

# LINFOMAS NO HODGKIN T PERIFÉRICOS

## INTRODUCCION

Las neoplasias de células T maduras y células NK son neoplasias poco frecuentes (10 a 15% de todos los linfomas). Representan un desafío diagnóstico y terapéutico debido a la escasa evidencia clínica por su baja frecuencia, complejidad de su diagnóstico y su clasificación. A pesar de los progresos en el conocimiento de su biología, los avances terapéuticos han sido lentos y el pronóstico global sigue siendo pobre.

## CLASIFICACIÓN

Constituyen un grupo heterogéneo de entidades. La clasificación (WHO 2016) los divide en dos grupos: neoplasias de células T precursoras y neoplasias de células T maduras o periféricas con patrón predominantemente leucémico/diseminado, predominantemente nodal y predominantemente extranodal. **(Cuadro 1).**

El linfoma T periférico (PTCL) sin otra especificación es el subtipo más común representando el 25-30%, seguido por el linfoma angioinmunoblástico de células T (15-20%) y el linfoma anaplásico de células grandes (10-15%). **(Figura 1).**

La variación geográfica de los distintos subtipos fue observada en distintas publicaciones y confirmada en el Proyecto Internacional de Linfomas de células T. Los subtipos nodales son más frecuentes en

Europa, en Asia la incidencia de PTCL es mayor debido a la incidencia endémica de Linfoma NK/T asociado a EBV, excepto Japón que presenta mayor frecuencia de Leucemia/linfoma T del adulto asociado a HTLV 1.

## **Cuadro 1. Clasificación de la WHO de las neoplasias T y NK.**

### **Figura 1 Subtipos Linfomas no Hodgkin T periféricos**

#### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico requiere revisión de la anatomía patológica por hemopatólogo experto. Puede requerir nueva biopsia si el material de consulta no es diagnóstico. Para el diagnóstico de certeza deben integrarse el cuadro clínico, la morfología, el panel de inmunohistoquímica (IHQ), la citometría de flujo (CMF), los hallazgos citogenéticos y de biología molecular.

TAC o PET/TC para estadificación y control de respuesta

Laboratorio completo.

Serologías virales (HIV, hepatitis B y C y HTLV-1)

El HTLV-1 es endémico en Argentina, Brasil, Venezuela, Colombia, Perú, Surinam, Guayana Francesa, Chile, Paraguay, Japón, las islas del sudoeste, regiones de África, Melanesia, islas Seychelles y Australia. En el norte de Argentina es endémica, con una prevalencia en los donantes de sangre entre 0,6% y 1% (Jujuy 1%, Salta 0,7%, Formosa 0,6%), y no endémica en el centro y en el sur del país, con incidencia de 0,01% y 0,2%.

## **LINFOMAS T PERIFÉRICOS PREDOMINANTEMENTE NODALES**

### **HISTOPATOLOGÍA**

- **Linfoma de Células T Angioinmunoblástico (LTAI)**

Inicialmente fue considerado un proceso reactivo hiperinmune atípico y se lo denominó “infoadenopatía angioinmunoblástica”, reconociéndose el alto riesgo de evolución a linfoma. Estudios moleculares han demostrado la clonalidad T, por lo que se la considera un verdadero linfoma.

#### **Características morfológicas**

El ganglio muestra borramiento parcial de la histoarquitectura, con infiltración interfolicular e hiperplasia arborizante de vénulas post capilares (vénulas de endotelio alto). Los folículos son atróficos. La población celular es de células pequeñas a medianas con citoplasma claro y mínima atipia. El fondo es inflamatorio con eosinófilos, plasmocitos, histiocitos e hiperplasia de células foliculares dendríticas. Hay expansión de inmunoblastos B frecuentemente Epstein Barr (EBV) positivos, los que pueden aparentar células de Reed Sternberg y simular un Linfoma Hodgkin. Pueden progresar a un linfoma compuesto o recaer como un LNH B difuso de células grandes.

#### **Características inmunofenotípicas**

Las células neoplásicas son CD2+, CD3+, CD5+ y CD4+ y puede haber numerosos linfocitos reactivos T CD8+. Las células tumorales

muestran un fenotipo de células T “helper” foliculares: CD10+, CXCL-13 y PD-1. Rodeando las vénulas post-capilares se observa una red de células foliculares dendríticas CD21+, CD23+, CD35+.

En el 75 a 90 % de los casos se observa reordenamiento clonal del receptor de células T y en 25 a 30 % reordenamiento clonal del gen de inmunoglobulina.

La anomalía citogenética más frecuente es la trisomía del 3 y del 5.

- **Linfoma de Células Grandes Anaplásico ALK Positivo (LCGA)**

**Características morfológicas:**

Posee un amplio espectro morfológico. Las células típicas son usualmente grandes, con citoplasma abundante, núcleos grandes, pleomórficos y típicamente en herradura. Hay diferentes patrones morfológicos:

- Patrón común (60%) con células típicas y compromiso inicial sinusoidal simulando una metástasis.
- Patrón linfocitocítico (10%) con numerosos histiocitos reactivos.
- Patrón de células pequeñas (5-10%) constituido por células pequeñas a medianas con citoplasma claro, y presencia de células grandes características perivasculares.
- Patrón Hodgkin-like (3%) que remeda una esclerosis nodular.
- Otros patrones: monomorfo, mixoide, o sarcomatoide.

## **Características inmunofenotípicas**

Las células grandes expresan CD30 en la membrana y el área del Golgi.

Son por definición ALK+ debido a la presencia de la traslocación que involucra al gen ALK. La proteína ALK es un receptor de tirosina quinasa cuya expresión está normalmente restringida al sistema nervioso central. La traslocación (2;5)(q23;q25) determina la formación de un gen de fusión de la nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM1-ALK). La proteína de fusión resultante determina una activación constitutiva de la quinasa ALK, la que induce la proliferación celular y tiene efecto antiapoptótico (se describen 15 tipos diferentes de variantes). En las células tumorales la positividad del ALK puede ser citoplasmática y/o nuclear dependiendo del tipo de traslocación asociada.

Estos tumores son positivos para el antígeno epitelial de membrana (EMA), y la mayoría de los casos expresan uno o más antígenos asociados a células T; sin embargo, la pérdida de éstos da lugar al fenotipo “nulo”, en el cual se puede demostrar el origen T mediante estudios genéticos.

El CD3 está ausente en el 75 % de los casos. Son CD2, CD5 y CD4+ en 70 % de las muestras.

La mayoría son positivos para gránulos citotóxicos: TIA-1, granzima B y perforina. CD43+/-, CD45 y CD45RO variables.

Son negativos para el virus de Epstein Barr.

- **Linfoma de Células Grandes Anaplásico ALK Negativo**

Resulta indistinguible morfológicamente de las formas ALK +. Se caracteriza por infiltrar sinusoides con un patrón que simula un carcinoma o hacerlo difusamente. La citología es similar a los ALK+, si bien la variante de células pequeñas no ha sido descrita en los ALK negativos.

El inmunofenotipo es CD30+, en Golgi, membrana y citoplasma.

Son CD2+, CD3+, CD5+/-, CD43+, CD4+/-, EMA+/- y gránulos citotóxicos +.

El diagnóstico diferencial más importante es con el LNH T periférico NOS y el linfoma Hodgkin clásico.

La mayoría de los casos (85 %) muestra reordenamiento clonal del receptor de células T. Los restantes son de fenotipo nulo.

- **Linfoma de Células T Periférico, NOS (T-NOS)**

### **Características morfológicas**

Comprometen al ganglio en forma difusa o en la zona paracortical. Citológicamente son heterogéneos, con células pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternbergoides. Frecuentemente las células presentan citoplasma claro y núcleos irregulares con nucléolo.

Se observa hiperplasia de vénulas post capilares y un fondo inflamatorio que incluye linfocitos pequeños, plasmocitos, eosinófilos e histiocitos epitelioides.

Se describen variantes del linfoma T NOS

- Variante linfoepitelial (Linfoma de Lennert)
- Variante de la zona-T.

### **Características inmunofenotípicas**

Muestran un fenotipo aberrante, generalmente CD5-, CD7-, CD4+/- y CD8-. Pueden verse formas CD4/CD8 doble positivo o negativo, y ser CD56+, CD30+ y gránulos citotóxicos+.

Generalmente expresan la cadena beta del receptor de células T ( $\beta$ F1).

El índice de proliferación es elevado. El Ki67 > de 70 % se relaciona a mal pronóstico. La mayoría presenta reordenamiento del receptor de células T.

Desde el punto de vista citogenético muchos muestran cariotipos complejos con ganancias y deleciones cromosómicas. Su firma génica es diferente al del linfoma angioinmunoblástico y al linfoma a grandes células anaplásico.

### **CUADRO CLÍNICO**

Del total de los linfomas T, el linfoma T periférico no especificado (T-NOS), representa el 25.9 % de los casos, el linfoma T angioinmunoblástico el 18.5 % y el linfoma a grandes células anaplásico, en sus variantes ALK + y ALK negativo, el 6.5 y el 5.5 % respectivamente. (Figura 1)

Globalmente los linfomas T periféricos nodales suelen presentarse en estadios avanzados (78 % de los casos), con síntomas B (57 %) y frecuente compromiso extranodal (médula ósea en el 31 % y piel en

el 21 %), lo cual se compara desfavorablemente con los linfomas B. Asimismo pueden asociarse a síndrome hemofagocítico, caracterizado por fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia y aumento de la ferritina sérica

- Linfoma de Células T Angioinmunoblástico

El linfoma T angioinmunoblástico es el segundo subtipo en orden de frecuencia dentro de los linfomas T (20 % de los mismos) y representa el 2 % de todos los linfomas no Hodgkin.

Es una entidad que afecta predominantemente a adultos mayores (habitualmente mayores de 60 años). Se caracteriza por su heterogeneidad histopatológica, lo cual explica la alta incidencia de errores diagnósticos.

Se presenta con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, y frecuente compromiso de piel y médula ósea (70 %). El 80 % de los pacientes se diagnostican en estadios III y IV.

Clínicamente suele observarse fiebre, pérdida de peso, rash cutáneo y artralgias. Muchas de las manifestaciones clínicas son secundarias a fenómenos de desregulación inmunológica típica de la entidad (hipergammaglobulinemia policlonal, vasculitis, poliartritis, anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva, enfermedad tiroidea y neuropatía).

En el 75% de los casos hay asociación al EBV. En la etiología también han sido implicados otros virus: HV 6, HV 8, HCV.

Se considera que la célula de origen es un TH del centro germinal. Estas células expresan la citokina CXCL13 que resulta crítica para el

reclutamiento de las células B y su activación en el centro germinal. Otros marcadores considerados específicos son el PD 1 (programmed death 1 receptor), el ICOS (inducible coestimulador T), y el BCL-6.

El pronóstico es pobre con sobrevida media menor a 3 años.

- Linfoma a Grandes Células Anaplásico

El linfoma a grandes células anaplásico es una entidad clínico patológica diferente en donde se reconocen formas cutáneas y formas sistémicas. Estas últimas pueden expresar o no la proteína ALK, reconociéndose variantes ALK + y ALK negativas. Las formas cutáneas son siempre ALK negativas.

En conjunto representan el 12 % de los linfomas T y el 3 % del total de los LNH del adulto y el 10 a 20 % de los LNH de la infancia.

Típicamente las formas cutáneas son localizadas, se presentan clásicamente en varones de edad avanzada como una localización única y solitaria en piel ó tejido celular subcutáneo en forma de un nódulo rojizo. Puede afectar los ganglios locorreregionales y la localización nodal a distancia aparece sólo en un 10% de los casos. Es de curso indolente, y puede tener remisiones espontáneas. Cuando se presenta con múltiples localizaciones cutáneas, en especial en las piernas, se asocia a peor pronóstico.

Las formas sistémicas (ALK + y neg) pueden observarse a cualquier edad, incluso en edad pediátrica.

El linfoma a grandes células anaplásico ALK positivo ocurre en jóvenes (mediana de edad 30 años). Es más frecuente en varones. El 75 % de los pacientes se presentan con síntomas B y en estadios avanzados (IV). Comprometen ganglios y en un 50 a 80 % de los casos se observa compromiso extranodal en piel (21 a 35%), hueso (17%), partes blandas (17%), pulmón (10%), médula ósea (10%) e hígado (8%). Es infrecuente el compromiso de intestino y de sistema nervioso central.

El factor pronóstico más importante en este linfoma es la positividad del ALK, que le confiere un pronóstico favorable. Los síntomas B, el IPI alto, la variante de células pequeñas, la positividad del CD56, las localizaciones mediastinales, cutáneas y viscerales confieren peor pronóstico, independientemente de la expresión del ALK.

El linfoma a grandes células anaplásico ALK negativo tiene un pico de incidencia entre los 40-65 años sin predominancia por sexo. El compromiso extranodal es menos frecuente que en los ALK positivos.

Desde el punto de vista pronóstico, las formas ALK positivas se asocian a mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (74.6 y 88.6 % a 3 años respectivamente), lo que se compara favorablemente con la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global de las formas ALK neg (42.5 y 56.3 % en el mismo período). Si bien estas últimas son de peor pronóstico que las ALK +, su evolución sigue siendo más favorable que la de los linfomas T NOS (sobrevida global a 5 años de 49 % para los anaplásicos ALK negativos vs 25-32 % para los T NOS).

- Linfomas a grandes células anaplásico asociado a implante mamario (BIA-ALCL)

Es un tipo infrecuente de linfoma T periférico, CD30 positivo y ALK negativo, que se presenta como una colección líquida alrededor del implante mamario o de su cápsula. Se reportaron alrededor de 500 casos en 23 países. La edad media es de 50 años.

Se asocia más frecuentemente a implantes texturados pero no existe correlación con algún subtipo particular de implante o de técnica quirúrgica. Se observa asociado a implantes fines estéticos como reconstructivos. Presentación: 60-90% colección líquida periprotésica (seroma) de formación rápida. Todo seroma tardío (más de 1 año del implante) sin causa infecciosa o traumática debe considerarse sospechosa y ser evaluado con ecografía, PAAF con cultivo, IHQ y CMF con evaluación de CD30. También puede presentarse como agrandamiento mamario, eritema cutáneo y linfadenopatía regional.

Subtipo in situ o seroma, es el más frecuente. Localizado e indolente SLE a 2 años 100% y SG 5 años 98%. El tratamiento es resección quirúrgica completa del implante, la capsula fibrosa y biopsia escisional de cualquier masa o adenopatía sospechosa. El subtipo infiltrante tiene un comportamiento similar a LCGA ALK negativo sistémico. Estadíos II-IV requieren además QT sistémica.

FDA recomienda RMN periódica para seguimiento de implantes siliconados y detección de rupturas. La falta de información sobre esta entidad puede conducir a retrasos o errores diagnósticos ya que la mediana para el diagnóstico suele ser de más de una década

desde el implante. Una vez confirmado se recomienda reportar a la sociedad americana de cirugía plástica.

- **Linfomas T periféricos no especificados (T NOS)**

Se definen como los linfomas T (nodales y extranodales) que no se corresponden con otras entidades específicas de la WHO, es decir que constituyen un diagnóstico de exclusión. Como se expresó anteriormente, es el subtipo más frecuente de linfoma T periférico (30 % de los casos).

La presentación es nodal pero puede verse afectado cualquier sitio. La enfermedad generalizada frecuentemente compromete médula ósea, bazo, hígado y tejidos extranodales. De estos últimos, los sitios más frecuentes son piel y tracto gastrointestinal. Generalmente son sintomáticos y pueden cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico.

Se comportan como linfomas agresivos, con mala respuesta terapéutica a la quimioterapia y sobrevida del 25 % a los 5 años

- **Leucemia/ Linfoma T de adulto**

Neoplasia agresiva de células T maduras activadas asociado a la infección crónica por HTLV-1. Ocurre en el 5% de los individuos infectados, luego de un prolongado período de latencia. Presenta mal

pronóstico SV <1 año debido a quimiorresistencia y severa inmunosupresión.

Diagnóstico se basa en la positividad de HTLV1 sumado a neoplasia T madura concordante confirmada por histología y/o citología.

El grupo japonés publicó los criterios diagnósticos y la clasificación de Shimoyama que establece 4 subtipos: 1) indolente o smoldering, 2) crónico, 3) agudo y 4) linfoma; de acuerdo a parámetros de laboratorio (LDH, calcemia, linfocitosis) y características clínicas (linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, compromiso cutáneo).

Los subtipos indolente y crónico son indolentes con pronóstico más favorable. Presentan  $\geq 5\%$  de LT anormales en SP y lesión pulmonar o cutánea. El subtipo crónico cursa con linfocitosis  $\geq 4 \times 10^9/L$ .

El subtipo linfoma no presenta linfocitosis y  $\leq 1\%$  de LT anormales y presenta compromiso nodal con o sin compromiso extranodal. El subtipo agudo es agresivo con LDH elevada, hipercalcemia, síntomas B, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, compromiso cutáneo e infiltración de órganos.

No hay tratamiento definido. La observación es una opción para subtipos indolentes aunque estudios mostraron alta eficacia AZT e IFN $\alpha$  que podría considerarse terapia de primera línea. En las formas agresivas (aguda y linfoma) utilizan esquemas CHOP, CHOEP, daEPOCH, HyperCVAD, BV+CHP (en CD30+). Presentan recaídas tempranas y alto % recaídas en SNC por lo que requiere consolidación y profilaxis SNC. Considerar alo TCPH. En subtipo agudo se observó que QT + AZT/IFN es superior a QT solo, mientras que en subtipo linfoma no parece tan efectivo.

## **ESTADIFICACION**

No difiere de la de otros procesos linfoproliferativos.

Con respecto al PET/Tc, inicialmente su rol en los linfomas T ha sido motivo de controversia. Se alertó sobre la posibilidad de falsos positivos secundarios al componente reactivo por liberación de citoquinas inflamatorias que suele asociarse a estas entidades, así como sobre la presencia de falsos negativos en los subtipos con menor índice de duplicación. No obstante, actualmente se reconoce que el PET/Tc resulta útil para la estadificación de estas entidades, si bien aún no se lo considera mandatorio.

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

Cuando el índice pronóstico internacional (IPI) es aplicado a los linfomas T, no logra identificar cuatro grupos pronósticos.

En un análisis multivariante sobre 385 pacientes, se han identificado ciertos factores pronósticos tales como la edad (< o > de 60 años), LDH (normal o aumentada), estado funcional (ECOG < o > de 2) y compromiso de médula ósea, lo que se ha dado en llamar PIT o Índice Pronóstico para los linfomas T.

De acuerdo con la presencia de dichos factores pronósticos (0, 1, 2, 3 y 4 factores) se identifican cuatro grupos pronósticos cuya sobrevida libre de enfermedad a los 5 años es de 62.3; 52.9; 32.9 y 18.3 % respectivamente (Cuadro 2). El PIT tiene poca utilidad en el linfoma a grandes células anaplásico, dado la baja frecuencia de compromiso de médula ósea de esta entidad. Cuando se aplica a

este subtipo, no logra evidenciar diferencias pronósticas entre ALK + y ALK neg.

El Score Pronóstico de Bologna toma en consideración factores tales como edad, performance status, cifras de LDH, fracción de crecimiento (Ki 67 > 80 %), status de infección por virus de Epstein Barr, expresión de CD 15, enfermedad voluminosa, beta 2 microglobulina y síntomas B. Es aplicable a los linfomas T NOS y a los angioinmunoblásticos, permitiendo definir tres grupos pronósticos con mediana de sobrevida global de 37 vs 23 y vs 6 meses. (Cuadro 3).

En el linfoma angioinmunoblástico se ha propuesto un índice especial (PIAI) consistente en: edad >60 años, PS >2, más de un sitio extranodal, síntomas B, plaquetas <150.000 x mm<sup>3</sup>.

## **Cuadro 2. Grupos Pronósticos según PIT**

## **Cuadro 3. Comparación de sistemas pronósticos**

## **TRATAMIENTO**

Los linfomas T periféricos inespecíficos (T-NOS) han mostrado respuestas insuficientes y de corta duración con los esquemas quimioterápicos convencionales. En la primera línea de tratamiento se han propuesto esquemas tales como: CHOP 21, CHOP 14, CHOEP, ACVBP, CHOP seguido de ICE o IVE, HyperCVAD, EPOCH

y DA-EPOCH, SMILE (con L Asparaginasa propuesto especialmente para los linfomas T NK).

Con CHOP y esquemas similares, se obtienen remisiones completas en el 50 % de los casos, con tasas de supervivencia a 5 años del 25 al 45 %.

El grupo alemán ha reportado mejores resultados con el agregado de etopósido a las drogas del CHOP (CHOEP), con beneficio más evidente en los linfomas a grandes células anaplásico ALK+ y en jóvenes, con tendencia a mejorar la supervivencia libre de eventos a 3 años en otros subgrupos (cuadro 4)

AITL podría ser tratado solamente con corticoides o inmunosupresores (ciclosporina) en casos seleccionados

#### Cuadro 4 Esquema CHOEP: respuestas según subtipos

El brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal conjugado que actúa como un potente agente antitubulina, dado que se liga al antígeno de superficie CD 30, liberando en el interior de la célula blanco a la monometilauristatina E, la cual produce rotura de la red de microtúbulos del huso mitótico, arrojando las células en G2 y en fase de mitosis y llevándolas a la apoptosis.

Fue publicado recientemente el estudio randomizado fase 3 ECHELON2. Compara CHOP vs brentuximab vedotin + CHP (anti CD30 + ciclofosfamida, doxorubicina y corticoides a misma dosis que CHOP) en primera línea de linfomas T periféricos CD30+. Muestra diferencias significativas en tasa de RC (68% BV+CHP vs

56% CHOP) y respuestas globales (83% vs 72%). Con seguimiento de 36 meses la mediana de supervivencia libre de progresión fue 48 vs 20.8 meses para CHOP (p 0.011) representando una reducción del riesgo de progresión del 29% y muerte del 34%. El perfil de seguridad fue similar a CHOP en cuanto a neuropatía y toxicidad hematológica, no obstante, se recomienda profilaxis con factor estimulante de colonias granulocíticas.

Estos resultados determinaron su aprobación por FDA para primera línea de linfoma a grandes células anaplásico y otrolinfomas T CD30+ como la linfadenopatía angioinmunoblástica y el linfoma T periférico. Fue aprobada en Argentina en junio 2020.

Una estrategia terapéutica particular queda reservada para el linfoma a grandes células anaplásico primario cutáneo (ALK negativo) cuando se presenta como una lesión única, dado que puede ser tratado con la exéresis local de la lesión +/- radioterapia, quedando reservada la quimioterapia para la enfermedad sistémica.

### **Rol del trasplante**

Dado el mal pronóstico global de los linfomas T periféricos con la quimioterapia (QT) convencional, algunos autores proponen la consolidación con altas dosis de QT (TAMO) una vez alcanzada la remisión completa con el tratamiento de primera línea en los linfomas T NOS, los angioinmunoblásticos y los linfomas a grandes células anaplásicos ALK negativos.

En los linfomas a grandes células anaplásicos ALK positivos, el TAMO quedaría reservado como consolidación en recaídas quimiosensibles.

En un trabajo publicado en 2020 que analiza seis estudios prospectivos fase 2 y el registro COMPLETE recomienda considerar TAMO en RC1 en AITL y PTCL-NOS. Se considera en ALCL ALK- con rearrreglo DUSP22 negativo y ALK + de alto riesgo (recomendación nivel II grado C). El trasplante alogénico podría ser una opción en jóvenes recaídos con donante histoidéntico y en primera línea de LT hepatoesplénico.

### **Profilaxis del SNC**

Los factores de riesgo, la modalidad y el valor de la profilaxis del sistema nervioso central no ha sido bien definidos en los linfomas T por lo que se utilizan los mismos criterios usados en el linfoma difuso de células grandes B.

### **Linfomas T periféricos asociados a Síndrome Hemofagocítico**

El síndrome hemofagocítico (SHF) se caracteriza por fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia y disfunción hepática. El cuadro es secundario a la activación macrofágica, pudiéndose observar hemofagocitosis en médula ósea y en otros tejidos. Si bien el síndrome puede asociarse al virus de Epstein Barr, cuando se presenta en linfomas T no necesariamente es secundario a infección viral.

Su diagnóstico requiere de la presencia de por lo menos cinco criterios entre los ocho siguientes:

1. Fiebre
2. Esplenomegalia
3. Citopenias de por lo menos dos líneas celulares
4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
5. Ferritina mayor de 500 mg/l
6. Disminución o ausencia de actividad de células NK
7. CD25 soluble mayor de 2400 U/ml
8. Hemofagocitosis demostrada en biopsia de MO, ganglio o LCR.

Las diversas series de pacientes con linfomas T asociados a SHF, si bien de escaso número de casos, coinciden en el pronóstico pobre con sobrevida media de 1 a 3 meses.

No existen estudios randomizados que permitan emitir recomendaciones terapéuticas firmes. En pequeñas series, los pacientes han sido tratados con esquemas que incluyen corticoides, etopósido con o sin ciclosporina en forma similar a los protocolos de la Sociedad de Linfocitosis, o con poliquimioterapia que incluya etopósido (tipo CHOEP). Otros autores han sugerido el agregado de asparaginasa pegilada. El beneficio potencial del trasplante alogénico temprano en este grupo de pacientes es tema de investigación.

Es recomendación de expertos el tratamiento precoz del cuadro con inmunosupresores, a fin de controlar la inflamación, seguido del tratamiento quimioterápico, en la medida que se controlen los parámetros de inflamación.

## **LINFOMA T RECAIDOS Y REFRACTARIOS**

Pueden ser considerados diversos esquemas quimioterápicos que incluyan platino o etopósido con tasas de respuestas entre 50 y 70%. También gemcitabine si ésta no hubiese sido utilizada en la primera línea de tratamiento.

La bendamustina también ha sido propuesta en estos casos.

- **Brentuximab Vedotin**

El brentuximab vedotin ha sido aprobado para linfomas a grandes células anaplásicos CD 30 + en recaída. En el trabajo pivotal se obtuvieron tasas de RC del 59 % (52 % para ALK neg y 69 % para ALK +) con respuestas globales del 86 % (81 % para ALK + y 88 % para ALK neg), duración media de respuesta de 13.2 meses y sobrevida libre de progresión media de 14.6 meses, independiente del status ALK. Podría tener un rol en otros LT NOS que expresan CD30.

- **Pralatrexate**

Se trata de un antifolato con gran afinidad por el transportador de folatos reducidos (RFC), lo que permite su acumulación selectiva en las células tumorales.

La RFC es una oncoproteína fetal altamente expresada en el tejido fetal y las células tumorales, que constituye el principal transportador de folatos y antifolatos al interior celular. De esta manera, la incorporación del pralatrexate al interior celular es 14 veces mayor que la del metotrexate.

Actúa como inhibidor competitivo de la dihidrofólicoreductasa con mayor potencia citotóxica que el metotrexate.

El pralatrexate, aún no disponible en nuestro país, ha sido aprobado por la FDA, siendo utilizado en linfomas T periféricos en el estudio PROPEL que incluyó 109 pacientes, la mayoría de ellos con varias líneas previas de QT, incluso recaídos a trasplante. En dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> semanales x 6 dosis, mostró 69 % de respuestas globales luego del primer ciclo, permitiendo en varios casos que los pacientes pudieran ser llevados a trasplante.

- **Inhibidores de histona deacetilasa**

Tienen un efecto inhibitorio que induce la acetilación de histonas, aumenta la expresión de genes supresores de tumor y la acumulación de proteínas acetiladas impidiendo la progresión del ciclo celular, la angiogénesis y llevando a las células a la apoptosis. Este año fue aprobado Belinostat en Argentina. El estudio BELIEF reporta 120 pacientes en progresión luego de 1 o más líneas. Dosis 1000 mg/m<sup>2</sup> día 1 a 5 de cada ciclo. Tasa respuesta global 25.8%, con 10.8% RC. Datos preliminares en combinación con CHOP en primera línea lograron respuestas del 89%. Actualmente se encuentran disponibles en nuestro país 3 inhibidores de histona deacetilasa. Cuadro 5

### **Cuadro 5: Inhibidores de histona deacetilasa en LNH T R/R**

- **Lenalidomida**

Dada su capacidad antiproliferativa, reguladora del microambiente y antiangiogénica, fue usado en casos aislados de linfadenopatía angioinmunoblástica refractaria.

- **Ciclosporina**

Ha sido utilizado en el linfoma angioinmunoblástico al considerarlo una patología con desregulación inmune. Se la ha usado en dosis de 3 a 5 mg/kg vía oral, por 6 a 8 semanas, luego 50 mg cada 1 a 3 semanas, seguidos por una dosis de mantenimiento.

#### **Cuadro 6. Esquemas combinados.**

### **CONCLUSIONES**

El manejo de los linfomas T periféricos plantea aún importantes desafíos, en parte por las dificultades diagnósticas por su aspecto histológico muchas veces “inocente” y la ausencia de marcadores de clonalidad. Desde el punto de vista terapéutico, los resultados son todavía desalentadores, debiéndose aún definir con mayor precisión el lugar del trasplante en sus diversas modalidades, y el rol de las nuevas drogas.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Abeyakoon C. y col. Rol of haematopoietic stem cell transplantation in peripheral T cell lymphoma. *Cancer (Basel)* 2020 nov;12(11):3125
- Gallamini et al. Peripheral T cell Lymphoma (u): A new prognostic model from a retrospectiv Multicentric Clinical Study. *Blood* 2004; 7: 2474-2479
- Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2021. Sociedad Argentina de Hematología.
- Horwitz S. y col. ECHELON2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet*, 2019;393:229-240
- International T-Cell Lymphoma Project; International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes *J Clin Oncol* 26:4124-4130 JCO 2008
- López Guillermo A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the REAL Classification. *Ann Oncol* 1998; 9: 849-855.
- Moreno C. Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. *Rev Argent Microbiol.* 2013; 45:165
- NCCN guidelines version 1.2021
- Rizvi M.A., Evensa AM, Tall man MS et al. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 1255-1264.

- Rodriguez J, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol* 2007.
- Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *BJH* 1991; 79:428-437
- Swerdlow S, Campo E, Pileri S, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm. *Blood* 2016; 127 (20): 2375-2390.