

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL ABORDAJE
DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LOS
PACIENTES CON LINFOMA T.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades
Médicas para optar por el grado y título de Especialista en
Hematología

TATIANA STEPHENS PEÑA
Sustentante

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2021

Dedicatoria

A mi familia, Macha, David y Sol, Pa, Ma, gracias por su apoyo y amor. Tía Coca, aunque tu muerte me dolió, fue la que me hizo darme cuenta de mi verdadera vocación.

A los pacientes, que me enseñaron que la medicina, sólo a veces cura, pero siempre acompaña.

A Sofí, a Kenny, a Meli, mi familia escogida.

A Manuel, mi compañero y amigo incondicional, gracias, por tanto. En las buenas, en las malas y hasta en las quebradas.

Agradecimientos

Al Doctor Fabián Jiménez Morales, por ser mi tutor en este proyecto.

Al Doctor Guillermo Jiménez Cruz, por ser mi primer contacto con la hematología y transmitirme su vocación de servicio y entrega.

Al Doctor Marco Williams González, por todo su apoyo y comprensión durante este difícil año.

Al Doctor Juan Enrique Richmond Navarro, por su gran dedicación y empeño en el proceso de aprendizaje de los y las residentes del postgrado de Hematología.

Al Doctor Miguel Ángel Rodríguez Pineda, por ser un “papá” y consejero durante la residencia.

A los servicios de Hematología del Hospital México y el Hospital San Juan de Dios, por ser como una segunda casa para mí por tantos años.

A todos los microbiólogos, enfermeras, técnicos que trabajan con dedicación para atender con calidad al paciente hematológico y que me han enseñado tanto.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica como requisito para optar al grado y al título de Especialista en Hematología. “

Dr. Fabián Jiménez Morales

Director de Tesis

ALVARO
JIMENEZ
MORALE
S

Firmado digitalmente por
ALVARO FABIAN JIMENEZ
MORALES
Fecha: 2021.08.04 15:12:58
-06'00'

Dra. Juliana Esquivel Echandi

Lectora

JULIANA
ESQUIVE
L
ECHAN

Firmado digitalmente
por JULIANA
ESQUIVE ECHANDI
(FIRMA) Fecha:
2021.08.10

Dr. Rafael Rojas Saurez.

Lector

Rafael
Rojas
Sáurez

Firmado digitalmente
por Rafael Rojas Sáurez
Fecha: 2021.08.04 15:14:43
-06'00'

Dr. Juan Richmond Navarro

Coordinador del Programa de Posgrado en Hematología

JUAN
ENRIQUE
RICHMOND
NAVARRO (FIRMA)

Firmado digitalmente por
JUAN ENRIQUE
RICHMOND NAVARRO
(FIRMA) Fecha: 2021.08.05 10:34:49

Tatiana Stephens Peña

Sustentante

Tatiana Stephens

Firmado digitalmente por Tatiana Stephens
Peña Fecha: 2021.08.04 13:39:37 -06'00'

Contenido

Contenido	vi
Índice de tablas de contenido.....	ix
Índice de figuras	x
Glosario de abreviaturas	xii
Capítulo 1. Revisión bibliográfica del abordaje diagnóstico de los pacientes con Linfoma T.	12
Justificación	12
1.1 Clasificación	12
1.2. Epidemiología.....	15
1.3. Patogénesis	18
Conclusiones.....	34
Capítulo 2: Linfoma Cutáneo de Células T (LCCT)	36
2.1 Incidencia y Generalidades.....	36
2.2. Patogénesis	39
2.3. Tipos y clasificación.....	40
Micosis Fungoide	40
Síndrome de Sézary	44
Desórdenes Linfoproliferativos Primarios Cutáneos CD30+(LPD).....	45
Rearreglos ALK, DUSP22-IRF4 y TP63 en C-ALCL y LyP.	48
Otros LCCT	49
2.4. Tratamientos Disponibles	54
Micosis Fungoide	54
Tratamientos sistémicos de segunda línea para MF, se cuentan con los siguientes:	57
Terapias Combinadas Sistémicas:	60
Otros agentes utilizados en MF y SS en estadios avanzados.	62
Síndrome de Sézary	63
Otros tipos de LCCT.....	64
Conclusiones.....	67
Capítulo 3: Linfoma de Células T Periférico.....	69
3.1. Incidencia y Generalidades.....	69
3.2. La Oncogénesis de las Células T.....	71
3.3. Patogénesis Molecular de diversos Subtipos de LTPs.	72
Linfoma T Angioinmunoblástico (AITL).....	72

Linfoma Anaplásico de Células Grandes.	74
Linfoma T Periférico, sin otra especificación (LTP,NOS).....	76
Linfoma/Leucemia de células T del Adulto. (ATLL)	78
Linfoma células NK/T Extranodal, tipo nasal. (NKTCL)	80
Linfoma Células T Intestinal	81
Linfomas células T Hepatoesplénico.....	82
3.4. Principios de Manejo de los LTPs.....	83
Quimioterapia Convencional de Primera Línea para los LTPs	83
Nuevos agentes como terapia única o en combinación con quimioterapia para primera línea de tratamiento.	92
Enfermedad Refractaria o Recaída.	93
3.5. Terapias específicas para manejo de LTPs.....	96
Antifolatos	96
Romidepsin.....	96
Belinostat	97
Brentuximab Vedotin	98
Bendamustina	99
Lenalidomida	100
Bortezomib	101
Alemtuzumab	102
Mogamulizumab.....	103
Crizotinib.....	104
Conclusiones.....	106
Capítulo 4. Desórdenes linfoproliferativos NK y T asociados a Epstein Barr Virus.	108
4.1 Generalidades.	108
4.2 Entidades Clínicas.	109
Linfohistiocitosis Hemofagocítica Asociada a EBV (HLH)	109
Infección Crónica Activa Por EBV (CAEBV) De Tipo Célula T Y NK	112
Linfoma Sistémico de Células T de la Infancia EBV-Positivo	119
Leucemia Agresiva de células NK	122
Linfoma Extranodal NK/T, tipo nasal, EBV positivo.	124
Linfoma Primario Nodal NK/T EBV positivo.	129
Tratamiento General.....	132
Estrategias de tratamiento de HLH.....	133

Regímenes HLH-94 o que contienen etopósido	133
Administración de Ciclosporina A	134
Corticoesteroides IV	134
Regímenes de rescate.....	135
Conclusiones.....	136
Capítulo 5. Trasplante de células Hematopoyéticas. (HCT)	138
5.1. Generalidades.	138
Trasplante de células hematopoyéticas autólogos para LTP	140
Trasplante alogénico de células hematopoyéticas para LTP	145
Conclusiones.....	160
Referencias.	174

Índice de tablas de contenido.

Tabla 1. Clasificación de la OMS para Neoplasias T.....	13
Tabla 2. Importancia Clínica de los cambios de la OMS para los linfomas T primarios Nodales.....	14
Tabla 3.Importancia Clínica de los cambios de la OMS para los linfomas T primarios extra Nodales.....	14
Tabla 4. Subtipos de Linfoma por región.....	17
Tabla 5. Frecuencia Relativa y pronóstico de Linfomas Primarios Cutáneos incluidos en la clasificación WHO-EORTC 2018.....	38
Tabla 6. Clasificación TNMB para clasificar gravedad de MF y SS.....	41
Tabla 7. Clasificación ISCL/EORTC.....	42
Tabla 8. Papulosis Linfomatoide: subtipos histológicos y diagnósticos diferenciales.....	47
Tabla 9. Primera línea para tratamiento de LTP, utilizando quimioterapia y nuevos agentes.....	93
Tabla 10. Nuevos Agentes aprobados por la FDA para recaída de LTP.....	95
Tabla 11. Agentes No aprobados por la FDA para recaída de LTP.....	96
Tabla 12. Criterios diagnósticos para Linfomahistiocitosis Hemofagocítica Asociada a EBV (HLH).....	111
Tabla 13. Clasificación tentativa de bajo y alto riesgo para HLH por EBV.....	112
Tabla 14. Medicamentos recomendados y sus dosis en un tratamiento de inducción para pacientes con EBV-HLH de alto riesgo.....	136
Tabla 15. Estudios Prospectivos de ASCT para LTP.....	142
Tabla 16. Estudios seleccionados de trasplante alogénico de células madre para LTP.....	146
Tabla 17. Informes seleccionados acerca del HCT alogénico para LCCT.....	150
Tabla 18. Papel del trasplante de células hematopoyéticas como consolidación de primera línea.....	158
Tabla 19. Papel del trasplante de células hematopoyéticas como enfermedad recaída sensible a quimioterapia.....	159
Tabla 20. Papel del trasplante de células hematopoyéticas como enfermedad primaria refractaria o recaída refractaria.....	159

Índice de figuras

Figura 1. Distribución de 1314 casos por consenso diagnóstico.....	16
Figura 2. Cascada de Activación del Receptor TCR y receptores coestimuladores incluyendo CD28 y CD134.	22
Figura 3. Síntesis de la teoría de las 3 señales, los linfomas T y su microambiente tumoral.	31
Figura 4. Etapas de la MF.....	43
Figura 5. Síndrome de Sézary.....	45
Figura 6. Linfoma Cutáneo de células Anaplásicas.....	46
Figura 7. Linfoma Primario Cutáneo acral T CD8+.....	51
Figure 8. Desorden linfoproliferativo de Células pequeñas/medianas T CD4+.....	52
Figura 9. Esquema de tratamiento de primera Línea para LTP, según NCCN.	86
Figura 10. Flujograma para tratamiento de primera línea para linfoma NK/T.....	88
Figura 11. Trastorno linfoproliferativo similar a la hidroa vacciniiforme.....	118
Figura 12. Linfoma de células T del virus de Epstein-Bar sistémico de la infancia.	121
Figura 13. Leucemia agresiva de células NK.....	124
Figura 14. Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal en la piel.	127
Figura 15. Linfoma extranodal, de células NK/T, tipo nasal.....	128
Figura 16. Linfoma primario de células NK/T nodal EBV+.....	131
Figura 17. Esquema de tratamiento de la Micosis Fungoide.....	162
Figura 18. Esquema de tratamiento del Síndrome de Sézary.	163
Figura 19. Esquema de tratamientos de otros linfomas cutáneos.....	164
Figura 20. Esquema de tratamientos de otros linfomas cutáneos agresivos.....	165
Figura 21. Protocolo general de manejo LTP.....	166
Figura 22. Protocolo de manejo de los linfomas NK/T.....	167
Figura 23. Clasificación de los desórdenes Linfoproliferativos T, Epstein Barr positivos.168	
Figura 24. Manejo general de la linfohistiohemofagocitosis (HLH).....	169
Figura 25. Indicaciones de trasplante de células madre como consolidación de primera línea	171
Figura 26. Indicaciones de trasplante de células madre en primera recaída quimiosensible.	172
Figura 27. Indicaciones de trasplante de células madre en enfermedad refractaria.	173

Índice de figuras



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo Tatiana Stephens Peña, con cédula de identidad 112450628, en mi

condición de autor del TFG Revisión Bibliográfica del abordaje diagnóstico y terapéutico titulado de los pacientes con Linfoma T

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFGa través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que

establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** x **NO** *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**Tatiana Stephens
Peña**

Firmado digitalmente
por Tatiana Stephens
Peña Fecha: 2021.07.29
19:45:28
-06'00'

FIRMA ESTUDIA NTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Glosario de abreviaturas

aGVHD: Acute graft-versus-host disease; en español, enfermedad de injerto contra huésped aguda.

AITL: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; en español, Linfoma T Angioinmunoblástico.

ALCL: Anaplastic large-cell lymphoma; en español, Linfoma Anaplásico de Células Grandes.

ALK: Anaplastic lymphoma kinase; en español, Cinasa de Linfoma Anaplásico. Puede estar presente: ALK + o ausente: ALK-.

ALK positivo ALCL: Linfoma Anaplásico de Células Grandes, ALK positivo.

ALK negativo ALCL: Linfoma Anaplásico de Células Grandes, ALK negativo.

Alo-HCT: Trasplante alogénico.

APO: Doxorubicina/vincristina/prednisona.

ASCT: Autologous stem cell transplant, en español, trasplante autólogo.

ASBMT: Sociedad Americana para el Trasplante de Sangre y Médula.

ATLL: Linfoma /Leucemia de células T del Adulto.

Auto-HCT: Trasplante autólogo.

BEAC BCNU, etopósido, citarabina, ciclofosfamida, carmustina

BEAM BCNU, etopósido, citarabina, y melfalán, carmustina

BIA-ALCL: Breast implant-associated ALCL; Linfoma Anaplásico de Células Grandes

Asociado a Implantes Mamarios.

BV: Brentuximab vedotin.

CAEBV: Infección crónica activa por EBV de tipo célula T y NK.

CBCL: Linfoma Cutáneo de Células B.

CD8+ AECTCL: Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+cytotoxic T-cell

lymphoma: En español, Linfoma Primario Cutáneo células T CD8+ agresivo epidermotrópico.

cGVHD: Chronic graft-versus-host disease; en español, enfermedad de injerto contra huésped crónica.

CHOEP: Ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/etopósido/prednisona.

CHOP: Ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona.

CID: Coagulación intravascular Diseminada.

CRP, C-reactive: Proteína C Reactiva.

CsA: Ciclosporina A.

C-ALCL: Primary cutaneous anaplastic large lymphoma: En español, Linfoma Anaplásico Primario Cutáneo.

DHAP: Cisplatino/Ara-C/prednisona.

DLI: Donor lymphocyte infusion; en español, infusión de linfocitos del donador.

EATL: Enteropathy-associated T-cell lymphoma; en español, Linfoma T asociado a Enteropatía.

EBMT: Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula.

EBV: Epstein Barr Virus.

EBV+ LPD in childhood: En español, Desórdenes Linfoproliferativos EBV + en la niñez.

EFS: Event-free survival; en español, sobrevida libre de eventos.

EID: Erythrodermic inflammatory dermatoses: En español, Dermatitis Eritrodérmica Inflamatoria.

EICHa: Enfermedad de injerto contra huésped aguda

EICHc: Enfermedad de injerto contra huésped crónica

ENKTL: Linfoma NK /T Extranodal.

ENKTCL: Linfoma Primario Cutáneo Extranodal NK/T, tipo nasal.

ESMO: Sociedad Europea de Medicina Oncológica.

FDA: Food and Drug Administration.

FDG: Fluorodesoxiglucosa.

FHL: HLH familiar

FMF: Micosis Fungoide Foliculotrópica.

FYN: Proteína cinasa asociada a FYN o anteriormente tirosina quinasa 5.

GI: Gastrointestinal.

GSS: Granulomatous slack skin: En español, Piel flácida granulomatosa.

GVHD: Enfermedad huésped contra el injerto.

GVL: Efectos del injerto contra linfoma.

Hap: Haploidentical donor; en español, donante haploidéntico.

HBZ: Factor de cremallera o zipper de leucina básica viral.

HCT: Trasplante de células Hematopoyéticas.

HDAC: inhibidores de la histona deacetilasa

HSCTL: Linfomas células T Hepatoesplénico.

HLA: Antígenos leucocitarios Humanos.

HLH: Linfocitosis Hemofagocítica Asociada a EBV.

HSPM: hipersensibilidad severa por picadura de mosquito.

HTLV-1: Virus T linfotrópico humano.

HV: Hidroa Vacciniforme.

HV-like LPD: Desorden linfoproliferativo tipo hidroa vacciniforme.

IPI: Índice Pronóstico Internacional.

IV: Intravenoso.

LAT: Linker for activation of T cells; en español, Vinculador por activación de células T

LCCT: Linfoma de células T primario cutáneo.

LCK: Proteína tirosina cinasa específica de leucocitos.

Linfomas de células T G/D: Linfomas de células T Gamma /delta.

LPD: Enfermedades linfoproliferativas

LPD EBV-T/NK: Enfermedades linfoproliferativas de células T y NK asociadas al EBV.

LPDs: Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: En español, Desórdenes Linfoproliferativos Primarios Cutáneos CD30+.

LTP: Linfoma T Periférico.

LTP, NOS: Linfoma T Periférico, sin otra especificación.

LyP: Lymphomatoid Papulosis: En español, Papulosis linfomatoide.

MAC: Acondicionamiento mieloablativo.

MACOP-B: Metotrexato con rescate de

leucovorina/doxorubicina/ciclofosfamida/vincristina/prednisona/bleomicina.

MEITL: Monomórfica epiteliotrópica intestinal de células T.

MF: Micosis Fungoide.

MHC I: por sus siglas en inglés, Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I.

MHC II: por sus siglas en inglés, Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II.

MI: Mononucleosis Infecciosa.

Motifs ITAM: Abreviado del inglés immunoreceptor tyrosine -based activation motif

MNRR: Mortalidad no relacionada a recaída.

MRT: Mortalidad Relacionada al Trasplante.

MUD: Matched unrelated donor; en español, Donador idéntico no relacionado.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NDA: no data available: En español, Sin datos disponibles.

NK: Natural killer.

NKTCL: Linfoma células NK/T Extranodal, tipo nasal.

NOS: not otherwise specified: En español, Sin otra especificación.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PBSC: Peripheral blood stem cells; en español, células madre de sangre periférica.

pcALCL: Primary cutaneous ALCL; Linfoma Anaplásico de Células Grandes Primario Cutáneo.

PCGD-TCL: Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma; en español, Linfoma T Primario Cutáneo Gamma Delta.

PG: Pagetoid reticulosis: En español, Reticulosis Pagetoide.

PR: Respuesta parcial.

PR1: Primera Respuesta parcial.

PTCL: Linfoma T Periférico.

PTCL-NOS: Linfoma T Periférico, sin otra especificación.

PUVA: Terapia con Psoraleno y radiación ultravioleta A.

RC: Respuesta completa.

RC1: Primera Respuesta completa.

RCT: Ensayo clínico Retrospectivo, por sus siglas en inglés.

RIC: Acondicionamiento intensidad reducida.

SCT: Trasplante de células madre hematopoyéticas

SEE:Supervivencia específica de la enfermedad.

SH2: Dominio de oncoproteína Src (Src Homologa 2).

SLE: Sobrevida libre de enfermedad.

SLP: Sobrevida Libre de Progresión.

SG: Supervivencia global.

SD: Enfermedad estable.

SEER: Population-based Surveillance, Epidemiology and End Results: En español, datos del registro de supervivencia, epidemiología y resultados finales en cáncer .

SIB: Sibling donor; en español, Donante emparentado hermano o hermana.

SLTP: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: En español, Linfoma T tipo Paniculitis Subcutánea.

SS: Síndrome de Sézary

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TAMs: Tumor-associated macrophages: En español, Macrófagos asociados al tumor.

TBI: Irradiación total del cuerpo.

TCD: T-cell depletion; en español, depleción de células T.

TFH: T-follicular helper: Célula T Ayudadora Follicular.

TLPD: T-cell lymphoproliferative disorder; Désorden Linfoproliferativo de Células T.

TR: Tasa de respuesta.

TRG: Tasa Respuesta Global.

TSEB: Total skin electron beam therapy; en español terapia de baño electrones.

T-cell receptor (TCR): Receptor de Célula T.

UVA: Radiación Ultravioleta A

UVB: Radiación Ultravioleta B.

WHO-EORTC: Organización Mundial de la Salud- Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (Abreviatura proveniente del nombre en inglés: World Health Organization–European Organization for Research and Treatment of Cancer)

XLP: X-linked lymphoproliferative disease; en español, Enfermedad Linfoproliferativa ligada al X.

ZAP-70: Proteína 70 asociada a la cadena zeta.

Capítulo 1. Revisión bibliográfica del abordaje diagnóstico de los pacientes con Linfoma T.

Justificación

Los linfomas T representan un desafío diagnóstico y clínico, pues son desórdenes linfoproliferativos poco comunes y muy heterogéneos. Poco a poco, gracias al avance de la genómica y genética, la inmunología y técnicas diagnósticas moleculares, se ha podido establecer clasificaciones, determinar etiologías, comprender su patogénesis y con ello lograr abordajes terapéuticos más adecuados.

Este trabajo, pretende ser una compilación de datos actualizados, que le permitan a la Comunidad Hematológica Costarricense una consulta, rápida y veraz, acerca de dichas patologías, con el fin de mejorar el ejercicio diagnóstico y terapéutico de los Linfomas T.

1.1 Clasificación

Los linfomas T representan un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos, con comportamiento muy diverso en cuanto a evolución clínica y tratamiento. El pronóstico depende del tipo histológico, comportamiento clínico y, más recientemente, de las características moleculares. Considerando dichos aspectos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) realizó, con la colaboración de expertos, una revisión sistemática de

Neoplasias tipo Linfomas, en el 2016, una actualización de la guía previa del 2008. Con base en dichas guías, se extraen las siguientes tablas de clasificación para los linfomas Células T, tomadas de (2).

Neoplasias maduras T y NK
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia linfocítica grande granular de células T
Desorden linfoproliferativo crónico de células NK
Leucemia agresiva de células NK
Linfoma T de la niñez sistémico EBV+
Desorden linfoproliferativo tipo hidroa vacciniforme
Linfoma/Leucemia T del adulto.
Linfoma extranodal células NK/T, Tipo nasal
Linfoma T asociado a Enteropatía.
Linfoma T monomórfico epitelotrópico intestinal.
Desorden linfoproliferativo T indolente de tracto gastrointestinal.
Linfoma T hepatoesplénico
Linfoma T tipo paniculitis subcutánea.
Micosis fungoide.
Síndrome de Sézary
Desórdenes linfoproliferativos T primarios cutáneos CD30+
Papulosis linfomatoide
Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo.
Linfoma T primario cutáneo gamma- delta
Linfoma T primario cutáneo CD8+ epidermotrópico agresivo
Linfoma T primario cutáneo CD8+ acral
Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T CD4+ pequeñas/medianas
Linfoma T periférico, NOS
Linfoma T angioinmunoblástico.
Linfoma T folicular.
Linfoma T nodal periférico con fenotipo TFH.
Linfoma células grandes anaplásico, ALK+
Linfoma células grandes anaplásico, ALK-
Linfoma células grandes anaplásico asociado a implantes mamarios

Tabla 1. Clasificación de la OMS para Neoplasias T, Guías 2016. Tomadas de Swerdlow,2016 .(2)

La clasificación de la OMS define más de 25 entidades definitivas o provisionales en las neoplasias células T maduras y de células NK; sin embargo, en esta revisión se resumen los cambios que en el 2016 fueron los más relevantes para los clínicos (1). Como se muestran en las tablas siguientes:

Tabla2. Importancia Clínica de los cambios de la OMS para los linfomas T primarios Nodales. Tomado de M.Jiang et al, pagina 2. (1)		
Enfermedad	Cambios	Importancia
ALCL ALK negativos	Se añade entidad provisional. Hay reconocimiento de subgrupos genéticos. Nueva entidad: BIA -ALCL	Se debe distinguir de ALCL ALK Positivos, y de las formas localizadas que incluyen pcALCL y BIA -ALCL. Rearreglos involucran DUSP22-IRF4 en 6p25.3 asociados a buen curso clínico. Nueva Entidad: BIA -ALCL, asocia a implantes mamarios.
Linfomas T de origen TFH	Linfoma T Nodal fenotipo TFH Linfoma T Folicular	Forma Infiltrativa tiene curso clínico más agresivo. Previo clasificado como LTP, NOS. Hay fenotipo TFH y Patrón folicular de infiltración. Espectro mutacional que traslapa entidades otras TFH
LTP, NOS	En el se clasifican los diagnósticos de linfoma T maduros que no cumplen criterios para otras entidades	Previamente clasificado como LTP, NOS. Espectro mutacional que traslapa entidades otras TFH Subgrupos basados en expresión de GATA3 y TBX21, tienen significancia clínica

Tabla 2. Importancia Clínica de los cambios de la OMS para los linfomas T primarios Nodales. Tomado de M. Jiang et al, pagina 2. (1)

Tabla3.Importancia Clínica de los cambios de la OMS para los linfomas T primarios extra Nodales. Tomado de M.Jiang et al.Página 2 (1)		
Enfermedad	Cambios	Importancia
Linfomas T de tracto gastrointestinal	EATL MEITL TLPD Indolente de tracto gastrointestinal	Nomenclatura previamente utilizada EATL tipo I (asociado a enfermedad celiaca), los no celíacos eran los EATL tipo II. Nueva entidad con curso indolente, que <u>ocasionalmente puede progresar.</u>
Linfomas T cutáneos	TLPD primario cutáneo células T pequeñas /mediana CD4 positivo Linfoma Primario Cutáneo Acral células T CD8 Positivas Linfoma Primario Cutáneo células T gamma /delta	Tiene curso clínico más indolente Compromete Orejas Diagnóstico de Exclusión, que no cumpla criterios para MF o LyP.
Neoplasias NK/T EBV positivas	Linfoma T de la niñez EBV positivo Desorden linfoproliferativo tipo hidrao vacciniiforme	Cambió de TLPD a linfoma para reflejar curso clínico agresivo. Cambió de linfoma a TLPD para reflejar curso el amplio espectro de comportamiento clínico.

Tabla 3. Importancia Clínica de los cambios de la OMS para los linfomas T primarios extra Nodales. Tomado de M.Jiang et al.Página 2 (1)

1.2. Epidemiología

“Aproximadamente de un 10 a 15% de los linfomas No Hodgkin son de origen de células T o NK”(3). Ha sido una tarea ardua, no solo su clasificación, sino también comparar, agrupar y demostrar su frecuencia relativa y subtipo según región geográfica. Para ello, el Grupo Internacional de Estudio de Linfomas No Hodgkin T y NK/T, con base en la clasificación de la OMS, realizó una cohorte de 1314 casos, de Linfomas T Periféricos (LTP) y linfomas NK/T (NKTCL), diagnosticados entre 1990 y 2002, reunidos de 22 centros a nivel mundial. Analizaron la base de datos clínicos de los pacientes, la biopsia de tejido, los marcadores inmunofenotípicos y estudios moleculares y genéticos de los mismos. Dicho estudio, representa el ensayo clínico patológico más grande de Linfomas de LTP y NKTCL, hasta la actualidad.

Se describe que “un panel estándar de inmunohistoquímica fue realizado en cada caso incluyendo CD20, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD30, CD56, TCR-, TIA-1, Ki67, y tinciones de ARN para EBV. Otras tinciones, análisis de reacción de cadena de polimerasa, estudios de hibridación fluorescente *in situ* fueron hechos y todos los casos fueron diagnosticados según criterios de la OMS”.(4)

Los subtipos de linfoma y otros desórdenes encontrados después de la revisión de 1314 casos se representan en la figura 1. El diagnóstico de LTP o NKTCL fue confirmado en 1153 de los casos (87.8%). El subtipo más común fue identificado como LTP sin otra especificación (NOS; 25.9%), con el segundo subtipo más común siendo el angioinmunoblástico (18.5%). NKTCL representaba 10.4% y Linfoma /Leucemia de células T del Adulto (ATLL) 9.6% de los casos. Luego los casos de subtipos Linfoma Anaplásico de células grandes (ALCL)

Cinasa de linfoma Anaplásico (ALK) positivos, representó un 6.6%; los ALCL, ALK negativos (5.5%); y enteropatía tipo LTP (4.7%). Todos los otros subtipos de LTP representan menos 2% del total.(4)

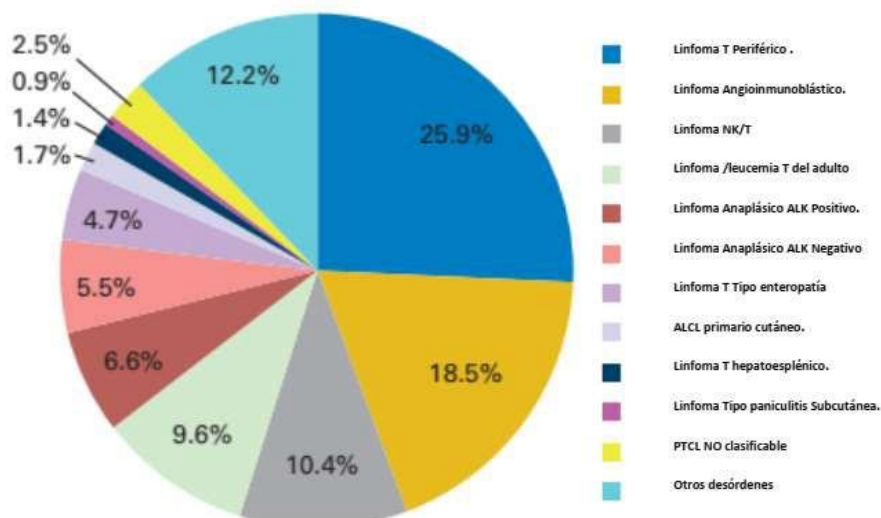


Figura 1. Distribución de 1314 casos por consenso diagnóstico. Tomado de International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study, 2008.(4)

La variación geográfica según subtipos se esquematiza en la tabla 4.

LTP-NOS fue más el subtipo más común en Norteamérica y Europa, mientras que NKTCL y ATLL fueron más comunes en Asia. ATLL fue más frecuente en Japón, pero no fue encontrado en otros países asiáticos, donde NKTCL alcanza 44% de los casos de Asia,

excluyendo a Japón. ALCL, ALK positivo, fue más común en Norteamérica, mientras que, en Europa, la enteropatía tipo LTP es más común (especialmente en Noruega). Curiosamente, el tipo angioinmunoblástico es más común en Europa comparado con otras regiones. La incidencia de Primario Cutáneo ALCL es mayor en Norteamérica que en Europa. ALCL sistémico y Cutáneo, tipo enteropatía, y LTP hepatoesplénicos son raros en Asia.(5)

Subtipo	%		
	Norteamérica	Europa	Asia
LTP-NOS	34.4	34.3	22.4
Angioinmunoblástico	16	28.7	17.9
ALCL ALK Positivo	16	6.4	3.2
ALCL ALK Negativo	7.8	9.4	2.6
NKTCL	5.1	4.3	22.4
ATLL	2	1	25
Tipo enteropatía	5.8	9.1	1.9
Hepatoesplénico	3	2.3	0.2
Primario Cutáneo ALCL	5.4	0.8	0.7
Tipo Paniculitis Subcutánea	1.3	0.5	1.3
No clasificable	2.3	3.3	2.4

Tabla 4. Subtipos de Linfoma por región. Tomado y modificado de International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study, 2008(4)

Tal como refiere el grupo de Linfomas:

“El estudio antes expuesto valida las variantes geográficas de varios subtipos LTP y NKTCL, así como la alta prevalencia de ATLL y NKTCL en países asiáticos. Algunas de estas variaciones son reflejo de la exposición o susceptibilidad genética a agentes tales como HTLV-1 y EBV en Asia. Algunas variantes geográficas evidenciadas en este estudio, como el incremento en la frecuencia relativa del tipo Angioinmunoblástico en Europa comparado contra Norteamérica y Asia o el incremento en ALCL, ALK positivo en Norteamérica, permanecen sin causa biológica conocida. Únicamente es conocida la asociación entre PTLC tipo

enteropatía, en parte por la alta frecuencia de la presencia de alelos de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 , en la población del norte Europeo”.(4)

Las características clínicas de la población según subtipo, sobrevida, progresión y pronóstico asociado a diversos marcadores moleculares, no tendrán lugar en este capítulo pues se discutirán individualmente, en capítulos posteriores.

1.3. Fisiología del Receptor Células T y Patogénesis de los linfomas T

La patogénesis de los linfomas células T, hasta hace algún tiempo, había permanecido como enigmática. Recientemente, al realizar la secuenciación completa del exoma y los estudios de expresión génica, se han obtenido hallazgos significativos, que impactan directamente en cambios en cuanto a la clasificación y tratamiento de dicha patología. Con base en estos resultados, se le da el papel protagónico al receptor de células T (TCR). Es partir de las interacciones del TCR con el medio y el microambiente tumoral, en donde se dan modificaciones que predisponen a la enfermedad. Se presentan variantes en el receptor de células T, con alteraciones recurrentes en antígeno (conocido como la “señal 1”), en la coestimulación (conocido como “señal 2”) y en los receptores de citoquinas (conocido como “señal 3”), que junto a la activación de las Tirosin cinasas y otras proteínas de señalización, han emergido como probables blancos terapéuticos para dichos linfomas. Muchas de estas modificaciones, no funcionan de manera autónoma, sino que requieren ligandos del microambiente tumoral, lo que respalda el criterio de que estos linfomas, dependen de su microambiente celular. Aunque anteriormente , la genómica e inmunología parecían campos

separados, están convergiendo y unificándose en el “modelo de las 3 señales” del TCR , el cual se explicará posteriormente .(5)

Señal 1: Señalización de receptor linfocito T

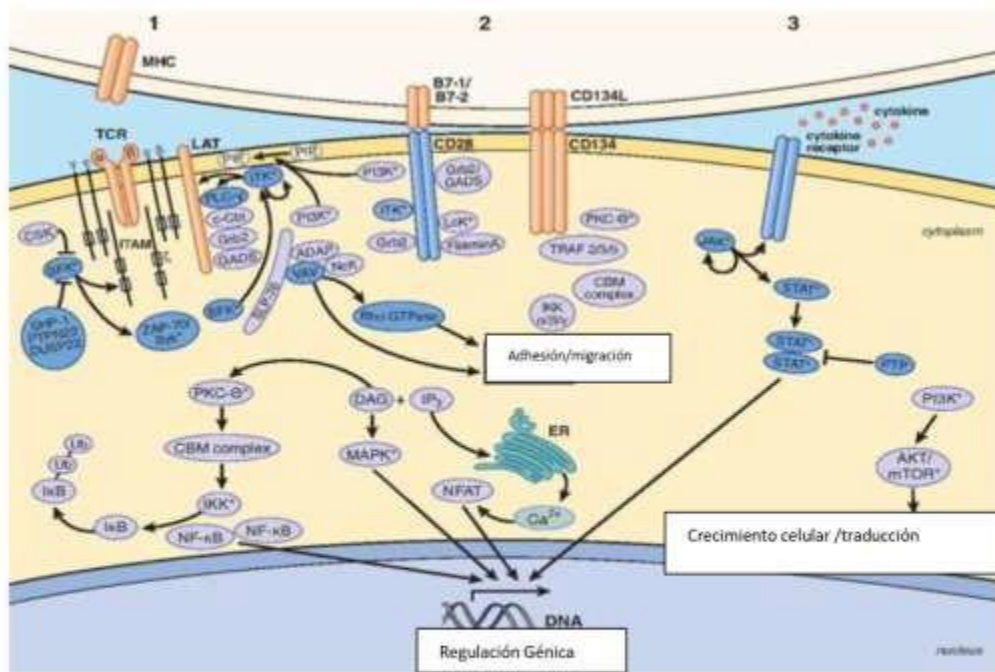
Cuando un TCR entra en contacto con un ligando relevante del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), ya sea el MHC I o MHC II u otros estímulos, se inicia la señalización del TCR. Cada TCR, está distribuido clonalmente y es suficiente para el reconocimiento de MHC, sin embargo, las cadenas invariantes CD3 y ζ asociadas son indispensables para que se produzca la señalización. Los dominios citoplasmáticos de CD3 y ζ , contienen una secuencia de motifs llamados motifs de activación basados en tirosina de inmunorreceptores (ITAM). En la vinculación al TCR, la proteína tirosina cinasa específica de leucocitos (LCK) es reclutada en el complejo TCR, por la colocación de CD4 o Correceptores CD8 a moléculas de MHC, donde LCK, puede fosforilar la señalización de los ITAM. Los motifs del ITAM, contienen cada uno dos tirosinas, que cuando se fosforilan, crean sitios de enlace para los dominios Tándem SH2 (de la oncoproteína Src) de la proteína 70 asociada a la cadena zeta (ZAP-70). Antes de vincularse al TCR, ZAP-70 reside predominantemente dentro del citoplasma donde se encuentra auto inhibida. Mediante la unión a ITAMs fosforiladas, se recluta a la membrana plasmática y la conformación de ZAP-70 auto inhibida se interrumpe. La conformación activa de ZAP-70, es estabilizada a través de la fosforilación de su enlazador interdominio y bucle de activación por la LCK. (6)

La LCK es constitutivamente activa y se mantiene “tónica” para la señalización requerida para la supervivencia de las células T vírgenes. Sin embargo, la activación de la célula T, no solo es determinada por la fosforilación de la LCK, sino por abundancia relativa y organización espacio-temporal de las cinasas y las fosfatasas que regulan esta actividad. La actividad de LCK y la fosforilación de la cadena ζ , terminan reclutando la cinasa de la familia SYK, ZAP-70, vía del dominio SH2. La ZAP-70, en ausencia de la señalización antigénica TCR dependiente, es auto inhibida gracias a las interacciones entre el dominio catalítico y el residuo de tirosina específico. Desde la unión al TCR y la señalización activa, la LCK fosforila la ZAP-70 y adopta una conformación activa. El reconocimiento Antigénico por el TCR y la subsecuente activación del ZAP-70, fosforila las proteínas adaptadoras, particularmente la proteína vinculadora por activación de células T (LAT) y dominio SH2, que contiene una proteína de 76 KDa SLP-76, que alberga el ensamble del complejo proteico. Desde la activación de TCR, LAT es fosforilada por ZAP-70, LCK, Tirosina cinasa inducida por IL-2 (ITK), y subsecuentemente se une a múltiples señales intermedias. (5).

LAT contiene cuatro sitios principales de fosforilación ZAP-70: Y132, Y171, Y191 y Y226. Y132 fosforilado recluta a PLC 1 para proporcionar calcio y activación de la vía Ras/MAPK, mientras que Y171, -Y191 y -Y226 fosforilados son responsables de la contratación de Grb2 y Gads, adaptadores que unen SOS y SLP-76 que puede conducir a ras, Rac, Rho GTPasa entre otras respuestas efectoras. Además del montaje del signalosoma. LAT, el TCR y el CD28 activan PI3K. PI3K fosforila el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) para producir fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP3), que puede reclutar proteínas para el prospecto interno de la membrana plasmática, como la cinasa ITK. ITK se une a PIP3

a través de su dominio PH y SLP-76 a través de su dominio SH3 que localizan a la membrana plasmática y causan su activación. ITK activado puede fosforilar a PLC 1. PLC 1 es responsable de la hidrolización de PIP2 para generar los mensajeros secundarios inositol 1,4,5-trisfosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). IP3 es libre de difundir dentro del citoplasma donde está unido por su receptor (IP3R) situado en el retículo endoplasmático. La unión de IP3 a IP3R provoca la liberación de calcio, lo que provoca la entrada de calcio extracelular a través de canales en la membrana plasmática. Dicho Calcio citosólico activa muchas proteínas incluyendo el factor de transcripción NFAT. A diferencia de IP3, DAG permanece dentro de la membrana plasmática donde activa la proteína cinasa C (PKC) y Ras GRP, que puede activar Ras. (6)

SLP-76 es la vía central, que tiene un dominio rico en prolina, el cual es indirectamente reclutado por el complejo proteico LAT, a través de interacciones con GADS y PLC- γ 1. SLP-76, contiene tres fosfotirosinas, que median la asociación con múltiples señales intermedias de PI3K e ITK, tal como se mencionó anteriormente. De esta manera, la señalización del TCR es mediada por el complejo proteico signalosoma; el cual conduce a la activación de múltiples vías de señalización como se observa en la siguiente figura (Figura 2). (5)



Receptor de célula T (TCR). Motifs de activación basados en tirosina de inmunorreceptores (ITAM). Proteína tirosina cinasa específica de leucocitos (LCK). Proteína 70 asociada a la cadena zeta (ZAP-70). Proteína vinculadora por activación de células T (LAT). Tirosina cinasa inducida por IL-2 (ITK). Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2). Fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP3). 1,4,5-trisfosfato (IP3). Diacilglicerol (DAG). Factor de transcripción (NFAT). Proteína cinasa C (PKC).

Figura 2. Cascada de Activación del Receptor TCR y receptores coestimuladores incluyendo CD28 y CD134. Tomada de Wilcox, 2016. (5)

En cuanto a la regulación de señalización del TCR, ITK autofosforila una tirosina (Y180) dentro del dominio SH3, que regula esta asociación con otras proteínas. ITK, vía la fosforilación de PLC-γ1 y con esta activación, contribuye a la regulación negativa de la movilización de Calcio y la activación de diacilglicerol dependiente de PKC-θ/NF-κB y Ras/Raf/MAPK. En sumatoria, el dominio SH2 de ITK, es requerido para la localización espacio-temporal de las señales intermedias necesarias para la óptima señalización de TCR.

Por lo tanto, ITK regula la señalización TCR en ambas formas, una cinasa dependiente y una cinasa independiente.(5)

Alteraciones en la Señalización del Receptor del linfocito T asociado a linfomas

Ahora bien, con respecto a la señalización del TCR en los linfomas, Wilcox establece que:

“TCR es mantenido en la mayoría de los linfomas de Células T, a pesar de la frecuente pérdida otros de antígenos.” Además, el autor refiere que, en revisiones de cohortes, “la expresión de ambas cadenas TCR β , subunidades CD3 y cadenas ζ fueron examinadas por inmunohistoquímica en la cohorte de LTP, NOS. La coexpresión de todos los cinco elementos del complejo TCR/CD3 fue observada en >85% de los casos.” También señala que, de forma similar, LCK, ZAP-70 e ITK fueron expresados en todos los LTP, NOS y en los Linfomas Angioinmunoblásticos T (AITL). Además, expresa que recientemente estudios de FISH, demuestran una ganancia genómica que involucra el gen del ITK, que son poco comunes en estos LTP, los cuales son observados en 38% de los casos.(5)

Wilcox menciona que, la extensa expresión de TCR, su regulación negativa y adaptadores de proteínas, apuntan a que los linfomas de células T pueden aprovechar las señales de crecimiento y supervivencia de las células no patológicas. Se presume que, esta señalización requiere la unión de los antígenos peptídicos/complejos MHC, que son dados por los elementos del microambiente tumoral (TME). Las células presentadoras de antígenos profesionales son abundantes en la mayoría de las neoplasias T y ellas causan el crecimiento T y la supervivencia. Para ejemplificar, tenemos a las células dendríticas inmaduras o

monocitos/macrófagos promueven la supervivencia de las células T malignas en cultivos; a la vez, dicho efecto fue suprimido por TCR Clonotípico o anticuerpos contra MHC. (5)

Además, dicho autor hace referencia a Wang et al., “que llevo a cabo una serie de experimentos examinando el papel de la señalización TCR dependiente, en modelos murinos de LTP. Donde intencionalmente suprimen el complejo SWI/SNF (SMARCB1, también conocidos como SNF5) en células T maduras usando el sistema cre-lox. El complejo SWI/SNF epigenéticamente regula expresión génica y es inactivado por un gran número de cánceres, incluyendo aquellos derivados de células T”.(5)

Evidentemente, no toda la fisiopatología de los tumores T gira entorno a la expresión del TCR y CD3. Existen vías asociadas a alteraciones genéticas, no relacionadas al TCR. Wilcox(5), señala que, “los linfomas sistémicos ALCL poseen clásicamente la traslocación t(2;5)(p23;q35), que fusiona el gen ALK con NPM1. La traslocación NPM-ALK fusiona el dominio catalítico ALK con NPM, que culmina con la autofosforilación ALK y subsecuente activación de las vías que son redundantes con PI3K/AKT y RAS/RAF/ERK o complementarias a JAK3/STAT3, que son señalizaciones TCR dependientes”.

Por tanto, los eventos ALK dependientes son parcialmente redundantes con las vías asociadas con la activación del TCR o, al menos, elude el requisito de expresión del TCR. El rearrreglo recurrente involucra el gen DUSP22 que ha sido identificado en aproximadamente en 30% de ALK ALCL. Esta traslocación cromosómica involucra el locus IRF4-DUSP22, que está asociado a la disminución de la expresión en DUSP22. Esta fosfatasa dual desfosforila LCK y ERK y perjudica, por tanto, la señalización dependiente del TCR.(7)

Existe una traslocación recurrente la [t (5;9) (q33; q22)], que involucra ITK y ZAP-70 homólogo SYK, que ha sido descrita en los LTP, NOS; ha sido observada hasta en un 20% de los casos. Esta traslocación fusiona los dominios homólogos de Pleckstrina y los dominios homólogos Tec con el dominio Kinasa SYK, produciendo una proteína de fusión catalítica activa, que fosforila a SLP-76, LAT, PLC- γ 1, tipo endógeno (salvaje) SYK.(8)

Ciertos estudios expresan que la fusión ITK-SYK inicia una cascada de señalización que mimetiza la mediada por el TCR. Esta nueva fusión es oncogénica y en ratones transgénicos produce desórdenes linfoproliferativos que recuerdan a LTP humano. (5)

Mientras que SYK es más expresada en células B comparadas con T, la mayor parte de los LTP lo expresan (90%), incluyendo a aquellos que les falta la fusión ITK SYK.(9)

Wilcox, anota que “diversas mutaciones genéticas apuntan hacia un rol real o putativo, de la señalización del TCR, que ya ha sido descrita en muchos linfomas T. Otro de los ejemplos es la mutación de la GTPasa RHOA(G17V) presente en 70% de los AITL y en aproximadamente 20% de los LTP, NOS. Yoo et al, generaron un mapa de señalización en la oncogénesis de AITL en donde RHOA estaba posicionada centralmente, interconectando las vías del TCR y PI3K”.(5)

En forma de resumen, hay múltiples mecanismos de activación del TCR y para ello se requiere que las células normales T: 1) se unan por péptido/MHC al Microambiente tumoral, 2) ocurra un “secuestro” del TCR asociado al signalosoma (ejemplo del ITKSYK) ó 3) adquieran alteraciones genéticas que culminen en la activación de las vías redundantes que se asocian al TCR (Ejemplo: NPM-ALK). Todo esto resulta en el compromiso del TCR con la activación de varias vías de crecimiento y supervivencia, incluyendo las vías del NF- κ B,

NFAT, PI3K, RAS y MAPK. La vía del NF- κ B no solo juega un papel en la patogénesis, sino que confiere resistencia a la quimioterapia y pobre desenlace clínico.(5)

Señal 2: coestimulación de la célula T

La participación del TCR por sí misma, es insuficiente para activar completamente las células T vírgenes e iniciar una respuesta inmune totalmente competente. En ausencia de señales adicionales, la participación aislada del TCR conduce a un estado de falta de respuesta de los antígenos, es decir, anergia. Estas observaciones condujeron al desarrollo del "modelo de dos señales" de activación de células T, siendo la primera señal proporcionada por el TCR y la segunda por los receptores coestimuladores. El primer miembro de la superfamilia inmunoglobulina (Ig) de receptores coestimuladores fue CD28. Por ejemplo, en el caso de ingestión de antígenos no propios por la célula presentadora de antígenos, se expresa B7 (CD80,CD86) en su superficie que se une con CD28 del linfocito T. El modelo de dos señales, tal como se concibió inicialmente, veía la coestimulación del linfocito T como un interruptor inmunológico de encendido y apagado, según se presentaran las señales estimuladoras. Sin embargo, múltiples receptores, pertenecientes a las superfamilias Ig o receptor de factor de necrosis tumoral (RFNT), desde entonces han sido identificados. Además de receptores coestimuladores, se han descubierto los receptores homólogos con funciones supresoras (receptores coinhibitorios), los cuales son cada vez mejor caracterizados y son blanco para nuevas terapias. En consecuencia, el modelo de dos señales puede describirse más apropiadamente como un "interruptor de atenuación" inmunológico, capaz de afinar la respuesta inmune de

las células T, manteniendo el equilibrio entre competencia, por un lado, y la auto-tolerancia por el otro. El compromiso coestimulador de los miembros de la superfamilia Ig o RFNT, activan múltiples vías de señalización, incluyendo PI3K, NFAT, MAPK y NF- κ B (5)

Señal 2 : coestimulación de la célula T en los linfomas

Los coestimuladores en los linfomas T, son fundamentales para la activación del TCR. Nos basaremos en los coestimuladores CD28, ICOS y CD134.

CD28

CD28 es el principal coestimulador de TCR. Este es expresado como un homodímero, tiene residuos de tirosina y dos motifs ricos en prolina dentro del dominio citoplasmático, que une dominios SH2 y SH3 con proteínas, incluyendo PI3K, adaptadores de proteínas Grb2 y GADS/GRAP2, ITK, LCK y filamina-A. El ensamblaje de todas esas cinasas con los adaptadores de proteínas, promueve la activación de vías como PI3K/AKT, NF- κ B, NFAT, y MAPK, que estimulan la producción de interleucinas y estas promueven la regulación positiva de la transcripción de genes de supervivencia y regulan el citoesqueleto de actina. La contribución de CD28 en los linfomas se ha estudiado recientemente. Las mutaciones recurrentes en ambos dominios, tanto el CD28 extracelular (D124V, F51V) como el intracitoplasmático (T195P), fueron observados en los LTP.(10)

Mutaciones en el dominio extracelular (particularmente D124V) aumentan la afinidad de unión a los ligandos CD28, incluyendo CD86, mientras que mutaciones en el dominio intracitoplasmático mejoran la unión a las proteínas adaptadoras Grb2 y GADS/GRAP2. Una nueva mutación entre el dominio extracelular y el dominio transmembrana de CTLA-4 y el

dominio intracitoplasmático de CD28, se describió en un sujeto con Sezary. Esta nueva fusión, presuntamente aprovecha el dominio de unión de ligando de alta afinidad de CTLA-4 para activar la señalización CD28. En dicho paciente, se observó respuesta (transitoria) después de la terapia con el Anticuerpo de bloqueo CTLA-4, ipilimumab. Estos hallazgos sugieren que los ligandos de CD28, influyen en el crecimiento y supervivencia de las células t malignas. (5,10).

ICOS

Tal como CD28, ICOS es un dominio intracitoplasmático que contiene motif YxxM, pero a diferencia de CD28, carece del motif rico en prolina, por lo cual únicamente recluta la subunidad regulatoria PI3K P50 α , la cual está asociada a activación más fuerte de AKT.(11) ICOS es altamente expresada en células T foliculares ayudadoras o colaboradoras (Tfh). La coestimulación ICOS induce la expresión de BCL-6, que es necesaria para la diferenciación Células Tfh, presentes dentro del centro germinal, las cuales son necesarias para el mantenimiento de este sitio y el suministro de ayuda para las células B. Por lo tanto, ratones deficientes en ICOS y un subconjunto de pacientes con inmunodeficiencia variable común que carecen de ICOS tienen un fenotipo predecible caracterizado por la pérdida de células Tfh e inmunidad de células B deterioradas.(12)

Propiamente, en cuanto a los linfomas T, particularmente los Angioinmunoblásticos (AITL), se originan de las Tfh expandidas clonalmente y tienen alta expresión de ICOS. Además, aproximadamente 50% de los LTP, NOS CD30-, expresa ICOS.(13)

CD134

Finalmente, CD134, conocido también como TNFRSF4, OX40, es un coestimulador de la familia de los TNFRSF, que no se expresa ni en células T vírgenes ni en células T de memoria quiescentes. Su ligando (CD252, gp34, OX40L, TNFSF4) es expresado por células profesionales presentadoras de antígenos. Desde que se une a su ligando, CD134 sufre trimerización y se dirige hacia la capa lipídica y se asocia con las proteínas asociadas al TNFR (TRAF), usando como vía un motif conservado dentro una cola citoplasmática. Estas proteínas adaptadoras, se asocian a señales intermedias como lo son $I\kappa\beta$ Cinasas y la subunidad reguladora p85 de PI3K, utilizadas para la contraregulación de NF- κ B, PI3K/AKT, MAPK, y NFAT. Por lo que, con certeza, CD134 media la activación de la señal del TCR, y contribuye a la activación NF κ B, por tanto, contribuye a la supervivencia de la célula T.(14)

“CD134 se encuentra expresado en más de 95 de los linfomas T Angioimmunoblásticos (AITL), 17% de los LTP, NOS y ausente en ALCL” Aunque CD134 es funcionalmente relevante en estos linfomas, continua sin estudiarse .(15)

Señal 3: señalización por citocinas:

Mientras que las señales dependientes de antígenos (señal 1) y coestimuladoras (señal 2), son suficientes para estimular inicialmente la proliferación de células T vírgenes, el desarrollo de una respuesta T competente, incluyendo la generación de una población de células efectoras y de memoria depende de las citocinas. De acuerdo con el modelo de coestimulación de los linfocitos T, este proceso es dependiente de las citocinas y a esto le llamamos "señal 3". (5)

Varios estudios, han implicado a IL-12 e IFN- α/β como la señal para células CD8⁺ T citotóxicos. Sin embargo, las células T CD4⁺ también se benefician de la tercera señal, efectuada por IL-1 (IL-1 α , IL-1 β). Mientras que la señalización del receptor IL-1 es dependientes de MyD88 y miembros de la familia de cinasa asociada al receptor IL-1 (IRAK), la señalización de la mayoría de los receptores de citocinas se inicia mediante la unión del ligando y la activación de la familia Janus Cinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa 2 –TYK2); que están preasociadas con la cola citoplasmática del receptor. La unión a la citocina con JAKs en la proximidad, inducen un cambio de conformación, lo que conduce a su activación y fosforilación posterior del transductor de señal y activador de transcripción (STAT). Tras la fosforilación, los STATs dimerizan, translocan al núcleo y regulan la transcripción génica. La activación de STAT tiene impacto en la expresión génica y la diferenciación de células T (5).

Señal 3: señalización por citocinas en los linfomas:

Solo unas pocas citocinas son capaces de activar una señal 3. En el contexto de una enfermedad linfoproliferativa, cualquier citocina/quimiocina que promueva crecimiento o supervivencia de células t malignas, debe ser considerada una señal “3”. Estas citocinas regulan el microambiente tumoral (TME) y suprimen la función del hospedero de inmunidad antitumoral. (5)

Por mencionar un ejemplo de esto, el factor de transcripción GATA-3 se une al locus citocina de la Th2 y es el regulador de la diferenciación Th2.(5)

De manera interesante, GATA-3 ha sido estudiada genéticamente para valorar su papel en los LTP, NOS y linfomas cutáneos de células T (LCCT) -en estudios separados- y en ambas enfermedades las citocinas promovían directamente la proliferación/sobrevivencia de las células t malignas.(16)

Sin embargo, la resistencia a la apoptosis de las células malignas T no explica la proliferación y supervivencia de las mismas; sin el microambiente tumoral, donde participan a su vez células no malignas hematológicas como linfocitos, serie mieloide y células no hematológicas, tal como se sintetiza en la siguiente figura.(5)

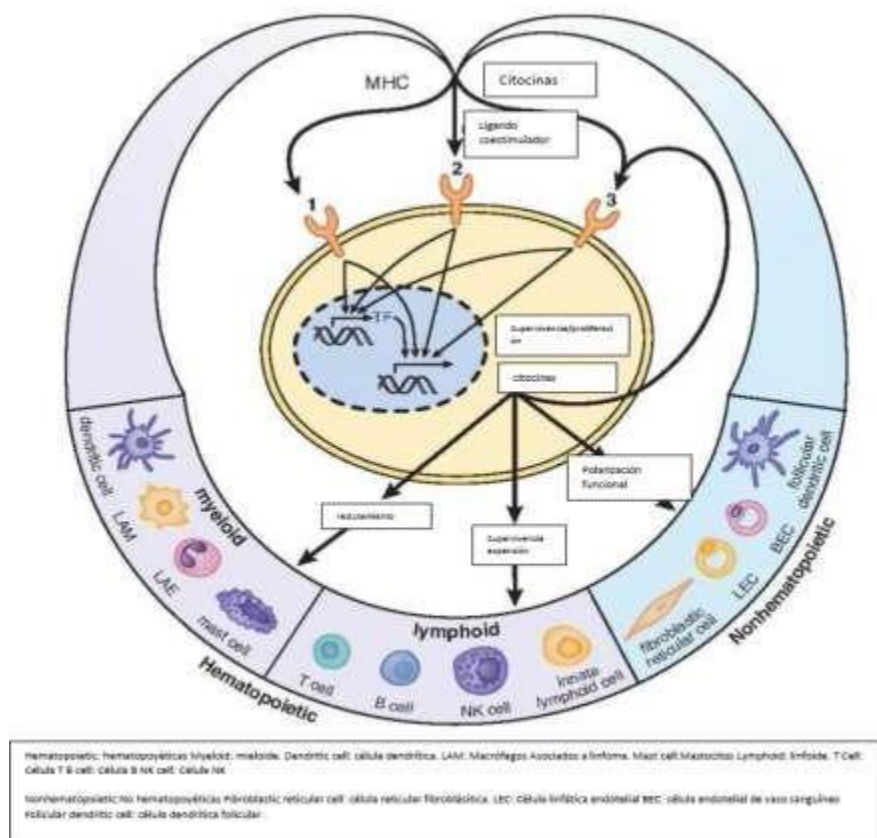


Figura 3. Síntesis de la teoría de las 3 señales, los linfomas T y su microambiente tumoral. Tomado de Wilcox, 2016. (5)

1.4. Etiología

Fuera de las alteraciones genéticas antes mencionadas, la causa de muchos desórdenes linfoproliferativos T y NK permanece desconocida. Por ello, es importante señalar el papel del virus de Epstein Barr (EBV) en dichas enfermedades.

“El EBV es un gammaherpesvirus ubicuo que persistentemente infecta a más del 90% de la población adulta mundial. La infección primaria por EBV ataca las células B y las epiteliales. Aunque la infección EBV usualmente es asintomática, el desarrollo de síntomas está asociado a la primoinfección tardía, desarrollando mononucleosis en adolescentes y adultos jóvenes. El virus también causa varias enfermedades oportunistas en huéspedes inmunocomprometidos”.(17)

En hospederos inmunocompetentes en apariencia, el EBV puede inducir una enfermedad crónica con síntomas similares a la mononucleosis y sostener la carga viral EBV en sangre periférica. Aunque sea entidad rara, es llamada enfermedad EBV Crónica Activa o CAEBV por sus siglas en inglés. Curiosamente, a pesar que la infección por EBV afecta la proliferación de células B, el virus se encuentra en las células T y NK.(17)

Los desórdenes linfoproliferativos T/NK, asociados a EBV, están caracterizados por la transformación y proliferación de linfocitos T/NK infectados, los cuales usualmente portan latencia para EBV tipo 2. Estos desórdenes son comunes en Asia y en Nativos Americanos de Centroamérica y Suramérica. Las enfermedades linfoproliferativas T/NK, EBV positivas, tienen un espectro que va desde lo reactivo hasta lo maligno. Por ello, la OMS las clasificó en 6 entidades antes mencionadas en tabla1.(18)

Los datos clínicos, características patológicas y tratamiento de las mismas se abordarán en capítulos posteriores.

Conclusiones

- Los linfomas T representan un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos, con comportamiento muy diverso en cuanto a evolución clínica y tratamiento. El pronóstico depende del tipo histológico, comportamiento clínico y, más recientemente, de las características moleculares.
- La clasificación actualizada de la OMS del 2016 permite unificar los criterios diagnósticos clínicos, patológicos y moleculares de estas entidades. Las modificaciones de esta edición, con respecto a la del 2008 son: el reconocimiento de nuevas categorías clínicas, señalar alteraciones moleculares de buen y mal pronóstico, así como renombrar como desorden linfoproliferativo a aquellas entidades con curso clínico indolente y como linfoma aquellas con curso clínico más agresivo.
- La patogénesis de los linfomas de células T había permanecido, hasta hace algún tiempo, enigmática. Recientemente, gracias a la secuenciación completa del exoma y los estudios de expresión génica, se ha permitido dilucidar su origen. Se trata de la interacción del TCR, las citocinas, el estroma y el microambiente tumoral, que, en conjunto hace que las células pierdan su capacidad de apoptosis, haya una proliferación clonal y se aumente la supervivencia de las células tumorales. Todo esto explicado bajo el modelo de la teoría de las “3 señales”. La importancia de dicha teoría consiste en que, a partir de ella, han surgido diferencias significativas en la clasificación (ya albergadas en la clasificación actual de la OMS) y tratamiento.

- Las terapias blanco son motivo de estudio de múltiples grupos, pues en ellas podríamos encontrar un tratamiento más eficaz que las quimioterapias, dado la resistencia y o refractariedad de estos desórdenes.

Capítulo 2: Linfoma Cutáneo de Células T (LCCT)

Los linfomas cutáneos T (LCCT) representan un grupo heterogéneo de desórdenes, cuya afección puede ser únicamente local o bien tener compromiso sistémico. Pese a décadas de investigación, su patogénesis no está completamente clara. Además, en estadios tempranos, representan un desafío para los clínicos y patólogos, pues son fácilmente confundidos con procesos inflamatorios benignos.

A lo largo de este capítulo, se señalarán sus características generales, clasificación y tratamiento según estadio. Además, se repasarán las nuevas entidades propuestas por la OMS- Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (Abreviatura proveniente del nombre en inglés: EORTC), en el consenso actualizado del 2018.

2.1 Incidencia y Generalidades.

“Existe una variedad de neoplasias de células T y B que pueden afectar la piel, ya sea primariamente o secundariamente. El término ‘Linfoma Primario Cutáneo’, hace referencia a los LCCT y los Linfomas cutáneos de células B, que se presentan en piel sin evidencia de enfermedad extra cutánea al momento del diagnóstico. Después de Tracto Gastrointestinal, la piel es el segundo sitio más común de Linfoma Extranodal No Hodgkin, con una incidencia anual estimada de 1:100,000”.(19) “Los Linfomas Primarios Cutáneos, representan el 19% de los linfomas Extranodales No Hodgkin y son un grupo diverso de neoplasias con manifestaciones heterogéneas clínicas, histológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares. Dada su rareza y heterogeneidad, los linfomas cutáneos representan un desafío

diagnóstico y terapéutico”.(20) En Occidente, LCCT representan un 75% a 80% de todos los primarios cutáneos y Linfomas cutáneos de células B de un 20 a 25%.(19)

En Estados Unidos, basados en datos de SEER (datos del registro de supervivencia, epidemiología y resultados finales en cáncer , por sus siglas en inglés) la incidencia de LCCT es de 7.7/1,000,000 personas por año.(20) LCCT tiene una mediana de edad entre los 50 años y 60 años, predomina en sexo masculino (razón hombre: mujer 1.7:1) y presenta mayor incidencia en Afroamericanos.(3, 4) La sobrevida global de LCCT fue de 63 meses y a 1, 2 y 5 años, las tasas de supervivencia fueron de 88%, 77% y 52% , respectivamente.(21)

La entidad clínica más frecuente de LCCT es la Micosis Fungoide (MF), representando un 60% de todos los casos, seguido del Síndrome de Sézary (SS).(23) En el 2018, la OMS-EORTC propone la clasificación para Linfomas Cutáneos, describen nuevas entidades clínicas como lo son: Infección Crónica Activa por Epstein-Barr Virus (EBV), Linfoma Primario Cutáneo células T CD8+ agresivo epidermotrópico (CD8+ AECTCL), Desorden Linfoproliferativo células pequeñas/medianas T CD4+ y Linfoma células T CD8+ Acral, las cuales están descritas en la siguiente tabla, tomada de (24)

Clasificación OMS EORTC 2018	Frecuencia (%)	Sobrevida Específica De La Enfermedad a 5 Años (%)
MF	39	88
MF VARIANTES		
MF Foliculotrópica	5	75
MF Reticulosis pagetoide	MENOR 1	100
MF piel flácida granulomatosa	MENOR 1	100
SS	2	36
ATCLL	MENOR 1	
LPD primarios cutáneos CD30 Positivos		
C-ALCL	8	95
LyP	12	99
Tipo Paniculitis Subcutánea	1	87
NKTCL extranodal	MENOR 1	16
Infección CAEBV	MENOR 1	NDA
LTP, subtipos raros		
Primario cutáneo T G/D	MENOR 1	11
CD 8+ AECTCL	MENOR 1	31
CD8 + acral	6	100
DLP CD4+ T peq/ medianas	MENOR 1	100
LTP,NOS	2	15

Tabla 5. Frecuencia Relativa y pronóstico de Linfomas Primarios Cutáneos incluidos en la clasificación OMS-EORTC 2018. Modificado y traducido de Willenze et al., 2018.(24)

Los LCCT son epidermotrópicos y cuentan con marcadores: CD2-, CD3+, CD4+, CD5-, CD7-, CD8-, CD45, Ro+, CCR4+, se caracterizan por presentar lesiones eccematosas o psoriasiformes como las observadas en la MF o por eritrodermia difusa y linfocitos atípicos en sangre periférica, como los vistos en SS.(22) La MF y el SS derivan de células T, la MF de células de memoria tisulares en la piel y el SS de células de memoria centrales o T reguladoras, que pueden pasar a la sangre periférica y por ello el potencial leucémico del Sézary.(25)

Histológicamente, la MF presenta infiltrados de linfocitos atípicos, hipercromáticos y con núcleo convoluto conocidos como microabscesos de Pautrier.(25) En la reticulosis pagetoide se muestran células mononucleares, con epidermotropismo con un rearrreglo clonal del receptor β de la célula T, mientras que la MF foliculotrópica presenta alopecia, porque el tumor invade y llena de mucina los folículos piloides.(25)

Por su parte, “Sézary describe un rasgo patognomónico conocido como ‘Células Monstruosas’, las células monstruosas son más grandes en tamaño que un leucocito polimorfonuclear, con un voluminoso e irregular núcleo que ocupa 80% de la célula y citoplasma alrededor que forma una corona delgada”.(25)

Se dedicarán los siguientes apartados a detallar cada uno de los LCCT.

2.2. Patogénesis

Hay evidencia que los LCCT, pueden estar causados por la estimulación crónica antigénica dada por medicamentos, infecciones y factores medioambientales aunados con el papel procarcinogénico de los mastocitos y macrófagos.(22) Los TAMs son la población leucocitaria más frecuentemente encontrada dentro del microambiente tumoral, producen diversas señales bioquímicas y perfiles de citocinas que promueven crecimiento tumoral; por ejemplo, bajos niveles de IL12, altos niveles de IL10 y VEGF estimulan la angiogénesis.(26)

McFadden et al hipotetizaron la asociación entre el *Staphylococcus aureus* y la patogénesis de LCCT, con una mejoría en enfermedad al erradicar la bacteria y con cambios en el receptor de célula T situado en la región Vb consistente con estimulación superantigénica.(25) En cuanto a los virus, Mirvish et al establecieron que Poliomavirus de células de Merckel y HTLV-1 no fueron encontrados como causal oncogénica en los LCCT.(25) Se ha observado que medicamentos, como la hidroclorotiazida, están asociados a MF, pues al suspenderlos la enfermedad remite y hay recurrencia al reiniciar el medicamento; el posible mecanismo es la disociación del átomo de cloro por radiación Ultravioleta onda B(UVB)para crear radicales libres.(25)

Sommer et al. y Nielsen et al proponen que STAT3 está activada, permitiendo la regulación anormal de las células tumorales y creando resistencia en las mismas contra la apoptosis.(25)

La deficiencia de FAS, así como también la sobreexpresión de TOX, PLS3, KIR3DL2, ITGB1, PDCD6, TP53, RB1, PTEN, DNMT3A, CDKN1B, MAPK1, BRAF, CARD11, y PRKG1, son los mecanismos responsables por los cuales las células adquieren resistencia a la apoptosis y explican la oncogénesis de los LCCT.(25)

“Adicionalmente, existen anomalías citogenéticas que involucran ganancia de cromosomas 1q y 8q, y pérdida del cromosoma 10q, que se han asociado a menor supervivencia”.

(22)

2.3. Tipos y clasificación.

Micosis Fungoide

La micosis fungoide es el Linfoma Primario cutáneo más común, el cual afecta primordialmente adultos, de predominio de sexo masculino, con edad media al diagnóstico entre 55 y 60 años.(27)

Las lesiones en piel aparecen en 3 etapas, con presencia de prurito en cada etapa de la enfermedad. En el periodo inicial (MF I premicótica o estadio premicótico), se presentan lesiones eritematosas o lesiones eritematosas escaldadas o tipo eczema, localizadas principalmente en áreas no expuestas de la piel. Durante el periodo infiltración (MF IB-IIA, estadio infiltrativo) predominan lesiones planas, redondas, ovales o en anillo o infiltraciones en forma de arco, dentro de áreas eritematosas, pero también hay piel sin afección. Las lesiones pueden generalizarse y afectar más del 80% del área de superficie corporal

(eritrodermia). La etapa tumoral (estadio MF III) se encuentra marcada por la presencia de tumores rojo fuerte que tienen tendencia a la ulceración. Los tumores, surgen de infiltraciones o de novo. La infiltración linfomatosa de ganglios y vísceras, puede estar presente en estadios avanzados.(27)

La severidad de la patología ,se clasifica de acuerdo con la extensión de las lesiones en la piel, si compromete o no los ganglios linfáticos, la existe la presencia de metástasis y/o de células atípicas en la sangre periférica, según la clasificación TNMB(por sus siglas en inglés), descrita en la siguiente tabla.(28)

T:PIEL	N:ganglios	M:Vísceras	B:Sangre
T1: parches limitados,pápulas o placas cubran menos de 10% de la superficie de la piel T1a: únicamente parches. T1b: placas y parches	N0: Ausencia de ganglios anormales, por lo que no requiere biopsia. N1: ganglios linfáticos anormales, DUTCH1 o NCI LNo-2 N1a: rearreglo de TCR Negativo N1b: rearreglo de TCR positivo	M0: ausencia de compromiso visceral	B0: ausencia de compromiso significativo en sangre periférica: menor de 5% de células de sézary y no cumplen criterios para B2. B0a: rearreglo de TCR Negativo B0b: rearreglo de TCR positivo
T2: parches limitados,pápulas o placas cubran más de 10% de la superficie de la piel T2a: únicamente parches. T2b: placas y parches	N2: ganglios linfáticos anormales, DUTCH2 o NCI LN-3 N2a: rearreglo de TCR Negativo N2b: rearreglo de TCR positivo	M1: compromiso visceral	B1: Bajo compromiso tumoral mayor a 5% de células de sézary y no cumplen criterios para B2. B1a: rearreglo de TCR Negativo B1b: rearreglo de TCR positivo
T3: 1 o más tumores T4: eritema que confluye que afecta una superficie mayor a 80% de la superficie corporal total.	N3: ganglios linfáticos anormales, clasificación DUTCH 3-4 o NCI LN-4; rearreglo de TCR positivo o negativo. NX: ganglios linfáticos anormales,sin confirmación histológica		B2: Alto compromiso tumoral, células de Sézary mayor o igual a 1000/ μ l con rearreglo de TCR

Tabla 6. Clasificación TNMB para clasificar gravedad de MF y SS. Tomado y modificado de Valencia et al.(28)

De acuerdo con la anterior clasificación, se establece la estadificación TNMB del ISCL/EORTC. Donde se define que, a estadios más tempranos, mayor supervivencia a 5 años. Dado que los estadios avanzados, poseen infiltración sanguínea y o visceral.

Estadio	T	N	M	B	Supervivencia a 5 años %
IA	1	0	0	0,1	96-100
IB	2	0	0	0,1	73-86
IIA	1,2	1,2	0	0,1	49-73
IIB	3	0-2	0	0,1	40-65
III	4	0-2	0	0,1	
IIIA	4	0-2	0	0	40-57
IIIB	4	0-2	0	1	
IVA1	1-4	0-2	0	2	15-40
IVA2	1-4	3	0	0-2	
IVB	1-4	0-3	1	0-2	0-15
En gris: estadios tempranos. En Blanco: estadios avanzados					

Tabla 7. Clasificación ISCL/EORTC. Tomado y modificado de Valencia et al.(28)

Las células atípicas presentan un fenotipo de células T colaboradoras CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-. MF con CD4- y CD8+, representan un fenotipo raro. El epidermotropismo, puede estar presente en cualquier estadio de MF. Etapas tardías, pueden presentar pérdida de antígenos pan T y expresar CD30+.(27)

Mientras que la reticulosis pagetoide y la piel flácida granulomatosa son entidades raras, la Micosis Fungoide Foliculotrópica (FMF), llega a alcanzar el 10% de todos los casos de MF.(19) “La FMF, difiere de la forma clásica de MF, al presentar infiltrados foliculotrópicos, escasos en la epidermis, con lesiones ubicadas en piel de cara y cuello y con presencia de

pápulas foliculares, lesiones acneiformes y alopecia”.(24) Es controversial el pronóstico de la FMF, pues hay inconsistencias en la literatura. Lo que se ha observado es que la FMF, presenta 2 distintos patrones de características clínicas y patológicas, con diversos pronósticos, según sea el estadio temprano o avanzado del tumor, siendo los de etapa temprana de mejor pronóstico.(29)

4.A



4.B



4.C



Figura 4. Etapas de la MF.

A) Estadio premicótico B) Estadio Infiltrativo. C) Estadio tumeriforme. Tomado de Sokolowska et al.(27)

Síndrome de Sézary

EL SS es “tradicionalmente definido por la triada de Eritrodermia pruriginosa, linfadenopatía generalizada y células neoplásicas T con núcleo cerebriforme (células de Sézary) en piel, ganglios linfáticos y sangre periférica”.(24) La diferenciación entre SS temprano y una Dermatitis Eritrodérmica Inflamatoria (EID), que es un síndrome cutáneo inflamatorio grave, es muy difícil. Igualmente, en estadios tempranos, el SS posee patrón histológico similar a MF. Presenta escasos infiltrados superficiales perivasculares, epidermotropismo mínimo o ausente, y otros hallazgos inespecíficos hasta en un tercio de los pacientes con SS. Por tanto, como los hallazgos son no característicos, demostrar el compromiso en sangre periférica es crucial para diagnosticar un SS.(30)

Los criterios para hablar de compromiso de sangre periférica, incluyen demostrar la existencia de células T clonales en sangre y en piel. Se requiere por tanto, un conteo absoluto de células de Sézary mayor a 1000/ μ l, con expansión de la población células T CD41. Esto resulta en una proporción linfocitos T CD4/CD8 >10 %, CD41/CD72 \geq 30% o CD41/CD 262 \geq 40% , todo confirmado por PCR.(24)

Actualmente , se han encontrado nuevos biomarcadores, incluyendo PD-1 (CD279) y KIRDL2 (CD158k), que pueden facilitar la diferenciación entre SS y EID, tal como se muestra en la figura a continuación.(24)

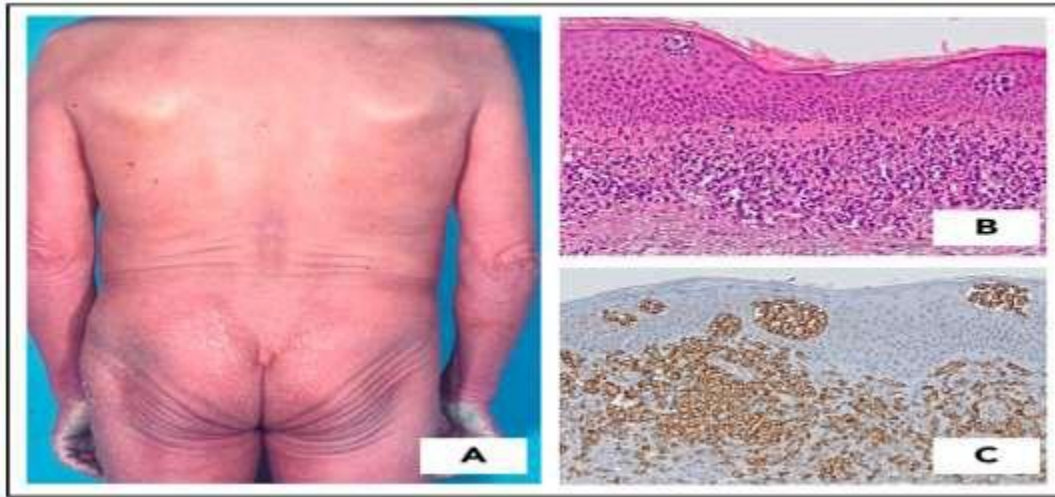


Figura 5. Síndrome de Sézary.

(A) Eritrodermia. (B) Infiltrado en banda de linfocitos atípicos en dermis superficial con formación de microabscesos intraepidérmicos (Pautrier) en Hematoxilina/Eosina. (C) Expresión fuerte de CD279(PD-1) útil para diferenciar entre SS y EID. Tinción Inmunoperoxidasa. Tomado de Willenze et al., 2018.(24)

“El análisis de expresión genética de las células de Sézary circulantes muestran un patrón característico con sobreexpresión de PLS3, TWIST1, DNM3, EPH4, CD158k/KIRDL2, y NKp46, expresión reducida de STAT4. Esta combinación de alteraciones génicas ha demostrado poder diferenciar entre SS y EID, sin embargo, este panel no se usa en la práctica clínica diaria”.(31)

Desórdenes Linfoproliferativos Primarios Cutáneos CD30+(LPD)

Los LPD son el segundo grupo más común de LCCT, representando un 25% de todos los LCCT, este grupo alberga al Linfoma Anaplásico Primario Cutáneo (C-ALCL) y a la Papulosis Linfomatoide (LyP). Existe un Traslape de características histológicas y

fenotípicas entre ambas entidades, por lo cual es importante su diferenciación para brindar el adecuado tratamiento.(32)

Los C-ALCL se muestran como Nódulos Solitarios, agrupados o en muy pocas ocasiones, como nódulos multifocales y tumores. Las recaídas cutáneas son habituales, pero la extensión extracutánea solo ocurre en un 10 a un 15 % de los casos. (24) Se ejemplifican las características de esta patología en la sucesiva figura.

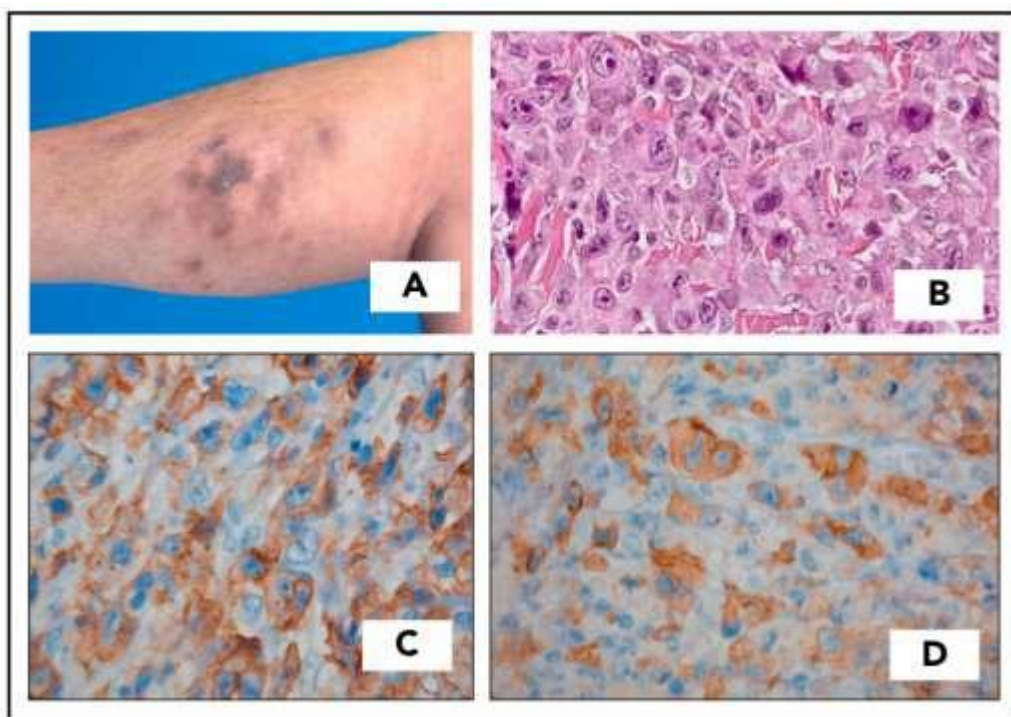


Figura 6. Linfoma Cutáneo de células Anaplásicas.

(A) Múltiples Lesiones en la parte inferior de la pierna. (B) Infiltrado células anaplásicas positivas para CD30, Tinción Hematoxilina -Eosina. (C) Expresión fuerte Citoplasmática de ALK, Tinción Inmunoperoxidasa. D. Tinción ALK Negativa, misma paciente 12 meses previos cuando la enfermedad no era sistémica. Tomado de Willenze et al., 2018.(24)

La LyP es caracterizada por un curso crónico y recurrente, existen lesiones papulonecroticas que se curan por sí mismas, igualmente las lesiones nodulares en piel. La LyP es muy variable y se puede parecer a muchos tipos de LCCT.(24) En la revisión del 2018 de OMS EORTC, aparte de los 3 subtipos originales, subtipo A (predominio de células Reed Sternberg e inflamatorias), subtipo B (predominio de células cerebriformes) y subtipo C (con lesión bordeline con histología de linfoma); se añaden tipos D (semejantes a los primarios cutáneos agresivos epidermotrópicos de células T citotóxicas), tipo E (con lesiones semejantes a escara necrótica, angiocéntricos y angiodestructivos), y un nuevo subtipo caracterizado por la presencia de rearrreglos cromosómicos que involucran a DUSP-IRF4 locus en 6p25.3, una anomalía vista en 28% de los ALCL, pero ausente en un 97% los tipos convencionales de la LyP.(33) La frecuencia, fenotipo predominante y tipos de LCCT, que asemejan el comportamiento de la LyP, se sintetizan en la siguiente tabla. Todo esto es importante para no confundir LyP con cualquier otro tipo de LCCT más agresivo.(24)

Tipo LyP	Fenotipo predominante	Principales diagnósticos diferenciales.
A (Mayor a 80%)	CD4+, CD8-	C-ALCL MF estadio tumoral Linfoma Hodgkin clásico
B (Menor a 5%)	CD4+, CD8-	MF estadio placa
C (10%)	CD4+, CD8-	C-ALCL MF trasformada (CD30+)
D (Menor 5%)	CD4-, CD8+	Linfoma T CD8 +epidermotrópico Agresivo
E (Menor a 5%)	CD4-, CD8+	Linfoma NK/T extranodal
Rearreglo DUSP22-IRF4 (Menos 5%)	CD4-, CD8+ o CD4-, CD8-	MF trasformada

Tabla 8. Papulosis Linfomatoide: subtipos histológicos y diagnósticos diferenciales. Traducido y modificado de Willenze et al., 2018.(24)

Rearreglos ALK, DUSP22-IRF4 y TP63 en C-ALCL y LyP.

En los Linfomas Primarios Sistémicos Anaplásicos de células grandes (ALCL), hay distinción entre los que son ALK+ y los ALCL ALK-, confiriendo mejor pronóstico a los que lo presentan.(24) En el grupo de los ALCL ALK- (sistémicos), hay 2 rearrreglos recurrentes detectados, el DUSP22-IRF4 locus en cromosoma 6p25.3 y otros involucrando gen TP63 en el cromosoma 3q28, los cuales confieren buen y mal pronóstico respectivamente.(34)

A diferencia del ALCL sistémico, la gran mayoría de los ALCL cutáneos, no portan traslocaciones del gen ALK y no expresan ALK. La expresión de proteína ALK sugiere compromiso cutáneo secundario de un ALK+ ALCL.(24)

“Por inusual que sea un ALK + ALCL cutáneo, hay casos que muestran tinción fuerte nuclear y citoplasmática característica de la traslocación cromosómica t (2;5) y casos que expresan la proteína citoplasmática ALK, indicando una variante de dicha traslocación, que han sido reportados”.(35) Muchos de estos casos tienen un excelente pronóstico. Sin embargo, muestran rápida progresión a ALCL sistémico. (24)

“Los rearrreglos de DUSPP22-IRF4 locus se encuentra en 25% de los ALCL cutáneos y en muy pocos casos de LyP, sin significación pronóstica”.(36) Un nuevo gen de fusión NPM1-TYK2, resulta de la señalización constitutiva de STAT y ha sido descrito en ambos tipos de linfomas (ALCL cutáneo y LyP.) El reporte de traslocaciones que involucran TYK2, plantea una nueva oportunidad terapéutica , para tratar LPD CD30 positivo con dichas traslocaciones.(37)

Otros LCCT

Linfoma T tipo Paniculitis Subcutánea.

Es una entidad rara, que se presenta en adultos y niños, en ambos sexos y con incidencia comparable. La infiltración tumoral, está limitada al tejido subcutáneo únicamente. La dermis y epidermis están respetadas. Histológicamente, presentan fenotipo CD3+, CD4-, CD8+. La presentación clínica incluye tumores múltiples o solitarios y/o infiltrados, localizados en extremidades y tronco, que simulan paniculitis. Las lesiones, pueden acompañarse de: fiebre, fatiga, pérdida de peso, citopenias en sangre periférica y elevación de enzimas hepáticas. Puede complicarse con síndrome hemofagocítico, relacionado con rápida progresión de la enfermedad y esto se presenta en aproximadamente 15% de los pacientes. No tiene terapia estandarizada para su tratamiento y es de buen pronóstico, con una tasa de supervivencia a 5 años de 91% en los pacientes sin síndrome hemofagocítico, y solo 46% en los pacientes en que sí está presente dicha complicación.(27)

Infección Crónica Activa por EBV

La actualización de OMS-EORTC contiene los desórdenes linfoproliferativos EBV+ en la niñez, que incluyen el desorden linfoproliferativo tipo Hidroa Vacciniforme (HV) y reacciones de hipersensibilidad a mordeduras de mosquito. Ambas son manifestaciones cutáneas de Infección Crónica Activa EBV+, que tiene riesgo de progresión a Linfoma EBV+ T ó NK.(24) Muchos de los casos de Hidroa Vacciniforme tienen fenotipo de Célula T CD8+ y las reacciones de hipersensibilidad a mordeduras de mosquito, tienen fenotipo de célula NK. Estos desórdenes se presentan principalmente en niños y adolescentes de regiones de Asia o poblaciones aborígenes de América Central, Suramérica y México.(38)

Clínicamente, el HV Clásico presenta una erupción papulovesicular en áreas de exposición solar, en particular la cara, las orejas, el dorso de las manos, y carece de síntomas sistémicos. En casos más severos, las lesiones dérmicas están localizadas en áreas expuestas y no expuestas a sol, presentan a su vez ,edema facial, ulceración extensa y síntomas sistémicos; como fiebre, desgaste, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.(39)

“Los pacientes con hipersensibilidad por mordedura de mosquito desarrollan lesiones ulceronecróticas en el sitio de la mordedura del mosquito y pueden demostrar síntomas sistémicos similares al HV”.(40)

Es importante agregar que, “el curso clínico es variable y la mayoría de los pacientes tienen lesiones en piel recurrentes, por muchos años, antes de la progresión a linfoma ”.(24)

Linfoma T Primario Cutáneo Acral CD8+

Es una de las nuevas entidades descritas, cuya histología se caracteriza por células T Citotóxicas CD8+ de tamaño mediano, pero con comportamiento clínico indolente.(24) “Los pacientes típicamente presentan una pápula o un nódulo, de crecimiento lento, localizada en la oreja o menos común en otros sitios acrales como nariz o pie”.(41).

La inmunohistoquímica de estas células patológicas muestra: CD3+, CD4-, CD8+ y CD30, con pérdida variable de antígenos panT (CD2, CD5, CD7). Presentan TIA-1, pero a diferencia de otros LCCT tipo CD8+, no tienen ni la granzima B ni la perforina.(24) .Tienen CD68 positivo, que muestra el aparato de Golgi en forma de punto en la tinción, tal como se observa en la figura 3.(42) En casi todos los casos, tiene una baja tasa de proliferación (10%) y son negativos para EBV. Por tanto, tienen excelente pronóstico y en casos típicos, el

estadiaje no está recomendado.(41) Tienen excelente respuesta a la cirugía excisional o la radioterapia, pueden recurrir a nivel cutáneo y la diseminación extracutánea es muy rara.(43)

Es muy importante, reconocer que estas lesiones son de comportamiento clínico indolente, a pesar mostrar una histología agresiva. Todo ello ,con el fin de prevenir el tratamiento agresivo innecesario.(24)

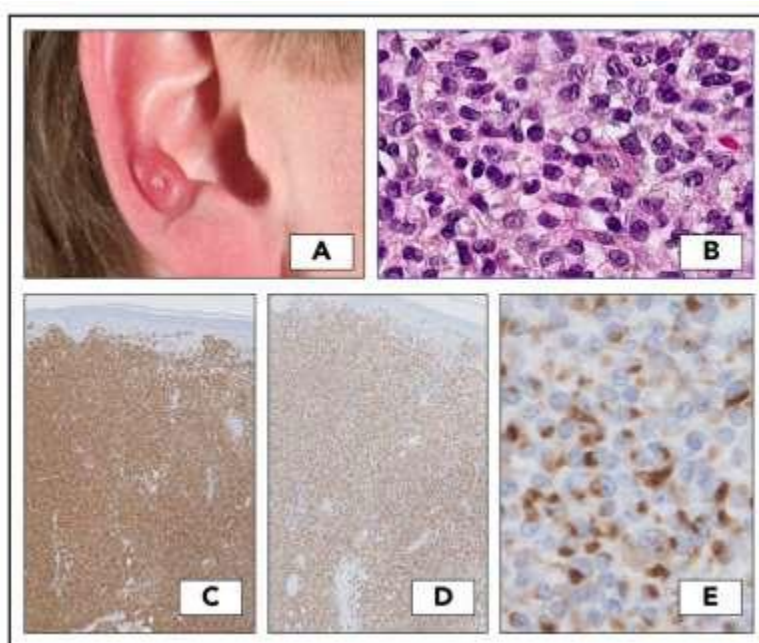


Figura 7. Linfoma Primario Cutáneo acral T CD8+.

(A) Presentación clínica Típica. (B) Proliferación Difusa de células pleomórficas medianas, que expresan fuertemente CD8. (C) Expresan fuertemente TIA-1 (D) y (E) CD68 positivo, muestran el aparato de Golgi en forma de punto en la tinción. En (E) hay magnificación 340 de la original. Tomado de Willenze et al., 2018.(24)

Desorden Linfoproliferativo de células T CD4+ pequeñas /medianas

Típicamente, los pacientes se presentan con una placa solitaria o tumor, en cara, cuero cabelludo y parte del tronco superior. Histológicamente, muestran lesiones con infiltrados dérmicos de nodulares a difusos, que presentan células T CD4+ pequeñas y medianas

pleomórficas, además pueden tener presencia de células grandes acompañantes, que no superan un 30%.(24) Estas células expresan los marcadores de las células T ayudadoras o colaboradoras foliculares, los cuales son PD-1 (CD279), BCL6, y CXCL13.(44) La tasa de proliferación es baja, entre 5% y 20%. En muchos de los casos, hay considerables células acompañantes CD8+, Células B, histiocitos y células gigantes multinucleadas.(45) Tal como se muestra en la figura 8.

“Los Pacientes tienen excelente pronóstico y en casos típicos, el estadiaje no está recomendado .Si las lesiones no resuelven espontáneamente después de la biopsia, deben ser tratadas primero con esteroides intralesionales, cirugía excisional o en instancias raras, radioterapia”.(45)

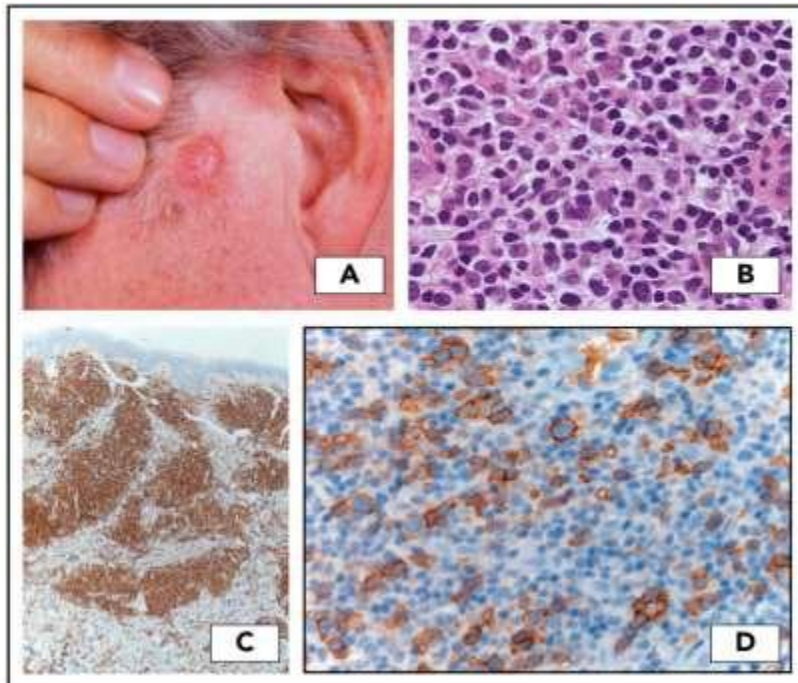


Figure 8. Desorden linfoproliferativo de Células pequeñas/medianas T CD4+.
(A) Paciente con lesión en la mejilla. (B) Infiltrado dérmico atípico que muestra linfocitos pequeños/medianos y linfocitos grandes dispersos. (C) expresión fuerte de CD4. (D) Expresión de CD279/PD-1 por linfocitos medianos atípicos, que forman racimos. Tomado de Willenze et al., 2018.(24)

Linfoma T Primario Cutáneo Gamma Delta (PCGD-TCL)

El PCGD-TCL, está caracterizado por infiltración diseminada y/ o nódulos ulcerados o tumores que se presentan, sobre todo, en las extremidades. Puede infiltrar membranas mucosas o sitios extranodales, pero rara vez ganglios linfáticos, bazo o médula ósea. Presentan fenotipo de célula citotóxica: CD2+, CD3+, CD5-, CD7+/-, CD56+, bF1-, g/d+, CD4- y CD8-; se encuentran afectados la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. Su curso clínico es muy agresivo, no hay tratamiento óptimo y tiene sobrevida de solo 15 meses.(27)

Linfoma Primario Cutáneo Extranodal NK/T, tipo nasal (ENKTCL)

La piel es la segunda localización extranodal más frecuente de este tipo de linfoma; el primer sitio es la cavidad nasal y la faringe. La piel puede estar infiltrada primaria o secundariamente. Presenta infiltrados múltiples y los tumores se pueden encontrar en el tronco y las extremidades o se pueden presentar como un tumor solitario de nasofaringe, que se tiende a ulcerarse y destruir tejido circundante. Dentro de la clínica encontramos: fiebre, fatiga, pérdida de peso y se puede presentar el síndrome hemofagocítico.(27) Las células NK/T, infiltran la dermis y el tejido subcutáneo, hay epidermotropismo y los infiltrados neoplásicos rodean los vasos sanguíneos, los destruyen y causan la necrosis. El pronóstico es malo, ya que la mediana de sobrevida es de 27 meses, si está limitado a piel. Si la infiltración es extracutánea la sobrevida se reduce a 5 meses. Menos de un 25% de los pacientes sobrevive 5 años.(27,46)

2.4. Tratamientos Disponibles

El tratamiento varía según el estadiaje clínico. Los estadios iniciales, sólo requieren tratamientos locales mientras que las terapias sistémicas, se emplean en pacientes refractarios a la terapia local o que se presentan en estadios clínicos más avanzados. El objetivo final del tratamiento, es conseguir y preservar la remisión, reducir la morbilidad y evitar la progresión de la enfermedad, dado que estos linfomas son crónicos y presentan recaídas frecuentes.(10, 30)

Micosis Fungoide

Para estadios tempranos de la enfermedad (IA-IIA):

La primera línea de tratamiento es usualmente supervisada por dermatólogos. Pueden utilizarse:

Esteroides tópicos: Funk et al, mencionan que deben emplearse esteroides muy potentes como lo son la betametasona o el propionato de clobetasol. Únicamente se utilizarán para el estadio en parche, por un tiempo promedio de 2 a 3 meses, continuando con la aplicación por un mes más, luego de desaparecer las lesiones. Esto reporta una respuesta global mayor de 80%, y una respuesta completa estadios T1 de 63% y de 25% para los estadios T2.(28)

Mostaza nitrogenada tópica: posee presentación acuosa o de pomada al 0,01% o 0,02%. Un estudio de 203 pacientes que recibió mostaza nitrogenada tópica, mostró respuesta en un 83%, con un 50% que alcanzó Respuesta Completa. De los que presentaron respuesta completa, un 43% recayó y de estos un 70%, dentro de los primeros 2 años. Con base en

estos resultados, se demostró que los pacientes con estadio T1 ,tuvieron una tasa de sobrevida a 5 años de 97% ,mientras que los estadios T2 tuvieron 72%.(48)

Un 67% de los pacientes presentó reacciones de contacto. En la enfermedad localizada, se recomienda que la mostaza nitrogenada tópica, se coloca cada noche en toda la superficie de la piel, excepto en el rostro y los genitales. Posterior de la aplicación del producto, no se puede tener contacto con infantes y /o gestantes, dada su toxicidad. La respuesta clínica, puede tardar hasta seis meses.(28)

Carmustina tópica: Se emplea en aplicaciones de una solución de 10 mg de carmustina en 60 ml de alcohol al 95%, o en pomada. Su principal reacción adversa es la supresión medular que se presenta en un 10% a 30% de los casos, por lo que se aconseja realizar controles de hemograma semanalmente y hasta por seis semanas, después de haber acabado su aplicación. Otros efectos secundarios, menos frecuentemente reportados ,son la toxicidad gastrointestinal y la afección renal.(28)

Fotoquimioterapia PUVA: Se emplea la administración de un fotosensibilizador conocido como psoraleno, y luz ultravioleta A (que comprende una longitud de onda de 320 y 400 nm). Dicha terapia, puede generar remisiones por largos periodos. El efecto adverso más habitual, presentándose en un 10%, son la náuseas, que se relacionan con la ingestión del psoraleno .Otro efecto secundario frecuente ,es la aparición de prurito en 10% de los pacientes que reciben PUVA.(49)

Con la terapia PUVA se consiguen respuestas completas en 74% a 90% de los casos de acuerdo con diversas series de estudios, con respuestas globales de hasta un 95% y períodos largos libres de enfermedad (43 a 53 semanas). En América Latina, se recomienda el

cumplimiento de al menos 58 sesiones de PUVA, ya que con dicha cantidad de sesiones la mayoría de pacientes logran la mejoría clínica e histológica de sus lesiones.(28)

Stadler R et al menciona que se “ha reportado que la terapia PUVA mejora los porcentajes de respuesta cuando se combina con interferón alfa 2b o retinoides, como el acitretín. La terapia PUVA también se ha usado como mantenimiento posterior a la terapia de irradiación de electrones del total de la piel”.(28)

Fototerapia ultravioleta B (UVB): Se cuenta con la UVB total (abarca longitudes entre 290 y 320 nm) y la UVB de banda estrecha (311 a 313 nm). Existen reportes de control exitosos de la enfermedad, pero en general, solo debería ser usada en lesiones de tipo parche y en niños, y no en pacientes con placas; dado que la UVB sólo logra alcanzar las capas superficiales de la piel.(28)

La utilización de UVB de banda estrecha es efectiva, pero, se cuestiona su papel, porque la duración de la remisión a largo plazo es inferior. Dentro de las ventajas de la UVB sobre la terapia PUVA se encuentran ,que la primera permite mayor disponibilidad para su uso domiciliar y menor toxicidad oftalmológica .Sus desventajas radican principalmente en menores tasas de respuesta y la poca efectividad en las lesiones de tipo tumoral.(50)

Radioterapia localizada: Se emplea el ortovoltaje, o sea, el voltaje entre 100 y 350 kV para tratar las placas y tumores de manera individual. Se utiliza una dosis total de 30,6 Gy, fraccionada en 1,8 a 2,0 Gy cada día, con desaparición de las lesiones entre 4 y 8 semanas

luego de finalizado el tratamiento. La literatura demuestra que dosis menores de 30 Gy tienen más recaídas.(28)

Radiación corporal total con haz de electrones: Consiste en aplicar de 31 a 36 Gy de haces de alta energía (4 a 6 MeV), en tres sesiones. La dosis usual utilizada es >30 Gy y demuestra ser más efectiva que dosis menores. Los estudios arrojan que ,102 pacientes con MF, con una media de edad de 59 años, fueron tratados y divididos en grupos según la dosis de radiación que recibieron. La agrupación fue: un grupo que recibió dosis de 5 a <10 Gy (dosis muy baja), otro grupo que recibió dosis de 10 a <20 Gy (dosis baja), y el último que recibió 20 a <30 Gy (dosis media.). Con una enfermedad en estadios de T2 a T4, se demostró respuesta completa en 16% de los pacientes que recibieron dosis muy baja, 35% aquellos que utilizaron dosis baja y 34% en dosis media, comparada con el 62% de respuesta completa a la dosis convencional más de 30 Gy.(25) .

Los principales efectos adversos son: alopecia total (no cicatricial), estasis unguar y un 50% presenta edema en manos y pies. Infrecuentemente, hay pérdida de las uñas, eritema y descamación en la piel. (28)

Tratamientos sistémicos de segunda línea para MF:

Bexaroteno: Está indicado en los pacientes que no responden al tratamiento convencional. Su mecanismo de acción consiste básicamente en la unión del retinoide al receptor RXR (*retinoid X receptor*), modificando las vías relacionadas con la proliferación, la diferenciación celular y la apoptosis. Su presentación es en tabletas, a una dosis diaria de 300 mg/m² hasta respuesta clínica .En los pacientes que responden al tratamiento, se

recomienda realizar control con pruebas de función hepática, tiroidea, y perfil lipídico, puesto que sus principales efectos secundarios se relacionan con cambios en la función hepática, dislipidemia e hipotiroidismo.(28)

Su presentación en gel, está aprobada solamente en Estados Unidos, para el tratamiento de las lesiones de Micosis Fungoide en los estadios iniciales. Se aplica sobre la piel afecta, con una distancia de aplicación sobre la piel sana circundante de 1 a 2 cm, iniciando la primera semana un día de por medio; la segunda semana, una vez por día todos los días, y luego puede aumentarse hasta una aplicación máxima de 4 veces por día .Debe emplearse con precaución ,porque puede producir dermatitis de contacto hasta en 70% de casos, debiendo reducirse la dosis o asociando corticoides tópicos.(28)

IFN2 α alfa y 2 β beta: Se utiliza esquema con 3 a 9 millones de unidades tres veces por semana; ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intralesionales. La regresión global, es de 50% a 75% y la respuesta completa es de 25%. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Sus efectos secundarios son: fatiga, anorexia y síntomas similares a los de la influenza, elevación de transaminasas, leucopenia e inducción de anticuerpos neutralizadores. Se han combinado con retinoides , pero su es respuesta similar a la obtenida cuando se utiliza en monoterapia.(28)

Inhibidores de la histona deacetilasa: El vorinostat (ácido suberoilánilida hidroxámico) es un medicamento oral derivado del ácido hidroxámico, que se encarga de inhibir las histonas deacetilasas de clase I (nucleares) y de clase II (nucleares y citoplasmáticas), las cuales

producen una regulación negativa de la apoptosis por el receptor nuclear Nurr77. Además, inducen la expresión de proteínas encargadas de la detención del crecimiento celular y la apoptosis (P21WAF1).(51)

Se reporta mejoría en 24% de los pacientes tratados y reducción del prurito en 58%, en estudios de fase 2. Además , en ensayos posteriores, se muestra una respuesta en 30% de los pacientes en estadio IIB o mayores.(28)

Se emplea la vía oral, junto con las comidas, en una dosis diaria de 400 mg por 5 a 7 días a la semana. Si existiera intolerancia, se recomienda disminuir la dosis a 300 mg. Los efectos secundarios son: fatiga, letargia, trombocitopenia, leucocitosis, elevación de la creatinina, hiperglucemia, alteraciones del gusto.(28)

Denileukin diftitox: Es una Proteína de fusión, derivada de la combinación de aminoácidos de la toxina diftérica y la IL-2, que exhibe acción citotóxica selectiva frente a células linfomatosas que expresan receptores IL-2 en su superficie, induciendo muerte celular por inhibición de la síntesis proteica intracelular. En un estudio de fase III, se utilizó dosis de 18 µg/kg diarios y el fármaco demostró ser de utilidad en los pacientes resistentes a otros tratamientos. (28)

Dosis bajas de metotrexate: En reportes que usan esquemas de 25 a 75 mg por semana por 15 meses, 12% de los pacientes tuvieron respuesta completa, 22% respuesta parcial y 9% fallas en el tratamiento por efectos adversos.(52)

Terapias Combinadas Sistémicas:

IFN α más PUVA: según Valencia et al “se maneja en dosis de 9 a 12 millones de unidades más 3 J/cm², aunque su superioridad sobre PUVA como monoterapia, no ha sido fuertemente demostrada “. (28)

Retinoides más PUVA: según Valencia et al “ha demostrado una eficacia menor comparada con la terapia IFN α más PUVA”. (28)

Bexaroteno más PUVA: según Valencia et al “no hay hallazgos que demuestren la superioridad de esta combinación comparada con el uso exclusivo de tratamiento con PUVA”. (28)

Micosis Fungoide con Estadio II B

Se recomienda en primera línea: terapias combinadas PUVA más IFN α , radioterapia localizada a las mismas dosis que las antes mencionadas y radiación corporal total con haz de electrones. (28). De segunda línea, idénticos a los fármacos de tumores de estadios tempranos o se les agrega quimioterapia. “Se utiliza la monoterapia o terapias combinadas con: pentostatina, 2 clorodeoxiadenosina, y doxorubicina liposómica. Un total de 331 pacientes han sido tratados y han obtenido respuestas parciales o completas en 81%, y con respuestas entre las 5 y 40 semanas”. (47)

Micosis Fungoide con Estadio III

Dentro de la primera línea de tratamiento, al igual que en tratamiento de estadios más tempranos, encontramos:

- PUVA aunado a IFN α .

- IFN α como monoterapia.
- Metotrexato. La dosis inicial es de 20 a 30 mg por semana y se aumenta hasta 60 a 70 mg por semana.
- Radiación corporal total con haz de electrones y radiación superficial.
- Mostaza nitrogenada.
- Fotoféresis extracorpórea.
- PUVA más acitretín o bexaroteno.(28)

En segunda línea tenemos el uso de: Bexaroteno, Vorinostat, Denileukin diftitox y quimioterapia. Los protocolos con quimioterapia más utilizados en este estadio se basan en : ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (CVP) o idarubicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, y prednisolona (VICOP-B).(28)

Estadios IV con metástasis, compromiso visceral o ganglionar

Se recomienda uso de Bexaroteno, Denileukin diftitox, radiación corporal total con haz de electrones, radiación superficial y quimioterapia como la previamente mencionada, o bien dosis bajas de metotrexate .(28).

Asimismo, en estadios avanzados, tanto de la MF como el SS, encontramos a utilización de alemtuzumab, que es un agente anti CD52. El mecanismo de acción es la lisis mediada por el complemento, al unirse al CD52. Se emplea una dosis de 30 mg/m², tres veces por semana, durante 12 semanas. Un estudio encontró respuesta global de 55% ,con respuesta completa en 32% de pacientes y un 23% de respuesta parcial.(53) Se reportaron efectos secundarios

como lo son :citopenia (12% a 25%), cardiotoxicidad, y reactivación de infecciones virales como herpes y citomegalovirus hasta en un 20%.(28,53)

Otros agentes utilizados en MF y SS en estadios avanzados.

Brentuximab vedotin: es un anticuerpo monoclonal quimérico que posee dos partes: una IgG1 dirigido contra el CD30, y la MMAE (monometil-auristatina) un antineoplásico sintético (también llamado vedotin) que inhibe el ciclo celular, al bloquear la división de los microtúbulos. La MMAE sola, es tóxica para ser utilizada directamente y por este motivo, se acopla a una IG1 a través de un puente covalente. Dicho medicamento fue utilizado en un estudio de 32 pacientes, con una media de edad 62 años, con diagnóstico de MF/SS, que fallaron previamente a otras terapias y estos se trataron con brentuximab vedotin. La respuesta global fue de 70%, vista en 21 de 30 de los pacientes evaluables; un paciente alcanzó Respuesta completa y 20 alcanzaron respuesta parcial. La sobrevida sin progresión y sobrevida libre de eventos a 125 semanas fue de 50% y 20%, respectivamente. Los eventos adversos presentados fueron: neuropatía periférica, fatiga , nausea, alopecia y neutropenia.(54)

Mogamulizumab: Al utilizar como blanco las células T malignas que expresan CCR4,el mogamulizumab puede alterar el microambiente tumoral al depletar los Treg, sin causar mayores complicaciones autoinmunes.(25) En un estudio de 41 pacientes, con una mediana de edad de 66 años, con enfermedad refractaria o recaída de MF ó SS en cualquier estadio clínico, tratados con mogamulizumab ;la respuesta global evaluada en 38 pacientes fue

36,8% con una tasa más alta en SS (47.1%), comparado con el grupo de MF (28,6%). Tres pacientes tuvieron respuesta completa y 11 tuvieron respuesta parcial. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11.4 meses y la duración media de respuesta de 10.4 meses. Los efectos adversos incluyen náusea, escalofríos, reacción durante la infusión, cefalea, fiebre y fatiga.(55)

Trasplante Alogénico:

El Alotrasplante de células madre, con acondicionamiento estándar, da remisiones completas y duraderas.(27) Sin embargo, dedicaremos un capítulo posterior al tema.

Síndrome de Sézary

Primera línea

Valencia et al señalan que, la fotoféresis extracorpórea es una terapia inmunológica, que establece la manipulación ex vivo de leucocitos con psoraleno fotoactivado con UVA. A través de un acceso venoso periférico, se realiza una flebotomía y se separan los leucocitos por centrifugación. Dentro del dispositivo de fotoféresis, los leucocitos pasan por una fotocelda y posteriormente son nuevamente infundidos intravenosamente al paciente. Usualmente, se realiza por dos días consecutivos cada cuatro semanas; se mantienen hasta por seis meses luego de la respuesta clínica.(28)

Segunda Línea

Igualmente manera , Valencia et al (28) mencionan que se puede emplear en esta línea de tratamiento:

- Bexaroteno.

- Quimioterapia. Se manejan usualmente esquemas como: etopósido, vincristina, doxorubicina, bolos de ciclofosfamida y prednisolona (EPOCH), o idarubicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, y prednisolona (VICOP-B).
- Alemtuzumab.
- Metotrexato. Iniciando con 20 a 30 mg por semana y se aumenta hasta 60 a 70 mg por semana.(28)

Otros tipos de LCCT

Papulosis Linfomatoide

Las lesiones leves no necesitan tratamiento. Para los que requieren tratamiento, se puede utilizar Metotrexato de 5 a 20mg un día por semana. Se ha reportado, buen efecto de PUVA combinado con IFN- α y retinoides. Las lesiones persistentes de más de 2 cm se pueden tratar con cirugía o radioterapia localizada.(27)

Linfoma Anaplásico de Células Grandes Primario Cutáneo

Puede existir remisión espontánea o parcial de 44% de los casos. En situaciones que ameriten tratamiento, se utiliza Metotrexato a una dosis semanal de 30 mg. Después de lograr remisión puede ser discontinuado. Los tumores solitarios pueden ser removidos quirúrgicamente o con radioterapia 30-46 Gy en dos fracciones. Usualmente, no son esperadas las recaídas. En raras circunstancias puede existir compromiso visceral y necesitar CHOP, IFN- α y brentuximab vedotin.(27)

Linfoma Células T tipo Paniculitis Subcutánea.

No hay terapia estandarizada. Se utilizan Glucocorticoides (prednisona de 30 a 50 mg /día) y puede añadirse pequeñas dosis de metotrexato para casos resistentes. SLTP con Síndrome hemofagocítico, requieren implementar tratamientos más agresivos como quimioterapia con CHOP y o radioterapia. Para los pacientes con síndromes hemofagocíticos resistentes al CHOP se utiliza Cladribine, DHAP (dexametasona, citarabina, cisplatino), ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino), FLAG (fludarabina, citarabina, GMCSF), mini BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, prednisona, procarbazona y bleomicina) y o trasplante de Médula ósea.(27)

Linfoma T Primario Cutáneo Acral CD8+

Se recomienda la remoción quirúrgica o radioterapia local, tienen buen pronóstico.(24)

Linfoma Primario Cutáneo de células T CD4 + pequeñas/medianas

La Remoción quirúrgica y radioterapia son opciones de tratamiento para placas o tumores solitarios. Cuando hay compromiso generalizado de la piel, se utiliza Ciclofosfamida o IFN- α .(27)

Linfoma Primario Cutáneo de células T Gamma Delta

No existe tratamiento óptimo estandarizado, la mayoría de los centros adoptan CHOP u otra poliquimioterapia con radioterapia. Los pacientes jóvenes en buena condición general, deben considerar alotrasplante, debido a que su mediana de supervivencia es de 15 meses.(27)

Linfoma Primario Cutáneo Agresivo Epidermotrópico Células T CD8+

No existe tratamiento óptimo estandarizado, la mayoría de los centros adoptan CHOP u otra poliquimioterapia con radioterapia. Los pacientes jóvenes en buena condición general, deben considerar alotrasplante, puesto que su mediana de supervivencia es de 32 meses.(27)

Linfoma Extranodal de Células T/NK tipo Nasal.

Para los Ann Arbor I-II, se sugiere radioterapia de campo involucrado 50-55 Gy con profilaxis de SNC. En casos de Ann Arbor III-IV, se requiere radioterapia y quimioterapia con esquemas tipo CHOP o esquemas multi-drogas que contengan L -Asparaginasa y Etopósido.(27)

Conclusiones

- Los linfomas cutáneos T (LCCT), representan un grupo heterogéneo de desórdenes con manifestaciones diversas clínicas, histológicas, inmunofenotípicos, citogenéticas y moleculares, cuya afección puede ser únicamente local o bien tener compromiso sistémico. Presentan un reto para los patólogos y clínicos, pues en estadios tempranos, se pueden confundir con un proceso inflamatorio o reactivo.
- Para su adecuada clasificación y caracterización inmunopatológica, utilizamos la organización planteada por OMS-EORTC, 2018, que incluye cambios como: la reclasificación de entidades incorporando 3 nuevos subtipos, y el cambio a desorden linfoproliferativo a entidades de curso indolente, junto con el cambio por linfoma, a los de curso clínico más agresivo.
- Dentro de los más frecuentes, se encuentran la Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary. Ambas entidades pueden tener compromiso cutáneo y /o sistémico y en lugar de ser clasificados por estadios Ann Arbor, resulta más útil la estadificación por TNMB del ISCL/EORTC. Considerándose los estadios IA a IIA, como tempranos y IIB a IVB como avanzados. Asimismo, esta incluye el estatus del rearrreglos del TCR.
- La Micosis Fungoide, puede estadificarse por la historia de evolución de las lesiones en premicótica, infiltrativa y tumoral. Por otra parte, según características meramente patológicas se subclasifica reticulosis pagetoide, foliculotrópica y granulomatosis laxa.

- El Síndrome de Sézary por definición, debe demostrar presencia de células T clonales en sangre y en piel, con conteo absoluto de células de Sézary mayor a 1000/ μ l, con expansión de la población células T CD41 resultando en una proporción de linfocitos T CD4/CD8 >10, CD41/CD72 \geq 30% ó CD41/CD262 \geq 40%.(24)
- La Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary, se caracterizan por ser recurrentes. El manejo de ambos en estadios tempranos es local, mientras que en estadios avanzados requiere manejo con quimio-radioterapia y trasplante alogénico. En enfermedad recidivante o refractaria el uso de fármacos como Brentuximab vedotin y mogamulizumab, han tenido resultados prometedores.
- En cuanto al resto de subtipos de Linfomas cutáneos T, la mayoría son de manejo local con cirugía o radioterapia. Hay que tener en consideración, los dos subtipos con comportamiento agresivo, que son el Linfoma T gamma/delta y el epidermotrópico cutáneo agresivo CD8+. Estos deben tratarse enérgicamente con quimioradioterapia y ser llevados a alotrasplante, pues tienen una sobrevida menor a los 32 meses.

Capítulo 3: Linfoma de Células T Periférico.

Los Linfomas T Periféricos (LTP) son un raro subtipo de Linfoma no Hodgkin. Los LTPs son heterogéneos en términos biológicos y generalmente tienen clínica más agresiva y peor pronóstico que los linfomas B.

Se dedicará el siguiente capítulo, al estudio molecular, patológico y abordaje terapéutico estándar de los mismos, así como terapias blanco o inmunoterapias innovadoras.

3.1. Incidencia y Generalidades.

“Los linfomas de Células T periféricas, son un grupo de linfomas raros originados de linfocitos T maduros (postímicos o periféricos) y Células NK. Los LTPs comprenden aproximadamente un 10- 15% de todos los linfomas No Hodgkin y con excepción de algunos entidades indolentes, generalmente son tumores agresivos los cuales confieren mal pronóstico”.(2) Afectan primordialmente a adultos y ancianos, y son más comunes en Asia que en occidente.(56)

Su diagnóstico requiere una muestra de la sangre periférica o biopsia de tejido, para la caracterización histológica, incluyendo inmunohistoquímica, además de realizarse citometría de flujo, citogenética y genética molecular. La clonalidad es evaluada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para rearrreglos del gen del receptor de células T (TCR).(57) El estadiaje para los LTP es el mismo que para el resto de linfomas, se incluyen las pruebas para realizar una evaluación de extensión y asignar una puntuación de pronóstico. Los estudios incluyen estado clínico del paciente, examen físico, hemograma completo, química

sanguínea de rutina, incluyendo, DHL, ácido úrico, calcio sérico, beta-2-microglobulina, y pruebas de detección para el VIH, el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), y también se requieren pruebas de hepatitis B y C.(57)

Al momento diagnóstico, los pacientes deben realizarse una exploración por Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, así como aspirado de médula ósea y biopsia. La mayoría de los LTP son ávidos de FDG; por esta razón, la tomografía por emisión de positrones de 18-FDG, combinada con la TAC, ahora es recomendada por la Conferencia Internacional sobre Linfoma Maligno para el estadiaje de los LTP.(58)

“En los Estados Unidos, la base de datos de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) , reporta que la incidencia de los LTP ha incrementado en 280% entre 1992 y el 2005, en todas las razas, sexos, y grupos etarios.”(59) La incidencia es mayor en hombres que en mujeres y en raza negra. La incidencia de linfoma T/NK extranodal fue mayor entre asiáticos y en habitantes de las Islas del Pacífico y en Estados Unidos, así como entre los habitantes nativos de Alaska e Indígenas de ese país.(59) Mucha Información fue recolectada en estos 20 años por The British Columbia Cancer Registry (Registro de Cáncer de Columbia Británica) y el Grupo de estudio internacional de Linfomas T/NK en 22 centros alrededor del mundo.(60) Por este motivo, “los LTPs, pueden ser difíciles de subclasificar, dada la constante evolución de criterios diagnósticos, múltiples subtipos, las anormalidades genéticas específicas en comparación con los linfomas B. Incluso dentro de los subtipos establecidos, LTPs pueden demostrar heterogeneidad clínica, histológica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. Pese a estos retos, los avances moleculares han incrementado la comprensión de la patobiología de LTP y ha impactado en la actual clasificación”.(61) Dado

esto, es preciso retomar la oncogénesis de las Células T y cómo influyen en la patogenia de los LTPs.

3.2. La Oncogénesis de las Células T.

La linfomagénesis T no puede ser separada de la ontogénesis de las células T normales. La función de la célula T es extremadamente compleja y es el resultado de la interacción entre células efectoras (B, T, NK/T) y macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos y estroma, para evocar una respuesta inmune exacta para un antígeno desconocido. Además, esta memoria persiste silente hasta la reexposición antigénica. Precisamente este sistema balanceado, el cual tiene muchos “puntos vulnerables”, puede promover la sobrevida y crecimiento celular, ya sea por un fenómeno autoinmune o dándole a clonas malignas ventajas de supervivencia.(62)

Los dos principales tipos de células T maduras están basados en el receptor TCR que exprese. La cadena α/β TCR, se encuentra en las células T α/β que son parte de la inmunidad adaptativa y corresponde a la mayoría de Células T del cuerpo. Menos de 2% tienen el rearrreglo alternativo γ/δ , que es parte del sistema inmune innato y estas residen en superficie de mucosas, hígado, bazo y piel. Las células T CD4⁺ pueden diferenciarse hacia Th1, Th2, Th17, Treg y TFH, según sus propias regulaciones positivas, negativas y citocinas. Por su parte la respuesta inmune innata recluta a células NK, T γ/δ , mastocitos, basófilos, eosinófilos, que son la primera respuesta contra cualquier patógeno, mientras se activa el sistema adaptativo.(62)

Las células maduras vírgenes CD3+, ya sean CD4+ o CD8+, pueden conocer un antígeno foráneo, gracias a las células presentadoras de antígenos. Todo esto forma una sinapsis inmunológica que activa las cascadas de PI3K/AKT, JAK/STAT, y MAPK, estas, a su vez, promueven la activación de la célula T. Una vez iniciada la activación del linfocito T, la respuesta inmune es compleja y libera citocinas tanto estimuladoras como inhibitorias de Th1 y Th2, las cuales activan, la señalización intracelular. Justamente, la linfomagénesis de los LTPs yace en la disfunción de varias de estas vías y los nuevos blancos terapéuticos se derivan de la investigación de las mismas gracias a la citogenética, microarreglos de ARN, entre otros.(6, 8)

3.3. Patogénesis Molecular de diversos Subtipos de LTPs.

A continuación, se describirá información de los principales LTP agresivos y linfomas NK, en donde la comprensión de su patogénesis ha contribuido a la elaboración de nuevas terapias blanco para dichos linfomas.

Linfoma T Angioinmunoblástico (AITL)

“Linfoma T Angioinmunoblástico es uno de los subtipos más comunes de LTP, representan de un 22 a un 34 % de los casos, dependiendo de la región geográfica.”(4) Los AITL son más frecuentemente encontrados en adultos de mediana edad y adultos mayores, tienen un estadio avanzado, con linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, urticaria y hipergammaglobulinemia policlonal.(61) El curso clínico generalmente es muy agresivo y puede ser complicado por infecciones, gracias a la inmunosupresión que confiere la enfermedad. Tiene un fenotipo de célula T colaboradora folicular (TFH). Los marcadores

más comunes expresados por los AITL incluyen CD10, CD279 (PD-1), CXCL13, ICOS, CXCR5 y BCL6. Comúnmente, está asociado con células B infectadas por Epstein Barr Virus (EBV), pero las células T neoplásicas son negativas para el mismo. Algunos pacientes desarrollan linfoma B difuso de células grandes, EBV positivo.(10, 11)

El fenotipo TFH , también se ha visto en un tercio de los linfomas T Periféricos sin otra especificación (LTP-NOS).(56) Estos hallazgos permitieron que, en la clasificación de la OMS del 2016, los linfomas Foliculares T (FTCL), los linfomas T Periféricos Nodales con fenotipo TFH (LTP-TFH), se agruparán con los AITL; dada su características compartidas y con el fin de facilitar su estudio. Asimismo, dichas entidades se separan completamente de los LTP, NOS.(65)

Las mutaciones somáticas en modificadores epigenéticos como TET2, DNMT3A, IDH2, en la vía de RHOA y en la vía del TCR, se han encontrado con frecuencia en los AITL.(56) RHOA es una pequeña proteína GTPasa que interviene en la regulación de la motilidad celular y la polarización. En los LTPs, se ha visto recurrencia de mutaciones sin sentido en RHOA, que pueden activar o inhibir la actividad de dicha proteína. Las mutaciones RHOAG17V en los AITL, promueven el bloqueo de la actividad RHOA GTPasa.(66) Las Mutaciones en IDH2 son específicas para los LTP subtipo de AITL, presentándose en 20-45% de los casos, particularmente IDH2R172.(67) Lemonnier et al ,hallaron la mutación de TET2 en 47% de los AITL y los LTP- TFH 38%, y rara vez en Linfomas T asociados a enteropatías.(56)

Las mutaciones en TET2, DNMT3A, RHOA e IDH2, pueden presentarse en el mismo caso de los LTP, es decir, tener los 4 genes mutados. Las mutaciones que involucran a DNMT3A,

pueden presentar eventos tempranos. Es importante anotar que la patogénesis de los AITL no es completamente entendida, pero las mutaciones en los genes antes mencionados, sugieren que, la disrupción de los genes vía mecanismos epigenéticos, está involucrada en el desarrollo de la enfermedad y/o progresión de la misma. Prueba de ello, las respuestas alcanzadas en estudios clínicos de AITL, al utilizar drogas como Inhibidores de la Histona Deacetilasa.(2, 15)

Linfoma Anaplásico de Células Grandes.

El ALCL es otro tipo común de los subtipos de los LTPs, representando un 12% de todos los casos.(4) Comprende varias entidades distintas según la última clasificación de la OMS, dentro de ellas existen arreglos genéticos con la presencia o ausencia de ALK (Cinasa de Linfoma Anaplásico). Encontramos dentro de esta clasificación a: linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo; linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo; linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo; y linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Los ALCL sistémicos suelen presentarse como estadio avanzado, incluyendo síntomas B. Todos los subtipos de ALCL comparten en común la expresión de CD30.(64)

El ALCL ALK positivo, es visto en pacientes jóvenes con una media de edad al diagnóstico en la tercera década y es el linfoma más común diagnosticado en población pediátrica.(69)

La presencia de ALK por inmunohistoquímica confiere un mejor pronóstico en la supervivencia a 5 años, 79% versus un 46% de los pacientes que no presentan ALK (ALK negativos).(69)

La traslocación cromosómica más común es la t(2;5) que presenta ALK con NPM1, resultando en una activación constitutiva de la cinasa.(70) La fusión de TRAF1 y ALK está asociado con curso clínico más agresivo, con pérdida de TP53 y PRDM1 y activación de la vía del NFκB. La función central de las proteínas de fusión ALK, es la activación de cascada del factor de transcripción STAT3. ALK induce la activación de STAT3 que desempeña una serie de funciones en las células cancerígenas.(71) ALK no solo activa las vías STAT3, sino NOTCH y PI3K.(60)

Los linfomas nodales sistémicos ALCL ALK Negativos, tienen todas las otras características morfológicas y fenotípicas de los ALCL CD30+, excepto la expresión de ALK. Suele presentarse en un grupo etario mayor, tiene pronóstico intermedio entre los ALK + ALCL y otras histologías de los LTP. Los ALK negativos, tienen rearrreglos cromosómicos recurrentes en DUSP22 (30%) y TP63 (8%), pero que no se presentan en los ALK positivos y esto le confiere significancia pronóstica.(70) Los rearrreglos de DUSP22 y TP63 son mutuamente excluyentes. Los rearrreglos de DUSP22 – IRF4 t(6;7) confiere buen pronóstico con sobrevida a 5 años de 90%, mientras que la sobreexpresión de TP63 confiere mal pronóstico y sobrevida a 5 años de 17%.(34) Los rearrreglos de DUSP22 están asociados con la falta de activación de STAT3 y se supone por ello tiene mejor pronóstico.(60) Estudios de expresión del gen, han demostrado el patrón de IRF4 y MYC característicos, asimismo, la proliferación del gen mTOR, son propios de los ALCL ALK negativos. También, hay baja expresión de los genes involucrados en el señalamiento del TCR y existe una alta expresión de CD30, todo ello asociado a genes como TNFRSF8, BATF3 y TMOD1.miR-155, sobre expresados en los Linfomas ALK negativos. Hay respuestas a señales pro-apoptóticas así

como la disregulación inmune mediada por Treg y TAM. Hay sobreexpresión de PD-1. Todo esto se considera significativo porque puede proporcionar oportunidades terapéuticas.(72)

Los ALCL Primarios Cutáneos, están en el espectro de los Desórdenes Linfoproliferativos CD30+, y este es un ALK negativo de excelente pronóstico. Los ALCL asociados a implantes mamarios fueron descritos por primera vez en 1997, como una entidad clinicopatológica en el contexto de implantes mamarios y asociado a patógenos como *Ralstonia*, cuyo manejo es usualmente remoción quirúrgica del implante. Con excelente sobrevida libre de progresión(100%) en los que no están asociados a masa.(73)

Linfoma T Periférico, sin otra especificación (LTP,NOS)

Es una entidad muy heterogénea y en un sin fin de ocasiones ha sido denominada el “basurero” de la categoría, pues comprende todos aquellos LTPs nodales y extranodales que no cumplen criterios para otro subtipo específico de LTP.(64) El LTP, NOS representa aproximadamente el 30% de todos los LTPs, haciendo de esta la entidad más común. Además, infiltra, generalmente, ganglios linfáticos y el sitio extranodal más comprometido suele ser piel y tracto gastrointestinal. Su pronóstico es pobre, tiene 32 % de sobrevida a 5 años.(4)

Los hallazgos genéticos del LTP, NOS son muy diversos y existe traslape con otros subtipos del LTP, como los discutidos previamente, los LTPs fenotipo TFH.(2) Estudios recientes del perfil genético han identificado 2 grandes subgrupos de LTP, NOS que son caracterizados por alta expresión de GATA3 o de TBX21; el primero, con pronóstico clínico inferior asociado.(74) “Hay un pequeño subgrupo de expresores de TBX21 con pobre pronóstico,

que son aquellos que expresan marcadores citotóxicos y transcritos de citocina específicos incluyendo CXCR3, CXCL12, y están asociados a células citotóxicas CD8+”.(56) Otras mutaciones recurrentes se ven en los LTP, NOS. Según Sandell, Palomero et al., se han identificado nuevas mutaciones del gen FYN, el cual codifica la tirosina cinasa que juega un papel importante en la activación de la célula T. La actividad Cinasa de FYN fue exitosamente blanco de un inhibidor multicinasa *in vitro*, con ello se produjo un avance terapéutico pequeño para los pacientes con LTP con estas mutaciones. Algunas mutaciones recurrentes en los LTP, NOS fueron mencionadas en la sección del AITL, incluyendo los genes moduladores epigenéticos, TET2, DNMT3A, RHOA.”(64)

Otras traslocaciones descritas en los LTP, NOS incluyen las bien caracterizadas t(5;9) (q33; q22), la traslocación principal de la fusión ITK/SYK y sobreexpresión y activación de la tirosina cinasa del bazo (SYK).(8) Esta fusión puede ser blanco para inhibidores de SYK. Se describen, además, “distintas translocaciones asociadas la t (6;14) (p25; q11.2), que promueve la sobreexpresión del factor de transcripción IRF4. Dicha translocación fue observada en menos de 10% de los LTP-NOS y asociada clínicamente a infiltración de la piel y médula ósea”.(56) Las fusiones de CTLA4-CD28, pueden presentarse en los LTP, NOS. Otras fusiones como VAV1 fueron encontradas en los LTP, NOS en 11% y en los ALCL en 11%, igualmente. Las células con la fusión VAV1 muestran incremento en la tasa de crecimiento, pero son sensibles a la azatioprina, un inhibidor de la actividad RAC1.(56) Sandell hace mención de Fujiwara et al., quienes afirman que “similar a los AITL, la sobreexpresión del CARMA1, estaba asociada a pobre pronóstico en los LTP, NOS. Adicionalmente, una pérdida recurrente de 9p21 está asociada con expresión reducida de

CDKN2A, CDKN2B y MTAP. Niveles reducidos de CDKN2A, fueron encontrados en 9% de los LTP, NOS y fueron asociados a peores pronósticos.”(64)

Linfoma/Leucemia de células T del Adulto. (ATLL)

La leucemia/linfoma de células T adultas es el único linfoma agresivo asociado con el virus HTLV1. El virus es endémico de Japón, el Caribe, partes de América Central y del Sur, el Medio Oriente y el África tropical, lo cual resulta en la agrupación de este subtipo en diversas geografías y poblaciones.(2)

El HTLV1 se integra clonalmente en las células del linfoma y tiene un largo período de latencia. Sólo alrededor del 2,5% de las personas infectadas están en riesgo de desarrollar el ATLL. La mediana de edad en la presentación es de 45 años y hay cuatro formas clínicamente distintas con cursos clínicos variables, indolentes, incluyendo el ATLL latente, ATLL crónico, la leucemia aguda, y formas de linfoma agudo. Las formas agudas, tienen un curso clínico muy agresivo. Las características clínicas incluyen afectación de la sangre, hepatoesplenomegalia, lesiones óseas, afectación de la piel, hipercalcemia, y curso rápidamente progresivo asociado con una mediana de supervivencia de menos de 10 meses. Un 90% de los pacientes con ATLL, presentan positividad para células TH2 y para el receptor de quimiocinas de Treg, CCR4. Aquellos con CCR4, son más propensos a la infiltración en la piel y se asocian a un peor pronóstico.(75)

El CCR4 también se expresa en 30% a 65% de otros LTPs y está asociado con un tiempo de supervivencia significativamente más corto. Las mutaciones de ganancia de funciones son

usuales en CCR4 de los ATLL. Esto podría aumentar la superficie de expresión de CCR4 y activación de las vías PI3K.(76)

“El HTLV1 es un retrovirus, y se cree que la proteína Tax viral es el impulsor de la linfomagénesis en ATLL”.(77) Activa la vía del NFκB y promueve la proliferación T, luego se pierde en etapas tardías. El factor de cremallera o zipper de leucina básica viral (HBZ) es constantemente encontrado en las células linfomatosas y promueven la proliferación, inhiben la apoptosis y estimulan la transcripción de Htert y varios miARN como miR-17, miR-21 que dan inestabilidad genómica. También, HBZ inhibe la actividad de CREBP y KAT7, las cuales están relacionadas con la modificación de histonas y la acetilación de p53.(78) Hay múltiples cambios genéticos en los ATLL, incluyendo puntos de quiebre que afectan los genes supresores de tumor y mutaciones de 50 genes, muchos involucrados con la pérdida de la proteína Tax durante la evolución de la enfermedad.(60)

Los puntos calientes de mutación son encontrados en VAV1 y FYN, que codifican las proteínas intermedias de señalización de TCR. IRF4 es activa en ATLL, y es blanco del NFκB. CD28 está ligado a varios mecanismos, incluyendo fusiones con los dominios extracelulares de CTLA4 o ICOS, donde CD28 se une fuertemente con CD80 y CD86, resultando una señal disfuncional.(60)

Las vías de genes de metilación (TET2, DNMT3 y IDH2), están menos frecuentemente alteradas que en los AITL. La represión dependiente del polycomb, actúa modulando la cromatina hacia una forma menos accesible y es reforzada por la trimetilación de la lisina histona 27. Esto afecta la mitad de los genes de los ATLL. EZH2 y otros componentes del complejo PRC2, están regulados positivamente en ATLL y la inhibición farmacológica de

EZH2 da como resultado la apoptosis de células ATLL. La leucemogénesis depende de la metilación de genes que son comúnmente genes supresores de tumores como BCL2L1 (BIM), y CDKN1A y CD7. Además, el gen supresor KDM6B (que codifica una de las dos proteínas que se encargan de la trimetilación histona 3 lisina 27), regula el bloqueo en los efectos iniciados por Tax, incluso cuando la expresión Tax, se pierde durante progresión de la enfermedad. (79)

Munakata et al señala que “la evasión de la vigilancia inmunitaria es otro mecanismo. Mutaciones y cambios en MHC clase I, FAS y PD1 se han observado. El regulador maestro de TH2, GATA3, se elimina o muta con frecuencia. STAT3 y NOTCH1 también mutan en el 15% de los Casos. P53 se muta o se elimina en el 18% al 23% de los casos.”(75)

Linfoma células NK/T Extranodal, tipo nasal. (NKTCL)

Es un tipo muy agresivo de linfoma que se origina de células NK (*natural killer*), pero en algunos casos deriva de células T citotóxicas.(80) .

Afecta primordialmente a adultos de las zonas de Asia, América Central y América del Sur. La cavidad nasal y las estructuras adyacentes son los sitios más comunes de presentación, pero puede haber infiltración extranodal. La sintomatología de los pacientes es obstrucción nasal, epistaxis y lesiones destructivas en la línea media del rostro. Histológicamente, NKTCL presenta patrón angiocéntrico y angiodestructivo en su crecimiento. Las células neoplásicas están asociadas con el EBV en todos los casos, sugiriendo un rol del virus en la patogénesis. Su pronóstico es generalmente desfavorable, pero puede variar. Los tumores extra nasales son altamente agresivos y no quimiosensibles. La quimioresistencia de los NKTCL es en parte atribuible a la expresión de la P-glicoproteína, codificada por un gen

multidrogoresistente, gen MDR1; la combinación de fármacos que no se ven afectados por P-glicoproteína, particularmente basados regímenes con L-asparaginasa, se han asociado con mejoría en la sobrevida.(64)

Se han identificado una variedad de mutaciones somáticas en los NKTCL, comúnmente el gen ARN helicasa DDX3X en 20% de los casos, JAK3 en 35% de los casos.(81) “Las mutaciones en STAT5B y STAT3 han sido identificadas en los NKTCL y los LTP derivados de células $\gamma\delta$ -T, siendo enfáticos en el rol de la señalización JAK/STAT en estas y otras enfermedades relacionadas”.(64) Como se discutió previamente, la fusiones de CTLA4-CD28, se han identificado en los NKTCL. Otras anormalidades estructurales, incluyen pérdida de número de copias en 6q21, incluyendo el gen PRDM1, que es un gen supresor tumoral en los NKTCL.(64)

Linfoma Células T Intestinal

Son derivados de los linfocitos intestinales intraepiteliales y del receptor de mucosa CD103. Hay al menos 3 variantes clínico patológicas; dos agresivas llamadas Enteropatía asociada a linfoma T (EATL) y la variante monomórfica epiteliotrópica intestinal de células T (MEITL); y el tercer subtipo, indolente llamado desorden linfoproliferativo T del Tracto Gastrointestinal.(60).

El EATL está asociado a enfermedad celiaca, más frecuentemente presentada en pacientes descendientes de europeos del norte. Las biopsias muestran persistencia de atrofia de vellosidad con hiperplasia de la cripta y aumento de los linfocitos intestinales intraepiteliales alrededor de lesiones malignas, a pesar de una dieta libre de gluten. Los tumores son CD4 y CD8 negativos y tienen subtipo α/β , con patrón citotóxico y coexpresión de CD30. La

enfermedad celiaca refractaria puede ser el factor precipitante de EATL. Los linfocitos intestinales intraepiteliales, pierden su linaje y se vuelven clonales, debido a que, en presencia del gluten, se genera una respuesta específica CD4+, que libera citocinas como TNF, IL-2, IL-21; las cuales estimulan el crecimiento de estos linfocitos. Estas citocinas pueden incrementar la fosforilación de STAT5 y AKT, dirigiendo la transcripción del mediador apoptótico Bcl-xL. Todo esto englobando la patogénesis de los EATL, como parte de una respuesta inmunológica innata por la inflamación de la mucosa intestinal.(60) “El SETD2 es el gen más frecuentemente mutado en los EATL, en 32 por ciento de los casos y JAK/STAT es la vía más frecuentemente mutada, con mutaciones en STAT5, JAK1, JAK2, STAT3 y SOC1. También hay mutaciones en KRAS, TP53 y TERT”.(60)

Los MEITL, no se asocia con enfermedad celiaca y las células son CD8 y CD56 positivas, en algunos casos puede expresar CD20 y las lesiones están rodeadas por mucosa normal. La mayoría de los casos es subtipo γ/δ y un tercio tiene mutación en STAT5B como el linfoma T hepatoesplénico.(6, 26)

Linfomas células T Hepatoesplénico.

Esta es una entidad rara derivada de células T gamma/delta, presentes en hombres jóvenes con media de edad de 35 años. Las células malignas infiltran el hígado, bazo, médula ósea y tienen patrón sinusoidal. En 10 a 20 % de los casos, parece que hay asociación con desórdenes autoinmunes e inmunosupresión a largo plazo. Posterior a terapia con infliximab por más de 2 años y tiopurinas, existe una probabilidad fuerte de desarrollar Linfoma T hepatoesplénico. El pronóstico es pobre y no existe terapia estandarizada para tratamiento. En cuanto la citogenética, hay recurrencia isocromosómica 7q y trisomía del 8. Hay mutaciones génicas

incluyendo SETD2, INO80, y ARID1B en 62% de los casos. Otras mutaciones comprenden STAT5B mutado en 31% de los casos, STAT3 en 9% y PI3KCD en 9%. SETD2 actúa como gen de supresión tumoral para este tipo de tumor. Los estudios de expresión del gen, han confirmado el HSCTL tienden a estar cerca del grupo de linfomas NK/T con sobreexpresión de marcadores NK, CD16, CD56 y NKG2F. Cuentan con un componente estromal altamente expresado. Hay sobreexpresión de FOS y VAV3 y regulación a la baja de supresores tumorales como A1M1.(6, 26)

3.4. Principios de Manejo de los LTPs.

En registros retrospectivos y prospectivos, se muestra que los LTP son agresivos y tienen pobre pronóstico en la mayoría de subtipos, con una supervivencia a 5 años de 30% con quimioterapia.(82) Hay “una notable mejoría en la sobrevida de los ALCL ALK+, con un 79% a 5 años y los ALCL ALK-, que tienen sobrevidas a 5 años de 55 a 60 %, en general. Las peores sobrevidas son ATLL (14%), EATL (20%) y HSCTL(7%)”.(4)

Quimioterapia Convencional de Primera Línea para los LTPs

Regímenes basados en Antraciclinas.

La terapia estándar de primera línea consiste en el uso de Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona. CHOP o régimen similar a CHOP, el cual es el tratamiento base para linfoma B difuso de células grandes. Las respuestas terapéuticas de los LTPs con ellos, son insuficientes o no duraderas.(4,57)

“El Proyecto Internacional de Linfoma T Periférico reportó sobrevida global a 5 años de 32% y sobrevida libre de falla a 5 años de solo 20% en una cohorte de 1314 casos de LTP y Linfoma NK/T, en donde 340 casos de LTP, NOS fueron tratados bajo esquemas de

antracíclicos”.(4). El uso de antraciclina no está asociado con mejoría en la supervivencia de LTP, NOS o en AITL, pero si estaba relacionado en la mejoría de supervivencia de ALK+ ALCL, con una tasa de respuesta (TR) del 75% y una supervivencia global (SG) de 60% a 5 años.(4). En contraste, la TR y la SG de los linfomas ALK negativos , fue idéntica a otros subtipos de LTP.(3, 9)

El estudio Alemán de Linfoma No Hodgkin de Alto Grado, evaluó la adición de etopósido al régimen de CHOP(CHOEP) administrado cada 3 semanas o reducido a 2 semanas entre cada curso de CHOEP, en 343 pacientes con linfoma T. Agregarle etopósido al CHOP mejora significativamente la supervivencia libre de eventos (EFS) de 75.4% versus 51% ($p=.003$), pero no en SG de pacientes menores de 60 años con DHL normal. Sin importar la adición de etopósido o la reducción de intervalo entre ciclos de quimioterapia no afectó la SG o supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes sobre 60 años.(83)

Un estudio del Registro de Linfomas Sueco, analizó los factores pronósticos y el curso clínico de 755 pacientes con diagnóstico de LTP en un periodo de 10 años. La SG a 5 años y la SLP a 5 años fue de 34.1% y 25.7%, respectivamente. Pacientes ALK + ALCL tienen supervivencia superior comparado con los otros subtipos ($p < .001$) excepto Linfoma T tipo paniculitis subcutánea. La SG a 5 años y la SLP a 5 años para ALK+ ALCL fue de 79.4% y 63.2%, respectivamente. Todos los factores del Índice Internacional Pronóstico (IPI) (edad, estatus, estadio clínico, DHL) y género masculino fueron asociados a SG y SLP adversos. En un análisis de intención de tratar, se reclutaron 252 pacientes con LTP nodal y enteropatía asociada a Linfoma T (excluyendo a los ALK Positivos) tratados con Trasplante Autólogo de Células Madre (ASCT), fue superior la SG y la SLP comparado con los pacientes tratados

sin ASCT. La SG a 5 años y la SLP en aquellos con primera línea de trasplante fue de 48% y 41%, respectivamente, y las del grupo sin trasplante, 26% y 21%, respectivamente. El agregar etopósido al CHOP traduce superior SLP en pacientes menores de 60 años, así como la SG después de recaída o progresión en 211 pacientes que inicialmente habían respondido a primera línea (respuesta parcial o respuesta completa) fue de 6 meses.(82)

Más recientemente, una cohorte multicéntrica prospectiva, con pacientes recién diagnosticados con LTP Nodal en Estados Unidos, analizó el tratamiento y el curso clínico de 499 pacientes. Entre ellos, 256 que corresponden a 51.3% completaron tratamiento como planeado. La mediana estimada de sobrevida fue de 43 meses, con tasas de sobrevida a los 12 y 24 meses de 71.7% y 58.7%, respectivamente. Los pacientes que recibieron doxorubicina tuvieron sobrevida más favorable. El subtipo de LTP y el puntaje de la escala IPI tuvieron efecto en la sobrevida global y los pacientes con ALCL tuvieron mejor sobrevida que los AITL y los LTP, NOS. Después de verificar la histología de la enfermedad y la escala IPI, hubo una tendencia estadísticamente hablando a la reducción de la mortalidad en aquellos pacientes tratados con doxorubicina ($p = .09$) y la adición de etopósido a la terapia inicial no fue descrita como significativa para la sobrevida.(84)

Regímenes sin Antracíclicos.

El grupo Oncológico del Suroeste, realizó un estudio fase II de 33 pacientes con LTP, un 79% recién diagnosticados, se probó una combinación de platino, etopósido, gemcitabina y metilprednisolona. Recibieron 25 mg/m² de cisplatino, 40 mg/m² de etopósido y 250mg de metilprednisolona, los días 1 al 4; y gemcitabina 1000mg el día 1, cada 21 días, por ciclos. “La tasa de respuesta global (TRG) y la tasa de SLP después de 2 años fueron 39% y 12%,

respectivamente. La mediana de SLP y la SG, fueron de 7 y 17 meses, respectivamente. La SG no era considerada prometedora. Los eventos adversos incluyeron cinco pacientes con infección y neutropenia de grado 3-4 y nueve toxicidades hematológicas de grado 4".(85)

Con base en lo antes expuesto, se resume el esquema de tratamiento recomendado por National Comprehensive Cancer Center (NCCN), para el tratamiento de los LTP, para primera línea se encuentra en la figura 9. (<https://www.nccn.org>).

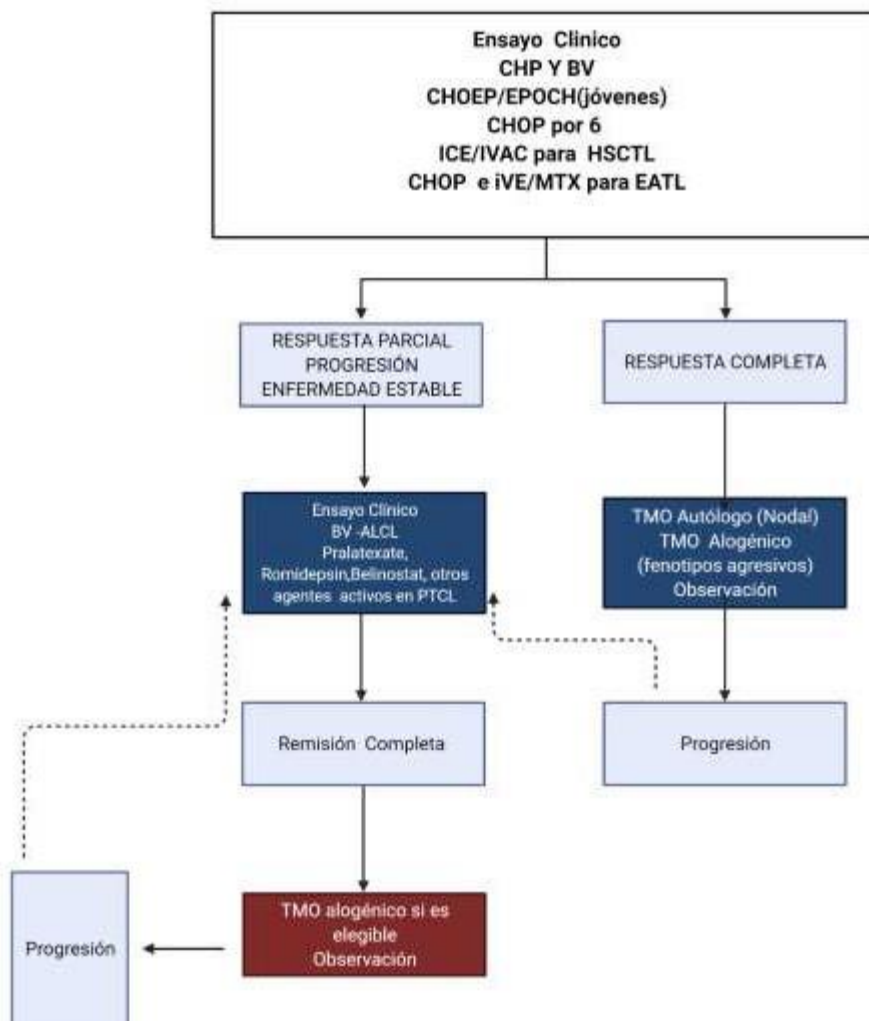


Figura 9. Esquema de tratamiento de primera Línea para LTP, según NCCN.

Traducido y modificado de Zain, 2019.(60)

La quimioterapia en dosis altas y el ASCT se han utilizado como estrategia de consolidación en pacientes elegibles con alguna mejora en los resultados basadas en varios estudios. En los Estados Unidos, el papel del ASCT en la primera remisión y su impacto en los resultados clínicos se evaluó en un registro prospectivo (COMPLETE). Ciento diecinueve pacientes tuvieron respuesta completa y presentaban una histología nodal. De ellos, 36 se sometieron a un ASCT de consolidación y los otros 83 no (por contraindicación médica). En un seguimiento medio de 2.8 años, la mediana de supervivencia del grupo de trasplante no se había alcanzado, mientras que para los del grupo sin trasplante, fue de 57.6 meses.(6, 35).

En cuanto el papel del trasplante, el ASCT se asoció con un *hazard ratio* de 0.37 y fue un factor de riesgo independiente para la supervivencia. Las directrices de la NCCN, recomiendan el ASCT para los pacientes con LTP agresivos con respuesta completa o respuesta parcial, después de la primera línea de tratamiento, si los pacientes se consideran elegibles en función de la edad y comorbilidades. Esta misma entidad, plantea excepciones para el autotrasplante que incluyen el HSTCL, ATLL y Linfoma de células T γ/δ . Dado que, estas enfermedades usualmente tienen un curso clínico muy agresivo , debido a la quimiorresistencia inherente y fallas a la primera línea.(6, 36)

Se darán más detalles de trasplante en el capítulo dedicado a dicho tópico, en esta revisión.

Primera Línea de tratamiento Linfoma NK/T Extranodal

Los linfomas NK/T son quimiorresistentes en parte debido a la alta expresión de genes de la glicoproteína P que conducen a la resistencia a los medicamentos. Estos tumores tienden a

ser radiosensibles y la incorporación de radioterapia ha dado lugar a resultados incorporados al menos en enfermedades limitadas. El esquema de tratamiento de linfomas NK/T se muestra en la Figura 10.(60)

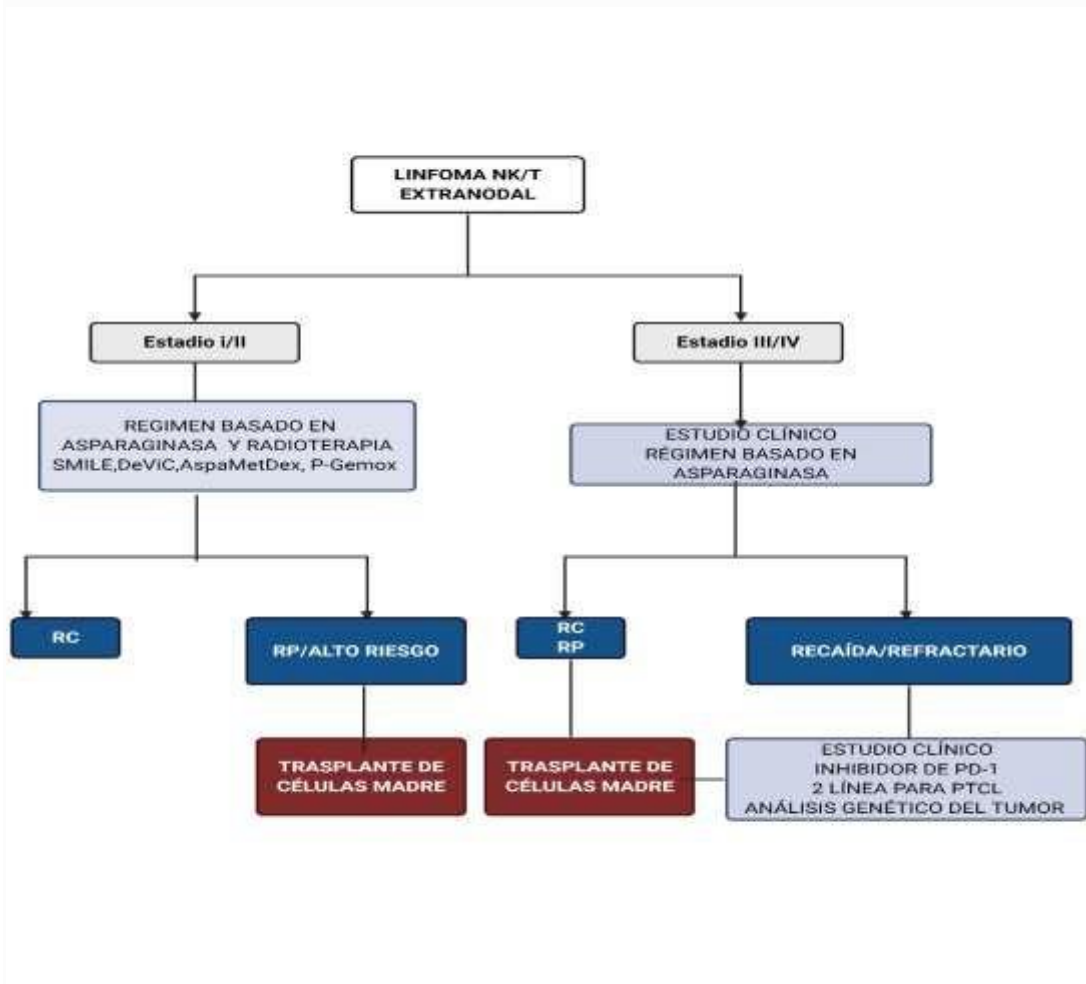


Figura 10. Flujograma para tratamiento de primera línea para linfoma NK/T. Traducido y modificado de Zain, 2019.(60)

El linfoma NK/T tipo nasal se trata actualmente con quimioterapia y radioterapia. En un estudio de 32 pacientes totales, de los cuales solo concluyeron 24 pacientes, 14 alcanzaron respuesta completa, 3 alcanzaron respuesta parcial, 3 documentaron enfermedad estable y 4

presentaron progresión de la enfermedad. La Tasa de respuesta global (TRG), fue de 78% con control local obtenido en 29 de 32 pacientes (91%). Los tratamientos actuales llevan radioterapia (50Gy) y quimioterapia combinada, en el caso de este estudio; tres cursos de dexametasona, etopósido, ifosfamida y carboplatino (DeVIC). La SG fue de 78% a dos años. La SLP a 2 años fue de 67%, con 10 de 27 pacientes (37%), que experimentó recurrencia. Con efectos adversos que incluyen supresión hematológica, pérdida de peso, queratitis y dermatitis.(25).

El Protocolo SMILE, ha sido estudiado igualmente en el tratamiento de estos linfomas. El primer estudio que estableció el papel del SMILE en los linfomas NK/T, contaba con 38 pacientes con una mediana de edad de 47 años (rango 16-67 años), con 20 pacientes de enfermedad avanzada. Diecisiete pacientes (45%) alcanzaron respuesta completa; 13 (34%) alcanzaron respuesta parcial; 1, sin respuesta; y 4, enfermedad progresiva. Cuatro pacientes tuvieron muerte temprana. La SG a un año fue de 55% y la SLP a un año fue de 53%. Los eventos adversos incluyeron: supresión hematológica, infección, encefalopatía asociada a metotrexato, perforación intestinal causada por lisis tumoral y pancreatitis secundaria a la l-asparaginasa.(25).

El Protocolo AspaMetDex (l-asparaginasa, metotrexate y dexametasona) es otro de los regímenes utilizados. Se añadió l-asparaginasa, porque es un fármaco no afectado por la resistencia a las drogas. De 19 pacientes incluidos en el estudio, media de 60 años (rango de 45-77 años), 11 (60%) alcanzaron respuesta completa, 3 alcanzaron respuesta parcial, y 6 recayeron. La Mediana de sobrevida y mediana de sobrevida libre de progresión, fue en

ambos casos de 12,2 meses. Los Efectos adversos incluyen: hepatotoxicidad, supresión hematológica y falla renal.(25)

Por último, un estudio inscribió a 63 pacientes con una mediana de edad de 65 años (rango, 61-80 años) con radiación entre la quimioterapia, que incluyó CHOP (18 casos, 30%), pegasparginasa, gemcitabina y oxaliplatino (PGEMOX)/GELOX (16 casos, 26.7%) y EPOCH (13 casos, 21.7%) con una dosis media de radiación de 54 Gy. El régimen PGEMOX/GELOX se asoció con una respuesta al tratamiento significativamente mejor que los demás regímenes en todos los pacientes (TRG, 87.5 %; frente a 40.9 %, $p = 0.001$) y en la etapa I-II pacientes (TRG, 92.9%; frente a 51.6%, $p = 0.08$). El régimen de PGEMOX/GELOX mejoró el pronóstico en comparación con otros regímenes en todos los pacientes, con una SG a 5 años del 75% frente al 16,7% ($p = 0.002$) y una sobrevida libre de progresión a 5 años del 54% frente a 14,5% ($p = 0.003$). (25)

Primera Línea de Tratamiento en Leucemia/Linfoma T del adulto

EPOCH o HyperCVAD con metotrexato y citarabina a altas dosis, se consideran tratamientos de primera línea de acuerdo con las directrices NCCN. En el Consorcio de neoplasias malignas del SIDA, se evaluó la terapia EPOCH para ATLL. La terapia con EPOCH se administraba etopósido, vincristina y doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona, se administró en ciclos de 21-28 días para un mínimo de dos ciclos y un máximo de seis ciclos. Se proporcionó profilaxis para la neumonía por neumocistis y el síndrome de lisis tumoral. La profilaxis del sistema nervioso central era citarabina o el metotrexato intratecal. Un mes después del último ciclo de quimioterapia, se inició el tratamiento antirretroviral, incluyendo zidovudina más lamivudina e interferón-alfa-2a diariamente durante 1 año. Once de un total

de 19 pacientes tuvieron respuesta, incluidas dos remisiones completas y nueve remisiones parciales, para una tasa de respuesta global (TRG) del 91% para pacientes evaluables (IC del 95%, 0.6–0.99) y del 58% para pacientes hospitalizados (IC del 95%, 0.36–0.77). Se produjo una recaída de la enfermedad en 4 pacientes. Nueve pacientes permanecieron vivos en el momento de la declaración de datos y 16 meses después de la finalización del tratamiento. Aunque la enfermedad es causada por HTLV-1, el tratamiento del virus no necesariamente conduce a la cura.(25)

Otros regímenes utilizados en ATLL:

Se presentaron en la Reunión de Consenso Internacional en 2009, que utilizó VCAP-AMP-VECP. El tratamiento consistía en vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VCAP), doxorubicina, ranimustina, y prednisona (AMP), y vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona (VECP). Este régimen fue probado solo en Japón, porque la ranimustina, que es un agente de alquilación de nitrosurea (MCNU), sólo se encuentra disponible en ese sitio. Este régimen fue estudiado en un ensayo de fase II con soporte de factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) en el protocolo LSG15. La terapia consistió en siete ciclos de VCAP–AMP-VECP. El 81% de los 93 pacientes elegibles respondieron (IC del 95%, 0.71–0.88), 33 pacientes obtuvieron respuesta completa (RC) (35.5%) y 42 pacientes obtuvieron respuesta parcial (PR) (45.2%). La mediana del tiempo de supervivencia (MST) después del registro fue de 13 meses, y la mediana de la duración del seguimiento de los 20 pacientes supervivientes fue de 4.2 años (rango, 2.8-5.6 años). Se estimó que la supervivencia global (SS) en 2 años era del 31.3% (IC del 95%, 0.22–0.405).(88)

En un ensayo clínico de fase III, VCAP–AMP-VECP se comparó con CHOP quincenal (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) con un total de 118 pacientes inscritos. Ambos brazos utilizaron metotrexato intratecal para profilaxis, debido a la alta frecuencia de la recaída del sistema nervioso central (SNC). La mediana del tiempo de seguimiento para todos los pacientes asignados al azar fue de 10.9 meses. La tasa de respuesta completa (RC) fue más alta en el brazo VCAP-AMP-VECP que en el brazo quincenal de CHOP (40% frente a 25%, respectivamente; $p < 0.02$). La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a 1 año fue del 28% en el brazo VCAP-AMP-VECP en comparación con el 16% en el CHOP ($p < 0,1$). La SG a los 3 años fue del 24 % en el brazo VCAP–AMP-VECP y del 13 % en el brazo CHOP ($p < 0.085$). Este estudio, puso de referencia que la quimioterapia CHOP, no es suficiente como tratamiento para ATLL y se debe considerar un régimen más citotóxico.(89)

Nuevos agentes como terapia única o en combinación con quimioterapia para primera línea de tratamiento.

Para mejorar el pobre curso clínico de los LTPs, los nuevos agentes tienen como blanco varias vías requeridas en su linfomagénesis. Los avances más significativos se han hecho recientemente, evaluando un gran número de agentes como monoterapia y/o en combinación con otras terapias incluyendo; inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), anticuerpos monoclonales, inmuno-conjugados, antifolatos, agentes inmunomoduladores, análogos de nucleósido, inhibidores de proteosoma, inhibidores de cinasa y otros agentes blancos. Dichas terapias se reúnen en la tabla 9.

Régimen	Pacientes	Respuestas	Toxicidad	Planes a futuro
Lenalidomida y CHOEP	42 Primera Línea	RC 48%	Discontinuar por toxicidad hematológica	
COEP Alternando pralatexate	33 Primera línea	TRG 70% CR 52% SLP 39 % a 2 años SG 60% a 2 años	Mucositis y toxicidad hematológica	
Belinostat y CHOP	23 Primera Línea	TRG 68 meses RC 67%	toxicidad hematológica	
Romidepsin y CHOP	18 Primera Línea	TRG 86% RC 67%	toxicidad hematológica	Fase III comparada con CHOP
Brentuximab y CHP con BV mantenimiento	26 Primera Línea CD30+	TRG 100% RC 88% SLP 52%	Bien tolerado	Fase III comparada con CHOP y reportador como ECHELON 2
PEGS	34	TRG 39% SLP a 2 años 12% SG a 2 años 30%	Bien tolerado	
Lenalidomida y Romidepsin	En pacientes mayores de 60 años.			

Tabla 9. Primera línea para tratamiento de LTP, utilizando quimioterapia y nuevos agentes. Tomado de Zain,2019.(60)

Enfermedad Refractaria o Recaída.

No existe terapia estandarizada para este grupo de pacientes. La recomendación es considerar un ensayo clínico lo antes posible. Los medicamentos aprobados por Food and Drug Administration (FDA), para recaída de los LTPs, se encuentran en la Tabla 10. La tasa de respuesta para la mayoría de agentes es muy baja y la duración de la respuesta no se sostiene en el tiempo, por lo que es necesario terapia de rescate con el fin de ser “puente” pre-trasplante, o bien, considerar el manejo paliativo del paciente.(60) El registro COMPLETE, ha reportado un curso clínico superior en los pacientes con LTPs que recibieron agentes

únicos comparado con terapias más agresivas, por que mantienen la posibilidad para el trasplante.(6, 40)

La única terapia, que ha dado lugar a remisiones a largo plazo en LTP, es el trasplante alogénico de células madre, que está limitado por la viabilidad del donante y el alto riesgo de complicaciones asociadas al trasplante o posterior al mismo; además, que su eficacia depende del efecto injerto versus linfoma. El estudio más grande hasta la fecha es de 77 pacientes de varios centros en Francia.(60) La mortalidad relacionada al trasplante fue alta en un 33%, y la SG y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) 5 años fueron del 57% y el 53%, respectivamente. Los mejores resultados fueron vistos para histologías nodales. Varios estudios pequeños han reportado resultados similares. Los pacientes deben ser referidos para trasplante tempranamente, al principio del curso de su enfermedad. Los resultados de los pacientes en recaídas siguen siendo sombríos sin un trasplante alogénico, con una mediana de supervivencia de menos de 6 meses.(9, 41) Se darán más detalles de trasplante en el capítulo dedicado a dicho tópico, en esta revisión.

Agente	N de estudios pivotes	Subtipos histológicos	TRG/CR	Respuesta Por Histología TRG/RC	Respuestas
Pralatrexate	109	LTP	29%/11%	LTP NOS 32% sALCL 35% AITL %8 Otros 38%	DOR:101 meses (1-22.1)
Romidepsin	130	LTP	25%/15%	LTP NOS 29/14 AITL 30/19 ALCL ALK-24/19	DOR:28 meses Mediana SG:11.33 meses Tiempo de CR: 3.7 meses
Belinostat	129	LTP	26%/11%	LTP NOS 23% AITL 46%/18% ALCL 15% ENKTCL 50%	DOR:13.6 meses(4.5 -29.4)
Bretuximab vedotín	58	ALCL	86%/59%	Mejores respuestas en ALCL	DOR:13.2(5.7-26.3) SG:70% a 1año y 64% a 4 años

Mogamulizumab	27	ATLL	50/31	Aprobado Para LCCT En Estados Unidos, ATLL en Japón	Mediana SLP: 5.2 meses
Chidamida	79	LTP	28/14	Aprobado En China	Mediana SLP: 2.1 Meses SG: 21.4 Meses

Tabla 10. Nuevos Agentes aprobados por la FDA para recaída de LTP. Modificado de Zain, 2019.(60)

Asimismo, existen medicamentos utilizados en recaída aún sin aprobación de FDA. Como se mencionan en la tabla 11.

Agente	N	Subtipo Histológico	Mediana Tratamientos Previos (RANGOS)	TRG/RC	Respuesta Por Histología ORR/RC	Resultados
Brentuximab vedotin	35	LTP NOS:22 AITL:13	2(1-9)	41/24	LTP NOS: 33/14 AITL:54/38	DOR LTP NOS: 7.6 meses AITL: 5.5 meses
ICE	40	LTP	1	70/35		Mediana SLP: 6 Meses 68% fueron a TMO y 83% recayeron a los 3 años.
ESHAP	22	LTP	1	32/18		Mediana SLP: 2.5 meses
Bendamustina	58	AITL:32 LTP NOS: 23 ALCL:2 EATL:1	1(1-3)	50/28		Mediana DOR: 3.5 (1-21) Mediana SG: 6.33 Meses
Aletuzumab	14	LTP NOS:10 AITL:4	2(1-4)	36/21		
Crizotinib	9	ALCL ALK +		89/78		NR
Lenalidomida	50	AITL:26 LTP NOS: 20 ALCL :3 ENKTCL: 1	3(1-11)	22/11	AITL 31/15 LTP NOS - /20	
Gem/dex/cisplatino	25	LTP		72/48		SLP Mediana : 9.3 meses 72% fueron a TMO

Tabla 11. Agentes No aprobados por la FDA para recaída de LTP. Modificado y traducido de Zain, 2019(60)

Más adelante en esta sección se dará detalle de las terapias previamente mencionadas.

3.5. Terapias específicas para manejo de LTPs

Antifolatos

El pralatrexato es un antifolato (un inhibidor metabólico análogo del folato) diseñado para acumularse preferentemente en las células cancerosas. El pralatrexato se estudió en un gran ensayo prospectivo de fase II (ensayo PROPEL) en pacientes con recaída o refractarios. De los 115 pacientes inscritos en el ensayo, 109 fueron evaluables. Los pacientes recibieron pralatrexato i.v. a una dosis de 30 mg/m², por semana durante 6 semanas, en ciclos de 7 semanas hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable. El TRG fue 29%, incluyendo 11% de respuesta completa o respuesta completa no confirmada (RCNC). La mediana de duración la respuesta fue de 10,1 meses. La mediana de SLP y SG eran 3,5 y 14,5 meses, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes de grado 3-4, fueron trombocitopenia (33%), mucositis (22%), neutropenia (22%) y anemia (18%). Estos resultados constituyeron la base para la aprobación por la FDA de pralatrexato.(57)

Romidepsin

El uso de terapias epigenéticas está respaldado por diversos estudios que han demostrado mutaciones en genes epigenéticos en diferentes subtipos de LTP. Hay mutaciones que afectan a la metilación del ADN en AITL y LTP-NOS. Estudios recientes han identificado mutaciones en TET2, IDH2, RHOA, DNMT3A y FYN en LTP.(57)

Se encontró un estudio fase II, con el inhibidor selectivo HDAC, romidepsin, en pacientes con recidiva y/o refractarios de LTP, los cuales fueron refractarios a al menos un tratamiento

sistémico previo. El estudio inscribió 130 pacientes, con una media de dos líneas de tratamiento previo. Los pacientes recibieron 14 mg/m² de romidepsin en perfusión i.v., de 4 horas, en los días 1, 8 y 15, cada 28 días. La TRG fue del 25%, incluyendo 15% de RC/RCNC. Una actualización de estos resultados mostró una mediana de la respuesta para todos los respondedores de 28 meses y no se alcanzó para aquellos que lograron RC/RCNC. De los 19 pacientes que lograron RC/RCNC, 10 tuvieron respuestas a largo plazo (12 meses). Los pacientes que lograron un RC/RCNC de 12 meses tuvieron una mediana de SLP de 29 meses y una TR significativamente más larga aquellos con un RC/RCNC menor de 12 meses o una respuesta parcial. Los efectos adversos más comunes de grado 3–4 fueron: trombocitopenia (24%), neutropenia (20%) e infecciones (19%). Este estudio también demostró que el tratamiento prolongado con romidepsin proporcionaba al menos una enfermedad estable en pacientes refractarios o recaída. Con base en esto, romidepsin fue aprobado por el FDA para esta indicación.(3, 42)

Belinostat

Es un agente inhibidor pan-HDAC de ácido hidroxámico, que inhibe todas las enzimas HDAC zinc dependientes, aprobado por la FDA. El estudio BELIEF reporta 120 pacientes con LTP que tuvieron progresión después de 1 o más terapias previas (mediana de 2 terapias), que recibían 1000 mg/m² belinostat, durante los días 1 al 5, en ciclos de cada 21 días. La TRG fue 25.8%, incluyendo 10.8% de respuesta completa. Los 3 subtipos más comunes demuestran, TRG de 23% en pacientes con LTP, NOS, 46% en pacientes con AITL y 15% en pacientes con ALK-ALCL. La mediana de duración de la respuesta fue de 13.6 meses. La

SLP y la OR fueron 1.6 y 7.9 meses, respectivamente. Los efectos adversos grado 3-4 fueron: anemia (10.8%), trombocitopenia (7%), disnea (6.2%), y neutropenia (6.2%).(57)

Brentuximab Vedotin

Brentuximab vedotin (BV) es un anticuerpo anti- CD30, unido covalentemente con la molécula antimetabólica monometil auristatina E (MMAE), un potente agente antimicrotúbulo. MMAE, una vez liberado de los lisosomas de la célula, se une a la tubulina y altera la red celular de microtúbulos, lo que provoca detención del ciclo celular G2- M y apoptosis de las células Tumorales CD30+. BV está aprobado por EMA Y FDA, para pacientes con ALCL después de falla a una o varias quimioterapias.(57)

Pro et al., publicaron los resultados de 5 años de su estudio multicéntrico. Un estudio fase II que evaluó la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin como agente único en pacientes con ALCL sistémicos en recaída o refractarios. Cincuenta y ocho pacientes con ALCL sistémico y enfermedad recurrente después de al menos una terapia previa. recibieron BV 1.8 mg/kg por vía intravenosa, cada 3 semanas, durante un máximo de 16 ciclos. Existían dieciséis pacientes lo que corresponde a 28% de la muestra, que presentaban enfermedad ALK+, mientras que 42 pacientes (correspondientes a 72% de la muestra), tenían enfermedad ALK-. Después de una observación media de 71.4 meses y un tiempo medio de seguimiento desde el final del tratamiento de 58.4 meses, la SG estimada a 5 años y la SLP eran del 60% y el 39%, respectivamente. La SG a 5 años y el SLP para pacientes hospitalizados que lograron una RC , fueron del 79% y del 57%, respectivamente, mientras que la sobrevida global a 5 años para los pacientes que no alcanzaron la RC fue del 25%.(57)

El BV, se investigó en otro ensayo multicéntrico, abierto, fase II de 35 pacientes con Recaída o refractarios con LTP, específicamente AITL (13) y LTP-NOS (22). La mediana del número de terapias previas fue de dos y el 63% de los pacientes fueron refractarios a su tratamiento más reciente. El BV se administró a 1.8 mg/kg, cada 3 semanas, hasta la progresión o toxicidad inaceptable. La TRG para todos los pacientes evaluables fue del 41%, y fue del 54% en pacientes con AITL. La mediana de SLP y la mediana de la duración de la respuesta fueron de 2.6 y 7.6 meses, respectivamente. Los efectos adversos de grado 3-4 más comunes fueron neutropenia (14%), neuropatía e hipercalemia (9% cada uno).(93)

Bendamustina

La Bendamustina es un agente alquilante, con propiedades de la mostaza nitrogenada mecloretamina, y el análogo de la purina, fludarabina. En el ensayo Bently para el grupo LYSA, el régimen de bendamustina se administró a 60 pacientes con LCCT y LTP (número medio de tratamientos anteriores, 1) a una dosis de 120 mg/m², en los días 1 y 2, cada 3 semanas, durante seis ciclos. La tasa TRG y RC fue del 50% y el 28%, respectivamente. La duración media de la respuesta fue de 6.6 meses. La mediana de SLP y SG fue de 3.6 y 6.2 meses, respectivamente Debido a su alentadora tasa de respuesta y toxicidad aceptable, la NCCN ha recomendado la bendamustina como terapia de segunda línea y posterior, independientemente si se utiliza quimioterapia a altas dosis y trasplante de Células madre.(57)

Lenalidomida

La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador con tres mecanismos principales de acción: efecto antitumorogénico directo, inhibición de la angiogénesis, y actividad de inmunomodulación.(57)

Se encontró un ensayo clínico de fase II, de 40 pacientes con Recaída de LTP o LTP no tratados, quienes no fueron candidatos para la quimioterapia combinada. Los pacientes recibieron lenalidomida oral a una dosis de 25 mg, diariamente, los días 1–21 de cada ciclo de 28 días. La TRG fue del 26%; el 8% de los pacientes tenían una RC. La SLP y SG fueron 4 meses y 12 meses, respectivamente. La mediana de la duración de la respuesta fue de 13 meses. Entre los pacientes que tenían LTP en recaída o refractarios (29 pacientes), la TRG fue 24%, y la mediana SG, la SLP y la duración de la respuesta fueron 12 meses, 4 meses y 5 meses, respectivamente. Los efectos adversos de grado 4 más comunes fueron: dolor, no especificado de otro modo (21%), neutropenia (13%), debilidad muscular (10%), y disnea (10%).(57)

Un ensayo multicéntrico de fase II, abierto (EXPECT) probó la eficacia y seguridad de 25 mg de lenalidomida, vía oral una vez al día, del día 1 a 21 de cada ciclo de 28 días, durante un máximo de 24 meses, hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable, en 54 pacientes con recaída o refractariedad de LTP, principalmente con AITL (26; 48%) y LTP-NOS (20; 37%). La TRG fue del 22%, incluyendo RC o RC/RCNC no confirmado en el 11% de los pacientes. La SLP y la duración media de la respuesta fue de 2.5 y 3.6 meses, respectivamente. Los efectos adversos de grado 3–4 más comunes fueron

trombocitopenia (20%), trastornos gastrointestinales (17%), neutropenia (15%) e infecciones (15%).(94)

Bortezomib

Bortezomib es un inhibidor del proteasoma con actividad clínica en mieloma múltiple y linfoma de células del manto. Un ensayo de fase II evaluó la eficacia y tolerabilidad de bortezomib (1.3 mg/m² i.v., los días 1, 4, 8 y 11, cada 21 días, para un total de seis ciclos) en una serie de 15 pacientes con LTP recidivante o refractario o LCCT con afectación aislada. Doce pacientes eran evaluables. La TRG fue 67%, con 17% RC. Los efectos adversos de grado 3 más comunes fueron neutropenia (2), trombocitopenia (2) y neuropatía sensorial (2). No se informó toxicidad de grado 4.(95)

Laribi et al., mencionan que en el estudio de Kim et al.:

[...] el Bortezomib se evaluó en combinación con un régimen estándar de CHOP en un estudio de fase II como tratamiento de primera línea para pacientes con LTP (n: 41) y LCCT (n: 5). Bortezomib se administra los días 1 y 8 a una dosis de 1.6 mg/m² además de CHOP cada 3 semanas para un total de seis ciclos. La TRG fue del 76%, con el 65% de los pacientes logrando RC. La SG de 3 años y la SLP fueron 47%(LTP) y 35%(LCCT), respectivamente, debido a la frecuente recaída después de la remisión. La leucopenia de grado 3-4 fue la toxicidad más frecuente, mientras que la neurotoxicidad era tolerable: grado 1 o 2 (neuropatía periférica). El resultado fue similar a CHOP en monoterapia”.(57)

Alemtuzumab

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a CD52, proteína que está presente en la superficie de los linfocitos maduros. Alemtuzumab se evaluó en 14 pacientes con LTP refractarios o en recaída. Los pacientes recibieron dosis rápidamente escalonadas de alemtuzumab durante la primera semana y luego 30 mg i.v. tres veces por semana, durante un máximo de 12 semanas. La TRG fue del 35.7%, con tres pacientes logrando RC (21.4%) y dos lograron respuesta parcial (14.3%). Sin embargo, se notificaron toxicidades hematológicas significativas y complicaciones infecciosas (reactivación del citomegalovirus en seis pacientes, aspergilosis pulmonar en dos pacientes, pancitopenia en cuatro pacientes, hemofagocitosis relacionada con el virus de Epstein-Barr en dos pacientes). Cinco pacientes murieron de causas relacionadas con el tratamiento en combinación con enfermedad avanzada. La toxicidad revelada por este estudio sugiere que se deben explorar las bajas dosis y/o diferentes horarios o regímenes.(57)

Se probó una forma subcutánea de alemtuzumab en combinación con el régimen CHOP para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento en un ensayo multicéntrico prospectivo en pacientes no tratados con LTP. Veinticuatro pacientes fueron incluidos y se colocaron ocho ciclos de CHOP más 30 mg de alemtuzumab subcutáneos en el día -1 inicialmente para los primeros cuatro cursos (cuatro pacientes), y luego para los ocho cursos (20 pacientes). RC fue obtenido en 17 pacientes (71%), y uno tenía una respuesta parcial. Después de una mediana de 16 meses, el 58% de los pacientes estaban vivos, el 38% murieron por la progresión de la enfermedad, y uno murió de neumonía después de la obtener RC. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la reactivación de la neutropenia y el citomegalovirus de

grado 4 (CMV). Las principales infecciones fueron la reactivación del virus de Jacob-Creutzfeldt, la aspergilosis invasiva pulmonar, sepsis por *Staphylococcus* y la neumonía.(96)

Mogamulizumab

Mogamulizumab (KW-0761) es un anticuerpo antiCCR4 humanizado desfucosilado, diseñado para ejercer una potente citotoxicidad celular, dependiente de anticuerpos. La eficacia y seguridad de mogamulizumab se estudiaron en un ensayo multicéntrico de fase II en pacientes con LTP o LCCT CCR4 positivos, en recaída. Se administró Mogamulizumab (1.0 mg/kg) i.v. una vez por semana durante 8 semanas a 37 pacientes. La TRG fue del 35%, incluyendo 14% RC; la mediana de SLP fue de 3 meses. Los efectos adversos de grado 3–4 más comunes fueron la linfopenia (73%) y neutropenia (19%). (57)

Más recientemente, se realizó un ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorizado de mogamulizumab (1.0 mg/kg), administrado semanalmente durante las primeras 4 semanas del ciclo y luego bisemanal con uno de los tres regímenes elegidos por el investigador (gemcitabina y oxaliplatino, DHAP o pralatrexate) a pacientes con leucemia/linfoma de células T para adultos en recaída o refractarios. Setenta y un pacientes fueron aleatorizados (47 a mogamulizumab, 24 a la elección de los investigadores). En el grupo tratado con mogamulizumab, la TRG fue 23.4% (11/47); en el grupo de elección del investigador, la TRG fue del 8.3% (2/24). Entre los pacientes de elección del investigador, 18 cruzaron a mogamulizumab, y 3 de estos fueron respondedores. La mediana de la duración de la respuesta para mogamulizumab fue de 5.0 meses, y un paciente tuvo una RC que duró más de 9 meses. Los efectos adversos más frecuentes relacionadas con fármacos en el grupo de mogamulizumab fueron reacciones a la perfusión (46.8%), erupción cutánea/erupción

farmacológica (25.5%) e infecciones (14.9%). Estos datos son prometedores para el tratamiento de la ATLL en recaída/refractario, que generalmente responde mal a los regímenes citotóxicos.(3, 47)

Crizotinib

Los pacientes con linfomas ALK+ tienen un resultado relativamente favorable a la quimioterapia basada en antraciclinas, pero las recaídas tienen un mal pronóstico. Crizotinib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa, con especificidad para ALK y ROS1 (c-ros oncogen 1), que ha sido aprobado en los Estados Unidos y varios otros países para el tratamiento de algunos carcinomas pulmonares de células no respiratorias que albergan una translocación del gen ALK. Se probó en una pequeña serie de 11 pacientes con linfoma ALK+ refractario, 9 con histología ALCL. Se administró a una dosis de 250 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad. Los nueve pacientes con ALK+ ALCL que lograron una RC, tuvieron una SG y una SLP a 2 años correspondientes a 72.7% y 63.7%, respectivamente. Tres pacientes tuvieron una RC que duró >30 meses bajo administración continua de crizotinib. Todas las toxicidades fueron de grado 1–2, incluyendo problemas oculares, edema periférico y neutropenia. Se está llevando a cabo un estudio piloto de fase II de crizotinib en pacientes con ALK+ resistentes o refractarios al tratamiento citotóxico estándar (NCT02419287). (57)

Tal como hemos resumido a lo largo de este capítulo, los avances en nuestra comprensión de la biología de los LTP, y su mejor caracterización molecular, han permitido la aparición de

nuevos fármacos prometedores, algunos de los cuales han sido aprobados recientemente por la FDA para el tratamiento de LTP en recaída o refractario.

Además, la mejor comprensión de sus modos de acción, vías específicas, y acciones sinérgicas cuando se combina con otras drogas, permitirá el desarrollo de combinaciones de fármacos más eficaces, con menos toxicidad y que prolonguen la sobrevida y pronóstico de estos pacientes.

Conclusiones

- Los linfomas de células T periféricos son un grupo de linfomas raros originados de linfocitos T maduros y Células NK. Estos comprenden aproximadamente un 10%-15% de todos los linfomas No Hodgkin y con excepción de algunas entidades indolentes, generalmente son tumores agresivos y de mal pronóstico.
- El diagnóstico requiere aparte de la usual biopsia de tejido para caracterización histológica, inmunohistoquímica detallada, citometría de flujo, citogenética y genética molecular. Además, PCR para determinar la clonalidad para rearrreglos del TCR.
- En cuanto al estadiaje inicial, la mayoría de los LTP son ávidos de FDG; por esta razón, la PET SCAN con TAC, ahora es recomendada por la Conferencia Internacional sobre Linfoma Maligno para su estadificación.
- Los LTP son agresivos y tienen pobre pronóstico en la mayoría de subtipos, con una supervivencia a 5 años de 30% con quimioterapia.(82) Hay “una notable mejoría en la sobrevida global de los ALCL ALK+, con un 79% a 5 años y los ALCL ALK-, que tienen sobrevidas a 5 años de 55 a 60%, respectivamente. Las peores sobrevidas se observaron en los pacientes portadores de ATLL (14%), EATL (20%) y HSCTL(7%)”.(4)
- La terapia estándar de primera línea consiste en el uso de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona. CHOP o régimen similar a CHOP, el cual es el tratamiento base para linfoma B difuso de células grandes. Las respuestas terapéuticas de los LTPs con estas terapias, son insuficientes y no duraderas.

- Las directrices de la NCCN, recomiendan ASCT para los pacientes con LTP agresivo con respuesta completa o respuesta parcial, después de la primera línea, si son elegibles en función de la edad y comorbilidades. Excepciones a autotrasplante incluyen HSTCL, ATLL y linfoma de células T γ/δ . Estas enfermedades, usualmente, tienen un curso clínico muy agresivo debido a la quimiorresistencia inherente y fallas a la primera línea.(6, 36)
- Los Linfomas NK/T son quimiorresistentes en parte debido a la alta expresión de genes de la glicoproteína P, los cuales conducen a la resistencia a los medicamentos. Estos tumores tienden a ser radiosensibles y la incorporación de radioterapia, ha dado lugar a mejores resultados al menos en enfermedades más localizadas. Tanto en estadio temprano como avanzado, se recomiendan regímenes basados en Asparaginasa y alotrasplante.
- Dado los pobres resultados alcanzados con quimioterapia en los LTPs, los avances que se han hecho recientemente, evalúan un gran número de agentes como monoterapia y/o en combinación con otras terapias incluyendo; inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), anticuerpos monoclonales, inmuno-conjugados, antifolatos, agentes inmunomoduladores, análogos de nucleósido, inhibidores de proteosoma, inhibidores de cinasa y otras terapias blanco.

Capítulo 4. Desórdenes linfoproliferativos NK y T asociados a Epstein Barr Virus.

Las enfermedades linfoproliferativas de células T y NK asociadas al EBV se caracterizan por la transformación y proliferación de estas células, infectadas por el virus. La clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud de 2016, reconoce los siguientes trastornos linfoproliferativos EBV positivos: infección crónica activa por EBV (CAEBV) de tipo célula T y NK (formas cutáneas y sistémicas), linfoma T de la niñez sistémico EBV+, leucemia agresiva de células NK, linfoma extra nodal NK/T tipo nasal y, la nueva entidad provisional, linfoma NK/T nodal EBV+. La linfocitosis hemofagocítica asociada a EBV, es una enfermedad inflamatoria, reactiva, por lo que no se encuentra en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.(18)

A lo largo de este capítulo se discutirá el diagnóstico y manejo de dichas entidades, las cuales, al ser tan inusuales, representan un reto para el clínico.

4.1 Generalidades.

El virus de Epstein-Barr (EBV) se clasifica como un herpes virus gamma, cuyo genoma corresponde a ADN de doble cadena en el núcleo. El EBV, tiene un tropismo para las células B, pero puede infectar otros tipos de células humanas, incluyendo células T, células NK y hasta las células epiteliales.(98) El EBV causa infección latente crónica, que persiste de por vida ,en más del 95% de la población mundial. (99) Las células de memoria B, son el reservorio principal de EBV durante el período de latencia. El deterioro del equilibrio entre

la respuesta inmunitaria del huésped y el EBV, pueden conducir a varios trastornos linfoproliferativos asociados al EBV de células B,T o NK.(18)

Kim et al. hacen mención a que Quintanilla refiere que los desórdenes linfoproliferativos de células T y NK asociados al EBV, se caracterizan por la transformación y proliferación de linfocitos T y NK infectados por EBV que, generalmente, llevan un tipo de latencia de EBV2. Y que dichos trastornos, ocurren en poblaciones en asiáticas y nativas americanas de América Central y América del Sur.(18)

Se clasifican en 6 categorías, linfocitosis hemofagocítica asociada a EBV, infección crónica activa por EBV (CAEBV) de tipo célula T y NK (formas cutáneas y sistémicas), linfoma T de la niñez Sistémico EBV+, leucemia agresiva de células NK, linfoma extra nodal NK/T tipo nasal y la nueva entidad provisional linfoma NK/T nodal EBV. Los tres primeros trastornos son prevalentes en la población pediátrica y adolescente, mientras que los tres últimos grupos suelen afectar a los adultos.(2,18)

4.2 Entidades Clínicas.

Linfocitosis Hemofagocítica (HLH) Asociada a EBV

La HLH es una enfermedad inflamatoria potencialmente mortal caracterizada por la activación incontrolada del sistema inmune. Consiste en un síndrome clínico que se puede diagnosticar cuando el paciente cumple con los criterios de diagnósticos siguientes: 1) características clínicas como fiebre y esplenomegalia; 2) anomalías de laboratorio incluyendo citopenias, hiperferritinemia y disfunción hepática; y 3) hallazgos patológicos que muestran hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático.(18,100) Se puede dividir en

formas primarias y secundarias según las causas subyacentes. El tipo familiar o primario se considera un trastorno hereditario con una herencia autosómica recesiva de mutaciones que afectan a la función citotóxica de las células T y NK, y el tipo secundario corresponde a un tipo adquirido asociado con diversas condiciones, incluidas las infecciones, los trastornos autoinmunes y la neoplasia maligna.(18)

Las infecciones virales son la causa más común de la HLH secundaria, y el EBV es el virus asociado con más frecuencia al HLH. En un estudio realizado en Japón, la HLH asociado al EBV fue de alrededor del 30%, seguida por otro tipo de infección o linfoma asociado a HLH.(100) “La HLH también puede ocurrir en el curso clínico de otros Desórdenes linfoproliferativos de células T y NK asociados al EBV, incluyendo el tipo de célula CAEBV de T/NK o el linfoma sistémico de células T de la infancia EBV+. Se puede realizar un diagnóstico independiente de HLH asociada al EBV, cuando se excluyen otros LPD asociados al EBV en el diagnóstico diferencial”.(18)

Hallazgos Clínicos.

La HLH asociada al EBV, generalmente se presenta con fiebre constante y alta y esplenomegalia. Otros hallazgos como linfadenopatía, ictericia, edema y erupción cutánea. Los hallazgos de laboratorio muestran citopenias que afectan a más de dos líneas en la sangre periférica, anomalías en las pruebas de función hepática como lo son: hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, transaminasas séricas elevadas, hiperbilirrubinemia, tiempo prolongado de protrotrombina y tromboplastina parcial prolongada, hiperferritinemia, pleocitosis de líquido cefalorraquídeo, hiponatremia e hipoproteinemia. Los criterios diagnósticos se resumen en la siguiente tabla.

Criterios Diagnósticos HLH

El diagnóstico de HLH, se hace si cumple 1 ó 2:

1. Diagnóstico molecular de HLH.

2. Diagnóstico de HLH al cumplir con al menos 5 de los 8, siguientes:

- a) Fiebre mayor a 38.5 grados Celsius.
- b) Esplenomegalia.
- c) Citopenias en ≥ 2 líneas: Anemia ≤ 90 g/L, plaquetas menores a 100 000/mm³/Neutrófilos menores a 1000 /L.
- d) Hipertrigliceridemia ≥ 265 mg/dL en ayunas, hipofibrinogenemia menor a 1.5 g/dL.
- e) Hemofagocitosis en médula, ganglio linfático o bazo.
- f) Ausencia o baja actividad de NK.
- g) Ferritina sérica mayor a 500. μ g/l
- h) h. Niveles elevados de CD25 (receptor soluble de IL2) >2400 U/ml.

Tabla 12. Criterios diagnósticos para Linfohistiocitosis Hemofagocítica Asociada a EBV (HLH). Tomado de Kim et al. (18)

EBV-HLH tiende a mostrar estos hallazgos clínicos de una manera más rápida y severa. Sin embargo, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables y algunos pacientes pueden tener presentaciones inespecíficas. Por lo tanto, la sospecha clínica es importante para el diagnóstico y tratamiento adecuados de la HLH asociada al EBV.(18)

El HLH asociado al EBV, induce hipercitoquinemia que es resultante de una hiperactivación anormal del sistema inmune. Varias citocinas incluyendo IFN- γ , TNF, sIL-2R, IL-6, IL-10, e IL-18 son secretadas por macrófagos activados y linfocitos T. Estas se han utilizado como indicadores biológicos que reflejan severidad de HLH. El nivel del receptor IL-2 (CD25) se utiliza como marcador de diagnóstico. Es crucial detectar la infección por EBV en el paciente para diagnosticar el HLH asociado al EBV. La presencia de EBV, se puede determinar mediante pruebas serológicas o mediante la detección de ADN de EBV o ARN de sangre periférica o cualquier tejido. La carga viral, correlaciona mejor con la gravedad clínica, que la serología.(101).

Para definir la gravedad clínica del paciente y determinar la necesidad de soporte, se realizó una clasificación en bajo y alto riesgo, que se detalla a continuación. La terapéutica ofrecida se discutirá más adelante en este capítulo.

Clasificación Tentativa de bajo y alto riesgo HLH-EBV		
Variables	Bajo riesgo	Alto Riesgo
Hallazgos clínicos al diagnóstico		
Edad	Mayor 2 Años	Menor 2 Años
Enfermedad hereditaria	No	Sí
Neutropenia Severa	No	Sí
Coagulación intravascular diseminada	Leve	Severo
Enfermedad oportunista con PCR alta	No	Sí
Enfermedad SNC al diagnóstico o después	No	Sí
Datos Laboratorio		
Serología EBV	Inespecífico	CAEBV
% células NK	Bajo	Alto
Niveles citocinas séricas	Bajo	Alto
Cariotipo	Normal	Anormal
Tratamiento		
Progresión sin respuesta	No	Sí
Respuesta a las 4 -8 semanas de tratamiento	Resolvió	No Resolvió
Recaída tardía después de 8 semanas de tratamiento	No	Sí
Requiere TMO	No	Sí

Tabla 13. Clasificación tentativa de bajo y alto riesgo para HLH por EBV. Modificado y traducido de S. Imashuku,2002. (101)

Infeción Crónica Activa Por EBV (CAEBV) De Tipo Célula T Y NK

Se caracteriza por signos clínicos tales como fiebre, hepatoesplenomegalia, hepatitis y linfadenopatía después de la mononucleosis infecciosa (MI). Fue descrito por primera vez por Straus et al., previamente la duración requerida de los síntomas similares a Mononucleosis Infecciosa, era más de 6 meses para cumplir con los criterios para CAEBV; sin embargo, los criterios revisados requieren ahora sólo 3 meses.(18) Los criterios de

diagnóstico actuales comprenden: 1) síntomas similares a MI que persisten más de 3 meses; 2) aumento del ADN del EBV ($>10^{2.5}$ copias/mg) en sangre periférica, 3) evidencia histológica de la enfermedad en los órganos; y 4) demostración de ARN de EBV o proteína viral en los tejidos afectados.(18)

Además, CAEBV debe ser diagnosticado en pacientes sin inmunodeficiencia conocida, trastornos malignos o autoinmunes previos. La mayoría de los casos se han notificado en Asia oriental, incluyendo Japón, Corea del Sur, China y Taiwán.(102) Pocos informes provienen de América Latina y es inusual en poblaciones occidentales y africanas. CAEBV surge predominantemente en pacientes pediátricos y adolescentes, pero si se desarrolla en adultos, tiene un curso clínico más agresivo.(18)

Hallazgos Clínicos

La mitad de los pacientes presentan: manifestaciones típicas similares a MI, incluyendo fiebre persistente, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. Otros síntomas y signos relativamente comunes son alergia grave a la picadura de mosquitos (33%), erupción cutánea (26%), erupciones similares a la HV (10%), diarrea (6%) y uveítis (5%). La pancitopenia y la disfunción hepática son comunes. Los títulos altos de IgG anti-VCA y anti-antígeno temprano a IgG se encuentran en casi todos los pacientes, y los anticuerpos IgA contra VCA y antígeno temprano se revelan con frecuencia. El aumento de las copias del ADN del EBV también se identifica en todos los pacientes con CAEBV.(103)

El curso clínico es variable. Algunos pacientes permanecen estables durante un largo tiempo, mientras que otros pacientes se deterioran progresivamente presentando el síndrome hemofagocítico (24%), coagulación intravascular diseminada (16%), insuficiencia hepática

(15%), úlcera/perforación del tracto digestivo (11%), aneurisma de la arteria coronaria (9%), afectación del SNC (9%), neumonía intersticial (5%) y miocarditis (7%).(18,103). La variabilidad del comportamiento clínico, generalmente, depende de la carga viral del ADN del EBV y de la inmunidad del hospedero.(18)

El pronóstico se asocia con el tipo de célula predominante infectada con EBV. Los pacientes con CAEBV de células T, presentan una supervivencia menor que las que tienen CAEBV del tipo de células NK .La probabilidad de sobrevivir a 5 años es de 0.59 en CAEBV tipo T contra un 0.87 en CAEBV de tipo NK.(103)

Además, ambos grupos tienden a tener diferentes comportamientos clínicos. Los pacientes con infección por células T, son más propensos a mostrar síntomas sistémicos graves, títulos altos de anticuerpos específicos del EBV y comportamiento clínico agresivo. Mientras que aquellos con infección de células NK, tienen síntomas sistémicos leves, altos títulos de IgE, niveles relativamente más bajos de anticuerpos específicas del EBV, lesiones cutáneas que incluyen erupción e hipersensibilidad a las picaduras de mosquito, con curso clínico más favorable .(103)

Sin embargo, un 23.1% de los pacientes con CAEBV de células tipo NK, podrían evolucionar a leucemia agresiva de células NK o Linfoma extranodal de células NK, tipo nasal.

Morfología y hallazgos inmunofenotípicos.

La biopsia de los tejidos afectados se caracteriza por cambios inflamatorios reactivos, sin evidencia histológica de enfermedad linfoproliferativa. Debido a que los hallazgos microscópicos son similares a la inflamación inespecífica, el diagnóstico patológico es muy difícil y es de suma importancia por ello la historia clínica .(18) Para la detección de la

infección por EBV en las células linfoides infiltradas, se utiliza EBER ISH (Hibridación in situ de EBER 1 y EBER2, que son dos tipos de ARN No codificante de EBV), la cual es muy útil en pacientes sin sospecha clínica de tener CAEBV, debido a presentaciones inespecíficas e inusuales. Los hallazgos histológicos de los ganglios linfáticos incluyen hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical, necrosis focal y pequeños granulomas epitelioides. La Biopsia de Médula usualmente es normal, excepto los casos con HLH acompañante. Según los órganos afectados, CAEBV puede imitar la neumonía intersticial en biopsias pulmonares, biopsias cardíacas de miocarditis y dermatitis en biopsias de piel. Las células infectadas por EBV muestran un inmunofenotipo de células T (59%) o de células NK (41%), y rara vez infección por EBV en células T y NK (3%). Las células T son principalmente CD4+ (21%), con una minoría, ya sea CD8+ (8%) ó tipo $\gamma\delta$ de células T (5%). CAEBV de célula B se presenta rara vez (2-3%) y principalmente en la población occidental.(104)

Patogénesis.

Las fuertes diferencias raciales en la susceptibilidad al CAEBV sugieren que su aparición está influenciada por polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta inmunitaria del huésped. El patrón de latencia viral de CAEBV indica el tipo de latencia tipo 2, porque las células T o NK infectadas por EBV expresan sólo unos pocos genes relacionados con el EBV, incluyendo EBNA1, LMP1 y LMP2A. EBV es monoclonal en 84%, oligoclonal en 11% y policlonal en el 5% de los casos notificados.(105,18) El patrón de reordenamiento de los genes TCR , son monoclonales en el 50 % de los casos.(18) Aunque hay que dejar claro que monoclonalidad no implica malignidad. Se ha propuesto una clasificación clínica patológica de los LPD de células T y NK asociados al EVB, según la evaluación morfológica y los

resultados de la clonalidad, que consiste en: la categoría A1 (polimórfica, LPD policlonal), la categoría A2 (LPD polimórfico, monoclonal), la categoría A3 (monomórfica, LPD monoclonal) y la categoría B (monomórfica, monoclonal con curso fulminante). Las categorías A1–A3 representan un espectro continuo de CAEBV y su evolución hacia linfoma. La categoría B corresponde al linfoma sistémico de células EBV positiva de la infancia.(106)

Subtipos de CAEBV

LPD similar a HV es un subtipo de CAEBV en su forma cutánea. En la clasificación de linfoma de la OMS de 2008, el desorden linfoproliferativo similar al HV se clasificaba como linfoma similar a HV. Sin embargo, dado el amplio espectro de la enfermedad y la falta de criterios específicos, el término desorden linfoproliferativo similar a HV fue propuesto en la nueva clasificación. Las subclasificaciones de desorden linfoproliferativo similar a la HV incluyen: HV clásica, HV grave (o sistémica) y linfoma similar a HV.(17)

Seguidamente, el desorden linfoproliferativo similar a HV consiste en una lesión vesículo papular recurrente con umbilicación central y formación de costra, que imita las vesículas herpéticas, que generalmente ocurren en áreas expuestas al sol. Las erupciones similares a la HV son el resultado de la infiltración de células T en la superficie de la dermis y el tejido subcutáneo. En el HV clásico, las células T gamma-delta comprenden la mayoría de la población de células T en el epitelio de la piel y la mucosa. El HV clásico exhibe sólo afectación de la piel y tiene resultados favorables.(17,107) En la figura 11 podemos observar con más detalle, las características antes mencionadas. El pronóstico del desorden linfoproliferativo similar a HV varía. El HV clásico eventualmente resuelve en la edad adulta. Sin embargo, otros tipos de desorden linfoproliferativo similar a HV, progresan, con

empeoramiento de los síntomas cutáneos y la diseminación sistémica. Los pacientes desarrollan síntomas sistémicos como fiebre, desgaste, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, por lo que se clasifican como HV grave o sistémico.(17)

La Hipersensibilidad severa por picadura de mosquito (HSPM) es un trastorno linfoproliferativo de células NK EBV positivo, definido por una hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos. La enfermedad se caracteriza por fiebre alta después de las picaduras de mosquitos y tiene varias manifestaciones de piel, incluyendo úlceras, necrosis y cicatrices. Al igual que el desorden linfoproliferativo similar al HV, algunos pacientes pueden tener síntomas sistémicos. La mayoría de los casos de HSPM se han notificado en Japón, con otros casos notificados en Corea, Taiwán y China.(17)

Los pacientes con HSPM tienen un largo curso clínico, con un mayor riesgo de desarrollar síndrome hemofagocítico. Se informó que la mitad de los pacientes de HSPM habían muerto de hemofagocitosis o leucemia agresiva NK o linfomas NK /T.(108)

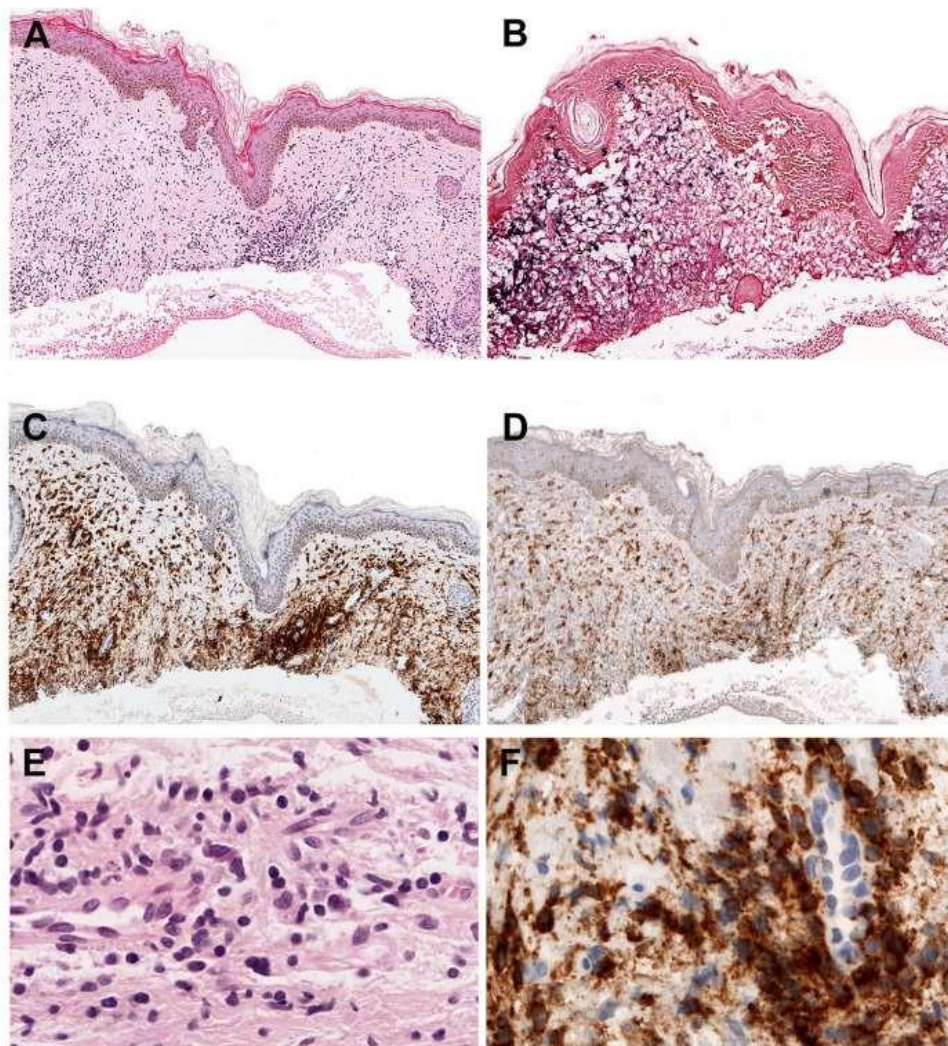


Figura 11. Trastorno linfoproliferativo similar a la hidroa vacciniiforme.

(A) Una biopsia de piel con un sutil infiltrado dérmico que rodea Anexos y vasos sanguíneos (H&E, 25x); (B) Las células linfoides son positivas del V EBV, como lo demuestra la hibridación in situ en EBV (EBER) (hibridación in situ, 25x); (C) CD8 es positivo en la mayoría de las células infiltrantes (inmunohistoquímica, 25x); (D) Las células infiltrantes son negativas para CD4, CD4 destaca los abundantes histiocitos (inmunohistoquímica, 25x); (E) Las células infiltrantes son predominantemente pequeñas, sin atipia (H&E, 400x); (F) Las células infiltrantes rodean un vaso sanguíneo iluminado por una mancha CD8 (inmunohistoquímica, 400x). Tomado de Kim et al., 2019. (18)

Linfoma Sistémico de Células T de la Infancia EBV-Positivo

Es una enfermedad mortal y rápidamente progresiva de niños y adultos jóvenes, que se caracteriza por la expansión monoclonal de las células positivas EBV con un fenotipo citotóxico activado en tejidos o sangre periférica. El linfoma sistémico de células T EBV positivo, casi siempre es acompañado de HLH, y muestra un curso clínico fulminante, progresando rápidamente a insuficiencia multiorgánica, sepsis y muerte, en días o semanas.

(18)

Esta enfermedad se incorporó por primera vez como desorden linfoproliferativo en la clasificación de la OMS de 2008; sin embargo, en la clasificación revisada actual de la OMS de 2016, ha sido renombrada como linfoma sistémico de células T positivas del EBV de la infancia, lo que refleja su gravedad clínica. El linfoma sistémico de células EBV positiva de la infancia, se presenta principalmente en Asia oriental, incluyendo Japón, Taiwán y China .También se encuentra en América Latina, pero es raro en las poblaciones occidentales.(109)

Hallazgos Clínicos

El linfoma sistémico de células T de la infancia EBV-positivo suele presentarse poco después de la infección aguda del EBV, en niños o adolescentes previamente saludables. Los pacientes muestran hallazgos sistémicos tales como fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, coagulopatía y función hepática anormal, entre días y semanas después de los síntomas de MI, debido a la infección primaria por EBV. Ocasionalmente se observa linfadenopatía. Se complican por HLH, sepsis, y disfunción multiorgánica, en última instancia, la muerte en cuestión de días a semanas.(18) “En las pruebas serológicas para el EBV, el IgM anti-VCA es a menudo ausente apenas detectable en la mayoría de los pacientes,

mientras que los anticuerpos IgG contra la AV son positivos. Estos resultados anormales pueden ser engañosos y contribuir al retraso en el diagnóstico, teniendo en cuenta que no indican una EBV infección aguda o activa.”(110)

Morfología, hallazgos inmunofenotípicos y patogénesis.

Esta enfermedad se encuentra caracterizado por una mayor infiltración de células linfoides pequeñas con hiperplasia histiocítica y hemofagocitosis en el médula ósea, bazo e hígado. Las células tumorales no tienen atipia o tienen mínima, en la mayoría de los casos y pueden no distinguirse de los linfocitos normales. Sin embargo, algunos casos muestran infiltrados linfoides atípicos compuestos de células medianas o de gran tamaño con mitosis frecuente (Figura 12).(18)

Las células linfoides infiltrantes son principalmente células T CD8+ citotóxicas, EBV +, que expresan CD2, CD3, TIA-1, granzima B, y carecen de CD56. Por el contrario, los casos asociados con CAEBV muestran inmunofenotipo CD4+. Los casos raros, presentan células tumorales positivas EBV con coexpresión de CD4 y CD8. LMP1 es generalmente negativo por inmunohistoquímica. EBNA2 siempre es negativo. La confirmación de la infección por EBV por EBV ISH es muy útil para el diagnóstico.(18)

Las células T tienen reordenamientos monoclonales de los genes TCR y el EBV está presente en forma clonal episomal en todos los casos. Debido a esto, el linfoma sistémico de células T de la infancia tiene algunas características clínicas superpuestas con la HLH asociada al EBV, su diferenciación es muy difícil. (110)

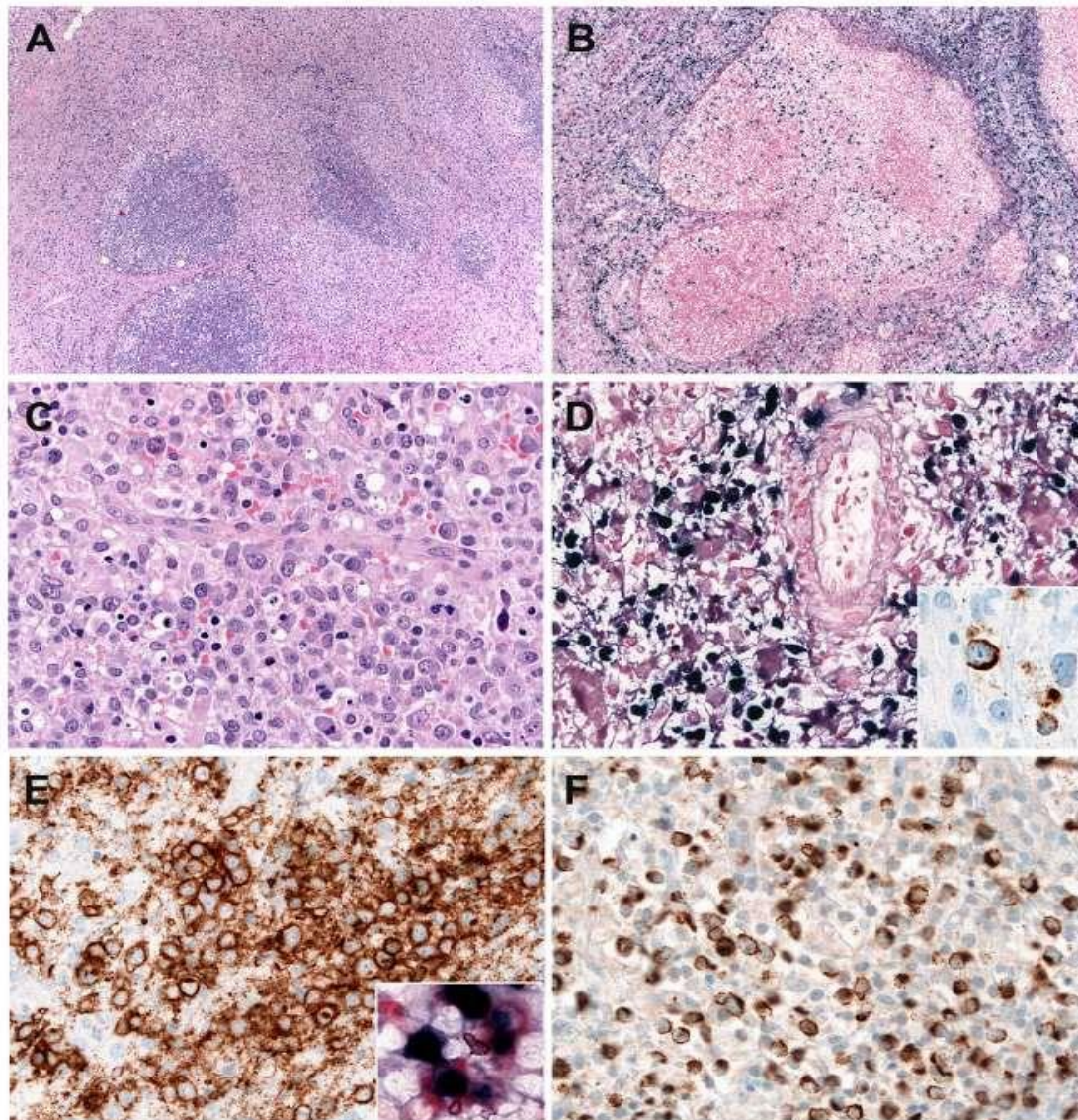


Figura 12. Linfoma de células T del virus de Epstein-Bara sistémico de la infancia.

(A) Ganglio con preservación parcial de la arquitectura con centro germinales depletados y expansión del área interfolicular (H&E, 50×); (B) Muchas de las células linfoides en el área interfolicular son positivas para el EBV, como lo demuestra la hibridación in situ (EBER) (hibridación in situ 100×); (C) Las células neoplásicas son en su mayoría células de tamaño mediano a grande con núcleos irregulares. Tenga en cuenta la presencia de apoptosis (H&E, 400×); (D) Muchas células son EBER positivas (hibridación in situ, 400 ×). LMP1 es positivo indicando un tipo de latencia de EBV 2 (inmunohistoquímica, inserto, 400x); (E) Las células neoplásicas son CD8 positivas (inmunohistoquímica, 400x). Las manchas dobles muestran que las células CD8 positivas (rojo) son EBER-positivas (Negra) (Inmunohistoquímica e hibridación in situ, inserto, 400x) (F) TIA1 es positivo en las células infiltrantes. Tomado de Kim et al., 2019.(111)

Leucemia Agresiva de células NK

Esta se considera una enfermedad mortal muy rara, caracterizada por proliferaciones neoplásicas sistémicas de células NK en sangre periférica y médula, con una fuerte asociación con el EBV. Sin embargo, las células NK leucémicas están presentes de forma variable. Originalmente fue designado como leucemia/linfoma agresivo de células NK para enfatizar las manifestaciones clínicas variables, debido a que hay algunos casos sin fase leucémica, presentando únicamente hepatoesplenomegalia y ganglios periféricos.(112) Para evitar confusiones entre esta enfermedad y el linfoma de células NK/T extranodal tipo nasal, se acuñó el término leucemia agresiva de células NK ,que se emplea en la clasificación de la OMS.(18) Se ha notificado que, la leucemia agresiva de células NK se presenta principalmente en asiáticos, adultos jóvenes y sin predilección por ningún género.(18)

Hallazgos Clínicos

Las presentaciones clínicas incluyen fiebre alta, malestar general, hepatoesplenomegalia, insuficiencia hepática y pancitopenia. Con números variables de las células NK leucémicas presentes en la sangre periférica, que van desde <5% hasta >80% de todos los leucocitos. Las pruebas de laboratorio muestran altos niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y ligando FAS circulante (FASL). La linfadenopatía se observa ocasionalmente y las lesiones cutáneas son poco frecuentes. Esta enfermedad se complica con frecuencia por HLH y coagulopatía, y muestra un curso clínico fulminante con insuficiencia orgánica múltiple.(12) El pronóstico general es muy pobre con una mediana de supervivencia 2 meses. Algunos casos se desarrollan en el entorno de CAEBV de tipo célula NK, o evolucionan a partir de Linfoma NK/T extranodal o LPD crónico de células NK .(17). La leucemia Agresiva NK

tiene características clínicas similares con el linfoma de células T EBV+ de la infancia, pero el inmunofenotipo las diferencia. Las células NK son CD56 positivo y las células T que son CD56 negativo.(18)

Morfología, hallazgos inmunofenotípicos y patogénesis.

Los rasgos morfológicos típicos de Bazo e Hígado en esta entidad, se demuestran en la figura 3. El inmunofenotipo de las células tumorales es el de la célula CD56+ madura, con positividad para CD2, CD3ε, TIA1 y granzima B, y negativos CD3 y CD5 de superficie. La leucemia agresiva de células NK ,con frecuencia expresa CD16 (en 75%), lo que lo hace diferente del linfoma extranodal de células NK/T , que es CD16 negativo.(18) Las células neoplásicas expresan FASL, pero por lo general carecen de CD57. El diagnóstico temprano de leucemia agresiva de células NK puede ser difícil debido a hallazgos patológicos inusuales, incluyendo la falta de linfocitosis en sangre periférica, patrón de infiltración intersticial en médula ósea, rara negatividad del EBER e inmunofenotipo aberrante como negatividad CD3 por inmunohistoquímica.(113) Aunque la etiología sigue siendo desconocida, se ha sugerido que la fuerte asociación con el EBV es la pieza central en la patogénesis. Se ha notificado infección por EBV en el 85-100% de los casos. El EBV existe en forma episómica clonal. Algunos de los casos negativos para el EBV pueden evolucionar a partir de LPD crónico de células NK.(18)

La leucemia agresiva de células NK muestra ganancias de 1q23.1–q24.2 y 1q31.3–q44, así como pérdidas de 7p15.1–p22.3 y 17p13.1 con más frecuencia que el linfoma extranodal NK/células T.(114)

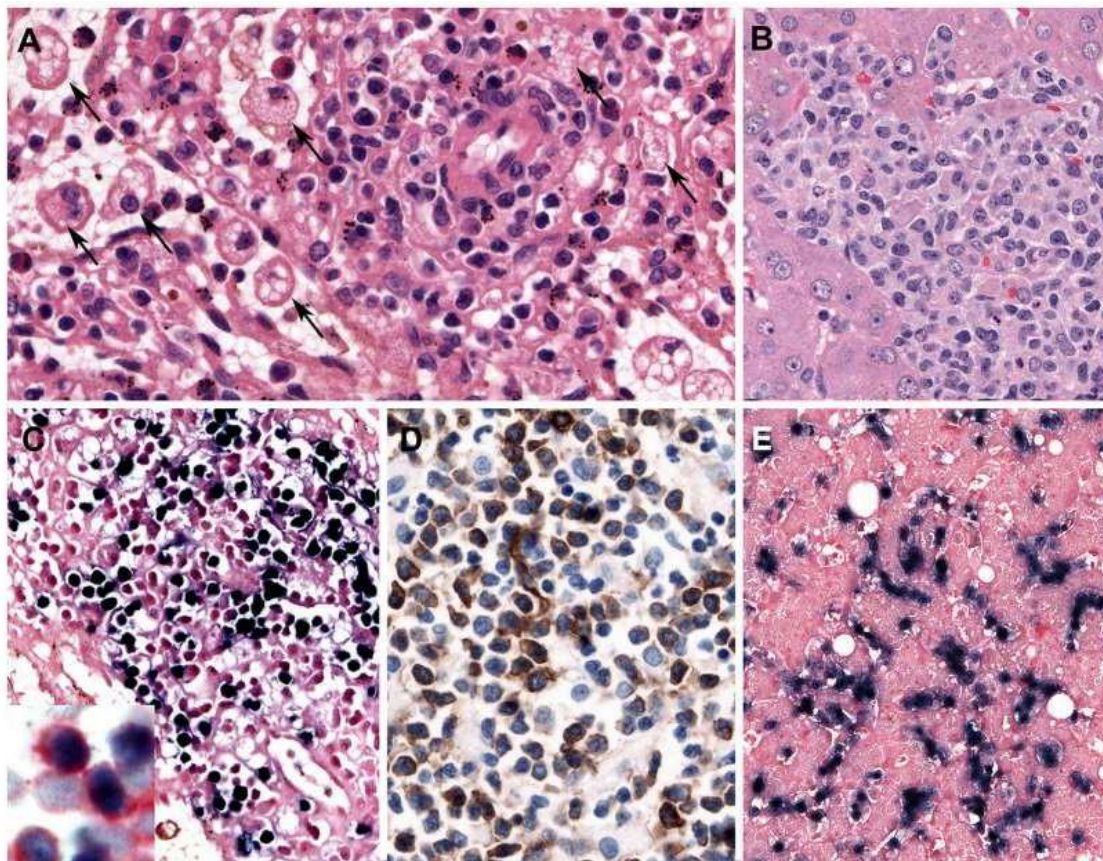


Figura 13. Leucemia agresiva de células NK.

(A) El bazo muestra un infiltrado linfoide atípico con escasas células pequeñas que rodean los vasos sanguíneos. Observe la llamativa eritrofagocitosis (flechas) (H&E, 400×); (B) El hígado muestra un infiltrado atípico en las sinusoides compuesto de células de tamaño mediano con núcleos irregulares y citoplasma pálido; (C) Las células neoplásicas en el bazo se tiñen positivamente con EBER (hibridación in situ 400×). Insertado sobre imagen, se muestra doble tinción de CD56 (rojo) y EBER (negro) demostrando que las células NK están infectadas por EBV (Inmunohistoquímica e hibridación in situ 400x); y (D) Las células infiltrantes son CD56 positivas (inmunohistoquímica 400×); (E) Las células neoplásicas en el hígado son positivas de EBER. Tenga en cuenta la infiltración intrasinusoidal característica de la enfermedad (hibridación in situ, 400×). Tomado de Kim et al., 2019.(18)

Linfoma Extranodal NK/T, tipo nasal, EBV positivo.

Esta enfermedad es considerada como un linfoma agresivo, caracterizado por necrosis prominente, angiainvasión y fenotipo citotóxico. Se deriva de células NK y células T citotóxicas. En el pasado fue llamado "granuloma de línea media letal", debido a la

destrucción de las estructuras faciales de línea media por el daño vascular y la posterior necrosis isquémica.(18)

Se presenta en asiáticos y los nativos de América Central y del Sur, pero rara vez en las poblaciones occidentales. Representa aproximadamente el 6-8% de todos los linfomas en Asia Oriental y algunos países de América Latina, pero es menor al 1% en las poblaciones occidentales. Afecta a hombres con mayor frecuencia que a mujeres. Ocurre con más frecuencia en los adultos mayores. (21, 1)

Hallazgos Clínicos

Los sitios normalmente infiltrados involucran tracto aerodigestivo superior, que incluye: cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, cavidad oral y paladar. También puede infiltrar piel, tejido blando, tracto gastrointestinal, testículo, pulmón y el sistema nervioso central. Los pacientes con linfoma nasal de células NK/T presentan inicialmente síntomas localizados inespecíficos, incluyendo obstrucción nasal, secreción nasal purulenta y epistaxis. En etapas posteriores, el linfoma nasal de células NK/T puede extenderse a los tejidos adyacentes, o causar lesiones necróticas extensas en el área facial de la línea media. La médula ósea está infrecuentemente infiltrada. Se ha informado que el pronóstico del linfoma nasal de células NK/T es pobre con la tasa de supervivencia global de 30-40%, pero ha mejorado con la introducción de nuevos regímenes de quimioterapia como la quimioterapia a base de L-asparaginasa.(22, 1)

El linfoma extranasal de células NK/T, indica un tumor primario en un sitio fuera del tracto aerodigestivo superior y se presentan en ~20–30% de los casos. Estos linfomas usualmente presentan una etapa avanzada en el diagnóstico, múltiples sitios de afectación, niveles

elevados de DHL y un mal pronóstico. A menudo son refractarios al tratamiento y muestran pronóstico inferior en comparación con el linfoma nasal de células NK/T.(116) Las lesiones cutáneas suelen presentarse como lesiones nodulares ulcerativas. La afección gastrointestinal con frecuencia resulta en úlcera, sangrado o perforación. (18)

Morfología, hallazgos inmunofenotípicos y patogénesis.

Con frecuencia presenta ulceración extensa en mucosas. Los hallazgos histológicos muestran células linfoides atípicas con angiocentricidad y angiodestrucción, lo que lleva a la obstrucción vascular y la necrosis isquémica .(18) Las células tumorales tienen un amplio espectro citológico, el cual va desde linfocitos pequeños hasta grandes células pleomórficas (Figuras 14A–F). En la mayoría de los casos, se muestra una población relativamente monótona de células de tamaño mediano o un patrón polimorfo compuesto de células pequeñas y grandes. Las cantidades variables de células reactivas inflamatorias se mezclan con células tumorales, imitando una lesión inflamatoria. Las células tumorales a menudo tienen núcleos irregulares, con nucléolo indistinguible y cantidad moderada de citoplasma. Las mitosis se identifican fácilmente. El inmunofenotipo más común es CD3 ϵ +, CD56+, CD2+ moléculas citotóxicas (granzima B, perforina y TIA1), ausencia en superficie de CD3, CD4 y CD5 (Figuras 4 y 5).(117) Las células tumorales a menudo expresan CD25, FAS, FASL y HLA-DR. La expresión de CD30 se identifica en aproximadamente el 30–40% de los casos. La minoría de casos muestra un fenotipo de célula T citotóxica.(18)

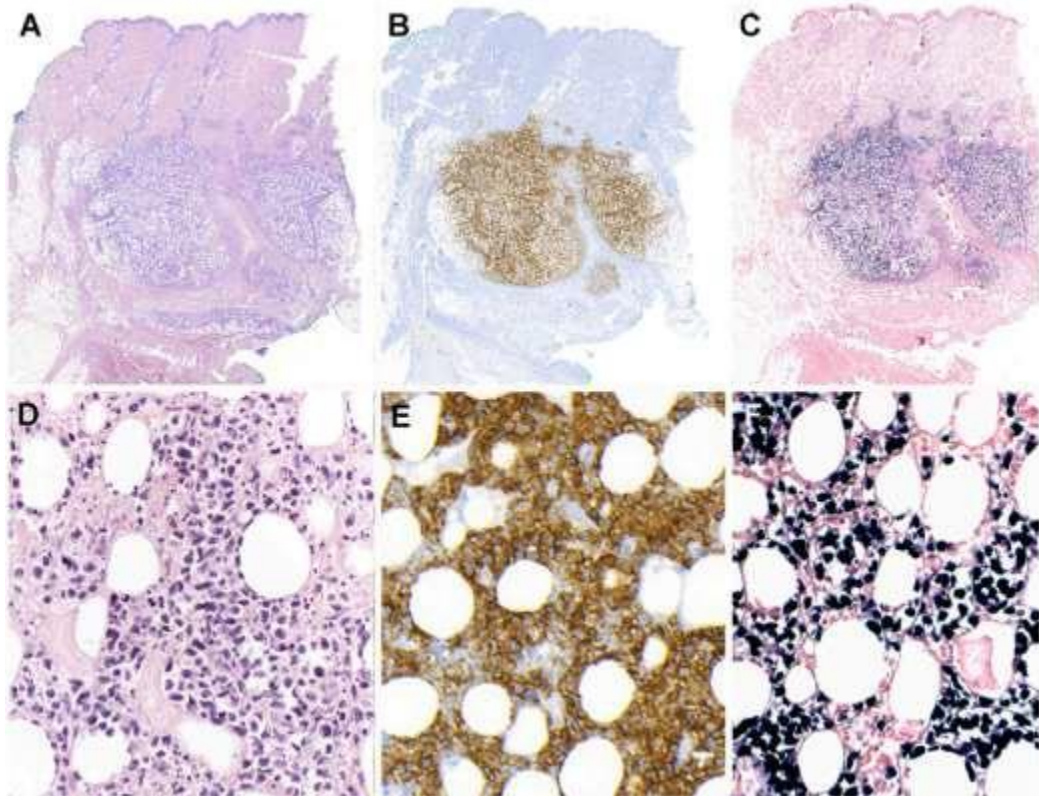


Figura 14. Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal en la piel.

(A) La vista panorámica de una biopsia de piel muestra un nódulo parcialmente circunscrito ubicado en el tejido subcutáneo (H&E, diapositiva escaneada); (B) Las células tumorales son CD56 positivas (inmunohistoquímica, diapositiva escaneada); (C) Las células linfoides son positivas para hibridación in situ (EBER); (D) El infiltrado se compone de grandes células atípicas con núcleos irregulares. Las células tumorales alrededor de los adipocitos revelan un "patrón similar al encaje" que imita el linfoma de células T similar a la paniculitis. Se observan numerosos cuerpos apoptóticos (H&E, 400×); (E, F) Mayor aumento demuestra que las células neoplásicas son positivas para CD56 y EBER, (inmunohistoquímica e hibridación in situ 400×). Tomado de Kim et al., 2019.(18)

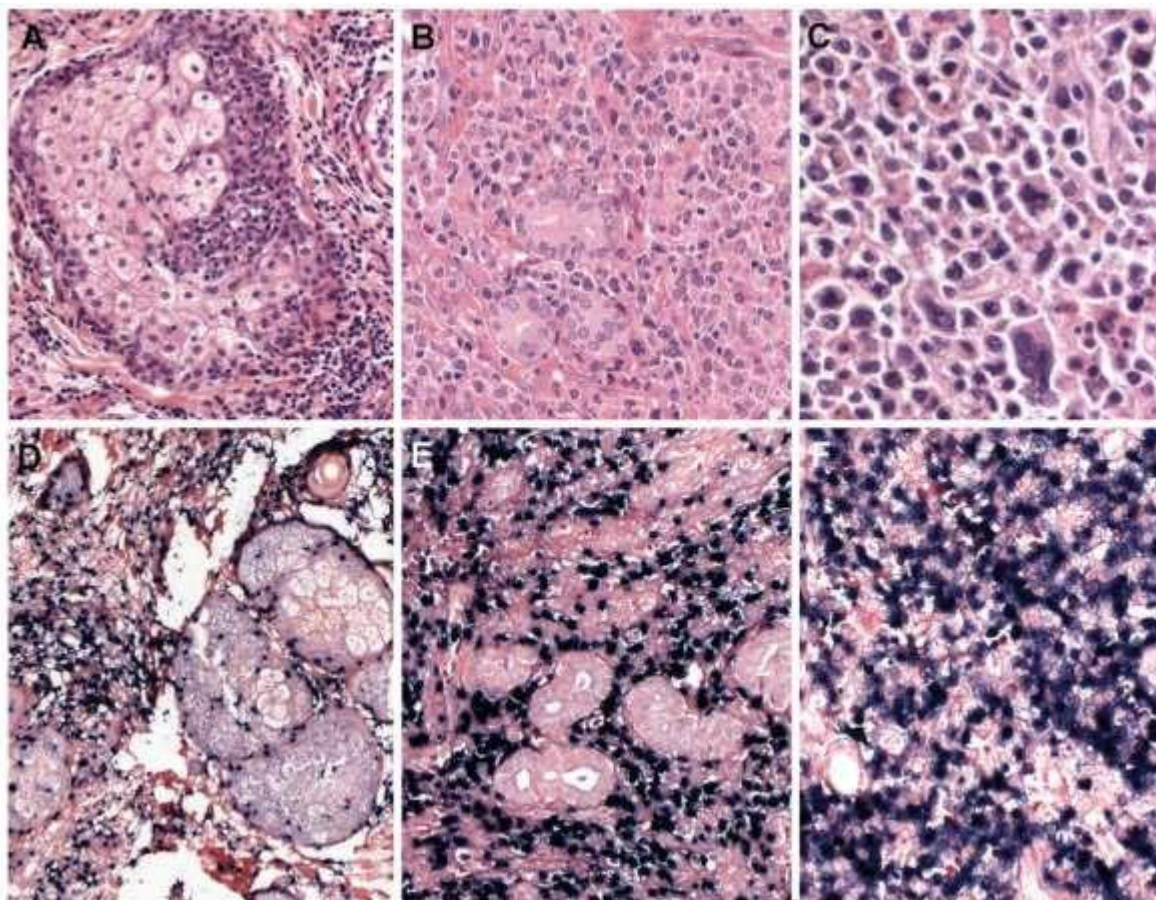


Figura 15. Linfoma extranodal, de células NK/T, tipo nasal.

(A–C) Biopsias nasales que muestran el espectro morfológico de ENKTCL. (A) Infiltrado de células linfoides pequeñas que rodea la glándula sebácea, imitando una lesión reactiva (H&E, 400×); (B) Infiltración linfode densa de células de tamaño intermedio, mostrando irregularidades nucleares y citoplasma claro (H&E, 400×); (C) Infiltración celular atípica, de células grandes pleomórficas mezcladas con células de tamaño intermedio (H&E, 400×); (D–F) Las células del linfoma son positivas para la hibridación in situ (EBER, 400×). Tomado de Kim et al., 2019.(18)

El EBV tiene un papel protagónico en el desarrollo de linfoma extranodal NK/células T, tipo nasal. El EBV existe en una forma episomal clonal con latencia de tipo 2. La mayoría de los pacientes están infectados con el subtipo de EBV A con algunas variaciones geográficas.(18) El virus tiene con frecuencia una delección de 30 pares de bases en gen LMP1, lo que puede contribuir a la linfomagénesis, a través de disminución del reconocimiento inmune. La

cantidad de ADN del EBV que circula refleja la carga y la actividad del tumor, porque el ADN del EBV se libera en la sangre desde las células apoptóticas tumorales. Las copias elevadas del ADN del EBV están correlacionadas con parámetros adversos clínicos, una respuesta deficiente al tratamiento.(118)

Los reordenamientos monoclonales de los genes TCR se encuentran en 10–40% de los casos y derivaron de células T citotóxicas. Las aberrancias cromosómicas más frecuentes, son la delección del cromosoma 6q en la región q21–23, que contiene algunos supresores tumorales como *HACE1*, *PRMD1*, *FOXO3* y *PTPRK*.(18) Esta delección también se encuentra comúnmente en la leucemia agresiva de células NK, lo que sugiere un vínculo genético entre las dos enfermedades. Los análisis de mutaciones incluyen las mutaciones de activadores de *JAK3* (5-35%), *STAT3* (6-27%) y *STAT5B* (2-6 %) que se encuentran comúnmente, lo que sugiere que la vía *JAK-STAT* puede ser una diana terapéutica.(119)

Linfoma Primario Nodal NK/T EBV positivo.

El linfoma primario de células T/NK EBV positivo, es un tipo de linfoma periférico que afecta principalmente a los ganglios linfáticos, sin afección nasal u otro sitio extranodal. Se ha incluido en la clasificación actual de la OMS de 2016, como nuevo grupo provisional dentro del linfoma periférico de células T, no especificado de otro modo (LTP, NOS). Afecta principalmente a pacientes de edad avanzada, con una mediana de edad de 61 años, con predilección por el sexo masculino.(120)

Características clínicas

La mayoría de los pacientes presentan linfadenopatías generalizadas. La afectación extranodal puede estar presente en un número limitado de sitios, pero la cavidad nasal y las estructuras adyacentes no deben ser involucradas por definición. Esta enfermedad muestra un curso clínico agresivo con características clínicas adversas incluyendo síntomas sistémicos y altos índices de pronóstico internacional. El pronóstico es muy pobre con una mediana de supervivencia <4 meses.(120)

Morfología y hallazgos inmunofenotípicos

La mayoría de los casos muestran una proliferación monomórfica de células atípicas grandes con características centroblasticas o difusas de células pleomórficas, compuestas de células pequeñas, medianas, grandes, atípicas que imitan las células de Reed Sternberg (Figura 16). La necrosis se observa ocasionalmente con reacciones histiocíticas granulomatosas o epitelioides. El patrón angiodestructivo es poco frecuente. El inmunofenotipo de las células tumorales, es principalmente el de una célula T citotóxica, con la expresión de CD3, CD8 y moléculas citotóxicas. Expresión de CD56 (7.5–15 %) o CD4 (15–20 %), rara vez se observa. La mayoría de los casos son de fenotipo de células T (46-64%), seguidos de células T silentes (TCR negativo $\beta\beta$ F1 y TCR γ ; $\alpha\beta$ 21–26%) y otras células T. Los casos con fenotipo de células NK se encuentran en 6.6–15%. (120)

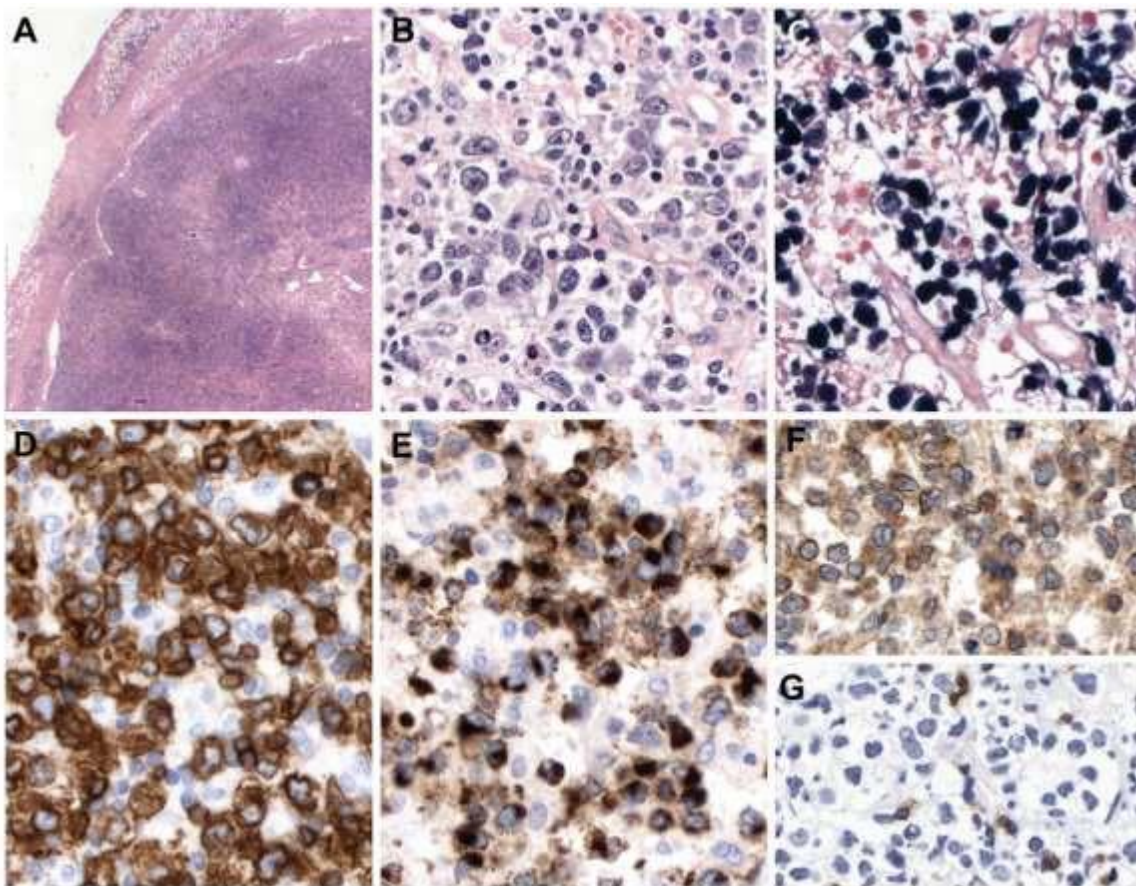


Figura 16. Linfoma primario de células NK/T nodal EBV+.

(A) Nodo linfático con borrado completo de la arquitectura por un infiltrado difuso que extiende a la cápsula e infiltra en la grasa perinodal (H&E, 12,5×); (B) Las células neoplásicas son grandes, pleomórficas con núcleos irregulares y citoplasma claro o pálido (HE,400×); (C–E) Las células neoplásicas EBV, CD56 y TIA-1 positivas (hibridación in situ e inmunohistoquímica, 400×); (F) La tinción inmunohistoquímica gamma TCR muestra la derivación gamma-delta de las células tumorales (inmunohistoquímica, 400×); (G) TCR alfa-beta es negativo en las células tumorales pero positivo en las células T reactivas (inmunohistoquímica, 400×). Tomado de Kim et al., 2019.

Patogénesis y Características Moleculares

Los reordenamientos monoclonales de los genes TCR, se encuentran en la mayoría de los casos. La infección por EBV se detecta difusamente con alta capacidad por EBV ISH, y la expresión LMP1 indica EBV latencia tipo 2. La forma molecular distintiva, está caracterizada

por la regulación ascendente de genes relacionados con PD-L1 y células T, incluidos CDD2 y CD8; y la regulación a la baja de CD56, en comparación con el linfoma de células NK/T extranodal. Una delección citogenética recurrente encontrada es la pérdida del cromosoma 14q11.2 indicando pérdida de loci TCR, como prueba del origen de las células T de este linfoma. (111)

Tratamiento General.

El pronóstico de los Desórdenes linfoproliferativos NK/T EBV +, es muy variable. Algunos pacientes desarrollan rápidamente complicaciones graves, mientras que otros se encuentran estables sin intervenciones terapéuticas.(18) Hasta ahora, no se ha establecido un tratamiento estándar para ellos. Además, no hay antivirales eficaces contra el EBV ni terapias dirigidas molecularmente. Las células T/NK infectadas por EBV son generalmente resistentes a la quimioterapia, debido a la expresión de la resistencia multidrogas de glicoproteína P.(121) Para combatir estas dificultades en el tratamiento, el trasplante de células madre hematopoyéticas se ha introducido como terapia curativa. Sus detalles se darán en el siguiente capítulo.

A la vez, resulta necesario desarrollar nuevos enfoques para tratarlos. Los inhibidores de la proteasoma (Bortezomib), los inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) y los inhibidores de la Janus Cinasa (tofacitinib) se han probado *in vitro* o *in vivo* como posibles enfoques terapéuticos.(122–124) Además, la terapia con inhibidores de la enfermedad inmune puede ser beneficiosa para pacientes con desórdenes linfoproliferativos NK/T EBV+, ya que el

bloqueo de PD-1 con Pembrolizumab ha demostrado ser eficaz en ENKTL recidivante o refractario.(125)

Una de las complicaciones más temidas en cuanto al curso clínico de los pacientes, es la HLH asociada a EBV, por lo que a continuación se presenta su manejo.

Estrategias de tratamiento de HLH

El espectro de enfermedades por HLH oscila entre la enfermedad leve (de bajo riesgo) y la enfermedad severa (alto riesgo), y la terapia aplicada debe ajustarse al grado de enfermedad. La enfermedad severa es la que generalmente recibe tratamiento.

Regímenes HLH-94 o que contienen etopósido

Tradicionalmente, los regímenes que contienen etopósido se han utilizado para tratar los casos de HLH EBV. En estos, el etopósido se combinó principalmente con prednisolona. En el protocolo HLH-94, que se inició para el tratamiento de FHL y otros casos de HLH, se utilizó etopósido combinado con dexametasona. Este protocolo, requiere que el paciente reciba dos dosis de etopósido por semana por dos semanas, junto con dosis altas de dexametasona, luego una vez por semana, para un total de 8 semanas junto con el descenso de dexametasona (Tabla 14). Este protocolo fue altamente efectivo y se utilizó para tratar 17 casos de HLH EBV y, posteriormente, fue confirmado por un estudio más amplio con 47 casos de HLH EBV. En este último estudio, 7 pacientes murieron durante la fase temprana del tratamiento y se encontró que todas estas muertes ocurrieron en el grupo de pacientes que

recibió de cero a tres dosis de etopósido, durante las primeras 4 semanas. Durante el período, ninguno de los 33 pacientes que recibió de cuatro a diez dosis de etopósido murió (P 0.0001). Estas observaciones sugieren que, la administración rápida de etopósido, es beneficiosa en el tratamiento de pacientes con HLH EBV.(101)

Administración de Ciclosporina A

En 1989, Oyama et al. “reportó la utilidad de la CsA en el tratamiento del síndrome hemofagocítico”.(101) Este fármaco también se ha utilizado para controlar el síndrome de activación de macrófagos, que se produce en HLH primario y secundario. En el protocolo estándar HLH-94, CsA se utiliza en la etapa de mantenimiento del tratamiento, que comienza después de las 8 semanas de terapia de inducción de etopósido/dexametasona. Los casos de pacientes neutropénicos HLH probablemente se beneficiarán de CsA, tan pronto como sea posible, porque CsA es capaz de aumentar el recuento de neutrófilos. Por lo tanto, este tratamiento temprano de la CsA en casos neutropénicos de HLH , puede ayudar a prevención de infecciones oportunistas.(126)

Corticoesteroides IV

Se ha investigado repetidamente que el tratamiento convencional con corticosteroides IV no ayuda a suprimir fiebre alta del HLH, ni mejora los hallazgos de laboratorio completamente. De hecho, el tratamiento IV con corticosteroides eventualmente necesita cambiar a regímenes que contienen etopósido. Para evaluar esto, compararon 21 casos tratados primero con

corticosteroides IV y 26 casos tratados primero con regímenes que contienen etopósido. Se encontró que, en 17 de los 21 tratados con esteroides, requirieron un cambio posterior al régimen que contiene etopósido para controlar la actividad de la enfermedad. En cuatro casos, la muerte ocurrió antes del cambio del régimen.(101)

Regímenes de rescate.

Los agentes que se utilizan para la enfermedad de Hodgkin como ACIR (adriamicina/ciclofosfamida/vincristina/procarbazona/prednisolona) y ABVD (adriamicina/bleomicina/vinblastina/prednisolona) son efectivos en el tratamiento de casos de HLH refractario.(101)

Se debe llevar a trasplante tan pronto como sea posible.

Otras terapias no han demostrado superioridad al régimen con etopósido, algunas son experimentales y otras de soporte. Todas se resumen en la Tabla 14.

Fármacos	Dosis
<u>Fármacos utilizados en el protocolo HLH-94</u>	
Etopósido	150 mg/m ² por día por 2 semanas ,150mg/m ² por día por 1 semana, por 6 semanas
Dexametasona	10mg/m ² por día por 2 semanas, 5mg/m ² por día por 2 semanas, después bajar por 4 semanas
CSA en caso de neutropenia	1-3 mg/kg por día, 24 h infusión, por 5 a 7 días
<u>Otros inmunosupresores</u>	
IVIG	400mg/kg por día por 3 a 5 días
ATG(Conejo)	10mg/kg por día por 5 días
limetasona	4mg por dosis por 3 días, por 2 semanas
<u>Otros fármacos de Soporte</u>	
ATIII	80 u/kg por día, hasta mejoría
Miraclid	25 000 -50 000 u por dosis, hasta mejoría
FOY	20-39 mg/kg por día, hasta mejoría
Futhan	10 mg por dosis , hasta mejoría
<u>Experimental</u>	
Hidroxiurea	400 – 700 mg /m ² por día, por 4 a 8 semanas

Tabla 14. Medicamentos recomendados y sus dosis como tratamiento de inducción para pacientes con EBV-HLH de alto riesgo. Modificado y traducido de Imashuku, 2002.(101)

Conclusiones.

- Los desórdenes linfoproliferativos de células T y NK asociados al EBV son un grupo de enfermedades que incluyen desde desórdenes reactivos hasta malignidades. Hay subtipos con un curso clínico indolente y características patológicas que imitan un trastorno reactivo, por lo que se retrasa el diagnóstico y tratamiento adecuados. Por ello, en busca de encontrar un diagnóstico correcto y preciso, no solo es importante una buena historia clínica, sino realizar EBER ISH a todas las infiltraciones atípicas de células T y NK. Esto permite que, independientemente de la gravedad de la infiltración, se confirme la presencia de infección por EBV.
- Asimismo, se considera necesario hacer cargas virales por EBV en sangre periférica, debido que las altas cargas virales correlacionan con cuadros clínicos muy severos.
- Las células T/NK infectadas por EBV, son generalmente resistentes a la quimioterapia, debido a la expresión de la resistencia multidrogas de glicoproteína P y no existe esquema quimioterapéutico, antiviral o terapia molecular estándar disponible. Por el momento, la única terapia curativa en el trasplante de médula ósea.
- Los inhibidores de la proteasoma, los inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) y los inhibidores de la Janus Cinasa son posibles enfoques terapéuticos para estos trastornos.

- La complicación de HLH EBV, especialmente de alto riesgo, debe tratarse tempranamente con regímenes que contengan etopósido, por que reducen la actividad de la enfermedad. En consecuencia, los pacientes experimentan periodos de neutropenia e infecciones oportunistas, por lo que el uso de fármacos que disminuyen estos periodos, mejora la sobrevida.

Capítulo 5. Trasplante de células Hematopoyéticas. (HCT)

Aunque son muy heterogéneos, los linfomas T comparten una característica en común, las recidivas. Aunado a esta razón, el pobre control de la enfermedad dada la quimioresistencia, se nos plantea el reto para la curación de la enfermedad. El trasplante de células hematopoyéticas, se plantea como la opción terapéutica más viable, para aumentar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, de dichos pacientes.

No hay ensayos aleatorios en el trasplante, pero hay una experiencia basada en ensayos retrospectivos, así como algunos prospectivos bien diseñados, que han ayudado a esbozar el papel del HSCT en el paradigma de tratamiento de los linfomas T.

En este capítulo, se evidenciará el rol del trasplante autólogo y el alogénico en primera línea, según subtipo de Linfoma T. Además del manejo con trasplante alogénico en caso de enfermedad refractaria o en recidiva.

5.1. Generalidades.

“Reconociendo la heterogeneidad biológica y clínica significativa de los linfomas maduros de células T y células NK/T, la Sociedad Americana para el Trasplante de Sangre y Médula, desarrolló recomendaciones de práctica clínica relacionadas con el papel de auto-HCT y alo-HCT para subtipos histológicos específicos. Utilizaron la metodología GRADE, para ayudar a pasar de la evidencia a la toma de decisiones y, en última instancia, generar recomendaciones finales”.(127)

Así se estableció que el auto-HCT, en consolidación de primera línea, se recomienda en LTP-NOS, AITL, ALCL-ALK negativo, NK/T (diseminados), EATL y linfoma hepatoesplénico. También auto-HCT, en la enfermedad sensible a la quimioterapia en recaída, para los linfomas NK/T (localizados y diseminados), EATL, paniculitis subcutánea y ALCL ALK positivos. Asimismo, auto-HCT se aconseja para LTP-NOS, AITL y ALCL ALK negativo si no se realizó en primera línea. No se recomienda auto-HCT en la enfermedad refractaria (primaria o refractaria recidivante) para ninguno de los subtipos histológicos discutidos.(127)

Se recomienda el alo-HCT en la consolidación de primera línea para NK/T (diseminado), ATLL (aguda y tipo linfoma) y linfomas hepatoesplénicos. También para enfermedades sensibles a la quimioterapia en recaída, se recomienda para LTP-NOS, AITL, ALCL ALK negativo, ALCL ALK positivo, NK/T (localizado y diseminado), ATLL (agudo, tipo de linfoma, latente/crónico), MF/SS (fase avanzada IIB-IVB o estado tumoral/extracutáneo), EATL, paniculitis subcutánea y linfoma hepatoesplénico. El alo-HCT en la enfermedad refractaria (primaria o refractaria recidivante), es recomendado para cualquier subtipo histológico antes mencionado. Es probable que las nuevas terapias se incorporen a los algoritmos de pre, peri y post-trasplante, tanto auto-HCT como de alo-HCT, con el objetivo de optimizar la eficacia y mejorar la sobrevida del paciente.(127)

El Centro de Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula describió, retrospectivamente, las funciones de auto-HCT y alo-HCT en el linfoma de células T. Cuyos resultados sugirieron obtener mejores respuestas, cuando el HCT se ofreció tempranamente.(128)

La Sociedad Americana para el Trasplante de Sangre y Médula, empleó en su estrategia de búsqueda para el estudio antes mencionado de 360 artículos. En ninguno de ellos, encontraron un ensayo clínico retrospectivo que comparara auto-HCT frente a la quimioterapia convencional (quimio-radioterapia) para cualquiera de las histologías mencionadas anteriormente, ya sea en la consolidación de primera línea o en la recaída sensible o en el entorno de la enfermedad refractaria.(127)

Este fue también el caso de alo-HCT en comparación con la quimioterapia convencional (quimio-radioterapia) o auto-HCT. Además, específicamente para alo-HCT, en linfomas de células T o células NK/T, no identificaron ningún ensayo clínico retrospectivo que comparara resultados de alo-HCT basados en régimen acondicionamiento intensidad reducida (RIC) frente al acondicionamiento mieloablativo (MAC), fuente celular (médula ósea vs. células madre sanguíneas periféricas) o regímenes para la profilaxis de la enfermedad el injerto contra huésped (GVHD).(127) La calidad general de las pruebas que informan estas recomendaciones se consideró que era muy baja según el método GRADE.(129)

Trasplante de células hematopoyéticas autólogas para LTP

Los tratamientos iniciales para la mayoría de las histologías de LTP se consideran no curativos, con la excepción de ALCL ALK+ y ahora posiblemente ALCL DUSP22 ALK+. La terapia de dosis altas y ASCT se utilizan como consolidación para los pacientes elegibles, producen una remisión quimiosensible después del tratamiento inicial, con la intención de mejorar la Sobrevida Libre de Progresión y la supervivencia global .No hay estudios aleatorizados que muestren la superioridad de este enfoque en comparación con ninguna otra terapia.(130)

Estudios retrospectivos, han informado sobre la experiencia de ASCT en LTP. Estos estudios son descriptivos y tienen un sesgo de selección inherente en términos de favorecer a los pacientes más jóvenes y más sanos, que son capaces de someterse a un trasplante. Además, la mayoría de los estudios son heterogéneos, en términos de poblaciones de pacientes, regímenes de tratamiento inicial y regímenes de acondicionamiento. Casi todos los estudios, excluyen a los pacientes con variantes leucémicas de LTP y son limitados a pacientes sanos, con edades medianas menores de 60 años. No existe un consenso real, sobre factores de pronóstico que afecten los resultados después de ASCT en LTP. A 5 años la mediana de SG varía de 34 a 70% y SLP de 30 a 61%. Los resultados son mejores, si los trasplantes se realizan en la primera remisión. La enfermedad quimiosensible y la histología ALCL, parecen conferir mejores resultados en varios estudios. En la mayoría de los estudios, el resultado de la enfermedad refractaria o quimiorresistente sigue siendo malo, con menos de 15% de supervivencia a largo plazo.(130)

En lugar de datos aleatorios, varios centros han utilizado estudios prospectivos acerca de pacientes elegibles para trasplantes, con la intención de realizar ASCT en pacientes que logran una RC. Pero estos tienen el sesgo inherente de la selección de pacientes jóvenes sanos. Estos estudios se enumeran en la Tabla 15.(130)

Referencias	N	Histología	Terapia de Inducción	Régimen de Acondicionamiento	% pacientes trasplantados	SG	SLP
D Amore et al	166	Excluye ALK +	Menor 60 CHOEP 14 Mayor 60 CHOP14	BEAM/BEAC	72	51% (5años)	44% (5 años)
Reimer et al	83	Excluye ALK +	CHOP por 4 a 6 ciclos	TBI/Cy	66	48% (3 años)	36% (3 años)
Corradini et al	62	Incluye ALK + (30%)	APO alternando con DHAP o MACOP B seguido por Mitoxantone /ARAC	BEAM	71	34% (12 años)	30% (12 años)
Ahn et al	46	25% NK/T Excluye ALK +	CHOP, Similar CHOP sin antraciclinas	Bu/Cy/VP16	66	57% (5 años)	55% (5 años)
Mercadal et al	41	Excluye ALK +	Altas dosis de CHOP alternando con ESHAP	BEAM/BEAC	41	39% (4 años)	30% (4 años)
Rodríguez et al	26	Excluye ALK +	MEGA CHOP	BEAM	73	73% (3 años)	53% (3 años)

Tabla 15. Estudios Prospectivos de ASCT para LTP. Modificado y traducido de Zain, 2018.(130)

El estudio más grande existente, es un ensayo prospectivo multicéntrico, del grupo de linfoma nórdico, que utiliza quimioterapia a dosis altas para el tratamiento de la LTP seguido de ASCT. Este estudio, tiene las ventajas de un seguimiento prolongado (mediana de 5 años) y una población lo suficientemente grande como para examinar algunos subtipos histológicos de LTP (160 personas). Los pacientes de 60 años o menos recibieron tratamiento de inducción primaria con CHOEP 14 (ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/etopósido/prednisona), y los mayores de 60 años recibieron CHOP-14 (sin etopósido). De los 131 respondedores al tratamiento inicial, 114 pacientes se sometieron a acondicionamiento con BEAM/BEAC y ASCT; después de lo cual 90 pacientes estaban en RC, y 9 en PR, a los 3

meses después del trasplante. Seguidamente, postrasplante hubo 39 recaídas, con 28 en los primeros 2 años y las recaídas restantes, hasta 71 meses después de la postrasplante. En un análisis de toda la cohorte, con una mediana de seguimiento de 60 meses, mortalidad relacionada a trasplante (MRT) fue del 4%, la SG fue del 51% y el SLE del 44%. En el análisis posterior, se observaron mejores cursos clínicos en pacientes con ALK- ALCL con SG de 5 años de 70% y SLP del 61%; AILT con SG 52% y SLP 49%; LTP-NOS, con SG 47% y SLP 38%; EATL con SG 48% y SLE 38%. El sexo femenino e histología ALCL tenían un valor pronóstico positivo, y IPI tenía un valor predictivo para la SG en AILT, y para la SLP en AILT y LTP-NOS. La afectación de la médula ósea y el aumento de la edad fueron factores de pronóstico negativos.(131,130)

Un estudio estadounidense, reportado en 2013, realizó un análisis retrospectivo de 65 pacientes que prueba que la consolidación inicial en la primera RC con trasplante de células madre, resulta en una SLP y un SG de 4 años de 66% y un 67%, respectivamente, en comparación con sólo el 27% en pacientes no trasplantados en ese momento.(132) Datos similares se observaron de centros en Asia. Han et al. informaron sobre 46 pacientes con LTP que se sometieron a ASCT en primera RC. La SG y SLP a 5 años fueron del 77% y el 61%, respectivamente. El análisis, demostró que la RC pre-trasplante se asoció con mejores resultados.(133)

La revisión de estos estudios muestra varias preocupaciones. Incluso en pacientes que son sanos y son elegibles para trasplante, solo 41%–73% de los pacientes portadores de LTP , son capaces de mantener la elegibilidad para recibir ASCT(134). “El resto de los pacientes se sacan del estudio debido a la enfermedad progresiva o que no responde, incapacidad para

movilizar células madre o comorbilidades que prohíben el ASCT. El seguimiento suele ser de 3 a 5 años, con una SG oscila entre el 34 y el 73% y la SLP del 30 al 53%. Los mejores resultados son de estudios que incluyen pacientes con ALCL".(130)

Variantes muy agresivas y leucémicas de LTP incluyendo HSTCL (Linfoma T hepatoesplénico), leucemia/linfoma de células T adultas asociadas a HTLV-1 (ATLL), linfomas extranasales de células NK/T, leucemia prolinfocítica de células T (T-PLL), y linfoma cutáneo primario G/D, no se beneficia de ASCT. Estas enfermedades tienen un curso muy agresivo clínico debido a la quimiorresistencia inherente y los pacientes tienden a experimentar múltiples fallas a la terapia primaria; por lo tanto, los enfoques de ASCT generalmente no han tenido éxito en estos pacientes.(135,136) Se han observado remisiones a largo plazo y mejora sobrevida en pacientes con estas variantes altamente agresivas después de un trasplante alogénico en la primera remisión.(130)

Con base en los datos anteriores, las directrices actuales de la NCCN, ESMO y ASBMT recomiendan y apoyan el uso de la terapia de dosis altas y ASCT en la primera remisión, como consolidación en histologías nodales de LTP distintas de ALK+ALCL.(127) La recomendación para realizar este procedimiento en histologías no nodales es débil, como se tratará posteriormente. Hay varios informes de ASCT lo utilizan como rescate para la enfermedad recidivante. En el entorno de recaída, el uso de ASCT puede favorecer alrededor de un tercio de los pacientes con enfermedad quimiosensible en recaída, de nuevo con mejores resultados para ALCL, particularmente ALK+, si el paciente no ha tenido un trasplante previo.(137)

Trasplante alogénico de células hematopoyéticas para LTP

El trasplante de células hematopoyéticas alogénicas (aloHCT) se fundamenta en el efecto de injerto contra linfoma. Usualmente se considera ‘curativo’, ya que provee remisión a largo plazo con eventuales mesetas en el entorno SG y la SLP. El aloHCT se vincula a un alto riesgo de complicaciones relacionadas con la terapia inmunosupresora continua, la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y los efectos a largo plazo de los regímenes de acondicionamiento. (130) Este procedimiento está limitado por las comorbilidades del paciente, la disponibilidad de donante y los efectos nocivos persistentes de tratamientos previos. La probabilidad de curación o remisión a largo plazo, debe sopesarse frente al riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas al trasplante. Para LTP, el alo-TMO se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades recidivantes o refractarias, aunque cada vez más, se emplea esta modalidad de terapia inicial para histologías particularmente agresivas como los linfomas de células T G/D, linfomas de células T hepatoesplénicos, ATLL, y linfomas de células NK/T extra-nasales.(130).

Varios centros han publicado los resultados de su experiencia con alo HCT LTP como se indica en la Tabla 16.

Referencias	N	Histología	Estatus de la enfermedad al TMO	EICHa	Mortalidad/recaída	Sobrevida
Loirat et al. Único centro	49	LTP excepto ALCL ALK+ y limitado LCCT	RC1 n=12 PR1 n=17	EICHa 42%, EICH c Extensa 7%, limitada 21%	MRT 7%	SLP 2 años 65% y SG 72% en pacientes trasplantados
						SG 61%(2 años) SLP 50%(2 años)
Dodero et al .Multicentro	52	LTP	RC 40%	EICHa 22%, EICH c 27%	MNRR 12%(5 años) Recaída 49% (5 años)	SG 50%(5años) SLP 40%(5 años) 8/12 respuestas DLI
Zain et al . Único Centro	38	LTP LCCT 35%	RC 18%	EICHa 51%, EICH c 82%	MNRR 29%(5 años) RPR 24% (5 años)	SG 54%(5 años) SLP 46%(5 años)
						SG 55%(2 años) SLP 47%(2 años)
Kyriakou et al.Multicentro	45	SOLO AILD	RC 27%	EICHa 20%, EICH c 54%	MNRR 25%(1 año) RPR 20% (3 años)	SG 64%(3 años) SLP 53%(3 años)
Le Gouill et al .Multicentro	77	LTP	RC 40%	EICHa 21%, Grados III y IV	MRT 34%(5 años)	SG 57%(5 años) EFS 53%(5 años) 2/2 respuestas DLI
Corradini et al.Estudios fase II	17	LTP NODAL	RC 12%	EICHa 35%, EICH c 41%	MNRR 6%(2 años)	SG 81% SLE 62% (3 años) 2/2 respuestas DLI

Tabla 16. Estudios seleccionados de trasplante alogénico de células madre para LTP. Modificado y traducido de Zain, 2018. (130)

Un estudio prospectivo de fase II, de 17 pacientes con LTP con enfermedad recidivante fue realizado por Corradini et al. fue el primer estudio que se informó sobre el uso de acondicionamiento de intensidad reducida, para disminuir la alta MRT (previamente reportado en aproximadamente 30%).(138) Con este enfoque particular, después de una mediana de seguimiento de 28 meses, la Mortalidad no relacionada a recaída (MNRR) fue sólo del 6%, y la SG de 3 años y la SLE fueron del 81% y el 62%, respectivamente. Este estudio estableció que RIC podría utilizarse en LTP, con resultados a largo plazo que implican un efecto de injerto contra de linfoma.(12, 4)

El mayor estudio de Alo HCT de LTP publicado hasta la actualidad, incluye 77 pacientes de varios centros en Francia y fue reportado por Le Gouill et al.(130) Este estudio reporta diferencias en los subtipos histológicos más comunes de LTP, en el contexto del trasplante alogénico de células madre. Todos los pacientes que participaron tenían enfermedad recidivante y alrededor del 25% de los pacientes había fallado a un trasplante previo. Además, contaban con múltiples terapias previas. El setenta por ciento de los pacientes tenían enfermedad quimiosensible al momento del trasplante y el 67% de los pacientes recibían regímenes de acondicionamiento ablativo.

MRT fue alto en 33%, y la SG y la SLE a 5 años fueron del 57 y el 53%, respectivamente. Este es el único estudio que, demuestra las diferencias en los resultados basados en la histología. A los 5 años, SG y SLP eran 80 y 80% para AITL, 63 y 58% para LTP-NOS, 55 y 48% para ALCL, y 33% para otras histologías. Las curvas de SG y SLP alcanzaron la meseta después de 20 meses. Como factores pronósticos negativos en el análisis de variables, se tienen la enfermedad aguda injerto contra hospedero Grado III - IV y las enfermedades

quimiorresistentes. La SG de 5 años fue de 29% en pacientes quimiorresistentes es alentador y apoya el efecto injerto contra linfoma. La mayoría de los estudios publicados han reportado números similares en 3 a 5 años, con la SG entre 50 y 70% y SLP hasta 60 % y una incidencia de recaída dentro de los primeros 2 años.(139)

La enfermedad quimiosensible tiene mejores resultados en SG y SLP, lo que indica que el control de la enfermedad antes del trasplante alogénico es crucial para mejores resultados. (13, 4)

Un estudio comparó los resultados para el acondicionamiento RIC y el acondicionamiento ablativo y no encontró diferencias en SG y el SLE.(140) Otros ensayos, propusieron el uso de DLI para inducir la remisión de la enfermedad recidivante después del trasplante alogénico. Esto se considera validación de un efecto de injerto contra linfoma y hay informes en la literatura que documentan la respuesta a DLI para LTP.(141) La mayor experiencia es de Doderer et al. donde 8/12 pacientes con recaída se les realizó DLI y alcanzaron un estado de remisión.(4, 15)

Al menos un estudio, ha analizado el uso de aloHCT como consolidación inicial de LTP. Loirat et al. reporta los resultados del trasplante de células madre alogénicas como consolidación, en 29 pacientes con LTP que respondieron a la terapia inicial, tuvieron un donante compatible por HLA y fueron lo suficientemente sanos para someterse a un aloHCT. La mayoría de las histologías fueron LTP-NOS, ALK negativo ALCL y AITL. Hubo 20 pacientes, en la cohorte original de 49, quienes no se sometieron a un aloHCT debido a la progresión de la enfermedad, incapacidad para encontrar un donante o contraindicaciones médicas para un aloHCT. La SG de 1 y 2 años de los pacientes trasplantados fue del 76% y

72.5%, respectivamente, y la MRT a 1 año fue de sólo 8.2%. En comparación, la SLP de 2 años de los pacientes no trasplantados fue inferior al 30%. El estado de la enfermedad en el momento de la recaída era el único marcador predictivo para la SG y la SLP.(4, 16)

Por otra parte, en cuanto a los linfomas cutáneos T, casi todos los aloHCT se presentan en pacientes intensamente pretratados, en donde se demuestra el control y la supervivencia de la enfermedad a largo plazo, en función de los síntomas clínicos, así como de la evidencia molecular de la enfermedad por reordenamientos del gen TCR (143,144). La mayoría de los estudios se centran en MF y SS, de manera que estos datos se extrapolan para otros tipos de LCCT. Los pacientes con histologías agresivas como gamma delta, o subtipos de linfoma cutáneo de células T CD8 positivo epidermotrópicos, se evalúan para aloHCT al principio de su enfermedad, aunque todavía faltan datos para apoyar este enfoque.(130)

En el caso de MF/SS, la mayor experiencia en el registro de los Estados Unidos de trasplante fue reportada por Lechowicz et al., en 129 pacientes de varios centros. A los 5 años, la SG y la SLP fueron del 32% y del 17%, respectivamente.(145,130) “La base de datos del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) informó del resultado de 60 pacientes que incluyeron a 36 pacientes con MF y 24 con SS. Este informe se actualizó en 2014 y la SG y la SLP de 7 años son del 44% y del 30%, respectivamente, con un MRT del 22%”.(130)

Los efectos del injerto contra linfoma (GVL) son evidentes por el uso exitoso de regímenes RIC, la remisión de la recaída después de retirar la inmunosupresión y DLI.(144)

El MD Anderson ha informado en 47 pacientes que se sometieron a aloHCT para linfomas cutáneos. La SG y la SLP estimadas a los 4 años eran del 51% y del 26%. La GVHD aguda y crónica se notificó como 40% y 28%, respectivamente con una MNR del 17.7% a los 2

años. En el síndrome de Sézary (SS), a 4 años la SLP fue del 52%.(146) El tratamiento con Terapia de Baño de electrones (TSEB, por sus siglas en inglés) antes del trasplante se asoció con un mejor control de la enfermedad.(147)

Los principales estudios de alotrasplante en linfoma cutáneo, se resumen la tabla 17.

Referencias	N	Estadio de la enfermedad al trasplante	EICH	Sobrevida	Comentarios
Duvic et al, Hosing et al	47	Estadio Avanzado	EICHa 40%,EICHc 28%, MNRR 16.7% a 2 años	SG 4 años 51%, SLP 4años 26%, SS 52%	Recaída responde al DLI
Lechowiz et al	129		5 años MNRR 22%	SG 5 años 32%, SLP 5años 17%.	Terapia de salvamento en 1/3 de los pacientes, la mitad permanecen libres de enfermedad.
Duarte et al	60	47% quimio resistentes, 17% en respuesta completa	EICHa 40%,EICHc 32%, MNRR 22% a 7 años	SG 5 años 46% y 7 años 44% SLP 5años 32% y 7 años 30%	Régimen mielo ablativo y pobre estatus funcional asociados a peores pronósticos
Gibson et al	14	Linfoma T Primario Cutáneo Gamma Delta: n=10 Linfoma T tipo Paniculitis Subcutánea n=4			ALOTMO puede prolongar remisión a largo plazo en linfomas muy agresivos donde la enfermedad es quimiorresistentes y el pronóstico es malo.

Tabla 17. Informes seleccionados acerca del HCT alogénico para LCCT. Modificado y traducido de Zain, 2018.(130)

“En el caso especial de los linfomas NK/T, tanto el tipo nasal como el tipo extranasal tienen características biológicas únicas que requieren enfoques de tratamiento diferentes en comparación con otros linfomas sistémicos de células T. La supervivencia a largo plazo de los pacientes que recibieron HSCT autólogos iniciales oscilaba entre el 50 y el 70%”.(148) Sin embargo, el uso de enfoques combinados de quimiorradiación, en el tratamiento inicial de los linfomas de células NK/T, ha dado lugar a mejores resultados a largo plazo, mitigando así la ventaja de un trasplante de consolidación en primera línea en la enfermedad favorable localizada y este enfoque, por tanto, cayó en desuso.(130) Por otro lado, los pacientes con enfermedad más avanzada deben ser considerados para el HSCT en la primera remisión y esta recomendación ha sido recientemente respaldada por la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea.(127) Para la enfermedad recidivante/refractaria, se puede considerar un trasplante de células madre alogénicas en pacientes elegibles.(86) Kwong et al., han notificado una tasa de respuesta de casi el 100% con Pembrolizumab y Nivolumab en pacientes altamente refractarios, incluidos aquellos que habían recaído después del trasplante de células madre.(125,149) Otros ensayos están en curso para confirmar estos resultados que pueden alterar el manejo general de la enfermedad refractaria. A continuación, se resumen las recomendaciones de la Sociedad Americana para el Trasplante de Sangre y Médula, quienes desarrollaron guías de práctica clínica relacionadas con el papel de auto-HCT y Alo-HCT, con base en opinión expertos y evidencia analizada según GRADE.(127)

LTP-NOS:

- Consolidación de primera línea: El panel y la evidencia, se pronuncian a favor fuertemente en cuanto al auto-tmo. (Tabla 18)
- Enfermedad recidivante quimiosensible: A favor del auto-HCT (fuertemente) sólo si el procedimiento no se hizo como consolidación de primera línea; y recomienda alo-HCT (fuertemente) incluso si se realizó un auto-HCT en la consolidación de primera línea (Tabla 19).
- Enfermedad refractaria primaria o refractaria recidivante. El panel recomienda el alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

AITL:

- Consolidación de primera línea: El panel se pronuncia a favor del auto-HCT (fuertemente) (Tabla 18).
- Enfermedad recidivante quimiosensible: El panel está a favor del auto-HCT (fuertemente) sólo si el procedimiento no se hizo como consolidación de primera línea; y recomienda a favor de alo-HCT (fuertemente) incluso si auto-HCT se realizó en la consolidación de primera línea (Tabla 19).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: El panel recomienda el alo-HCT (débilmente) (Tabla 20). (127)

ALCL- ALK Positivo:

- Consolidación de primera línea: El panel no recomienda auto-HCT o alo-HCT en esta etapa (Tabla 18).

- Enfermedad recidivante quimiosensible: El panel se pronuncia a favor del auto-HCT (fuertemente) sólo si el procedimiento no se hizo como consolidación de primera línea. Además, el panel está a favor del alo-HCT (fuertemente) incluso si auto-HCT se realizó en la consolidación de primera línea (Tabla 19).
- Enfermedad refractaria primaria o refractaria recidivante: El panel recomienda el alo-HCT (débilmente) (Tabla 20). (127)

ALCL-ALK Negativo:

- Consolidación de primera línea: El panel se pronuncia a favor del auto-HCT (fuertemente) (Tabla 18).
- Enfermedad recidivante quimiosensible: El panel está a favor del auto-HCT (fuertemente), sólo si el procedimiento no se ha hecho como consolidación de primera línea; y se encuentra a favor del alo-tmo (fuertemente), incluso si auto-HCT se realizó en la consolidación de primera línea (Tabla 19).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria el panel recomienda el alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

NK/T enfermedad Localizada:

- Consolidación de primera línea: El panel no recomienda auto-HCT o alo-HCT en este subtipo (Tabla 18).

- Enfermedad recidivante quimiosensible: El panel se pronuncia a favor del auto-HCT (fuertemente). Para alo-HCT, el panel recomienda este procedimiento (débilmente) (Tabla 19).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: el panel recomienda el alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

NK/T enfermedad diseminada:

- Consolidación de primera línea: El panel se pronuncia a favor del auto-HCT (fuertemente). Para alo-HCT, el grupo especial, también recomienda el procedimiento (débilmente) (Tabla 18).
- Enfermedad recidivante quimiosensible: El panel se pronuncia a favor del auto-HCT (fuertemente). Para alo-HCT, el panel recomienda este procedimiento(débilmente) (Tabla 19).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: el panel recomienda el alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

ATLL- aguda:

- Consolidación de primera línea: El panel recomienda a alo-HCT (fuertemente) (Tabla 18).
- Enfermedad recaída: El panel recomienda a alo-HCT (fuertemente) (Tabla 19).
Enfermedad primaria refractaria o refractaria recidivante: El panel recomienda alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

ATLL- tipo linfoma:

- Consolidación de primera línea: El panel recomienda a alo-HCT (fuertemente) (Tabla 18).
- Enfermedad recaída: El panel recomienda alo-HCT (fuertemente) (Tabla 19).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria recidivante: El panel recomienda alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

ATLL- latente/crónico:

- Consolidación de primera línea: El panel no recomienda auto-HCT o alo-HCT en subtipo (Tabla 18).
- Enfermedad recaída: El panel recomienda a alo-HCT (débilmente) (Tabla 19).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: el panel recomienda a todos alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

MF/SS (IA en etapa temprana, IB, IIA o parche/placa):

- Consolidación de primera línea: El panel no recomienda auto-HCT o a alo-HCT (Tabla 18).
- Enfermedad recaída: El panel no está seguro sobre el papel del alo-HCT en este caso. (Tabla 19).

- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: el panel recomienda a todos alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).

MF/SS (fase avanzada IIB-IVB o tumor/extracutáneo):

- Consolidación de primera línea: El panel no está seguro sobre el papel de Alo -HCT en este caso (Tabla 18).
- Enfermedad recaída: El panel recomienda a alo-HCT (fuertemente) (Tabla 19).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: El panel recomienda a todos alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

Linfoma T tipo Paniculitis Subcutánea

- Consolidación de primera línea: El panel no recomienda auto-HCT o alo-HCT en esta etapa (Tabla 18).
- Enfermedad recaída: El panel recomienda auto-HCT (débilmente) o alo-HCT (débilmente) (Tabla 19). El Auto-HCT fue preferido en pacientes de edad avanzada (25/26, 96%), en presencia de comorbilidades (24/26, 92%), y en aquellos que logran una segunda remisión completa (RC2) a la terapia de rescate (15/26, 58%). Por otro lado, a alo-HCT se vio favorecido en los casos en que se logra la segunda respuesta parcial (PR2) en el mejor de los casos (20/26, 77%) y cuando un donante compatible con HLA está fácilmente disponible (21/26, 81%).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: el panel recomienda a todos alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

EATL:

- Consolidación primera Línea: El panel recomienda auto-HCT (fuertemente) (Tabla 18).
- Enfermedad recaída: el panel recomienda auto-HCT (débilmente) o alo-HCT (débilmente) (Tabla 19). En esta situación, se preguntó a los panelistas en cuáles escenarios se favorecería una modalidad. Se recibieron veintiséis respuestas. Auto-HCT fue preferido en pacientes de edad avanzada (23/26, 88%), en presencia de comorbilidades (23/26, 88%), y cuando un RC2 se logró después de la terapia de rescate (14/26, 54%). Por otro lado, a alo-HCT se favoreció cuando PR2 fue la mejor respuesta (22/26, 85%) y cuando un donante compatible con HLA está fácilmente disponible (22/26, 85%).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: el panel recomienda a todos alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

Linfoma hepatoesplénico:

- Consolidación de primera Línea: El panel recomienda auto-HCT (fuertemente) o alo-HCT (fuertemente) en este tipo en particular (Tabla 18). En este caso concreto, se preguntó a los panelistas en cuáles escenarios se favorecería una modalidad. Se recibieron veintiséis respuestas. Auto-HCT fue preferido en pacientes de edad avanzada (23/26, 88%), en presencia de comorbilidades (23/26, 88%), y en pacientes que alcanzan RC1 (15/26, 58%). Por otro lado, se favoreció alo HCT en pacientes

que lograron PR1 (22/26, 85%) o pacientes que tienen presencia de afectación de la médula ósea en el momento del trasplante (24/26, 92%).

- Enfermedad recaída: El panel recomienda a alo-HCT (fuertemente) (Tabla 19).
- Enfermedad primaria refractaria o refractaria: el panel recomienda el alo-HCT (débilmente) (Tabla 20).(127)

Histología	Recomendación: pro o en contra (fuerte o débil)	
	HCT autólogo	HCT alogénico
LTP-NOS	Pro (fuerte)	Contra (fuerte)
AITL	Pro (fuerte)	Contra (fuerte)
ALCL ALK positivo	Contra (fuerte)	Contra (fuerte)
ALCL ALK negativo	Pro (fuerte)	Contra (débil)*
NK/T localizado	Contra (fuerte)	Contra (fuerte)
NK/T diseminado	Pro (fuerte)	Pro (débil)
ATLL-Agudo	Contra (fuerte)	Pro (fuerte)
ATLL Tipo Linfoma	Contra (fuerte)	Pro (fuerte)
ATLL silente/crónico	Contra (fuerte)	Contra (fuerte)
MF/SS (Temprano IA, IB, IIA o placas/parches)	Contra (fuerte)	Contra (fuerte)
MF/SS (Avanzado IIB-IVB /Tumor/extracutáneo)	Contra (fuerte)	Incierto
Linfoma T tipo paniculitis subcutánea.	Contra (fuerte)	Contra (fuerte)
Linfoma T asociado a Enteropatía	Pro (fuerte)	Contra (débil)
Hepatoesplénico	Pro (fuerte)	Pro(fuerte)

*Panel votó en igual número por fuerte y débil.

Tabla 18. Papel del trasplante de células hematopoyéticas como consolidación de primera línea. Tomado de Kharfan Dabaja et al.(127)

Histología	Recomendación: pro o en contra (fuerte o débil)	
	HCT autólogo	HCT alogénico
LTP-NOS	Pro (fuerte)+	Pro (fuerte)*
AITL	Pro (fuerte)+	Pro (fuerte)*
ALCL ALK positivo	Pro(fuerte)+	Pro(fuerte)*
ALCL ALK negativo	Pro (fuerte)+	Pro (fuerte)*
NK/T localizado	Pro(fuerte)	Pro (débil)
NK/T diseminado	Pro (fuerte)	Pro (débil)
ATLL-Agudo	Contra (fuerte)	Pro (fuerte)
ATLL Tipo Linfoma	Contra (fuerte)	Pro (fuerte)
ATLL silente/crónico	Contra (débil)	Pro (débil)
MF/SS (Temprano IA, IB, IIA o placas/parches)	Contra (fuerte)	Incierto

MF/SS (Avanzado IIB-IVB /Tumor/extracutáneo)	Contra (fuerte)	Pro (fuerte)
Linfoma T tipo paniculitis subcutánea.	Pro (débil)	Pro (débil)
Linfoma T asociado a Enteropatía	Pro (débil)	Pro (débil)
Hepatoesplénico	Contra(fuerte)	Pro(fuerte)
+Solo si no se realizó Autólogo en Primera Línea. *Incluso si se realizó Autólogo en primera consolidación.		

Tabla 19. Papel del trasplante de células hematopoyéticas como enfermedad recaída sensible a quimioterapia. Tomado de Kharfan Dabaja et al.(127)

Histología	Recomendación: pro o en contra (fuerte o débil)	
	HCT autólogo	HCT alogénico
LTP-NOS	Contra (fuerte)	Pro (débil)
AITL	Contra (fuerte)	Pro (débil)
ALCL ALK positivo	Contra (fuerte)	Pro (débil)
ALCL ALK negativo	Contra (fuerte)	Pro (débil)
NK/T localizado	Contra (fuerte)	Pro (débil)
NK/T diseminado	Contra (fuerte)	Pro (débil)
ATLL-Agudo	Contra (fuerte)	Pro (débil)
ATLL Tipo Linfoma	Contra (fuerte)	Pro (débil)
ATLL silente/crónico	Contra (fuerte)	Pro (débil)
MF/SS (Temprano IA, IB, IIA o placas/parches)	Contra (fuerte)	Pro (débil)
MF/SS (Avanzado IIB-IVB /Tumor/extracutáneo)	Contra (fuerte)	Pro (débil)
Linfoma T tipo paniculitis subcutánea.	Contra (fuerte)	Pro (débil)
Linfoma T asociado a Enteropatía	Contra (fuerte)	Pro (débil)
Hepatoesplénico	Contra(fuerte)	Pro (débil)

Tabla 20. Papel del trasplante de células hematopoyéticas como enfermedad primaria refractaria o recaída refractaria. Tomado de Kharfan Dabaja et al.(127)

Conclusiones.

La heterogeneidad, la infrecuencia, la recidivancia y la mortalidad de los linfomas T hacen que sea difícil establecer ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos retrospectivos.

Con ello, se presenta la ausencia de protocolos que comparen:

- Auto-HCT frente a la quimioterapia convencional (quimio-radioterapia).
- Alo-HCT en comparación con la quimioterapia convencional (quimio-radioterapia); o auto-HCT.
- Evaluación de regímenes de acondicionamiento (RIC versus MAC).
- Fuente celular (Médula versus Sangre Periférica).
- Regímenes para profilaxis de enfermedad huésped contra el injerto (GVHD).

El objetivo principal del desarrollo de las recomendaciones de práctica clínica, de la Sociedad Americana para el Trasplante de Sangre y Médula, fue proporcionar orientación sobre el papel de la HCT para los linfomas maduros de células T y células NK/T, acorde con la práctica clínica actual.

A través de estas guías y de algunos ensayos clínicos, se reafirma el papel del trasplante alogénico como la única terapia que aumenta sobrevida global, y sobrevida libre de progresión, en enfermedad refractaria o recidivante de linfomas T con histología agresiva.

Sin duda, quedan muchos vacíos entorno al papel de Trasplante de Células Madre en linfomas T, pero a medida que evolucione la comprensión genómica de esta clase de linfomas, las terapias novedosas y se mejore la eficacia medicamentosa; se espera que se estandaricen protocolos pre, peri y post-trasplante. Esta se considera una necesidad actualmente insatisfecha.

Capítulo 6. Recomendaciones de Manejo

Basado en la información discutida en los capítulos anteriores, se ofrecen flujogramas con el fin de simplificar el abordaje terapéutico de los linfomas T. Dichos esquemas, pretenden ser una guía de fácil acceso para los hematólogos en su práctica diaria.

Se mostrará a continuación protocolos de manejo de linfomas T primarios cutáneos, periféricos, asociados a EBV y consideraciones para trasplante de médula en dichas entidades.

Linfomas Cutáneos T

Los flujogramas iniciales, muestran el manejo de los linfomas Cutáneos T, desde su más frecuente presentación, la Micosis Fungoide, hasta los casos raros los linfomas T gamma/delta. Señala, igualmente aquellos con indicación de Trasplante de Células Madre.

PROTOCOLO MANEJO MICOSIS FUNGOIDE

Basado en : Valencia et al . Rev. Asoc Colomb Dermatología 2010, 18: 205-217

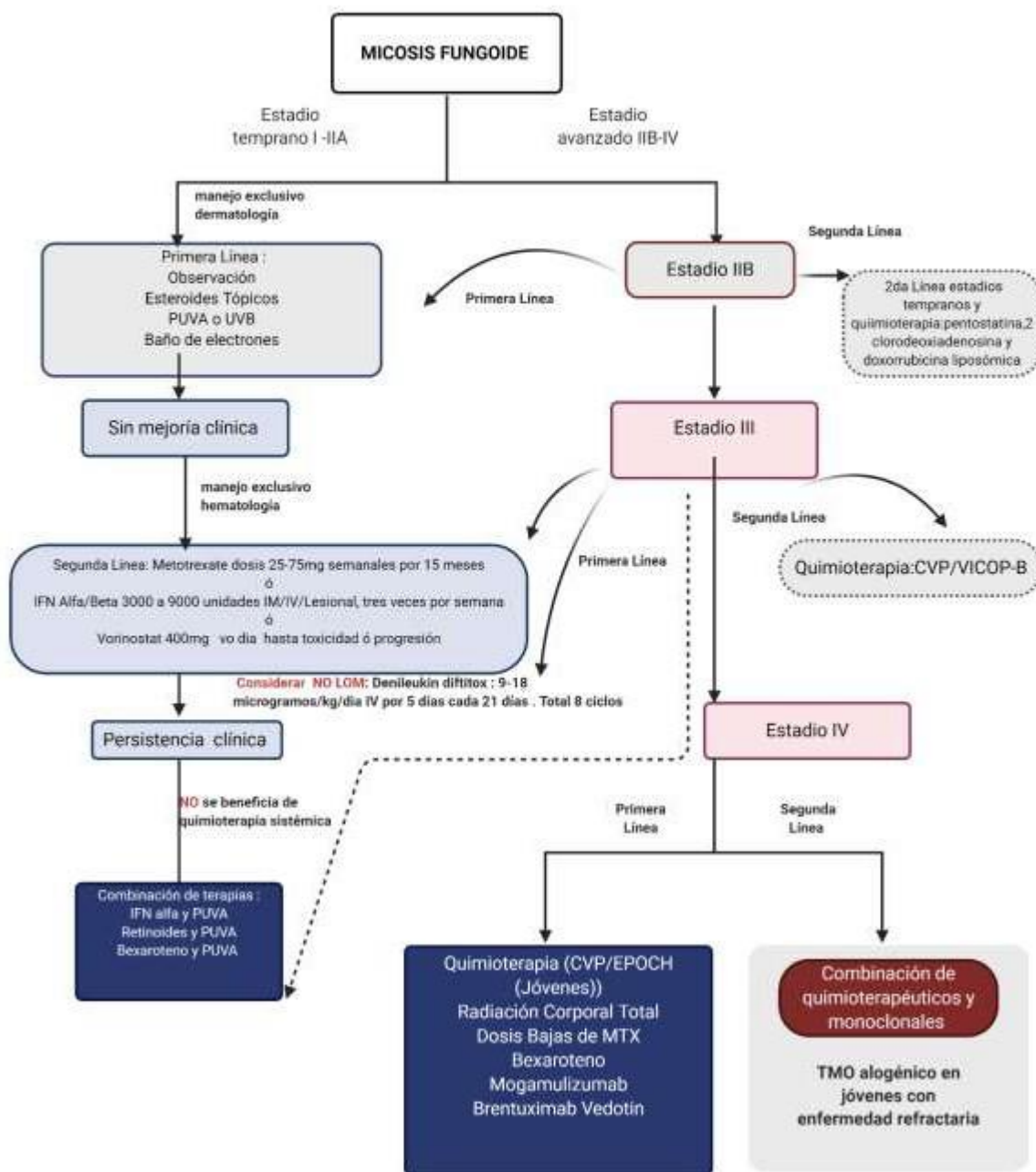


Figura 17. Esquema de tratamiento de la Micosis Fungoide.

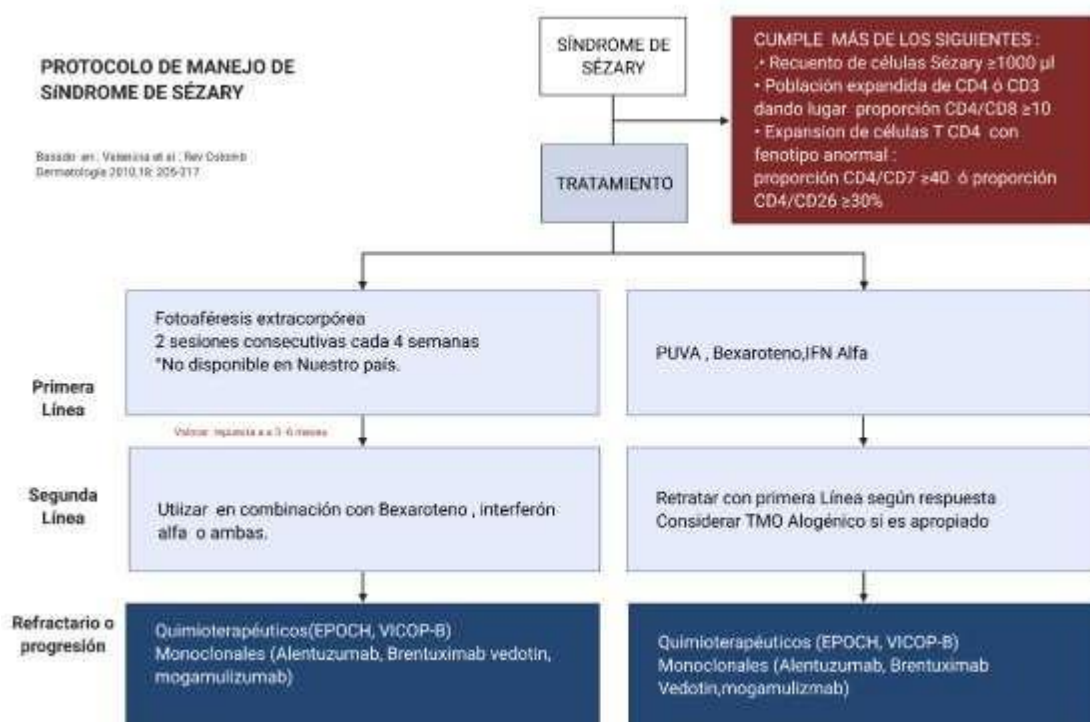


Figura 18. Esquema de tratamiento del Síndrome de Sézary.

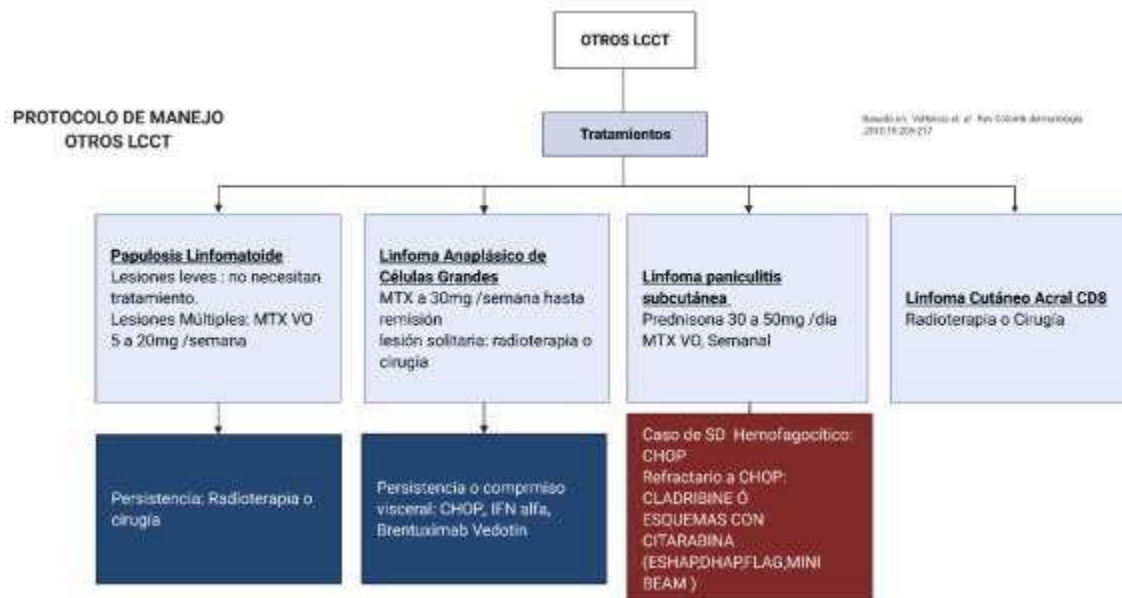


Figura 19. Esquema de tratamientos de otros linfomas cutáneos

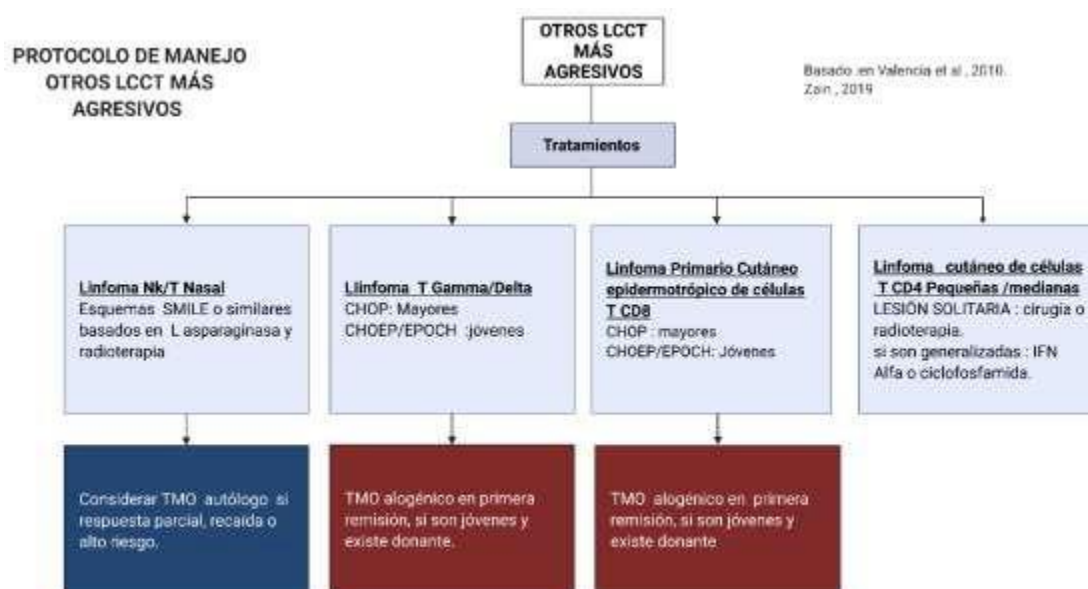


Figura 20. Esquema de tratamientos de otros linfomas cutáneos agresivos

Linfomas T periféricos

Representa el subgrupo más heterogéneo de linfomas T. Se mostrará por tanto el protocolo inicial para todos los LTP con excepción de los linfomas NK/T que, por su naturaleza, poseen un manejo diferenciado.

Basado en Zain, 2019;94(8):929-46.

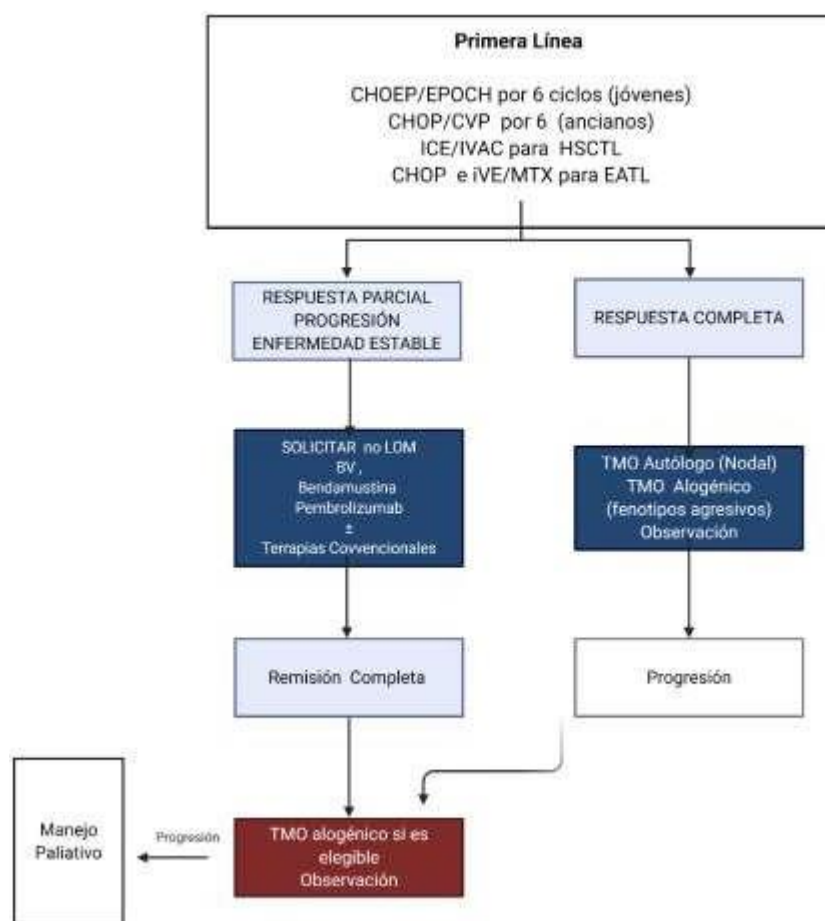


Figura 21. Protocolo general de manejo LTP.

Basado Zain JM. Aggressive
2019;94(8):929-46.

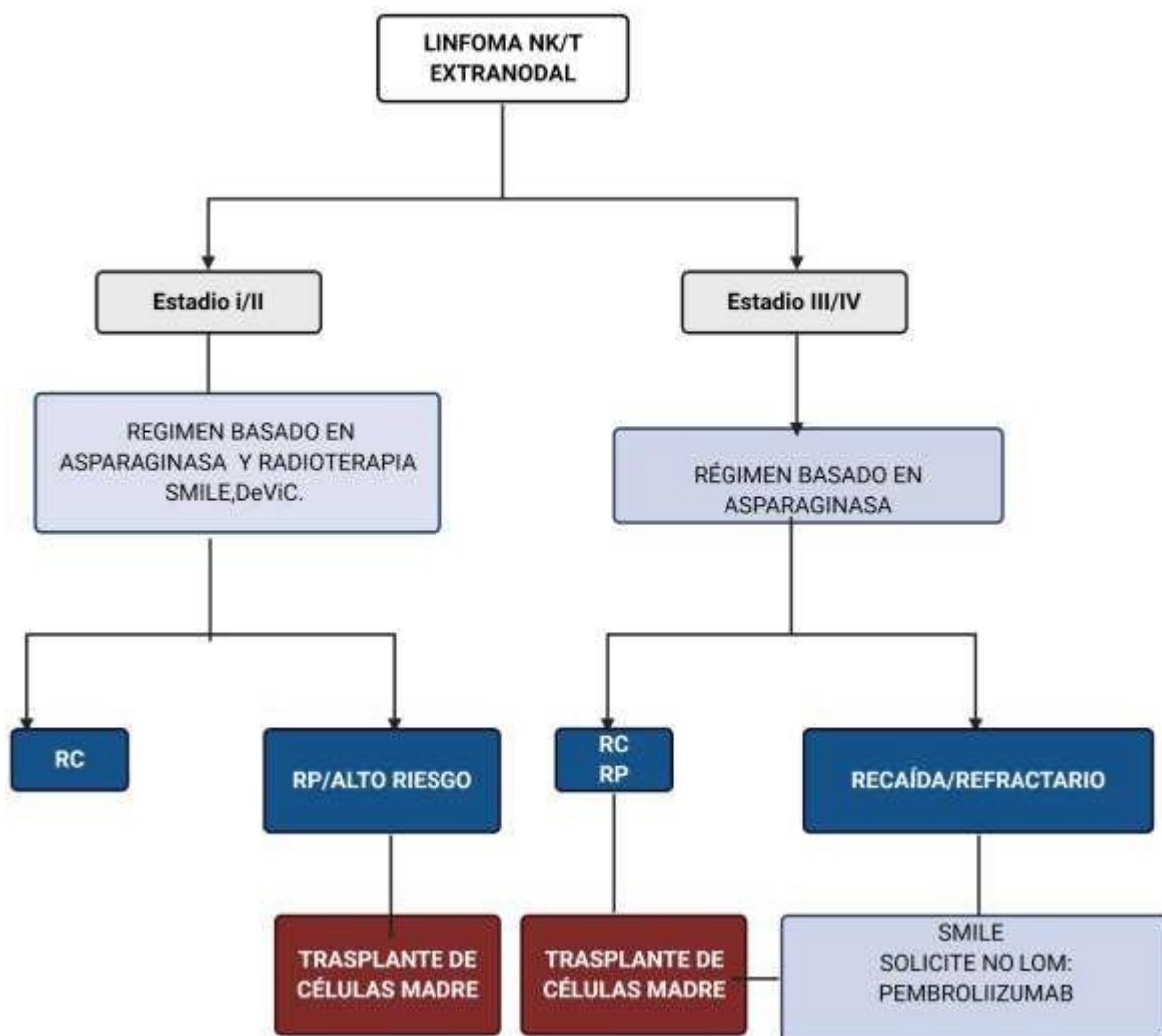


Figura 22. Protocolo de manejo de los linfomas NK/T

Desórdenes linfoproliferativos T, Epstein Barr positivos.

Comprenden entidades 6 clínicas, cuya evolución varía según la edad de presentación, la clonalidad de las células y la presencia de hemofagocitosis. Los cuales se esquematizan a continuación.

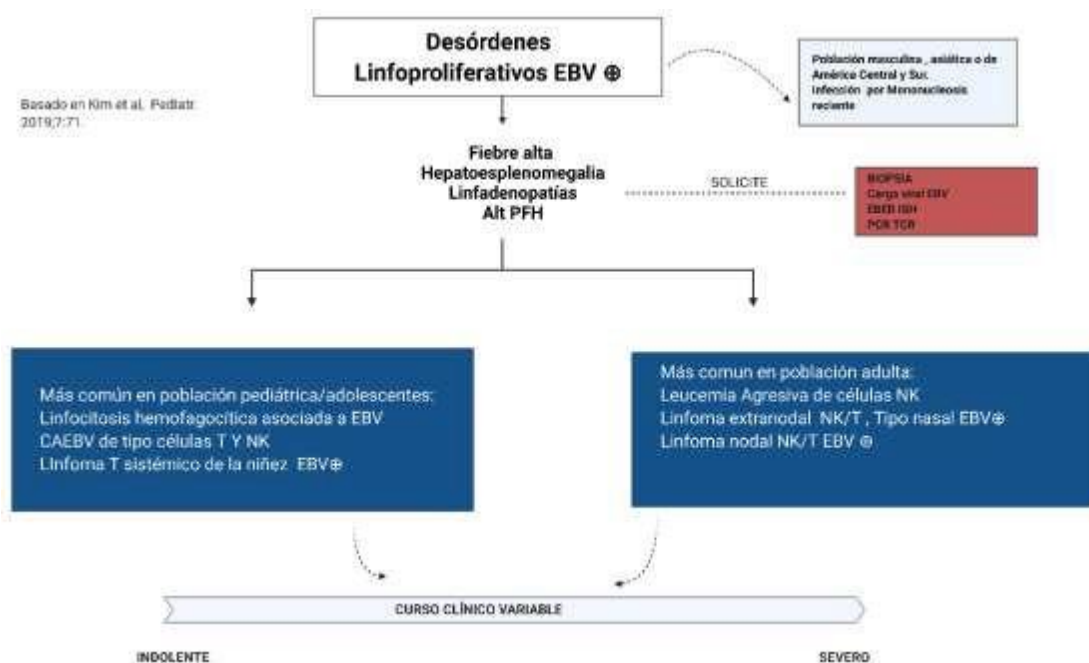


Figura 23. Clasificación de los desórdenes Linfoproliferativos T, Epstein Barr positivos.

Se resume el manejo de la linfocitosis hemofagocítica de alto riesgo, cuadro clínico común en los casos de presentación severa.

Basado: Imashuku S. 2002:14

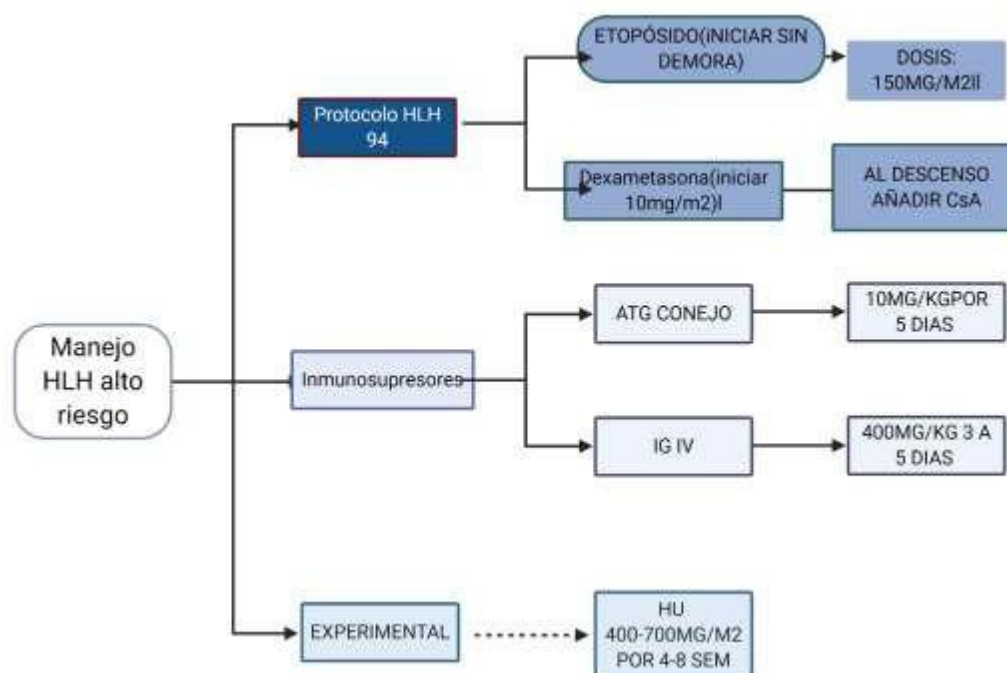


Figura 24. Manejo general de la linfohistiohemofagocitosis (HLH)

Tratamiento

En cuanto al manejo general de dichas patologías, es muy variable. Algunos pacientes desarrollan rápidamente complicaciones graves, mientras que otros se encuentran estables sin intervenciones terapéuticas. Hasta ahora, no se ha establecido un tratamiento estándar para ellos. Lo que son generalmente resistentes a la quimioterapia, debido a la expresión de la resistencia multidrogas de glicoproteína P.

La terapia con inhibidores de la enfermedad inmune puede ser beneficiosa para estos pacientes ,ya que el bloqueo de PD-1 con Pembrolizumab ha demostrado ser eficaz en ENKTL recidivante o refractario.(125).

Por la severidad en corto tiempo de evolución, muchos pacientes no pueden ser llevados a Trasplante de Médula ósea.

Consideraciones de Trasplante.

Finalmente se ofrece un flujograma sencillo de cuales pacientes deben ser llevados a trasplante como consolidación, cuales en enfermedad recidivante quimiosensible y cuales en enfermedad refractaria.

Dichas recomendaciones son basadas en los estipulados planteados por la Sociedad Americana para el trasplante de Sangre y Médula.

Basado en: Kharfan-Dabaja et al. Biol Blood Marrow Transplant. noviembre de 2017;23(11):1826-38.



Figura 25. Indicaciones de trasplante de células madre como consolidación de primera línea.

Basado en: Kharfan-Dabaja et al. Blood Marrow Transplant. noviembre de 2017;23(11):1826-38.

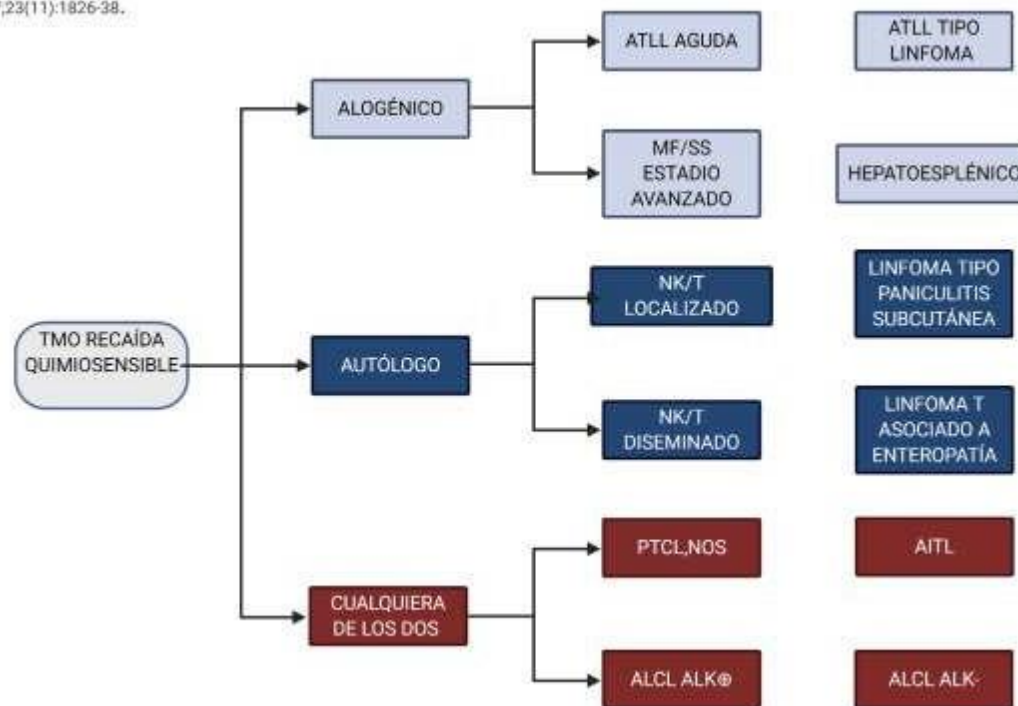


Figura 26. Indicaciones de trasplante de células madre en primera recaída quimiosensible.

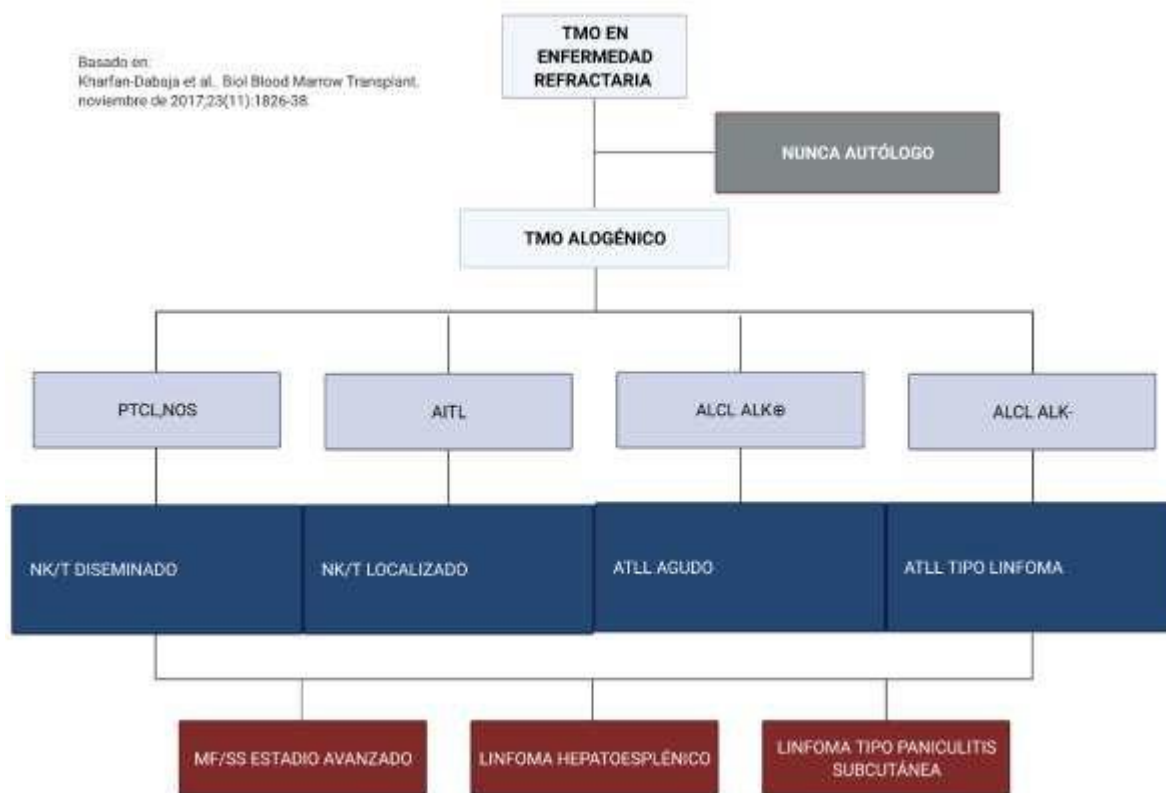


Figura 27. Indicaciones de trasplante de células madre en enfermedad refractaria.

Referencias.

1. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 4 de marzo de 2017 [citado 23 de septiembre de 2020];10(3):239-49. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2017.1281122>
2. 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* [Internet]. 19 de mayo de 2016 [citado 23 de septiembre de 2020];127(20):2375-90. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2375/35286/The-2016-revision-of-the-World-Health-Organization>
3. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1 de junio de 1997;89(11):3909-18.
4. International T-Cell Lymphoma Project. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2008 [citado 23 de septiembre de 2020];26(25):4124-30. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.16.4558>
5. Wilcox RA. A three-signal model of T-cell lymphoma pathogenesis: 3 Signal Model in PTCL. *Am J Hematol* [Internet]. enero de 2016 [citado 23 de septiembre de 2020];91(1):113-22. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24203>
6. Courtney AH, Lo W-L, Weiss A. TCR Signaling: Mechanisms of Initiation and Propagation. *Trends Biochem Sci* [Internet]. febrero de 2018 [citado 19 de mayo de 2021];43(2):108-23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968000417302219>
7. Li J-P, Yang C-Y, Chuang H-C, Lan J-L, Chen D-Y, Chen Y-M, et al. The phosphatase JKAP/DUSP22 inhibits T-cell receptor signalling and autoimmunity by inactivating Lck. *Nat Commun* [Internet]. mayo de 2014 [citado 26 de septiembre de 2020];5(1):3618. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ncomms4618>

8. Streubel B, Vinatzer U, Willheim M, Raderer M, Chott A. Novel t(5;9)(q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia*. febrero de 2006;20(2):313-8.
9. Feldman AL, Sun DX, Law ME, Novak AJ, Attygalle AD, Thorland EC, et al. Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* [Internet]. junio de 2008 [citado 26 de septiembre de 2020];22(6):1139-43. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/leu200877>
10. Rohr J, Guo S, Huo J, Bouska A, Lachel C, Li Y, et al. Recurrent activating mutations of CD28 in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* [Internet]. mayo de 2016 [citado 27 de septiembre de 2020];30(5):1062-70. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/leu2015357>
11. Fos C, Salles A, Lang V, Carrette F, Audebert S, Pastor S, et al. ICOS Ligation Recruits the p50 α PI3K Regulatory Subunit to the Immunological Synapse. *J Immunol* [Internet]. 1 de agosto de 2008 [citado 27 de septiembre de 2020];181(3):1969-77. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.181.3.1969>
12. Wilcox RA, Ansell SM, Lim MS, Zou W, Chen L. The B7 Homologues and their Receptors in Hematologic Malignancies: The B7 Homologues and their Receptors in Hematologic Malignancies. *Eur J Haematol* [Internet]. junio de 2012 [citado 27 de septiembre de 2020];88(6):465-75. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2012.01766.x>
13. Bisig B, de Reynies A, Bonnet C, Sujobert P, Rickman DS, Marafioti T, et al. CD30-positive peripheral T-cell lymphomas share molecular and phenotypic features. *Haematologica* [Internet]. 1 de agosto de 2013 [citado 27 de septiembre de 2020];98(8):1250-8. Disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2012.081935>
14. Croft M. Control of Immunity by the TNFR-Related Molecule OX40 (CD134). *Annu Rev Immunol* [Internet]. marzo de 2010 [citado 27 de septiembre de 2020];28(1):57-78. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-030409-101243>
15. Tsuchiya T, 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* [Internet]. 1 de enero de 2004 [citado 27 de septiembre de 2020];103(1):236-41. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/103/1/236/17579/Th1-Th2-and-activated-Tcell-marker-and-clinical>

16. Geskin LJ, Viragova S, Stolz DB, Fuschiotti P. Interleukin-13 is overexpressed in cutaneous T-cell lymphoma cells and regulates their proliferation. *Blood* [Internet]. 30 de abril de 2015 [citado 27 de septiembre de 2020];125(18):2798-805. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/125/18/2798/33816/Interleukin13-is-overexpressed-in-cutaneous-Tcell>
17. Kimura H, Fujiwara S. Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr* [Internet]. 4 de enero de 2019 [citado 27 de septiembre de 2020];6:417. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00417/full>
18. Kim WY, Montes-Mojarro IA, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr* [Internet]. 15 de marzo de 2019 [citado 27 de septiembre de 2020];7:71. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00071/full>
19. Willemze R. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* [Internet]. 15 de mayo de 2005 [citado 30 de septiembre de 2020];105(10):3768-85. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2004-09-3502>
20. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* [Internet]. 21 de mayo de 2009 [citado 29 de septiembre de 2020];113(21):5064-73. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/113/21/5064/26354/Cutaneous-lymphoma-incidence-patterns-in-the>
21. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de noviembre de 2015 [citado 29 de septiembre de 2020];33(32):3766-73. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.7142>
22. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management: Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. enero de 2016 [citado 29 de septiembre de 2020];91(1):151-65. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24233>
23. Brunner PM, Jonak C, Knobler R. Recent advances in understanding and managing cutaneous T-cell lymphomas. *F1000Research* [Internet]. 5 de mayo de 2020 [citado 29 de septiembre de 2020];9:331. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/9-331/v1>

24. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* [Internet]. 18 de abril de 2019 [citado 29 de septiembre de 2020];133(16):1703-14. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/133/16/1703/260505/The-2018-update-of-the-WHOEORTC-classification-for>
25. Ma H, Abdul-Hay M. T-cell lymphomas, a challenging disease: types, treatments, and future. *Int J Clin Oncol* [Internet]. febrero de 2017 [citado 29 de septiembre de 2020];22(1):18-51. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10147-016-1045-2>
26. Assaf C, Hwang ST. Mac attack: macrophages as key drivers of cutaneous T-cell lymphoma pathogenesis. *Exp Dermatol* [Internet]. febrero de 2016 [citado 30 de septiembre de 2020];25(2):105-6. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/exd.12894>
27. Sokołowska-Wojdyło M, Olek-Hrab K, Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment. *Adv Dermatol Allergol* [Internet]. 2015 [citado 29 de septiembre de 2020];5:368-83. Disponible en: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pdia.2015.54749>
28. Valencia OJ, Pérez JM, Velásquez MM. Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoides y síndrome de Sézary. :13.
29. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. agosto de 2016 [citado 3 de octubre de 2020];75(2):347-55. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962216015474>
30. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdts S, Felcht M, et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 9. *Br J Dermatol* [Internet]. julio de 2015 [citado 3 de octubre de 2020];173(1):93-105. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.13832>
31. Michel L, Jean-Louis F, Begue E, Bensussan A, Bagot M. Use of PLS3, Twist, CD158k/KIR3DL2, and NKp46 gene expression combination for reliable Sézary syndrome diagnosis. *Blood* [Internet]. 21 de febrero de 2013 [citado 3 de octubre de 2020];121(8):1477-8. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/121/8/1477/138816/Use-of-PLS3-Twist-CD158kKIR3DL2-and-NKp46-gene>

32. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma*. *Blood* [Internet]. 13 de octubre de 2011 [citado 3 de octubre de 2020];118(15):4024-35. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/118/15/4024/29010/EORTC-ISCL-and-USCLC-consensus-recommendations-for>
33. Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED, Sluzevich JC, Ketterling RP, Knudson RA, et al. Chromosomal Rearrangements of 6p25.3 Define a New Subtype of Lymphomatoid Papulosis: *Am J Surg Pathol* [Internet]. agosto de 2013 [citado 3 de octubre de 2020];37(8):1173-81. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000478-201308000-00006>
34. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* [Internet]. 28 de agosto de 2014 [citado 3 de octubre de 2020];124(9):1473-80. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/124/9/1473/73054/ALKnegative-anaplastic-large-cell-lymphoma-is-a>
35. Kadin ME, Pinkus JL, Pinkus GS, Duran IH, Fuller CE, Onciu M, et al. Primary Cutaneous ALCL With Phosphorylated/Activated Cytoplasmic ALK and Novel Phenotype: EMA/MUC1+, Cutaneous Lymphocyte Antigen Negative: *Am J Surg Pathol* [Internet]. septiembre de 2008 [citado 3 de octubre de 2020];32(9):1421-6. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000478-200809000-00019>
36. Wada DA, Law ME, Hsi ED, DiCaudo DJ, Ma L, Lim MS, et al. Specificity of IRF4 translocations for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicenter study of 204 skin biopsies. *Mod Pathol* [Internet]. abril de 2011 [citado 3 de octubre de 2020];24(4):596-605. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/modpathol2010225>
37. Velusamy T, Kiel MJ, Sahasrabudhe AA, Rolland D, Dixon CA, Bailey NG, et al. A novel recurrent NPM1-TYK2 gene fusion in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Blood* [Internet]. 11 de diciembre de 2014 [citado 3 de octubre de 2020];124(25):3768-71. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/124/25/3768/33614/A-novel-recurrent-NPM1TYK2-gene-fusion-in>
38. Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, García J, Martínez MT, Pajares R, Montes-Moreno S, et al. EBV-associated Cutaneous NK/T-cell Lymphoma: Review of a Series of 14 Cases From Peru in Children and Young Adults. *Am J Surg Pathol* [Internet]. diciembre de 2010 [citado 3 de octubre de 2020];34(12):1773-82. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000478-201012000-00004>

39. Sanguenza M, Plaza JA. Hydroa vacciniforme–like cutaneous T-cell lymphoma: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. julio de 2013 [citado 3 de octubre de 2020];69(1):112-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213001862>
40. Kawa K, Okamura T, Yagi K, Takeuchi M, Nakayama M, Inoue M. Mosquito allergy and Epstein-Barr virus–associated T/natural killer–cell lymphoproliferative disease. *Blood* [Internet]. 15 de noviembre de 2001 [citado 3 de octubre de 2020];98(10):3173-4. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/98/10/3173/53041/Mosquito-allergy-and-EpsteinBarr-virusassociated>
41. Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, Willemze R, Pluot M, Durlach A, et al. Indolent CD8-positive Lymphoid Proliferation of the Ear: A Distinct Primary Cutaneous T-cell Lymphoma? *Am J Surg Pathol* [Internet]. diciembre de 2007 [citado 4 de octubre de 2020];31(12):1887-92. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000478-200712000-00013>
42. Wobser M, Roth S, Reinartz T, Rosenwald A, Goebeler M, Geissinger E. CD68 expression is a discriminative feature of indolent cutaneous CD8-positive lymphoid proliferation and distinguishes this lymphoma subtype from other CD8-positive cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* [Internet]. junio de 2015 [citado 4 de octubre de 2020];172(6):1573-80. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.13628>
43. Alberti-Violetti S, Fanoni D, Provasi M, Corti L, Venegoni L, Berti E. Primary cutaneous acral CD8 positive T-cell lymphoma with extra-cutaneous involvement: A long-standing case with an unexpected progression: ALBERTI-VIOLETTI et al. *J Cutan Pathol* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 4 de octubre de 2020];44(11):964-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/cup.13020>
44. Rodríguez Pinilla SM, Roncador G, Rodríguez-Peralto JL, Mollejo M, García JF, Montes-Moreno S, et al. Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-sized Pleomorphic T-cell Lymphoma Expresses Follicular T-cell Markers: *Am J Surg Pathol* [Internet]. enero de 2009 [citado 4 de octubre de 2020];33(1):81-90. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000478-200901000-00010>
45. Çetinözman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of Programmed Death-1 in Primary Cutaneous CD4-Positive Small/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoma, Cutaneous Pseudo-T-Cell Lymphoma, and Other Types of Cutaneous T-Cell Lymphoma: *Am J Surg Pathol* [Internet]. enero de 2012 [citado 4 de octubre de 2020];36(1):109-16. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000478-201201000-00015>
46. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130

- cases from the literature. *Ann Oncol* [Internet]. julio de 2004 [citado 4 de octubre de 2020];15(7):1097-108. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419480265>
47. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. 2009;114(20):18.
 48. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical Nitrogen Mustard in the Management of Mycosis Fungoides: Update of the Stanford Experience. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 de febrero de 2003 [citado 5 de octubre de 2020];139(2). Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.139.2.165>
 49. Roldán LMC, Zuluaga MA, Jiménez SB. ¿Es necesaria la terapia de mantenimiento con PUVA en pacientes con micosis fungoides en estadios tempranos? Evaluación de una guía de manejo, seguimiento de cinco años. 2018;7.
 50. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. agosto de 2002 [citado 5 de octubre de 2020];47(2):191-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962202000476>
 51. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* [Internet]. 1 de enero de 2007 [citado 5 de octubre de 2020];109(1):31-9. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/109/1/31/117140/Phase-2-trial-of-oral-vorinostat-suberoylanilide>
 52. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. noviembre de 2003 [citado 5 de octubre de 2020];49(5):873-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962203015913>
 53. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* [Internet]. 1 de junio de 2003 [citado 8 de octubre de 2020];101(11):4267-72. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/101/11/4267/16871/Phase-2-study-of-alemtuzumab-antiCD52-monoclonal>
 54. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de noviembre de 2015 [citado 8 de

- octubre de 2020];33(32):3750-8. Disponible en:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.3969>
55. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L, Jorgensen JL, Challagundla P, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 19 de marzo de 2015 [citado 8 de octubre de 2020];125(12):1883-9. Disponible en:
<https://ashpublications.org/blood/article/125/12/1883/33700/Phase-12-study-of-mogamulizumab-a-defucosylated>
 56. Khan N, Ozkaya N, Moskowitz A, Dogan A, Horwitz S. Peripheral T-cell lymphoma – are we making progress? *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 10 de octubre de 2020];31(3):306-14. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521692618300513>
 57. Laribi K, Alani M, Truong C, Baugier de Materre A. Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *The Oncologist* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 16 de octubre de 2020];23(9):1039-53. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2017-0524>
 58. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de septiembre de 2014 [citado 18 de octubre de 2020];32(27):3048-58. Disponible en:
<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.5229>
 59. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma* [Internet]. enero de 2008 [citado 10 de octubre de 2020];49(11):2099-107. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428190802455867>
 60. Zain JM. Aggressive T-cell lymphomas: 2019 updates on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. agosto de 2019 [citado 10 de octubre de 2020];94(8):929-46. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25513>
 61. Sandell RF, Boddicker RL, Feldman AL. Genetic Landscape and Classification of Peripheral T Cell Lymphomas. *Curr Oncol Rep*. abril de 2017;19(4):28.
 62. Inghirami G, Chan WC, Pileri S, the AIRC 5xMille consortium ‘Genetics-driven targeted management of lymphoid malignancies’. Peripheral T-cell and NK cell lymphoproliferative disorders: cell of origin, clinical and pathological implications. *Immunol Rev* [Internet]. enero de 2015 [citado 11 de octubre de 2020];263(1):124-59. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/imr.12248>

63. Hoffmann JC, Chisholm KM, Cherry A, Chen J, Arber DA, Natkunam Y, et al. An analysis of MYC and EBV in diffuse large B-cell lymphomas associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified. *Hum Pathol* [Internet]. febrero de 2016 [citado 11 de octubre de 2020];48:9-17. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817715003962>
64. Sandell RF, Boddicker RL, Feldman AL. Genetic Landscape and Classification of Peripheral T Cell Lymphomas. *Curr Oncol Rep* [Internet]. abril de 2017 [citado 10 de octubre de 2020];19(4):28. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-017-0582-9>
65. Huang Y, Petit B, Gouill SL, Martin-Garcia N, Copie-Bergman C, Fabiani B, et al. Peripheral T-cell Lymphomas With a Follicular Growth Pattern are Derived From Follicular Helper T Cells (TFH) and may Show Overlapping Features With Angioimmunoblastic T-cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(5):9.
66. Yoo HY, Sung MK, Lee SH, Kim S, Lee H, Park S, et al. A recurrent inactivating mutation in RHOA GTPase in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* [Internet]. abril de 2014 [citado 11 de octubre de 2020];46(4):371-5. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ng.2916>
67. Wang C, McKeithan TW, Gong Q, Zhang W, Bouska A, Rosenwald A, et al. IDH2 R172 mutations define a unique subgroup of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 8 de octubre de 2015 [citado 11 de octubre de 2020];126(15):1741-52. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/126/15/1741/34672/IDH2R172-mutations-define-a-unique-subgroup-of>
68. Pro B, Horwitz SM, Prince HM, Foss FM, Sokol L, Greenwood M, et al. Romidepsin induces durable responses in patients with relapsed or refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Romidepsin in relapsed refractory AITL patients. *Hematol Oncol* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 11 de octubre de 2020];35(4):914-7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.2320>
69. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK–anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* [Internet]. 15 de junio de 2008 [citado 13 de octubre de 2020];111(12):5496-504. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/111/12/5496/23820/ALK-anaplastic-largecell-lymphoma-is-clinically>

70. Zeng Y, Feldman AL. Genetics of anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2 de enero de 2016 [citado 13 de octubre de 2020];57(1):21-7. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2015.1064530>
71. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, Tabbo' F, Gaudio M, Chiesa N, et al. Convergent Mutations and Kinase Fusions Lead to Oncogenic STAT3 Activation in Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Cancer Cell* [Internet]. abril de 2015 [citado 14 de octubre de 2020];27(4):516-32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153561081500094X>
72. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. En: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editores. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 13 de octubre de 2020]. p. 127-44. (Cancer Treatment and Research; vol. 176). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_6
73. Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant–Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma: *Plast Reconstr Surg* [Internet]. junio de 2016 [citado 13 de octubre de 2020];137(6):1659-69. Disponible en: <http://journals.lww.com/00006534-201606000-00001>
74. Wang T, Feldman AL, Wada DA, Lu Y, Polk A, Briski R, et al. GATA-3 expression identifies a high-risk subset of PTCL, NOS with distinct molecular and clinical features. *Blood* [Internet]. 8 de mayo de 2014 [citado 14 de octubre de 2020];123(19):3007-15. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/123/19/3007/32648/GATA3-expression-identifies-a-highrisk-subset-of>
75. Munakata W, Tobinai K. Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. En: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editores. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 16 de octubre de 2020]. p. 145-61. (Cancer Treatment and Research; vol. 176). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_7
76. Ishida T. CXC Chemokine Receptor 3 and CC Chemokine Receptor 4 Expression in T-Cell and NK-Cell Lymphomas with Special Reference to Clinicopathological Significance for Peripheral T-Cell Lymphoma, Unspecified. *Clin Cancer Res* [Internet]. 15 de agosto de 2004 [citado 16 de octubre de 2020];10(16):5494-500. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-04-0371>
77. Iqbal J, Amador C, McKeithan TW, Chan WC. Molecular and Genomic Landscape of Peripheral T-Cell Lymphoma. En: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editores. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019

- [citado 14 de octubre de 2020]. p. 31-68. (Cancer Treatment and Research; vol. 176). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_2
78. Wright DG, Marchal C, Hoang K, Ankney JA, Nguyen ST, Rushing AW, et al. Human T-cell leukemia virus type-1-encoded protein HBZ represses p53 function by inhibiting the acetyltransferase activity of p300/CBP and HBO1. *Oncotarget* [Internet]. 12 de enero de 2016 [citado 16 de octubre de 2020];7(2):1687-706. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.6424>
 79. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* [Internet]. 7 de abril de 2016 [citado 16 de octubre de 2020];127(14):1790-802. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/127/14/1790/34754/Polycombdependent-epigenetic-landscape-in-adult>
 80. Pongpruttipan T, Wannakrairo P, Mitarnun W, Khuhapinant A, Puavilai T, Bedavanija A. Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type, Includes Cases of Natural Killer Cell and ab, gd, and ab/gd T-cell Origin: A Comprehensive Clinicopathologic and Phenotypic Study. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(4):19.
 81. Jiang L, Gu Z-H, Yan Z-X, Zhao X, Xie Y-Y, Zhang Z-G, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma. *Nat Genet* [Internet]. septiembre de 2015 [citado 14 de octubre de 2020];47(9):1061-6. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ng.3358>
 82. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* [Internet]. 4 de septiembre de 2014 [citado 16 de octubre de 2020];124(10):1570-7. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/124/10/1570/32961/Realworld-data-on-prognostic-factors-and-treatment>
 83. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* [Internet]. 4 de noviembre de 2010 [citado 16 de octubre de 2020];116(18):3418-25. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/116/18/3418/27966/Treatment-and-prognosis-of-mature-Tcell-and-NKcell>
 84. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, Rosen ST, Pro B, Hsi ED, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States: PTCL Treatment Patterns in the US. *Cancer*. 1 de abril de 2017;123(7):1174-83.

85. Mahadevan D, Unger JM, Spier CM, Persky DO, Young F, LeBlanc M, et al. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. *Cancer* [Internet]. 15 de enero de 2013 [citado 16 de octubre de 2020];119(2):371-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.27733>
86. Zain J. Transplantation. En: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editores. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 16 de octubre de 2020]. p. 269-87. (*Cancer Treatment and Research*; vol. 176). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_13
87. Park SI, Horwitz SM, Foss FM, Pinter-Brown LC, Carson KR, Rosen ST, et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer* [Internet]. mayo de 2019 [citado 16 de octubre de 2020];125(9):1507-17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.31861>
88. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, Hanada S, Utsunomiya A, Tara M, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol*. 2001;8.
89. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP Compared With Biweekly CHOP for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG980. *J Clin Oncol*. 2007;7.
90. Stuver RN, Khan N, Schwartz M, Acosta M, Federico M, Gisselbrecht C, et al. Single agents vs combination chemotherapy in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the comprehensive oncology measures for peripheral T-cell lymphoma treatment (COMPLETE) registry. *Am J Hematol* [Internet]. junio de 2019 [citado 18 de octubre de 2020];94(6):641-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25463>
91. Biasoli I, Cesaretti M, Bellei M, Maiorana A, Bonacorsi G, Quaresima M, et al. Dismal outcome of t-cell lymphoma patients failing first-line treatment: results of a population-based study from the Modena Cancer Registry: T-cell lymphoma patients failing first treatment. *Hematol Oncol* [Internet]. septiembre de 2015 [citado 18 de octubre de 2020];33(3):147-51. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.2144>
92. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. *J Hematol Oncol* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 18 de octubre de 2020];7(1):11. Disponible en: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8722-7-11>

93. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* [Internet]. 15 de mayo de 2014 [citado 19 de octubre de 2020];123(20):3095-100. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/123/20/3095/32718/Objective-responses-in-relapsed-Tcell-lymphomas>
94. Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C, Thieblemont C, Quach H, Delarue R, et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid®) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: The EXPECT trial. *Eur J Cancer* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 20 de octubre de 2020];49(13):2869-76. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804913003638>
95. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M, et al. Phase II Trial of Proteasome Inhibitor Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de septiembre de 2007 [citado 20 de octubre de 2020];25(27):4293-7. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.11.4207>
96. Gallamini A, Zaja F, Patti C, Billio A, Specchia MR, Tucci A, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* [Internet]. 1 de octubre de 2007 [citado 20 de octubre de 2020];110(7):2316-23. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/110/7/2316/103626/Alemtuzumab-Campath1H-and-CHOP-chemotherapy-as>
97. Phillips AA, Fields PA, Hermine O, Ramos JC, Beltran BE, Pereira J, et al. Mogamulizumab *versus* investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica* [Internet]. mayo de 2019 [citado 20 de octubre de 2020];104(5):993-1003. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.205096>
98. Young LS, Rickinson AB. Epstein–Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* [Internet]. octubre de 2004 [citado 21 de octubre de 2020];4(10):757-68. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrc1452>
99. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The Immunology of Epstein-Barr Virus–Induced Disease. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 21 de marzo de 2015 [citado 21 de octubre de 2020];33(1):787-821. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>
100. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* [Internet]. 1

de julio de 2007 [citado 21 de octubre de 2020];86(1):58-65. Disponible en:
<http://link.springer.com/10.1532/IJH97.07012>

101. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2002;14.
102. Wang R-C, Chang S-T, Hsieh Y-C, Huang W-T, Hsu J-D, Wang M-C, et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorder in adolescents and young adults in Taiwan. :8.
103. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, et al. Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 15 de febrero de 2003 [citado 21 de octubre de 2020];187(4):527-33. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/367988>
104. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood* [Internet]. 2 de junio de 2011 [citado 21 de octubre de 2020];117(22):5835-49. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/117/22/5835/21716/Characterization-and-treatment-of-chronic-active>
105. Sugaya N, Kimura H, Hara S, Hoshino Y, Kojima S, Morishima T, et al. Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus (EBV)-Specific CD8⁺ T Cells in Patients with Chronic Active EBV Infection. *J Infect Dis* [Internet]. septiembre de 2004 [citado 21 de octubre de 2020];190(5):985-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/423285>
106. Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, Kim CW, Ko YH, Lee S-S, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: Overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int* [Internet]. abril de 2008 [citado 21 de octubre de 2020];58(4):209-17. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1827.2008.02213.x>
107. Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, Otsuka M, Hamada T, Tsuji K, et al. Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *Br J Dermatol* [Internet]. enero de 2015 [citado 21 de octubre de 2020];172(1):56-63. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.13411>
108. Tokura Y, Ishihara S, Tagawa S, Seo N, Ohshima K, Takigawa M. Hypersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol*

- [Internet]. octubre de 2001 [citado 22 de octubre de 2020];45(4):569-78. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962201096116>
109. Suzuki K, Ohshima K, Karube K, Suzumiya J, Ohga S, Ishihara S, et al. Clinicopathological states of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorders (severe chronic active EBV infection) of children and young adults. *Int J Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2004 [citado 22 de octubre de 2020]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.24.5.1165>
 110. Hue SS-S, Oon ML, Wang S, Tan S-Y, Ng S-B. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology (Phila)* [Internet]. enero de 2020 [citado 22 de octubre de 2020];52(1):111-27. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031302519304210>
 111. Ng S-B, Chung T-H, Kato S, Nakamura S, Takahashi E, Ko Y-H, et al. Epstein-Barr virus-associated primary nodal T/NK-cell lymphoma shows a distinct molecular signature and copy number changes. *Haematologica* [Internet]. febrero de 2018 [citado 23 de octubre de 2020];103(2):278-87. Disponible en: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2017.180430>
 112. Quintanilla-Martinez L, Jaffe ES. Aggressive NK cell lymphomas: insights into the spectrum of NK cell derived malignancies. *Histopathology* [Internet]. octubre de 2000 [citado 22 de octubre de 2020];37(4):372-4. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2559.2000.01029.x>
 113. Gao J, Behdad A, Ji P, Wolniak KL, Frankfurt O, Chen Y-H. EBV-negative aggressive NK-cell leukemia/lymphoma: a clinical and pathological study from a single institution. *Mod Pathol* [Internet]. agosto de 2017 [citado 22 de octubre de 2020];30(8):1100-15. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/modpathol201737>
 114. Nakashima Y, Tagawa H, Suzuki R, Karnan S, Karube K, Ohshima K, et al. Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of natural killer cell lymphoma/leukemia: Different genomic alteration patterns of aggressive NK-cell leukemia and extranodal Nk/T-cell lymphoma, nasal type. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. noviembre de 2005 [citado 22 de octubre de 2020];44(3):247-55. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/gcc.20245>
 115. Au W, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, Nakamura S, Kim W-S, Sng I, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* [Internet]. 23 de abril de 2009 [citado 22 de octubre de 2020];113(17):3931-7. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/113/17/3931/25573/Clinical-differences-between-nasal-and-extranasal>

116. Kim TM, Heo DS. Extranodal NK / T-cell lymphoma, nasal type: New staging system and treatment strategies. *Cancer Sci* [Internet]. diciembre de 2009 [citado 23 de octubre de 2020];100(12):2242-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1349-7006.2009.01319.x>
117. Li S, Feng X, Li T, Lin P, Konoplev S, Bueso-Ramos CE, et al. Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(1):10.
118. Au W-Y, Pang A, Choy C, Chim C-S, Kwong Y-L. 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* [Internet]. 1 de julio de 2004 [citado 23 de octubre de 2020];104(1):243-9. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/104/1/243/114504/Quantification-of-circulating-EpsteinBarr-virus>
119. Lee S, Park HY, Kang SY, Kim SJ, Hwang J, Lee S, et al. Genetic alterations of JAK/STAT cascade and histone modification in extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. *Oncotarget* [Internet]. 10 de julio de 2015 [citado 23 de octubre de 2020];6(19):17764-76. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.3776>
120. 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* [Internet]. abril de 2015 [citado 23 de octubre de 2020];39(4):462-71. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000478-201504000-00004>
121. Yoshimori M, Takada H, Imadome K, Kurata M, Yamamoto K, Koyama T, et al. P-glycoprotein is expressed and causes resistance to chemotherapy in EBV -positive T-cell lymphoproliferative diseases. *Cancer Med* [Internet]. octubre de 2015 [citado 24 de octubre de 2020];4(10):1494-504. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.494>
122. Onozawa E, Shibayama H, Takada H, Imadome K-I, Aoki S, Yoshimori M, et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target. *Oncotarget* [Internet]. 24 de julio de 2018 [citado 24 de octubre de 2020];9(57):31077-89. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.25780>
123. Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, et al. Bortezomib induces apoptosis in T lymphoma cells and natural killer lymphoma cells independent of Epstein-Barr virus infection. *Int J Cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2011 [citado 24 de octubre de 2020];129(9):2263-73. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.25873>

124. Ando S, Kawada J, Watanabe T, Suzuki M, Sato Y, Torii Y, et al. Tofacitinib induces G1 cell-cycle arrest and inhibits tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells. *Oncotarget* [Internet]. 22 de noviembre de 2016 [citado 24 de octubre de 2020];7(47):76793-805. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.12529>
125. Kwong Y-L, Chan TSY, Tan D, Kim SJ, Poon L-M, Mow B, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood* [Internet]. 27 de abril de 2017 [citado 24 de octubre de 2020];129(17):2437-42. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/129/17/2437/35948/PD1-blockade-with-pembrolizumab-is-highly>
126. Imashuku S, Hibi S, Kuriyama K, Tabata Y, Hashida T, Iwai A, et al. Management of Severe Neutropenia With Cyclosporin During Initial Treatment of Epstein-Barr Virus-Related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. enero de 2000 [citado 24 de octubre de 2020];36(3-4):339-46. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428190009148855>
127. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Hamadani M, Reimer P, Gisselbrecht C, et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 24 de octubre de 2020];23(11):1826-38. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879117306237>
128. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, LeRademacher J, He W, Fenske TS, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2013 [citado 24 de octubre de 2020];31(25):3100-9. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.46.0188>
129. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [Internet]. abril de 2011 [citado 25 de octubre de 2020];64(4):383-94. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435610003306>
130. Zain J. Transplantation. En: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editores. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 25 de octubre de 2020]. p. 269-87. (Cancer Treatment and Research; vol. 176). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_13
131. Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA, Brown S, Dean R, Kalaycio M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma

- using a uniform high-dose regimen. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. agosto de 2007 [citado 25 de octubre de 2020];40(3):239-43. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/1705712>
132. Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A, Hamlin PA, Lunning MA, Moskowitz CH, et al. A Retrospective Analysis of Peripheral T-Cell Lymphoma Treated With the Intention to Transplant in the First Remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 25 de octubre de 2020];13(6):664-70. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265013002474>
 133. Han X, Zhang W, Zhou D, Ruan J, Duan M, Zhu T, et al. Autologous stem cell transplantation as frontline strategy for peripheral T-cell lymphoma: A single-centre experience. *J Int Med Res* [Internet]. febrero de 2017 [citado 25 de octubre de 2020];45(1):290-302. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060516676725>
 134. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation As First-Line Therapy in Peripheral T-Cell Lymphomas: Results of a Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2009 [citado 25 de octubre de 2020];27(1):106-13. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.17.4870>
 135. Al-toma A, Verbeek WHM, Visser OJ, Kuijpers KC, Oudejans JJ, Kluin-Nelemans HC, et al. Disappointing outcome of autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Dig Liver Dis* [Internet]. julio de 2007 [citado 25 de octubre de 2020];39(7):634-41. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865807001302>
 136. Terras S, Moritz R, Ditschkowski M, Beelen D, Altmeyer P, Stücker M, et al. Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Cutaneous γ/δ -T-cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2013 [citado 25 de octubre de 2020];93(3):360-1. Disponible en: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1460>
 137. Zamkoff KW, Matulis MD, Mehta AC, Beaty MW, Hutchison RE, Gentile TC. High-dose therapy and autologous stem cell transplant does not result in long-term disease-free survival in patients with recurrent chemotherapy-sensitive ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. marzo de 2004 [citado 25 de octubre de 2020];33(6):635-8. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/1704392>
 138. Corradini P, Doderio A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M, et al. Graft-Versus-Lymphoma Effect in Relapsed Peripheral T-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas After Reduced-Intensity Conditioning Followed by Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Cells. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2004

- [citado 27 de octubre de 2020];22(11):2172-6. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.12.050>
139. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, Peffault De Latour R, Vernant J-P, Mohty M, et al. Graft-Versus-Lymphoma Effect for Aggressive T-Cell Lymphomas in Adults: A Study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de mayo de 2008 [citado 27 de octubre de 2020];26(14):2264-71. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.1366>
 140. Zain J, Palmer JM, Delioukina M, Thomas S, Tsai N-C, Nademanee A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma results in long-term disease control. *Leuk Lymphoma* [Internet]. agosto de 2011 [citado 27 de octubre de 2020];52(8):1463-73. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2011.574754>
 141. Doderio A, Spina F, Narni F, Patriarca F, Cavattoni I, Benedetti F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* [Internet]. marzo de 2012 [citado 27 de octubre de 2020];26(3):520-6. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/leu2011240>
 142. Loirat M, Chevallier P, Leux C, Moreau A, Bossard C, Guillaume T, et al. Upfront Allogeneic-Stem Cell Transplantation For Patients With Non-localized untreated Peripheral T-cell Lymphoma: An Intention-To-Treat Analysis From a Single Center. :20.
 143. Molina A, Zain J, Arber DA, Angelopolou M, O'Donnell M, Murata-Collins J, et al. Durable Clinical, Cytogenetic, and Molecular Remissions After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Refractory Sezary Syndrome and Mycosis Fungoides. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2005 [citado 28 de octubre de 2020];23(25):6163-71. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.774>
 144. Guitart J, Wickless SC, Oyama Y, Kuzel TM, Rosen ST, Traynor A, et al. Long-term Remission After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 de octubre de 2002 [citado 28 de octubre de 2020];138(10). Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.138.10.1359>
 145. Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, Laport GG, Cutler CS, Wiernik PH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. noviembre de 2014 [citado 28 de

octubre de 2020];49(11):1360-5. Disponible en:
<http://www.nature.com/articles/bmt2014161>

146. Hosing C, Bassett R, Dabaja B, Talpur R, Alousi A, Ciurea S, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution. *Ann Oncol* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 28 de octubre de 2020];26(12):2490-5. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419357278>
147. Duvic M, Donato M, Dabaja B, Richmond H, Singh L, Wei W, et al. Total Skin Electron Beam and Non-Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Advanced Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de mayo de 2010 [citado 28 de octubre de 2020];28(14):2365-72. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.8301>
148. for the NK-cell Tumor Study Group, Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Kagami Y, Kameoka J-I, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. febrero de 2006 [citado 28 de octubre de 2020];37(4):425-31. Disponible en:
<http://www.nature.com/articles/1705244>
149. Chan TSY, Li J, Loong F, Khong P-L, Tse E, Kwong Y-L. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing l-asparaginase: efficacy and safety. *Ann Hematol* [Internet]. enero de 2018 [citado 28 de octubre de 2020];97(1):193-6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-017-3127-2>