

Linfomas no Hodgkin de Células T diagnosticados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 2008 –2016

T-cell Non-Hodgkin Lymphomas Diagnosed at the National Institute of Oncology and Radiobiology, 2008-16

Brenda Benítez Caballero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3519-6512>

Daniel Ricardo Martínez Ávila¹ <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Encarnación Vázquez Olazabal¹ <https://orcid.org/0000-0003-4163-6999>

Tamara González Madruga¹ <https://orcid.org/0000-0002-4058-1191>

Rafael Isaia Reyez Velázquez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2918-8809>

Danoy Sánchez Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6257-039>

Julio Jiménez Galainena¹ <https://orcid.org/0000-0003-0448-0788>

Elías Antonio Gracia Medina¹ <http://orcid.org/0000-0002-9389-929>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: brenda@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los Linfomas no Hodgkin de Células T son neoplasias poco comunes que representan solo el 10-15 % de todos los Linfomas no Hodgkin. En Cuba, en el año 2015 los Linfomas no Hodgkin tuvieron una incidencia de 820 casos nuevos.

Objetivo: Caracterizar los pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células T diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en el período comprendido entre los años 2008 - 2016.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra de trabajo quedó constituida por 56 pacientes. Se revisaron las historias clínicas donde se tomaron las variables analizadas.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 57 años. Predominaron los pacientes con la variedad histológica de Linfoma de células T periférico (26,8 %). El sitio extraganglionar más afectado fue la piel y el tejido celular subcutáneo (37,5 %), al momento

del diagnóstico el 55,8 % de los pacientes presentaban enfermedad avanzada. **Conclusiones:** Los Linfomas no Hodgkin de células T son entidades poco frecuentes y el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad.

Palabras clave: Linfomas no Hodgkin; Linfomas de células T; afectación extranodal.

ABSTRACT

Introduction: T-cell non-Hodgkin lymphomas are rare neoplasms, accounting for only 1015% of all non-Hodgkin lymphomas. In Cuba, in 2015, non-Hodgkin lymphomas had an incidence of 820 new cases.

Objective: To characterize the patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma diagnosed and treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology, in the period between the years 2008 - 2016.

Methods: A descriptive and retrospective study was carried out. The working sample consisted of 56 patients. The medical records were reviewed for obtaining the variables analyzed.

Results: The median age at the time of diagnosis was 57 years. There was a predominance of patients with the histological variety of peripheral T-cell lymphoma (26.8%). The most affected extranodal site was the skin and the subcutaneous cell tissue (37.5%). At the time of diagnosis, 55.8% of the patients presented an advanced stage of the disease.

Conclusions: T-cell non-Hodgkin lymphomas are rare entities diagnosed in advanced stages of the disease.

Keywords: non-Hodgkin lymphomas; T-cell lymphomas; extranodal affectation.

Recibido: 05/02/2020

Aceptado: 14/02/2020

Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de enfermedades que evidencian trastornos linfoproliferativos y afectan a los linfocitos o sus precursores en diferentes etapas de su desarrollo, por lo que su comportamiento clínico, biológico y de respuesta al tratamiento es muy variable.⁽¹⁾

La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer estimó que para el año 2018 se diagnosticaron 509 590 casos nuevos de LNH (2,8 % de todos los casos nuevos de cáncer) con una tasa ajustada a la población mundial de $5,7 \times 10^5$ habitantes. Igualmente, se estimó la ocurrencia de 248 724 defunciones (2,6 % de todas las defunciones por cáncer) con una tasa ajustada a la población mundial de $2,6 \times 10^5$ habitantes.⁽²⁾

En Cuba, según el Registro Nacional del Cáncer, en el año 2015 los Linfomas no Hodgkin tuvieron una incidencia de 820 casos nuevos, con una tasa estandarizada a la población mundial de $5,6 \times 10^5$ para los hombres y de $3,9 \times 10^5$ para las mujeres.⁽³⁾

Los Linfomas no Hodgkin de Células T (LNH-T) son neoplasias poco comunes que representan solo el 10-15 % de todos los LNH. Se agrupan de acuerdo a la 4ta edición de la clasificación de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en linfomas/leucemia linfoblástica agudas de células T precursoras y linfoma de células T maduro periférico (LCTP) vigente al momento del diagnóstico.⁽⁴⁾

Durante el año 2007, se introdujo en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), la inmunofenotipización por inmunohistoquímica para todos los casos de linfoma. A partir del año 2012 se reorganizó la atención a los pacientes con diagnósticos de linfomas, se fortaleció la actividad del equipo multidisciplinario encargado del tratamiento de los pacientes y se actualizaron los protocolos de diagnóstico y tratamiento. Por esta razón, se decidió describir las características clínico-patológicas de los pacientes con LNH-T, diagnosticados y tratados en el INOR en el periodo comprendido entre los años 2008 al 2016.

Métodos

Se realizó estudio descriptivo y longitudinal de pacientes inscritos con diagnóstico confirmado de LNH-T que recibieron tratamiento de primera línea en el INOR. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas, que se registraron en un modelo de recogida de datos; donde estaban incluidas las variables relacionadas a: edad, sexo, color de piel, motivo de consulta y estado general según la escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG por sus siglas en inglés): 0 paciente asintomático, 1 paciente

sintomático, pero desempeña actividades de la vida cotidiana, 2 paciente sintomático, con más de 50 % del tiempo en pie, 3 paciente sintomático y en cama más de 50 % del tiempo, 4 paciente encamado 100 % del día. Se recogió además, los sitios extraganglionares y el número de ellos afectados. Todos fueron clasificados de acuerdo a la revisión de la 4ta edición de la clasificación de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. Para establecer el estadio de los pacientes se utilizó la clasificación de Ann Arbor. Se definió masa voluminosa como una masa $\geq 7,5$ cm de diámetro mayor y los síntomas constitucionales catalogados con la letra B en caso de fiebre mayor de 38,3 grados Celsius, pérdida de peso mayor de 10 % del peso corporal en los seis meses previos al diagnóstico y sudoraciones nocturnas y A en caso de ausencia de todos los síntomas. Se realizó un análisis de distribuciones de frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

A partir de todas las fuentes revisadas, se identificaron 62 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de Células T, lo que constituyó el 9,6 % de todos los linfomas tratados en el período. Se excluyeron 6 pacientes del análisis, los cuales fueron inscritos por recaídas de la enfermedad y tuvieron tratamiento de primera línea en otra institución. La muestra estuvo constituida por 56 pacientes.

La mediana de edad de los pacientes fue de 57 años (rango 25 – 88). El 58,9 % fueron pacientes menores de 60 años. Predominaron los pacientes del sexo masculino con un 57,1 % y los pacientes del color blanco de la piel con el 66,1 %. El signo más frecuente al diagnóstico fue la adenomegalia, con presencia del 46,4 % de los pacientes, otros síntomas encontrados fueron las lesiones cutáneas y la pérdida de peso con un 26,8 % y un 21,4 % respectivamente. El 60,7 % de los enfermos tuvo un estado general de 0 al diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1- Características generales de los pacientes

Característica	Pacientes	
	No	%
Total	56	100
<i>Edad (años)</i>		
Mediana (min-máx.)	57 (25-88)	
<60 años	33	58,9
≥60 años	23	41,1
<i>Sexo</i>		
Masculino	32	57,1
Femenino	24	42,9
<i>Color de la piel</i>		
Blanco	37	66,1
Negro	8	14,3
Mestizo	11	19,6
<i>Motivo de consulta</i>		
Adenopatías	26	46,4
Lesiones cutáneas	15	26,8
Pérdida de peso	12	21,4
Fiebre	4	7,1
Astenia	4	7,1
Sudoración nocturna	3	5,4
Otros	10	17,9
<i>Estado General</i>		
0	34	60,7
1-2	16	28,6
3-4	5	8,9
Desconocido	1	1,8

El sitio extraganglionar más afectado fue la piel y tejido celular subcutáneo con un 37,5 %. Cuando se analizó el número de sitios extra-ganglionares afectados por pacientes, se evidenció que el 57,1% presentó un solo sitio (Tabla 2).

Tabla 2- Sitio extraganglionar afectado

Característica	Pacientes (n= 56)	
	No	%
<i>Sitio extraganglionar afecto</i>		
Piel/subcutáneo	21	37,5
Anillo de Waldeyer	6	10,7
Pulmón	4	7,1
Hígado	2	3,6
Orbita	2	3,6
Medula Osea	2	3,6
<i>Número de sitios</i>		
0	18	32,1
1	32	57,1
2	5	8,9
3	1	1,8

Predominaron los pacientes con Linfoma de células T Periféricas no especificado (LCTPNOS) (26,8 %), seguido por el Linfoma de Células Grandes Anaplásico (LCGA) y LCGA Cutáneo con un 23,2 % y 16 % respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3- Clasificación de la OMS del 2008 según subtipo histológico

Distribución de los pacientes según subtipo histológico		
Subtipo histológico	No	%
LNH Células T Periférica	15	26,8
LNH Células Grandes Anaplásico	13	23,2
LNH Células Grandes Anaplásico Cutáneo	9	16
LNH Células T Primario Cutáneo	8	14,3
LNH Células T Angioinmunoblastico	6	10,7
Micosis Fungoide	4	7,1
LNH extraganglionar de Células NK Nasal	1	1,8
Total	56	100

La clasificación clínica por estadios de Ann-Arbor mostró que el 55,8 % se encontró en etapas clínicas avanzadas (Etapa III-IV), predominó la etapa IV con 21 pacientes (40,4 %). La enfermedad extraganglionar estuvo presente en un 40,4 % y la enfermedad voluminosa en un 15,4 % (Tabla 4).

Tabla 4- Distribución por estadios según clasificación Ann-Arbor

Estatificación	No	%
<i>Estadio Ann Arbor*</i>		
I	11	21,2
II	10	19,2
III	8	15,4
IV	21	40,4
Desconocido	1	1,9
Síntomas B	14	25
Toma Extra ganglionar (E)	21	40,4
Enfermedad Voluminosa (X)	8	15,4

*Se excluyen 4 casos de Micosis Fungoide.

Discusión

En el estudio la mediana de edad de los pacientes fue de 57 años. En una investigación epidemiológica sobre linfomas de células T realizado en Asia, *Tang* y otros⁽⁵⁾ encontraron que el 68 % de los enfermos eran menores de 60 años. En otro trabajo publicado por Inter Lymph Consortium en América del Norte, Europa y Australia⁽⁶⁾ se evidenció que el 57 % de los pacientes eran menores de 60 años con una mediana de edad de 55 años.

Series de pacientes publicadas por *Adams*⁽⁷⁾ y *Hsi*⁽⁸⁾ mostraron un predominio del sexo masculino, así como mayor frecuencia de los individuos de la raza blanca, similar a lo encontrado en el presente estudio.

El sexo masculino ha sido reportado como un factor pronóstico adverso,⁽⁹⁾ información que no fue evidenciada en esta investigación. Esto quizás estuvo influenciado por el pequeño tamaño de la muestra.

Yamaguchi y otros⁽¹⁰⁾ así como también *Chen* y otros⁽¹¹⁾ refieren en sus estudios la presencia de lesiones cutáneas, la pérdida de peso y los síntomas B como rasgos frecuentes al debut de la enfermedad. En esta serie también se encontraron estos síntomas y signos entre los más frecuentes.

En relación al estado general el mayor número de pacientes se encontraba entre 0 y I para un 83,9 %, similar a lo encontrado por *Tang* y otros⁽⁵⁾ y *Ogura*⁽¹²⁾ en sus series.

La afectación extraganglionar fue del 67,9 % con predominio en la piel/tejido celular subcutáneo, anillo de Waldeyer y pulmón, solo el 10,7 % presentó más de un sitio extraganglionar afectado. *Hsi*⁽¹³⁾ reportó que, los sitios extranodales más comunes fueron piel/tejido celular subcutáneo (19 %), nasofaringe (13 %), intestino delgado (10%), pulmón (8 %) y bazo (7 %).

La más reciente actualización de la clasificación de la OMS describe más de 20 subtipos de LCTP, los subtipos más frecuentes son LCTP NOS, 34 %; Linfoma de células T Angioinmunoblastico (LTAI), 14 %; LCGA ALK- 15 %; y el LCGA ALK+, 9 %.⁽¹⁴⁾ La clasificación de la OMS para los linfomas T combina características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas, intentándose correlacionar cada enfermedad con su contrapartida celular normal. A diferencia de las neoplasias de células B, donde las traslocaciones específicas han servido para definir varias de las entidades, en los Linfomas

T, con la excepción del LACG ALK+, sin existir en la mayoría de los LCTP, un perfil inmunofenotípico específico, con gran solapamiento entre unas entidades y otras.

En la presente investigación el subtipo histológico más frecuente, fue el LCTP-NOS (26,8 %), sin embargo, fue seguido de las variantes del LCGA (LCGA 23,2 % y LCGAC 16 %). No fue posible en este estudio caracterizar los casos ALK+ debido a la no disponibilidad del reactivo, sería de gran importancia realizar esta determinación, no solo por el impacto pronóstico, sino también, por el hecho de la positividad o negatividad del ALK definen dos entidades diferentes.

El proyecto internacional LCTP que recogió 1314 casos de los LNH-T de 22 instituciones por todo el mundo, reveló que los subtipos más comunes son los LNH-T nodales, los subtipos principales son LCTP-NOS, LTAI y LCGA. Entre ellos, LCTP NOS ha sido reportado como el subtipo principal en todo el mundo y típicamente representa una variante que no cumple los criterios para otros subtipos.⁽¹⁵⁾

En la muestra existe un predominio de pacientes en etapas III-IV según clasificación de Ann-Arbor con un 55,8 %. *Lunning* y otros⁽¹⁶⁾ reportaron que aproximadamente dos tercios de los pacientes se presentan en estadios avanzados. Por su parte *Wilhelm*⁽¹⁷⁾ encontró que la enfermedad se diagnosticó en estadios I-II solo en un 25 %, y en III-IV en el 75 %. En otro estudio publicado por *Ellin* y otros⁽¹⁸⁾ fue reportado que el 65 % de los pacientes presentaron estadios III-IV al diagnóstico.

Se puede concluir que los LNH-T son entidades poco frecuentes y en la mayoría de los pacientes se diagnostica en etapas avanzadas con afectación extraganglionar.

Referencias bibliográficas

1. Ghielmini M, Montoto S. Lymphomas Essentials for Clinicians. European Society for Medical Oncology; 2015. p. 61-6.
2. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC). 2018 [acceso 14/1/20]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
3. Anuario Estadístico de Salud 2017, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana; 2018. p. 18-106.
4. Younes A, Coiffier B. Lymphoma Diagnosis and Treatment. New York: Springer; 2013. p. 211-31.

5. Tang T, Khoo LP, Lim C, Ham JS, Kim SJ, Hong H, *et al.* Outcomes of patients with peripheral T-cell lymphoma in first complete remission: data from three tertiary Asian cancer centers. *Blood Cancer Journal*. 2017;7(12):653. doi:10.1038/s41408-017-0030-y.
6. Wang SS, Flowers CR, Kadin ME, Chang ET, Hughes AM, Ansell SM, *et al.* Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Peripheral T-Cell Lymphomas: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2014;2014(48):66-75. doi:10.1093/jncimonographs/lgu012.
7. Adams SV, Newcomb PA, Shustov AR. Racial Patterns of Peripheral T-Cell Lymphoma Incidence and Survival in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(9):963-971. doi:10.1200/JCO.2015.63.5540.
8. Hsi ED, Gruver AM, Foss F, Carson KR, Pinter-Brown L, Horwitz SM, *et al.* Biomarker Quality Assurance (QA) Findings from the Comprehensive Oncology Measures for Peripheral T-Cell Lymphoma Treatment (COMPLETE) Registry. *Blood*. 2012;120(21)(Suppl):4263.
9. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, *et al.* Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012;30:3093-9.
10. Yamaguchi M, Takata K, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, *et al.* Prognostic biomarkers in patients with localized natural killer/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Science*. 2014;105(11):1435-41. doi:10.1111/cas.12526.
11. Chen Z, Guan P, Shan T, Ye Y, Gao L, Wang Z, *et al.* CD30 expression and survival in extranodal NK/T-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(23):16547-56.
12. Ogura M, Ishida T, Tsukasaki K, Takahashi T, Utsunomiya A. Effects of first-line chemotherapy on natural killer cells in adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016;78:199-207. doi:10.1007/s00280-016-3070-2.
13. Hsi ED, Said J, Macon WR, Rodig SJ, Ondrejka SL, Gascoyne RD, *et al.* Diagnostic Accuracy of a Defined Immunophenotypic and Molecular Genetic Approach for Peripheral T/NK-cell Lymphomas: A North American PTCL Study Group Project. *The*

American journal of surgical pathology. 2014;38(6):768-75.

doi:10.1097/PAS.000000000000188.

14. Casulo C, O'Connor O, Shustov A, Fanale M, Friedberg JW, Leonard JP, *et al.* T-Cell Lymphoma: Recent Advances in Characterization and New Opportunities for Treatment. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2017;109(2):djw248.

doi:10.1093/jnci/djw248.

15. Huang WR, Liu DH. Peripheral T-cell Lymphomas: Updates in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Chinese Medical Journal. 2018;131(17):2105-11.

16. Lunning MA, Horwitz S. Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma: Are We Data Driven or Driving the Data? Current Treatment Options in Oncology. 2013 [acceso 14/1/20];14(2):212-23.

17. Wilhelm M, Smetak M, Reimer P, Geissinger E, Ruediger T, Metzner B, *et al.* First-line therapy of peripheral T-cell lymphoma: extension and long-term follow-up of a study investigating the role of autologous stem cell transplantation. Blood Cancer Journal. 2016;6(7):e452-. doi:10.1038/bcj.2016.63.

18. Ellin F, Landstrom 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; 2014. p. 124, 1570-7.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Brenda Benítez Caballero: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Daniel Ricardo Martínez Ávila: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Encarnación Vázquez Olazabal: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Tamara González Madruga: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Rafael Isaia Reyez Velázquez: Revisión imagenológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Danoy Sánchez Pérez: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Julio Jiménez Galainena: Revisión patológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Elías Antonio Gracia Medina: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.