivo. Se evaluaron 100 pacientes atendidos en el INEN, entre los años 2005 y 2011, e identificados con el diagnóstico de LCTP-NOS. La muestra fue de tipo no probabilístico, intencional. Los casos fueron confirmados mediante estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos. Se excluyeron los casos que tuvieron otra enfermedad concomitante o inmunodepresión que afecte la SG y casos con registro de datos incompletos.

Revisión de muestras histopatológicas

En los casos en que el preparado histológico obtenido de los archivos fue deficiente o no estuvo disponible, se procedió a realizar cortes de aproximadamente 3 μm de los bloques de parafina de las biopsias correspondientes. Las secciones

fueron desparafinadas, rehidratadas y coloreadas con hematoxilina y eosina (HE). Con las nuevas láminas se procedió a reevaluar y confirmar el diagnóstico de acuerdo con los criterios de la OMS, 2016 y utilizando inmunohistoquímica. Los preparados histológicos que estuvieron en buenas condiciones también se reevaluaron y se realizó inmunohistoquímica en los casos que fue necesario.

Inmunohistoquímica

Para inmunohistoquímica se utilizó el método de polímero (Dako, Envision) con recuperación antigénica inducida con calor. Las secciones de los bloques de parafina se sumergieron en 10-mM de citrato de sodio en ebullición a pH de 6,5 por 2 minutos en una olla a presión. Se utilizó un panel de 16 anticuerpos. Se incluyó tejido amigdalino normal como control. Además, se consideró positividad cuando se observó una franca expresión celular de color marrón oscuro. Finalmente, se consideró negatividad cuando no se observó ninguna tinción.

Para la evaluación inmunohistoquímica se prepararon dos bloques con filas de tejido (tissue microarrays o TMAs) con 30 muestras en uno de ellos y 35 en el otro, realizándose las reacciones en una sola corrida por cada marcador. Previamente, se realizó tinción de HE para evaluación histológica.

Hibridación in situ con cromógeno para el virus de Epstein-Barr (HIS-EBER)

Las muestras de tejido parafinado en láminas fueron desparafinadas y luego se procedió a bloquear la peroxidasa endógena con una solución al 3 % de peroxidasa de hidrógeno por 5 minutos. Luego se realizó el lavado con agua destilada agitando las láminas entre 30 y 60 segundos, para dejarlas reposar por un minuto en dicha solución. Para inhibir el DNA inespecífico se colocaron las láminas en 200 ml de agua destilada en horno microondas hasta la ebullición (alrededor de 2 minutos). Luego se dejaron las láminas a temperatura ambiente. La desproteinización se hizo con proteinasa K en una concentración de 30 ug/ml en PBS a pH de 7,4. La incubación se realizó en cámara húmeda por 10 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se hizo un lavado con agua destilada. Posteriormente se dejaron reposar las láminas en PBS a pH 7,4 por 2 minutos. Finalmente se realizó la incubación con la histosonda EBER (CENBIMO, España), la misma que detecta EBER1 y EBER2 del VEB. Para esto, se adicionaron 65 ul de la sonda a las muestras a 62 °C durante 1 hora, colocándose las láminas horizontalmente en cámara húmeda cerrada. La sonda

marcada fue hibridada con EBER1 y EBER2 del VEB y detectada empleando un anticuerpo monoclonal conjugado fosfatasa alcalina anti digoxigenina. La reacción nuclear positiva de color marrón oscuro se produjo usando el cromógeno diamonobenzidina (DAB). Como controles se emplearon casos conocidos positivos y negativos para VEB.

Los datos obtenidos fueron registrados en fichas de recolección de datos, diseñadas especialmente para este estudio, que más tarde fueron trasladadas al programa Excel de Microsoft Office (Microsoft, Inc., Redmond, Washington, EE. UU.).

Se realizó un análisis descriptivo de la información a través de frecuencias, porcentajes y medidas resumen (media, mediana y rango). Las asociaciones entre las características de los pacientes con LCTP-NOS y el VEB se evaluaron mediante la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondía. Las diferencias entre pacientes con LCTP-NOS, con y sin VEB, respecto a una característica cuantitativa se probaron con la prueba t para muestras independientes o su correspondiente prueba no paramétrica (previa evaluación de la normalidad a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov). Curvas de supervivencia se estimaron con el método de Kaplan-Meier y posibles diferencias se evaluaron con el test de logrank. Un valor $p < 0,05$ se consideró para una asociación o diferencia significativa. En el análisis de los datos se usó el programa SPSS 19.

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN. Se mantuvo la confidencialidad sobre los datos obtenidos de las historias clínicas.

RESULTADOS

Características clínicas:

Luego de revisar 100 historias clínicas y el material de patología disponible, se seleccionaron 65 casos. Se analizaron las características clínicas y el tratamiento de estos 65 pacientes con diagnóstico de LCTP-NOS y estudio de presencia del VEB. Hubo 27 (41,5 %) pacientes con un resultado positivo para el VEB.

El promedio de edad de los pacientes fue de 50,33 años (rango, de 5 a 93 años); en 12 casos (18,5 %) no se especificó la edad. Según el sexo, hubo 19 (29,2 %) mujeres y 34 (52,3 %) hombres; en 12 (18,5 %) casos no se especifica el sexo; En la tabla 1 se muestra que la edad promedio de las mujeres fue de 50,26 años

(rango, 18 a 89 años), que la de los hombres fue de 50,41 años (rango, 5 a 93 años).

Según el lactato deshidrogenasa (LDH), se encontraron 3 (4,6 %) pacientes con LDH menor o igual que límites normales y 42 (64,6 %) con LDH mayor que límites normales; en 20 (30,8 %) casos no se especifica el nivel de LDH.

La escala ECOG, hubo 30 (46,2 %) pacientes con ECOG 0-1 y 22 (33,8 %) pacientes con ECOG ≥ 2 ; en 13 (20,0 %) pacientes no se especifica su valor ECOG. Según el estadio, hubo 7 (10,8 %) pacientes con estadio I, 14 (21,5 %) con estadio II, 21 (32,3 %) con estadio III y 9 (13,8 %) con estadio IV; en 14 (21,5 %) casos no se especifica el estadio.

La afectación extra nodal, las 3 más frecuentes fueron el derrame pleural maligno, la afectación de piel y la ascitis, en 14 (21,5 %), 6 (9,2 %) y 6 (9,2 %) pacientes del total, respectivamente. Según el número de afectaciones extra nodales, 26 (40,0 %) pacientes no presentaron sitios extra nodales, 14 (21,5 %) pacientes presentaron un sitio extra nodal, 8 (12,3 %) pacientes dos sitios extra nodales y 2 (3,1 %) pacientes un sitio extra nodal; en 15 (20,8 %) casos no se especifica los sitios extra nodales.

Los síntomas B, hubo 23 (35,4 %) pacientes con síntomas B y 24 (36,9 %) sin presencia de síntomas B; en 18 (27,7 %) casos no se especifica los síntomas B. El índice internacional de pronóstico (IPI), se encontraron 8 (12,3 %) pacientes con IPI bajo, 10 (15,3 %) con IPI bajo/intermedio, 14 (21,5 %) con IPI intermedio/alto y 8 (12,3 %) con IPI alto, en 25 (38,5 %) casos no se especifica el IPI.

El tratamiento inicial recibido, 6 (9,2 %) pacientes no recibieron ningún tratamiento, 25 (38,5 %) pacientes recibieron quimioterapia, 7 (10,8 %) pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia y 1 (1,5 %) paciente solo recibió radioterapia; en 26 (40,0 %) pacientes no se especifica el tratamiento inicial recibido. Según el número de cursos, en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia, 10 (31,3 %)

Tabla 1. Pacientes con PTCL-NOS por edad y sexo

| | N (%) | Promedio | Mediana | Mínimo | Máximo |
|-------------|-----------|----------|---------|--------|--------|
| Sexo | | | | | |
| Mujeres | 19 (29,2) | 50,26 | 52 | 18 | 89 |
| Hombres | 34 (52,3) | 50,41 | 47,5 | 5 | 93 |
| NR | 12 (18,5) | - | - | - | - |

NR: no registra.

Tabla 2. Pacientes con PTCL-NOS. Tratamiento inicial

| | fi | % |
|------------------------------|----|------|
| Tratamiento | | |
| No | 6 | 9,2 |
| Quimioterapia | 25 | 38,5 |
| Quimioterapia + Radioterapia | 7 | 10,8 |
| Radioterapia | 1 | 1,5 |
| NR | 26 | 40,0 |
| Cursos* | | |
| 1 | 10 | 31,3 |
| 2 | 3 | 9,4 |
| 3 | 1 | 3,1 |
| 4 | 1 | 3,1 |
| 6 | 9 | 28,1 |
| 8 | 1 | 3,1 |
| 9 | 1 | 3,1 |
| 10 | 1 | 3,1 |
| 12 | 1 | 3,1 |
| NR | 4 | 12,5 |
| Esquema* | | |
| CHOP | 14 | 43,8 |
| CHOEP | 11 | 34,4 |
| CHOEP + ESHAP | 3 | 9,4 |
| CHOP + CHOEP | 1 | 3,1 |
| CHOP + ESHAP | 1 | 3,1 |
| DHAP | 1 | 3,1 |
| NR | 1 | 3,1 |

NR: no registra. *En pacientes que registran que recibieron quimioterapia.

pacientes recibieron 1 curso, 3 (9,4 %) pacientes recibieron 2 cursos, 9 (28,1 %) pacientes recibieron 6 cursos y 1 (3,1 %) paciente recibieron 3, 4, 8, 9, 10 y 12 cursos cada uno. Los esquemas recibidos fueron CHOP en 14 (43,8 %) pacientes, CHOEP en 11 (34,4 %), CHOEP y ESHAP en 3 (9,4 %) y, CHOP con CHOEP, CHOP con ESHAP y DHAP en 1 (3,1 %) paciente cada uno, en 1 (3,1 %) paciente no se especificó el esquema recibido (ver tabla 2).

Según la respuesta al tratamiento, se encontraron 3 (4,6 %) pacientes con remisión completa, 7 (10,8 %) con remisión parcial, 21 (32,3 %) sin respuesta/progresión y 5 (7,7 %) con progresión; en 29 (44,6 %) pacientes no se especifica la respuesta alcanzada.

Características histopatológicas

Tal como se describe en la literatura (3-5) las características morfológicas fueron variables, con un patrón de

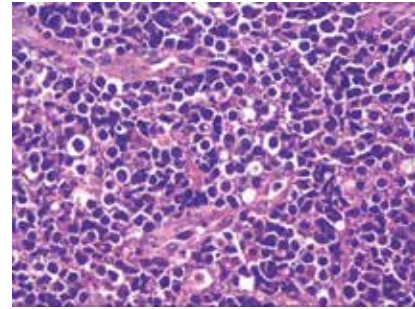


Figura 1. Caso de PTCL-NOS, constituido por células de diversos tamaños y vascularización incrementada (tinción H & E, aumento 40X)

infiltración difusa en todos los casos, con células medianamente pleomórficas, de tamaño pequeño, mediano y grande. Los núcleos fueron irregulares, con nucléolos definidos. También se evidenció un incremento de la trama venosa de endotelio alto y en todos los casos se observó una variable composición polimorfa, con una mezcla de células reactivas constituidas por linfocitos pequeños, eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas (ver figura 1).

Características inmunohistoquímicas e ISH-EBER

Todos los pacientes expresaron CD3 y CD43. 40 pacientes (67 %) tuvieron un fenotipo T CD4+ y 15 (23 %) pacientes un fenotipo T citotóxico granzima B+. 15 casos perdieron expresión de CD2 (9,75 %), 21 casos expresión de CD5 (32 %) y 62 casos expresión de CD7 (95 %).

Se realizó determinación de EBV por ISH-EBER en 57 pacientes, encontrándose un 41,5 % de casos positivos (ver figura 2). Contrariamente el marcador LMP1 solo fue positivo en dos casos.

48 pacientes tuvieron estudios de inmunohistoquímica y de HIS-EBER evaluables. Se observó una diferencia significativa de la SG a los

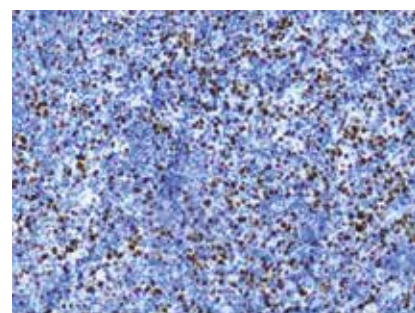


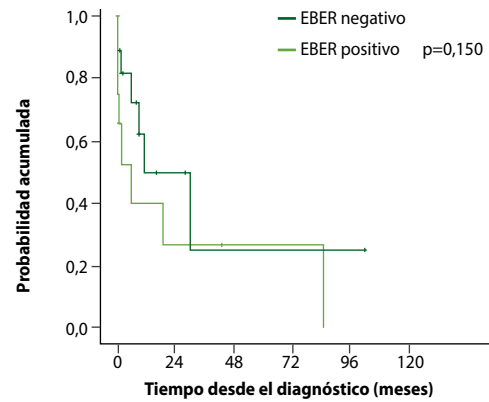
Figura 2. Caso de PTCL-NOS que muestra células con ISH-EBER+ (aumento 10X)

Tabla 3. Características de pacientes con PTCL-NOS, con y sin presencia del EBV

| | EBV positivo n = 27 | EBV negativo n = 30 | Valor - p |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------|
| Edad, años | | | |
| Promedio / Mediana / Rango | 52,17 / 46 / [18-93] | 47,87 / 49 / [5-82] | 0,500 |
| Sexo | | | |
| Mujeres | 9 (39,1) | 8 (34,8) | |
| Hombres | 14 (60,9) | 15 (65,2) | 0,760 |
| NR | 4 | 7 | |
| LDH | | | |
| ≤ límites normales | 3 (16,7) | 0 (0,0) | |
| > límites normales | 15 (83,3) | 20 (100,0) | NE |
| NR | 9 | 10 | |
| ECOG | | | |
| 0-1 | 12 (54,5) | 13 (56,5) | |
| ≥2 | 10 (45,5) | 10 (43,5) | 0,894 |
| NR | 5 | 7 | |
| Estadio | | | |
| I-II | 7 (33,3) | 12 (52,2) | |
| III-IV | 14 (66,7) | 11 (47,8) | 0,208 |
| NR | 6 | 7 | |
| Número de sitios extra nodales | | | |
| 0-1 | 15 (75,0) | 20 (87,0) | |
| ≥2 | 5 (25,0) | 3 (13,0) | 0,440 |
| NR | 7 | 7 | |
| Sitios extra nodales | | | |
| Si | 11 (55,0) | 10 (43,5) | |
| No | 9 (45,0) | 13 (56,5) | 0,451 |
| NR | 7 | 7 | |
| Síntomas B | | | |
| Si | 13 (72,2) | 8 (36,4) | |
| No | 5 (27,8) | 14 (63,6) | 0,024 |
| NR | 9 | 8 | |
| IPI | | | |
| Bajo-Bajo/ Intermedio | 6 (40,0) | 11 (57,9) | |
| Alto/ Intermedio-Alto | 9 (60,0) | 8 (42,1) | 0,300 |
| NR | 12 | 11 | |

NR: no registra. NE: no evaluable.

tres años entre los pacientes HIS-EBER positivos con fenotipo citotóxico (granzima B positivos) vs., aquellos de fenotipo no citotóxico (granzima B negativos). Ningún caso con fenotipo citotóxico sobrevivió a los tres años frente a un 14 % de casos sin fenotipo citotóxico (p = 0,007).



| | | | | | | |
|---------------------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | EBER (-) | 88,9% | 49,7% | 24,8% | 24,8% | 24,8% |
| Pacientes en riesgo | 18 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | EBER (+)* | 75,0% | 26,3% | 26,3% | 26,3% | |
| Pacientes en riesgo | 16 | 2 | 1 | 1 | | |

*A los 85 meses la sobrevida global se estima en 0 %

Figura 3. Curvas estimadas de la sobrevida global según EBER

Otros hallazgos en relación con el VEB

En la tabla 3 se muestran características de pacientes con LCTP-NOS, con y sin presencia del VEB-HIS. No se encontraron asociaciones significativas de la edad, sexo, escala ECOG, estadio clínico, número de sitios extra nodales, sitios extra nodales y el IPI con el VEB. Se encontró una asociación significativa entre los síntomas B y el VEB. En el grupo con VEB positivo hubo una mayor proporción de casos con presencia de síntomas B que en el grupo con VEB negativo (72,2 % vs., (36,4 %), respectivamente.

Para la estimación de la SG, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 1 mes. En los pacientes la SG a los 12, 36 y 60 meses se estimó en 47 %, 29,4 % y 29,4 %, respectivamente. La mediana para el tiempo de la SG se estimó en 11 meses (ver figura 1). En el grupo con presencia del VEB, la SG a los 12, 36 y 60 meses se estimó en 39,4 %, 26,3 % y 26,3 %, respectivamente; mientras que en el grupo sin presencia del VEB la SG a los 12, 36 y 60 meses se estimó en 49,7 %, 24,8 % y 24,8 %, respectivamente; por lo que no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos (ver figura 3).

DISCUSIÓN

Los LCTP-NOS corresponden a un grupo heterogéneo dentro de los LCTP, altamente agresivos y con una pobre respuesta a la terapia, con recaídas frecuentes y SG y SLF en 20 % – 30 % a los cinco años (3-5) Nuestros casos corroboran este mal pronóstico, habiendo encontrado una SG de 29,4 % a los tres años. Se han descrito varios subtipos según el tipo

de receptores de citoquinas, los que parecen tener relevancia pronóstica ^(6,7). La detección del VEB en los LCTP-NOS se ha determinado con diferentes técnicas entre el 28 % y el 57 % de los casos ⁽⁶⁾. Uno de los primeros estudios sobre la presencia de VEB por HIS en diferentes subtipos de LCTP, en pacientes con o sin inmunodeficiencia, asoció esta infección con peor pronóstico ⁽²⁾. Otro, perteneciente al grupo europeo de estudio de linfomas maduros (GELA), investigó solo casos nodales de LCTP-NOS y encontró que la presencia de VEB por HIS, en una o más células linfoides, correlacionó con peores SG y SLF en pacientes mayores de 60 años ⁽⁷⁾. Recientemente, el proyecto internacional de LCTP, reportó que el 30 % de 222 pacientes con LCTP-NOS tuvieron presencia del VEB a partir de una célula positiva y que (14 %) tuvieron una fuerte expresión de este virus. Estos últimos casos se asociaron con peor pronóstico en pacientes menores de 60 años, a diferencia del reporte del GELA ⁽⁶⁾. En nuestro estudio, incluimos casos de LCTP-NOS en diferentes estadios y diagnosticados en ganglios linfáticos, descartando casos primarios extra-ganglionares. Las características generales y de respuesta al tratamiento fueron comparables a otros estudios ⁽⁶⁻⁹⁾.

La media de la edad fue alrededor de 50 años, con predominio de hombres y mayor frecuencia de estadios III y IV. Se consiguió una respuesta completa o parcial solo en el 15,4 % de los casos, luego de la quimioterapia. EBER por HIS fue positivo en el 41,5 % de los pacientes, semejante a resultados en estudios previos ⁽⁶⁻¹⁰⁾, confirmando la alta sensibilidad de esta técnica de detección del VEB y la baja sensibilidad de LMP1 para este mismo fin.

En cuanto al tratamiento, solo se pudo obtener datos de 33 pacientes. Este hecho y la diversidad de tratamientos recibidos por los pacientes evaluados, no permitió comparar la respuesta según el estatus del VEB. De esos 33 pacientes, solo 10 tuvieron algún tipo de respuesta, lo que se explica por varias razones: cursos incompletos, regímenes terapéuticos diversos, estadios avanzados y agresividad biológica de la neoplasia, entre otras.

La determinación de la presencia del VEB se realizó a partir de una célula positiva por EBER HIS. Como es sabido, este virus afecta tanto a células B, como a células T. El hecho que el VEB se encuentre dentro de las células B, en algunos casos puede indicar un estado de inmunodeficiencia subyacente,

permitiendo la expansión de células B infectadas no neoplásicas. De acuerdo con esta hipótesis, se ha descrito que el patrón de infección por VEB en un grupo de casos es de tipo II y más raramente de tipo III; con expresión del antígeno LMP-1, una proteína viral que es blanco de linfocitos T citotóxicos ^(6,7). En nuestros casos, la expresión de LMP1 solo se observó en un 11,7 % de los casos VEB+ evaluables, lo que podría indicar un tipo de latencia asociado a infección de linfocitos B de memoria (latencia tipo I). En nuestros pacientes, no encontramos correlación estadísticamente significativa entre la presencia del VEB y los parámetros clínicos; excepto para los síntomas B, los cuales fueron más frecuentes en los casos VEB+.

En cuanto a SG, los pacientes VEB+ tuvieron menor sobrevida, aunque sin diferencia estadística significativa. En parte, la posibilidad que la mayoría de los casos no correspondan al patrón de latencia II del VEB, podría explicar la falta de correlación estadística entre la presencia del VEB y la SG. Es conocido el hecho que en los LCTP asociados al VEB se expresan los genes virales EBNA, LMPs y EBERs (latencia II o III). Otra razón puede ser por el probable bajo porcentaje de expresión de EBER en nuestros casos positivos. Como se mencionó, hay reportes que indican que una mejor correlación entre la SG y la SLF con el VEB se da cuando la expresión de EBER es alta en la población positiva ⁽⁸⁾.

Un dato interesante y estadísticamente significativo ($p = 0,007$) fue que los pacientes con fenotipo citotóxico VEB+ (36 % de los casos EBV+) tuvieron peor OS a los 3 años que los que no tuvieron dicho fenotipo. Este dato corrobora la reciente descripción de un tipo peculiar de LCTP nodal VEB+ citotóxico. Esta neoplasia es rara y muestra una presentación primaria nodal y curso clínico muy agresivo, caracterizada en su mayor parte por células centroblastoides y menos frecuentemente pleomórficas, de fenotipo citotóxico (GRANZIMA+), principalmente CD8+, con receptores de células T (TCR) alfa-beta o gamma-delta. Nuestros casos citotóxicos VEB+ fueron altamente agresivos con SG corta (ninguno de los nuestros pacientes con dicha característica sobrevivió a los 3 años); lo que está de acuerdo con lo descrito para esta entidad.

Actualmente, la respuesta a la pregunta de si los LCTP-NOS asociados a VEB representan un grupo independiente parece ser dependiente de una

serie de factores. Nuestros hallazgos confirman las conclusiones del reporte del GELA.⁽⁷⁾ Es más probable que, a pesar de compartir la característica de tener mal pronóstico, estos linfomas no conformen una entidad clínico-biológica particular, sino que representan un grupo heterogéneo de LCTP-NOS que comparten la presencia de células linfoides T o B infectadas por EBV. La gran variabilidad en la proporción de células EBER HIS positivas es un argumento a favor de este concepto.

La manera de como el VEB participa en la patogénesis de los LCTP-NOS aún no está bien comprendida, aunque diversos estudios han sugerido un rol oncogénico del VEB a través de la inducción de secreción de citoquinas^(1,5). También se ha discutido el papel del PDL-1 (ligando de PD-1) en la génesis de las neoplasias linfoides⁽⁸⁾. En general, las células neoplásicas pueden sobreexpresar esta proteína induciendo el bloqueo de linfocitos T al expresar PD-1, favoreciendo la supervivencia tumoral⁽⁷⁾. El mRNA del PDL-1 de las células B de los desórdenes linfoproliferativos VEB+ se encuentra sobreexpresado, siendo este efecto inducido por LMP-1⁽⁷⁾. La sobreexpresión de PDL-1 se ha observado en carcinoma nasofaríngeo, linfoma de células T/NK maduros (LT/NKM) y linfoma de Hodgkin; planteándose que este mecanismo también se produzca en los LCTP VEB+, independientemente de las células infectadas⁽⁵⁾. También se conoce que el VEB tiene influencia en el eje T-bet/GATA3 (Th1, Th2) y en las células T, produciendo sobre-regulación de la expresión de GATA3 in vitro⁽⁷⁾. El microambiente de Th1 o Th2 es un predictor de pronóstico en LT/NKM; habiéndose reportado que los LCTP-NOS que sobreexpresan GATA3 son de mal pronóstico⁽⁷⁾.

Se podría especular que la presencia del VEB en estado latente por largo tiempo puede ser aditiva o complementaria a un riesgo carcinogénico. Adicionalmente a los factores genéticos, a la etnicidad y a la edad, otros factores pueden inducir el riesgo de desarrollar neoplasia inducida por VEB; como son, las coinfecciones con otros patógenos, el tipo de cadena de DNA y uso de medicamentos⁽⁵⁾. El hecho de que aparentemente solo una proporción de células estén infectadas por el VEB, en la mayoría de los casos responde al hecho de que soporta la idea que esta asociación es consecuencia de un evento molecular secundario⁽⁷⁾.

En general, los LT/NKM asociados a VEB pueden representar casos con una prolongada y dinámica

interacción entre el virus y el envejecimiento del huésped. En ese sentido, se debe establecer si el subgrupo de LT/NKM asociado al VEB tiene hallazgos distintos, tanto biológica como clínicamente, comparado con el grupo no asociado al VEB. Este virus debería ser utilizado para conformar grupos de riesgo, monitoreo de enfermedad, así como para fines terapéuticos.

Tanto como sea posible, debe ser determinada la cuantificación molecular de la carga viral en sangre y los perfiles serológicos del VEB; los cuales, de acuerdo con investigaciones previas, tienen valor pronóstico⁽⁷⁾.

En conclusión, los LCTP-NOS son linfomas de mal pronóstico, con una SG de 29,4 % a los tres años, predominantemente aparecen en hombres adultos y se presentan con frecuencia en estadios avanzados, con pobre respuesta a la quimioterapia convencional. Las características morfológicas de los LCTP-NOS son variables e inespecíficas, usualmente de fenotipo CD4, con 23 % de pacientes de fenotipo citotóxico. Aunque los casos de LCTP-NOS VEB+ tuvieron menor SG que los VEB-, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, hubo una asociación significativa entre los síntomas B y la presencia del VEB en los LCTP-NOS. Es de destacar la identificación de un subgrupo peculiar de LCTP de fenotipo citotóxico, VEB positivo, más agresivo que los no citotóxicos, recientemente descrito⁽¹¹⁻²³⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL eds. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th Edition. Lyon, France: IARC Press; 2017.
2. d'Amore F, Johansen P, Houmand A, Weisenburger DD, Mortensen LS. Epstein-Barr virus genome in non-Hodgkin's lymphomas occurring in immunocompetent patients: highest prevalence in nonlymphoblastic T-cell lymphoma and correlation with a poor prognosis. Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Blood*. 1996 Feb 1; 87(3): 1045-55.
3. Jaffe E, Arber D, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martinez L. Hematopathology. 2a ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2016.
4. Hsi E. Hematopathology 2nd ed. Elsevier. Philadelphia PA, USA 2012
5. Naeim F, Rao PN, Song S, y Grody WW. Atlas of Hematopathology. Morphology, immunophenotype, cytogenetic, and molecular approaches. San Diego, USA: Elsevier; 2013.
6. Tsuchiya T1, Ohshima K, Karube K, Yamaguchi T, Suefuji H, Hamasaki M, et al. Th1, Th2, and activated T-cell marker and clinical prognosis in peripheral T-cell lymphoma,

- unspecified: comparison with AILD, ALCL, lymphoblastic lymphoma, and ATLL. *Blood*. 2004 Jan 1; 103(1): 236-41.
7. Ohshima K, Karube K, Kawano R, Tsuchiya T, Suefuji H, Yamaguchi T, et al. Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression: analysis of prognosis. *Int J Oncol*. 2004 Sep; 25(3): 605-13.
 8. Gru AA, Haverkos BH, Freud AG, Hasting J, Barrionuevo C, et al. The Epstein-Barr virus (EBV) in T cell and NK cell lymphomas: time for a reassessment. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015; 10(4): 456-467.
 9. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 1998 Jul 1; 92(1): 76-82.
 10. Gisselbrecht C1, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Brière J, Haioun C, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). 2008 Sep 1; 26(25): 4124-30.
 11. López-Guillermo A, Cid J, Salar A, López A, Montalbán C, Castrillo JM. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol*. 1998 Aug; 9(8): 849-55.
 12. Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Sabattini E, Briskomatis A, de Vivo A, et al. Peripheral T-cell lymphomas. Clinicopathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol*. 1997 Jun; 8(6): 583-92.
 13. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011 Mar 24; 117(12): 3402-8.
 14. Zhou XG, Hamilton-Dutoit SJ, Yan QH, Pallesen G. High frequency of Epstein-Barr virus in Chinese peripheral T-cell lymphoma. *Histopathology*. 1994; 24(2): 115-122.
 15. Teramoto N, Sarker AB, Tonoyama Y, Yoshino T, Hayashi K, Takahashi K, et al. Epstein-Barr virus infection in the neoplastic and nonneoplastic cells of lymphoid malignancies. *Cancer*. 1996 Jun 1; 77(11): 2339-47.
 16. Huh J, Cho K, Heo DS, Kim JE, Kim CW. Detection of Epstein-Barr virus in Korean peripheral T-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 1999 Mar; 60(3): 205-14.
 17. Hirose Y, Masaki Y, Sawaki T, Shimoyama K, Karasawa H, Kawabata H, et al. Association of Epstein-Barr virus with human immunodeficiency virus-negative peripheral T-cell lymphomas in Japan. *Eur J Haematol*. 2006 Feb; 76(2): 109-18.
 18. De Bruin PC, Jiwa NM, Van der Valk P, Van Heerde P, Gordijn R, Ossenkoppele GJ, et al. Detection of Epstein-Barr virus nucleic acid sequences and protein in nodal T-cell lymphomas: relation between latent membrane protein-1 positivity and clinical course. *Histopathology*. 1993 Dec; 23(6): 509-18.
 19. Gottschalk S, Edwards OL, Sili U, Huls MH, Goltsova T, Davis AR, et al. Generating CTLs against the subdominant Epstein-Barr virus LMP1 antigen for the adoptive immunotherapy of EBV-associated malignancies. *Blood*. 2003 Mar 1; 101(5): 1905-12.
 20. Kato S, Asano N, Miyata-Takata T, Takata K, Elsayed AA, Satou A, et al. T-cell Receptor (TCR) Phenotype of Nodal Epstein-Barr Virus (EBV)-positive Cytotoxic T-cell Lymphoma (CTL) A Clinicopathologic Study of 39 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2015 Apr; 39(4): 462-71.
 21. Ribas A. Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack. *Cancer Discov*. 2015; 5(9): 915-9.
 22. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, Ouyang J, Sinha P, O'Donnell E, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV-infection induce PDL1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(6): 1611-8.
 23. Siemer D, Kurth J, Lang S, Lehnerdt G, Stanelle J, Küppers R. EBV transformation overrides gene expression patterns of B cell differentiation stages. *Mol Immunol*. 2008; 45(11): 3133-134.
 24. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2014; 123(19): 2915-23.
 25. Au WY, Pang A, Choy C, Chim CS, Kwong YL. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. *Blood*. 2004 Jul 1; 104(1): 243-9.