

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO, EPSTEIN-BARR VIRUS POSITIVO

LARGE CELLULAR B LYMPHOMA DIFFUSE, EPSTEIN-BARR POSITIVE VIRUS

Jorge J. Castillo¹

RESUMEN

El Linfoma de células grandes B difuso EBV positivo es una entidad descrita el 2008 en la clasificación de la WHO y que ha sufrido cambios hasta la fecha. Corresponde del 2 al 15% de todos los Linfomas de células grandes B difuso, con variación de acuerdo a la localización geográfica. Afecta a jóvenes y adultos. Inicialmente reconocida como una entidad agresiva con pobre supervivencia, hoy se conoce su alta sensibilidad al rituximab. El pronóstico mejora notablemente cuando el tratamiento está basado en inmunoterapia.

ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma EBV positive is an entity described in 2008 in the WHO classification and has undergone changes to date. It corresponds to 2 to 15% of all diffuse large B-cell lymphomas, with variation according to geographic location. It affects young people and adults. Initially recognized as an aggressive entity with poor survival, its high sensitivity to rituximab is now known. The prognosis improves markedly when the treatment is based on immunochemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes linfoproliferativos son procesos neoplásicos que se originan en el tejido linfático tanto central como periférico presentando diversas variedades morfológicas, inmunológicas, genéticas y clínicas, lo cual es un reflejo de la variedad citológica y de la diversidad de la función inmune que corresponde a estas células. De acuerdo a esto, la clasificación de los síndromes linfoproliferativos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece formas anatómicas especificadas mediante criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos, estableciendo la célula de origen de cada uno de estos procesos¹.

Los linfomas de linfocitos B representan el 85% de los casos de linfomas no-Hodgkin (LNH) y los linfomas de linfocitos T el 15%. La clasificación de la OMS distingue más de 80 entidades diferentes. En la etiopatogenia de estos trastornos se incluyen como factores a productos químicos y físicos como es el caso de fenilhidantoína, herbicidas, ciertos solventes colorantes, así como exposición previa a quimioterapia y radioterapia. Otros factores asociados son virus y bacterias como

el *Helicobacter pylori*, el virus Epstein Barr (EBV por sus siglas en Inglés), los retrovirus HTLV 1 y 2, el herpesvirus-8 y el VIH. El tipo de LNH más frecuente en el Perú es el linfoma de células grandes B difuso (DLBCL, por sus siglas en Inglés) que representa más del 50% de todos los tipos histológicos de acuerdo a un estudio retrospectivo de 1,000 casos Peruanos colectados desde 2002 al 2006².

El índice pronóstico internacional (IPI) es un modelo pronóstico desarrollado por 16 instituciones procedentes de los Estados Unidos, Europa y Canadá para LNH de alto grado, e incluye cinco variables clínicas como la edad, la actividad física, el número de sitios extra ganglionares, nivel sérico de deshidrogenasa láctica y el estadio clínico de la enfermedad³. Estos cinco factores permiten establecer el riesgo de mortalidad en cuatro categorías. Recientemente se ha reconocido al DLBCL como una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y morfológico con la ayuda de las técnicas patológicas. Empleando estudios inmunohistoquímicos como la expresión de CD10, bcl-6, o MUM-1, el DLBCL pueden ser reclasificado

¹ Division of Hematologic Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA.

Citar como: Jorge J. Castillo. Linfoma de células grandes B difuso, EPSTEIN-BARR virus positivo. [Artículo de Revisión]. 2017;17(3):70-74. DOI 10.25176/RFMH.v17.n3.1196

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma. Este es un artículo de Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

en subgrupos pronósticos y fenotípicos distintos: centro germinal y no-centro germinal⁴⁻⁶. Específicamente, el DLBCL no-centro germinal se caracteriza por una peor sobrevida en pacientes tratados con terapias estándares.

La infección por el EBV ha sido relacionada con varias entidades linfoproliferativas como linfoma de Burkitt, linfoma T/NK extranodal, Linfoma/Leucemia NK agresivo, granulomatosis linfomatoide, Linfoma angioinmunoblástico de células T, Linfoma de Hodgkin y Linfoma de células T hidra-like⁷. En la clasificación de linfomas de la OMS del 2008, se describió una entidad provisoria, el DLBCL del anciano asociado al EBV⁸. Esta entidad se describe como un linfoma agresivo de perfil no-centro germinal que ocurre frecuentemente en mayores de 50 años y que se caracteriza por una sobrevida corta, usualmente asociada a valores altos de IPI⁹. Varios estudios detectaron una correlación negativa entre el estado de infección por EBV y el pronóstico del DLBCL en pacientes tratados con quimioterapia¹⁰⁻¹².

En el estudio inicial de Oyama y colaboradores se describieron 96 pacientes en Japón con DLBCL asociados al EBV, lo cual representó un 8% de los casos de DLBCL¹¹. Los autores confirmaron que la entidad es prevalente en mayores de 70 años, tiene un curso clínico agresivo y presenta un frecuente compromiso extranodal (por ejemplo, pulmón y piel). Incluso se estableció una escala de dos variables que incluyen edad y síntomas B como factores pronósticos.

Park y colaboradores reportaron que pacientes coreanos con DLBCL, EBV positivo, mostraban una respuesta más baja a la primera línea de tratamiento comparado con los pacientes con DLBCL sin infección por EBV (72% vs. 92%)¹². Además, los investigadores reportaron que los pacientes con infección por EBV tuvieron una peor sobrevida global y sobrevida libre de progresión comparado con los pacientes sin infección por EBV.

En un reporte de Beltrán y colaboradores, se encuentra en Perú una prevalencia de 15% de infección por EBV en pacientes con DLBCL, siendo una de las más altas reportadas en el mundo [10]. Beltrán también describe una serie de tres casos del DLBCL, EBV positivo en menores de 50 años con un curso agresivo, lo cual proveyó la base para modificar los criterios diagnósticos de esta enfermedad¹³. Recientes estudios apoyaron que el punto de corte de edad de 50 años previamente establecido en la Clasificación de Linfomas de la OMS del 2008 podría ser modificado. Ok y colegas mostraron que no hubieron diferencias clinicopatológicas, inmunofenotípicas y genéticas en pacientes con DLBCL, EBV positivo en pacientes mayores de 50 años comparado con menores de 50 años¹⁴. Similarmente, Lu y colegas encuentran que el

grupo con DLBCL, EBV positivo con edad menor a los 50 años presenta un curso agresivo con una sobrevida pobre similar al grupo mayor de 50 años¹⁵. Basada en la evidencia previa, en la más reciente versión del 2016, la OMS redefine a esta entidad como DLBCL, EBV positivo, no especificado¹.

La adición del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab a quimioterapia (quimioinmunoterapia) ha incrementado las tasas de respuesta y sobrevida en pacientes jóvenes y ancianos con DLBCL [16-18]. Sin embargo, el beneficio de la adición rituximab a quimioterapia en pacientes con DLBCL, EBV positivo, no se había evaluado formalmente. Recientemente, Beltrán y colaboradores mostraron en un estudio en población Peruana que la sobrevida de los pacientes con DLBCL, EBV positivo que reciben tratamiento con quimioinmunoterapia tienen una sobrevida similar que los pacientes con DLBCL, EBV negativo¹⁹. Estos hallazgos refuerzan el concepto que probablemente el mal pronóstico identificado inicialmente para esta entidad se atribuiría a aquellos pacientes que, por su fragilidad, no pueden recibir un tratamiento adecuado, o presentan una mala tolerancia a la misma que les impediría continuarlo. Otra hipótesis es el efecto citolítico que rituximab podría ejercer específicamente en células malignas infectadas por EBV. Rituximab ha mostrado eficacia en otras malignidades asociadas a EBV como son los linfomas post-trasplante. Basados en estos estudios, pacientes con DLBCL, EBV positivo, deben ser tratados con quimioinmunoterapia.

CONCLUSIÓN

El DLBCL, EBV positivo, es una entidad prevalente en Perú que afecta no sólo de pacientes de edad avanzada, y que su pronóstico depende del empleo de un tratamiento con quimioterapia asociada a rituximab y del status performance del paciente para poder tolerar el tratamiento. Es importante resaltar el arduo trabajo hecho por médicos e investigadores peruanos para poder entender y tratar mejor a pacientes con DLBCL, EBV positivo, la cual no solamente ha influenciado la más reciente clasificación de la OMS, pero probablemente también impacte el tratamiento de esta enfermedad a nivel mundial.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: El autor declara no tener conflicto de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 13 de julio del 2017

Aprobado: 02 de septiembre del 2017

Correspondencia: Jorge J. Castillo

Dirección: 450 Brookline Ave, M221, Boston, MA 02215;

Teléfono: 617-632-6045

Correo: jorgej_castillo@dfci.harvard.edu

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARTÍCULO DE REVISIÓN

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
2. Beltran B, Morales D, Quinones P, Salas R, Carrasco-Yalan AA. Distribution and Pathology Characteristics of Non Hodgkin Lymphoma in Peru: A Study of 1014 Cases Using WHO Classification of Lymphoid Neoplasm. *Blood* 2007; 110: 4419.
3. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
4. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
5. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1937-1947.
6. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275-282.
7. Castillo JJ, Reagan JL, Bishop KD, Apor E. Viral lymphomagenesis: from pathophysiology to the rationale for novel therapies. *Br J Haematol* 2014; 165: 300-315.
8. Nakamura S, Jaffe ES, Swerdlow SH. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds): WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2008; 243-244.
9. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, Young KH, Chavez JC, Sotomayor EM. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91: 529-537.
10. Beltran BE, Castillo JJ, Morales D, de Mendoza FH, Quinones P, Miranda RN et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a case series from Peru. *Am J Hematol* 2011; 86: 663-667.
11. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5124-5132.
12. Park S, Lee J, Ko YH, Han A, Jun HJ, Lee SC et al. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: 972-978.
13. Beltran BE, Morales D, Quinones P, Medeiros LJ, Miranda RN, Castillo JJ. EBV-positive diffuse large b-cell lymphoma in young immunocompetent individuals. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 512-516.
14. Ok CY, Ye Q, Li L, Manyam GC, Deng L, Goswami RR et al. Age cutoff for Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma—is it necessary? *Oncotarget* 2015; 6: 13933-13945.
15. Lu TX, Liang JH, Miao Y, Fan L, Wang L, Qu XY et al. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age. *Sci Rep* 2015; 5: 12168.
16. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126.
17. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3121-3127.
18. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, Osterborg A, Trnety M, Shepherd L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013-1022.
19. Beltran BE, Quinones P, Morales D, Malaga JM, Chavez JC, Sotomayor EM et al. Response and survival benefit with chemoimmunotherapy in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2017 [Epub ahead of print].

Indizado en:

latindex

<http://www.latindex.org/latindex/ficha?folio=14280>