

Factores pronósticos en linfomas T: experiencia en una institución

Prognostic factors in T-cell lymphoma: a single- institution experience

Verdie J; Martínez E; Rojas F

Hospital de Clínicas "José de San Martín"

jimena_verdie@hotmail.com

Fecha recepción: 28/6/2020

Fecha aprobación: 14/7/2020

*TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA 2017-2019.*



ARTICULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 2: 29-43

Mayo - Agosto 2020

Palabras claves: linfomas T,
factores pronósticos,
índices pronósticos.

Keywords: T-cell lymphomas,
prognostic factors,
prognostic score.

Resumen

Los linfomas de células T periféricas (LCTP) comprenden un grupo raro y heterogéneo de neoplasias que se originan a partir de células T post-tímicas (periféricas) o células *natural killer* (NK) y que se caracterizan por tener diferentes patrones morfológicos, fenotípicos y distintas formas de presentación clínica. Representan alrededor del 15 al 20% de los linfomas agresivos⁽¹⁾ y del 7 al 10% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH)⁽²⁾, siendo su frecuencia algo mayor en Asia y América del Sur que en los países occidentales. Los posibles factores que contribuyen a estas diferencias geográficas son la exposición a agentes infecciosos virales como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) que se asocian a subtipos específicos de LCTP⁽³⁾.

Bajo la denominación de LCTP se engloban más de 20 subtipos, siendo el linfoma T NOS la entidad más frecuente con el 25.9%, seguido del linfoma angioinmunoblástico (LAIT) con el 18.5%, el linfoma T/NK nasal con el 10.4%, el linfoma anaplásico (LACG) ALK positivo 6.6% y el linfoma anaplásico

(LACG) ALK negativo con el 5.5%⁽⁴⁾.

La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide a los LCTP en cuatro categorías según la presentación clínica predominante: leucémica (diseminada), ganglionar, extraganglionar y cutánea^(5,6). Sin embargo, se reconoce que en la práctica los LCTP pueden ser difíciles de subclasificar debido al poco conocimiento de anomalías genéticas específicas en comparación con los linfomas de células B^(7,8). Incluso, dentro de los subtipos establecidos, los LCTP pueden exhibir una marcada heterogeneidad clínica, histológica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. La caracterización histopatológica es obligatoria tanto por razones pronósticas como terapéuticas⁽⁴⁾. Independientemente de su heterogeneidad, los LCTP se caracterizan, con pocas excepciones, por su comportamiento clínico agresivo, su afectación sistémica y una respuesta pobre al tratamiento.

Los LCTP suelen afectar a la población adulta con una edad media de entre 55 y 60 años y un ligero predominio en los hombres. La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad en estadio

avanzado (68%), síntomas constitucionales (45%), compromiso de médula ósea (25.8%) y enfermedad extranodal (37%)⁽¹⁾.

Los LCTP plantean desafíos diagnósticos (debido a la ausencia de marcadores clonales y la existencia de grupos heterogéneos) tanto como terapéuticos. Su baja incidencia asociada a la ausencia de índices pronósticos adecuados y ensayos clínicos diseñados específicamente para este tipo de linfoma hace que no exista un esquema estándar de tratamiento.

El tratamiento de LCTP se extrapola principalmente de estudios realizados en linfomas B agresivos, siendo el régimen más ampliamente utilizado el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)⁽⁹⁾. La adición de etopósido a este esquema (CHOEP) demostró, en algunos estudios, mejorar la supervivencia libre de eventos en pacientes menores de 60 años, pero sin un claro impacto en la supervivencia global^(10,11). Sin embargo, en comparación con los linfomas agresivos de células B, el resultado en pacientes con LCTP es en general deficiente y es por este motivo que se han ensayado tratamientos más intensivos, incluido el trasplante autólogo de células madre (TAMO) en primera remisión completa. Este último no está exento de complicaciones y es por este motivo que es importante identificar aquellos pacientes con riesgo alto que puedan beneficiarse con el mismo.

Los enormes desafíos diagnósticos, los sistemas de clasificación cambiantes y los diferentes enfoques terapéuticos para tratar este tipo de linfomas contribuyen a la incertidumbre sobre los factores que determinan el pronóstico.

Se han desarrollado distintos estudios con el fin de identificar los factores pronósticos en pacientes con LCTP⁽¹²⁾. Aunque el Índice Pronóstico Internacional (IPI) fue desarrollado como un modelo predictivo en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo⁽¹³⁾, también tiene valor pronóstico en pacientes con LCTP. Es un índice fácil de aplicar, ya que toma en cuenta características clínicas de los pacientes, pero tiene como desventaja que tanto la presencia de sitios extranodales como la extensión de la enfermedad (estadio) son hechos frecuentes en los LCTP, por lo tanto, no tienen tanta significancia pronóstica⁽⁹⁾.

El índice pronóstico para los linfomas T (PIT) fue desarrollado a partir de un estudio retrospectivo colaborativo por parte del Intergrupo Italiano de Linfomas (IIL) y toma en cuenta la edad, el estado funcional

(ECOG), los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y el compromiso de la médula ósea, logrando identificar, de esta manera, cuatro subgrupos pronósticos⁽¹⁾. El PIT tiene como desventaja, por un lado, la poca utilidad en el LCGA (baja frecuencia de compromiso de médula ósea en este subgrupo) y la falta de capacidad para evidenciar diferencias pronósticas significativas entre LCGA ALK positivo (+) y ALK negativo (-)⁽¹⁰⁾ y, por otro lado, no utiliza ningún parámetro biológico tumoral. Por tal motivo fue modificado por el mismo grupo (PIT modificado o índice de Bologna) cambiando el compromiso de médula ósea por el índice de proliferación evaluado por la inmunotinción Ki-67⁽¹⁴⁾. El índice pronóstico más reciente fue presentado por el Proyecto Internacional de Linfoma de Células T periféricas en pacientes con LAIT, denominado PIAI, y toma en consideración la edad, el ECOG y el recuento de plaquetas, la presencia de síntomas B y el compromiso extranodal como principales variables⁽¹⁵⁾.

El objetivo del presente trabajo fue realizar un análisis retrospectivo de las principales características clínico-biológicas de los pacientes con LCTP evaluados en una única institución, aplicar los índices pronóstico mencionados anteriormente y comparar los resultados con los existentes en la bibliografía internacional.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes con LCTP diagnosticados y tratados en la División de Hematología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" durante el período comprendido entre octubre de 2010 y octubre de 2018. Se tomó como criterio de inclusión la edad mayor de 18 años y el diagnóstico de LCTP de novo. De un total de 40 pacientes se excluyeron los pacientes con diagnóstico de leucemia/linfoma de células T del adulto (2 pacientes), leucemia de células NK agresiva (1 paciente), linfomas T cutáneo (2 pacientes) y micosis fungoides (5 pacientes) debido a que la biología, los factores pronósticos y el tratamiento difieren de los LCTP. Por lo tanto, un total de 30 pacientes fueron los sujetos analizados en el presente estudio.

El diagnóstico de LCTP se estableció de acuerdo con la última clasificación de la OMS 2017 y fue realizado por un hematopatólogo experimentado de nuestra institución, tanto en el diagnóstico inicial como en los casos de revisión por ser la anatomía

patológica externa. La expresión de la proteína ALK se determinó por inmunohistoquímica en el subgrupo LCGA y de acuerdo con el resultado se le asignó como ALK+ o ALK-.

El índice de proliferación se evaluó mediante inmunotinción con la técnica de Ki 67 y se definió como punto de corte "mayor o igual a 80%".

Los parámetros registrados de la historia clínica fueron la edad, el género, la distribución de los subtipos según la histología, la presencia de síntomas B, el compromiso extranodal y de la médula ósea, el estado funcional, el estadio y la respuesta al tratamiento. Se registraron datos de laboratorio incluidos el nivel de LDH, el recuento de plaquetas, el recuento absoluto de linfocitos y neutrófilos, la eritrosedimentación, la β 2-microglobulina y la albúmina.

Se definió como síntomas B a la presencia de alguno de los siguientes signos o síntomas: temperatura mayor a 38° C, sudoración nocturna y pérdida de peso del 10% o más en seis meses.

El estado funcional de los pacientes se evaluó de acuerdo con la escala denominada *Performance Status diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Se le asignó 0 a aquellos pacientes totalmente activos, sin restricciones ni síntomas; 1 a los pacientes con restricción en actividades físicamente extenuantes; 2 a aquellos pacientes ambulatorios, pero que no pueden realizar su actividad laboral; 3 a los que están confinados a reposo por más del 50% del día y 4 a los que están postrados en la cama y requieren asistencia para los cuidados de la vida diaria.

El estadio se determinó de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor basándose en la historia clínica, el examen físico, la tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis y la biopsia de médula ósea. Se asignó estadio I a aquellos pacientes que tenían afectación de una única región ganglionar; estadio II a aquellos pacientes con afectación de 2 o más regiones del mismo lado del diafragma; estadio III a aquellos con afectación ganglionar a ambos lados del diafragma y estadio IV a aquellos con compromiso extranodal.

Se definió como pacientes con compromiso extranodal a quienes tenían afección de médula ósea, tracto gastrointestinal, hígado, bazo, pulmón, hueso, sistema nervioso central y otros sitios diferentes a los ganglios linfáticos y se registró el número de sitios como 0, 1 o más de 1.

Se aplicaron los siguientes índices pronóstico a la población en estudio: IPI, PIT, PIT modificado y PIAI. El IPI se calculó de acuerdo con el Proyecto Internacional de Factores Pronósticos del LNH. Las variables utilizadas fueron la edad (≤ 60 vs. > 60), ECOG (≤ 1 vs. > 2), el nivel de LDH (valor normal vs. aumentado), el estadio (I - II vs. III - IV) y el compromiso extranodal (≤ 1 sitio vs. > 2). A cada variable se le asignó 1 punto. El IPI definió cuatro grupos: bajo (puntaje 0-1), intermedio-bajo (2 puntos), intermedio-alto (si tenía 3 variables) y alto riesgo (4 o 5 variables).

El PIT se calculó como detalla el Intergrupo Italiano de Linfomas teniendo en cuenta cuatro variables: la edad (≤ 60 vs. > 60), el estado funcional (ECOG ≤ 1 vs. > 2), el nivel de LDH (bajo vs. alto) y si presentó compromiso de médula ósea (negativo vs. positivo). Dependiendo de la cantidad de factores pronósticos adversos (0, 1, 2 o ≥ 3) los pacientes se clasificaron en grupos de bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto o alto riesgo, respectivamente.

El PIT modificado se calculó con cuatro variables, tres de ellas ya incluidas en el PIT (edad, ECOG y LDH) y el Ki-67 ($< 80\%$ vs. $\geq 80\%$). Dependiendo de la cantidad de factores pronósticos adversos (0, 1, 2 o ≥ 3) los pacientes se clasificaron en grupos de riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto o alto, respectivamente. En sólo 19 pacientes estaba disponible el valor de Ki-67, por lo que, a los restantes, se les asignó arbitrariamente un valor $< 80\%$.

Para el cálculo del PIAI se utilizaron las siguientes variables: la edad (≤ 60 vs. > 60), el estado funcional (ECOG ≤ 1 vs. > 2), el recuento de plaquetas ($< 150 \times 10^9/\text{mm}^3$ vs. $\geq 150 \times 10^9/\text{mm}^3$), la presencia de síntomas B y el compromiso extranodal (≤ 1 sitio vs. > 2). Los pacientes se clasificaron en grupos de bajo riesgo si presentaba un puntaje de 0-1 y de riesgo alto si tenía 2 o más factores pronósticos adversos. La supervivencia global (SG) se midió como el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la fecha de muerte o de la última evaluación.

Estadística

La supervivencia global y el período libre de enfermedad fueron estimados mediante el método de Kaplan-Meier. Para el análisis de la supervivencia y del período libre de enfermedad de los pacientes que estaban vivos y sin recaída de la enfermedad o que perdieron el seguimiento, el dato fue censurado al momento

de la última evaluación. En el caso de las variables continuas se aplicó el modelo de Regresión de Cox. Asimismo, este modelo fue utilizado para calcular los *Hazard Ratios* (HR) y su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Las comparaciones entre los grupos fueron evaluadas con el test de log-rank.

Se evaluaron los siguientes índices de riesgo: IPI, PIT, PIT modificado y PIAI. Además, se analizaron las demás variables clínicas y patológicas relevantes registradas en relación con la sobrevida y con el período libre de enfermedad. En este caso, se utilizó el modelo de Regresión de Cox univariado buscando primero evaluar la relevancia independiente de cada variable. Luego se analizaron las variables significativas en un modelo multivariado. La significancia estadística se determinó por un p-valor <0.05. Los datos fueron analizados con el programa RStudio, Inc Versión 1.1.453.

Resultados

La mediana de edad de la población en estudio fue de 55 años (rango de 20-86 años) siendo el 53% de la población mayor de 60 años. Hubo una preponderancia del género masculino representando el 63.3% de la población (relación 1.7:1). En el momento del diagnóstico, sólo el 36.7% presentó síntomas B y el 56.7% de la población tuvo un ECOG>1. Las principales características de la población se muestran en la Tabla 1.

El grado de extensión de la enfermedad según la clasificación de Ann Arbor y el compromiso extranodal demostraron ser predictores de una enfermedad con un curso clínico más agresivo: 25 de 30 pacientes (83.3%) presentaron estadio III-IV y de ellos el 73.3% correspondió a estadio IV, mientras que dos tercios de la población (19 pacientes) tuvieron compromiso extranodal al diagnóstico. El sitio más frecuente fue la afectación de la médula ósea (9 pacientes de 30, 30%), seguido de la piel (5 pacientes de 30, 16.6%), gastrointestinal (3 pacientes de 30, 10%), pulmón (3 pacientes de 30, 10%) y, por último, el compromiso óseo, de hígado y bazo estuvo presente en 2 pacientes de 30 (6.66%).

En cuanto al estudio histopatológico, el LCGA ALK- fue el subtipo más frecuente representando el 33.3% de la población. La distribución de los restantes fue la siguiente: LCTP NOS (30%), LAIT (16.7%), linfoma T/NK tipo nasal (10%), LCGA ALK+ (6.7%) y linfoma T intestinal epiteliotrópico

monomórfico (LITME) (3,3%).

La distribución según el grupo de riesgo, luego de aplicar los diferentes índices, demostró que la mayoría de los pacientes se clasificaron como riesgo intermedio-alto y alto según cada uno de los índices previamente aplicados: IPI 73.3%, PIT 63.3%, PIT modificado 66.6% y PIAI 63.3%.

Se realizó un análisis de sobrevida global en relación con los 4 índices pronóstico-mencionados. Dado el bajo número de pacientes analizados, se analizó primero todas las categorías del índice: bajo riesgo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto riesgo. Luego se dividió a los pacientes en dos grupos: aquéllos de “bajo riesgo” formado por el grupo de bajo e intermedio-bajo riesgo y el grupo de “alto riesgo” que incluyó a los pacientes de intermedio-alto y los de alto riesgo. Se presentará el gráfico de Kaplan-Meier de esta última comparación dado que resulta, en términos estadísticos, más adecuado. La sobrevida global de los pacientes con LCTP según el IPI, PIT, PIT modificado y PIAI se muestran en los gráficos 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida entre cada una de las categorías del IPI, PIT y PIT modificado. Tampoco se evidenciaron diferencias significativas cuando se analizó la sobrevida comparando las dos categorías agrupadas explicadas anteriormente.

Sin embargo, para el índice PIAI sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de sobrevida entre ambos grupos de riesgo ($p=0.041$). Para el grupo de bajo riesgo la mediana de sobrevida fue de 921 días (IC de 95% 794; no alcanzado) y para el grupo de alto riesgo fue de 208 días (IC de 95% 69; 554).

Se realizó un análisis univariado en relación con la sobrevida y las principales variables: la edad, la albúmina, el recuento de neutrófilos, el estadio, el subtipo histológico, la presencia de síntomas B, la β 2-microglobulina y la eritrosedimentación.

La edad resultó estadísticamente significativa ($p=0.0466$) para la sobrevida. El HR para el aumento de 1 año en la edad fue 1.028, por lo que por cada año el riesgo de muerte aumenta 2.8%.

Con respecto a la albúmina, fue estadísticamente significativa ($p=0.0018$) para la sobrevida. El HR para el aumento de 1 g/dl en el valor de albúmina es 0.266, es decir, que el riesgo disminuye un 73.4% por cada g/dl de albúmina que aumenta.

Tabla 1. Características generales de la población en estudio

Variable	Valor (n=30)
Masculino, n (%)	19 (63,3)
Edad, años (rango)	55 (20-86)
Histología, n (%)	
LAIT	5 (16,7)
LCGA ALK-	10 (33,3)
LCGA ALK+	2 (6,7)
LITME	1 (3,3)
LCTP-NOS	9 (30)
L. NK/T nasal	3 (10)
Estadio, n (%)	
II	5 (16,7)
III	3 (10)
IV	22 (73,3)
ECOG, n (%)	
0	3 (10)
1	10 (33,3)
2	9 (30)
3	5 (16,7)
4	3 (10)
Síntomas B, n (%)	11 (36,7)
Hb g/dL, m (de)	10,75 (2,72)
Neutrófilos /uL, m (de)	5248 (2975)
Linfocitos /uL, m (de)	1498 (799)
Plaquetas /uL, Md (1Q; 3Q)	195000 (135800; 262200)
LDH UI/L, Md (1Q; 3Q)	505 (383; 651)
β2-microg, Md (1Q; 3Q) *	3 (2,55; 3,45)
Albúmina, m (de)	3,23 (0,65)
ERS, m (de)	51,83 (37,47)
Compromiso extranodal, n (%)	19 (63,3)
Compromiso MO, n (%)	9 (30)
Tratamiento, n (%)	
CHOP/CHOEP	24 (80)
Paliativo	3 (10)
SMILE	3 (10)
TAMO, n (%)	2 (6,7)

*m: media; de: desvío estándar; Md: mediana; 1Q: 1er cuartil; 3er cuartil; * Se tomaron sólo los casos con función renal con depuración >60 ml/min*

La β 2-microglobulina resultó significativa ($p=0.031$, con un p -valor para el test global del modelo $p=0.05$) con un HR para el aumento en un punto de la β 2- microglobulina de 1.275, interpretándose que por cada punto que aumenta la β 2- microglobulina, el riesgo de muerte aumenta un 27.5%.

Cuando se realizó el análisis univariado de la eritrosedimentación, el recuento de neutrófilos y los síntomas B, ninguno resultó estadísticamente significativo.

Luego, las 4 variables significativas mencionadas anteriormente se analizaron en un modelo multivariado, sin encontrar significancia estadística al evaluarse de forma conjunta y analizando las interacciones. Sólo la albúmina mantuvo su significancia estadística.

Cuando se analizó la relación entre la sobrevida y el subtipo histológico, resultaron estadísticamente significativos el LCTP NOS ($p=0.00064$), el LCGA ALK- ($p=0.0128$) y el linfoma T/NK nasal ($p=$

0.017). Los pacientes con LCTP NOS tuvieron una sobrevida mayor en comparación con el resto de los subtipos. En el gráfico 5 se observa la relación entre la sobrevida y los diferentes subtipos histológicos. Con respecto al tratamiento, 27 pacientes (90%) recibieron terapia sistémica con intención curativa: de éstos, 24 pacientes (90%) fueron tratados con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y con regímenes que contienen etopósido (CHOEP) en aquéllos menores de 60 años, y 3 pacientes (10%) recibieron otros regímenes basados en L-asparaginasa (SMILE) por tratarse de linfoma de células T/NK nasal. Recibieron tratamiento paliativo tres pacientes (10%) debido a su estado general y en el caso del único paciente con LITME, posterior al tratamiento con corticoides, evolucionó con hemorragia digestiva, perforación intestinal y posterior óbito por lo que no se pudo realizar un tratamiento más agresivo.

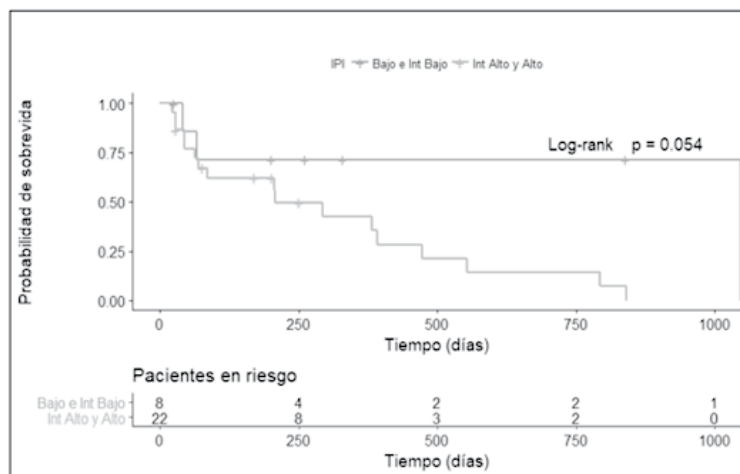


Gráfico 1. Sobrevida según el IPI agrupado en dos categorías de riesgo.

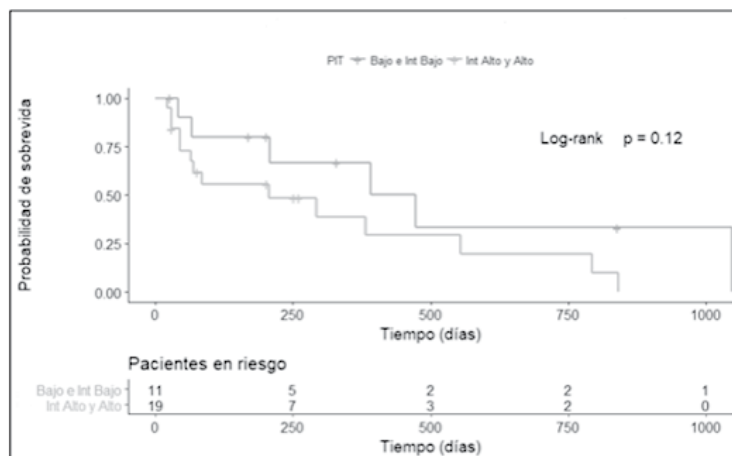


Gráfico 2. Sobrevida según el PIT agrupado en dos categorías de riesgo.

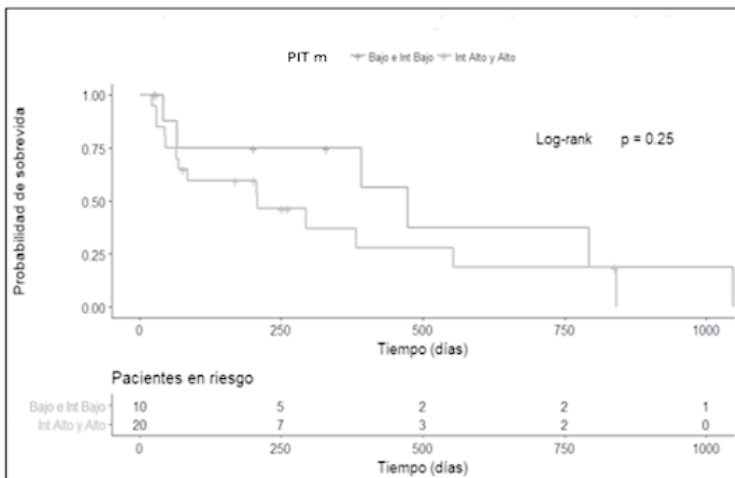


Gráfico 3. Supervivencia según el PIT modificado agrupado en dos categorías

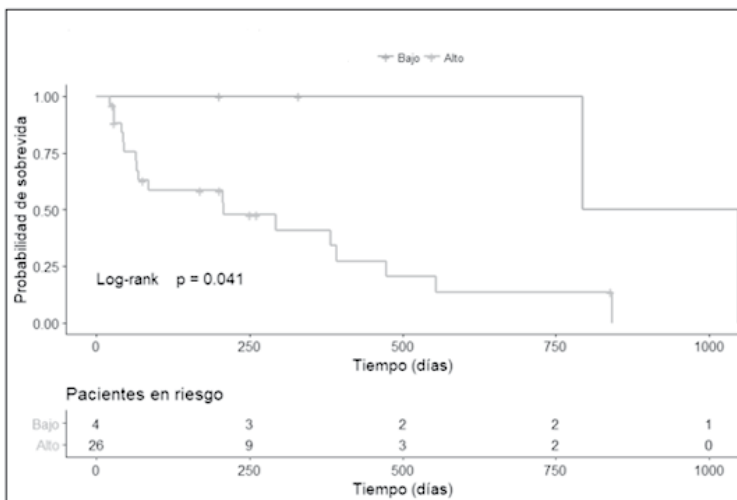


Gráfico 4. Supervivencia global según el PIAI.

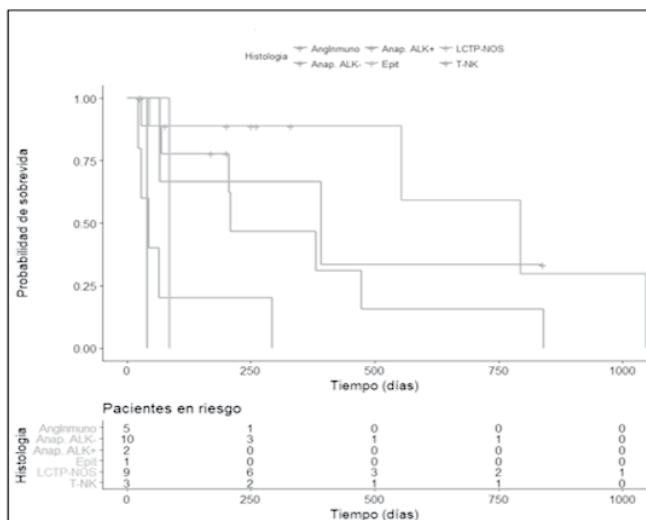


Gráfico 5. Supervivencia de acuerdo con el subtipo histológico.

Sólo el 6.6% de la población general (2 pacientes) recibió consolidación con TAMO. De ellos, 1 paciente presentó recidiva de la enfermedad a los 6 meses.

En el momento de este análisis el 66.6% de la población en estudio (20 pacientes) había muerto, con una mediana de sobrevida de 293 días.

Discusión

Los LCTP son un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracterizan por tener un estadio avanzado, un comportamiento agresivo y una respuesta pobre al tratamiento. En la literatura publicada hasta la fecha, la sobrevida global a 5 años oscila entre el 25% y el 45%. Sin embargo, estos resultados difieren de acuerdo con los subtipos histológicos.

Existe poca información sobre el manejo apropiado de los LCTP debido a la diversidad de los subtipos histológicos y la rareza de esta enfermedad, lo que ha limitado la experiencia en cualquier institución.

El Proyecto Internacional de Linfoma de Células T Periféricas⁽⁴⁾ realizó un análisis retrospectivo de 1314 pacientes con LCTP y linfoma NK provenientes de 22 instituciones de todo el mundo con el objetivo de determinar las frecuencias relativas y la variación geográfica de los subtipos. El subtipo más comúnmente identificado fue el LCTP NOS con el 25.9%, siendo el segundo subtipo más frecuente el LAIT (18.5%). El linfoma T/NK representó el 10.4% y la leucemia / linfoma de células T adultas (LLTA) el 9.6% de los casos. Los siguientes subtipos más frecuentes fueron el LCGA ALK positivo (6.6%), el LCGA ALK negativo (5.5%) y por último el LCTP asociado a enteropatía (4.7%). Todos los otros subtipos específicos de LCTP representaron menos del 2% del total.

Los LCTP son más frecuentes en Asia y en América del Sur. Las diferencias en la distribución geográfica del LCTP se puede deber a la mayor prevalencia de infecciones virales, en particular el HTLV-1 en relación con la LLTA y el VEB relacionado con linfomas NK⁽³⁾.

El Proyecto Internacional de Linfoma de Células T Periféricas lanzó en 2006 el Proyecto de Células T, un estudio destinado a investigar las características clínicas y biológicas de los LCTP mediante la recopilación de datos. Bellei et al.⁽¹⁶⁾ describen en relación con los datos provenientes del Proyecto de Células T los perfiles en la distribución de los subti-

pos de LCTP en Europa y América del Sur (Argentina, Brasil, Chile y Uruguay). Cuando tomaron en cuenta la distribución general, la tasa de LCTP NOS en Sudamérica resultó similar a la de Europa con el 42%, pero los porcentajes de LCGA ALK- y de linfoma NK son más altos que en Europa (23% y 13%, respectivamente). Teniendo en cuenta la distribución por cada país, la tasa más alta de LCGA ALK- y ALK+ se registró en Brasil con el 39% y 12% de los casos respectivamente, mientras que en Argentina y Uruguay el porcentaje para este subtipo (11%) es inferior al valor promedio en América del Sur.

En relación con nuestro análisis, el subtipo histológico identificado con mayor frecuencia fue el LCGA ALK-, representando el 33.3% de la población en estudio, a diferencia de lo reportado en la mayoría de los trabajos, en donde el subtipo más frecuente es el LCTP NOS. La frecuencia de los restantes subtipos fue la siguiente: LCTP NOS (30%), LAIT (16.7%), linfoma extranodal T/NK nasal (10%), LCGA ALK+ (6.7%) y LITME (3.3%).

Es importante destacar que, si bien el LCTP NOS no correspondió al subtipo más frecuente, el porcentaje de prevalencia de éste y los demás subtipos (LAIT, linfoma extranodal NK/T nasal, LCGA ALK+ y LITME) se correlacionaron con los datos reportado por el Proyecto Internacional de Linfoma de Células T Periféricas⁽⁴⁾. La explicación de esta diferencia en cuanto a lo expuesto en la bibliografía internacional podría corresponder a un aumento en la frecuencia de LCGA ALK negativo y no a un menor porcentaje de pacientes con LCTP NOS.

El diagnóstico histológico de subtipos específicos de LCTP es impreciso. Diferentes estudios han identificado altas tasas de discrepancia diagnóstica entre patólogos (variabilidad inter-observador) y para el mismo patólogo (reproducibilidad) cuando se revisa el mismo caso en diferentes momentos⁽²⁾. Según el análisis publicado por el Proyecto Internacional de Linfoma de Células T Periféricas la precisión diagnóstica (acuerdo entre patólogos expertos) fue > 90% para los subtipos LCGA ALK+, LLTA y linfoma NK, debido principalmente a marcadores específicos: ALK, HTLV-1 y VEB respectivamente, siendo para el resto de los LCTP generalmente deficiente (<85%)⁽⁴⁾.

Volviendo a nuestro análisis, otra explicación posible del aumento de la frecuencia de LCGA ALK- podría deberse a la alta tasa de discordancia diag-

nóstica entre los patólogos con respecto a algunos subtipos de LCTP y la difícil diferenciación, en algunos casos, entre LCTP NOS y LCGA ALK-, como se ha reportado en diferentes estudios. Si bien las muestras fueron analizadas por un hematopatólogo experto, una de las limitaciones más importantes del presente estudio es la falta de revisión de dichas muestras por otro patólogo.

El fenotipo T es un factor de riesgo en sí mismo y esto se ve reflejado en diferentes estudios que confirman que los LCTP tienen un peor pronóstico en comparación con los linfomas de células B^(7,8).

Sin embargo, bajo la categoría LCTP existe un grupo heterogéneo, lo que demuestra una amplia variabilidad pronóstica. La clasificación histológica sigue siendo un indicador pronóstico básico. Los LCTP nodales y extranodales son clínicamente distintos, ya que los LCTP extranodales, especialmente las formas cutáneas, tienen un curso relativamente benigno. Además, entre los LCTP nodales la distinción entre el LCGA y otras entidades tiene impacto pronóstico. Dentro del LCGA es fundamental la diferenciación entre ALK- y ALK+ mediante técnicas de inmunohistoquímica, ya que éste último es morfológicamente indistinguible del LCGA ALK-. Esta distinción está basada en la presencia de la translocación 2;5 que determina la formación de un gen de fusión *nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase* (NPM1-ALK) o alguna de sus variantes. El ALK sirve como un marcador pronóstico, ya que los pacientes con LCGA ALK+ tienen mejor pronóstico no sólo en relación con los ALK- sino también con los otros subtipos de LCTP⁽¹⁷⁾.

A su vez, mediante técnicas de secuenciación se han identificado recientemente dos reordenamientos recurrentes en el LCGA ALK-: *DUSP22-IRF4* (6p25.3) y *TP63* (3q28). Pedersen et al.⁽¹⁸⁾ en concordancia con Parrilla Castellar et al.⁽¹⁹⁾ evidenciaron que aquellos LCGA ALK- con rearrreglos de *DUSP22* tuvieron un pronóstico excelente similar al de LCGA ALK+. Los reordenamientos de *TP63* fueron raros y se asociaron con un mal pronóstico y aquellos que carecían de reordenamientos denominados “triples negativos” tuvieron tasas de supervivencia intermedias, inferiores a las de *DUSP22* y superiores a las de *TP63*.

La heterogeneidad de los LCTP, la escasa comprensión de su patogenia y la ausencia de alteraciones genéticas conocidas impiden su correcta clasificación y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. De

hecho, que el subtipo histológico más frecuente sea el denominado LCTP NOS da cuenta de la cantidad de trabajo todavía necesario para poder comprender mejor la biología y patogénesis de la enfermedad. En los últimos años el estudio de perfil de expresión génica ha demostrado la existencia de subgrupos dentro del LCTP NOS, identificando dos subgrupos principales: GATA3 y TBX21. Además de su importancia al identificar la célula de origen de los LCTP, la expresión de estos factores de transcripción tiene implicancia pronóstica, ya que aquellos casos con expresión de GATA3 tienen peor pronóstico^(20,21).

Los pacientes con LCTP se caracterizan por presentar edad avanzada, a excepción de los LCGA ALK+ los cuales suelen ser más jóvenes. Según el análisis retrospectivo de pacientes con LCGA realizado por el grupo de Sibon et al.⁽²²⁾ en el momento del diagnóstico los pacientes con LCGA ALK+ eran significativamente más jóvenes que los pacientes ALK- (mediana de edad 31.5 y 56 años respectivamente). De forma similar en un análisis retrospectivo de 159 pacientes con LCGA, Savage et al.⁽²³⁾ se evidenció que los pacientes con LCGA ALK+ eran más jóvenes (edad media 34 años) en comparación con los ALK- (edad media 58 años) y que, si la comparación de los pacientes ALK- y ALK+ se limita a la edad (mayor de 40 años y menor), no hay diferencias en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, sugiriendo que la edad es un factor importante involucrado en los diferentes resultados en ambos grupos.

La edad es, tanto para los LCTP como para la mayoría de otras patologías, un predictor de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión, y, de hecho, es una de las variables de los principales índices pronóstico^(1,13-15).

Siguiendo nuestro análisis, la mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años con un rango de 20 a 86 años, en concordancia con lo publicado en la bibliografía internacional^(4,24). Dado el bajo número de pacientes (2 pacientes) con LCGA ALK+, no se pudo establecer un análisis comparativo de la edad entre el LCGA ALK+ y el resto de los subtipos en nuestra población.

En nuestro análisis hubo una mayor proporción del género masculino, con una relación masculino/femenino de 1.7:1, al igual que lo reportado en la bibliografía⁽²⁴⁾. Con respecto al género como factor pronóstico, Ellin et al.⁽²⁴⁾ identificaron 755 pacientes con LCTP durante un periodo de 10 años a través

del Registro Sueco de Linfoma. En un análisis multivariable observaron que el género masculino tenía un impacto pronóstico y se asoció a una sobrevida global inferior. Estos resultados también fueron avalados por un ensayo clínico prospectivo aleatorizado del grupo de Mourad et al.⁽²⁵⁾ de 157 pacientes con LAIT en el cual tanto el género masculino como las adenopatías mediastinales y la anemia permanecieron como factores pronósticos independientes de la sobrevida global.

Siguiendo los resultados de nuestro análisis, el 83.3% de los pacientes presentó un estadio avanzado de la enfermedad (estadio III-IV), el 56.7% tenía un ECOG mayor a 1 y el 37% de los pacientes presentó síntomas B, al igual que lo reportado en otros estudios⁽¹⁾.

Con respecto a los datos de laboratorio, el 63.3% de los pacientes presentó un nivel de LDH aumentada con un valor promedio de 505 UI/l.

En los últimos años, se demostró que el nivel de albúmina sérica baja tiene un impacto pronóstico adverso en la SG de los pacientes con LCTP⁽²⁶⁾. En el análisis univariado realizado por Watanabe et al.⁽²⁷⁾ de 136 pacientes con LCTP tanto el nivel de proteínas totales como el nivel de albúmina tuvieron impacto pronóstico, permaneciendo significativo en el análisis multivariado sólo el nivel de proteínas totales. En relación con nuestro análisis, la albúmina, tanto en el análisis univariado como en el multivariado, demostró un impacto pronóstico en la sobrevida de los pacientes.

El nivel de β 2-microglobulina representa un factor pronóstico adverso en otras patologías, sin embargo, en los LCTP sólo toma poder como factor pronóstico de recaída luego del TAMO. Rodríguez et al.⁽²⁸⁾ analizaron 123 pacientes registrados en la base de datos GELTAMO y evidenciaron que la presencia de más de una variable del IPI ajustado a la edad (estadio III-IV, ECOG >1 y LDH elevada) y el nivel elevado de β 2-microglobulina previo al TAMO, eran factores pronósticos adversos para la sobrevida libre de progresión y permitieron estratificar a la población en diferentes grupos de riesgo. De los 88 pacientes, el 52% no presentó factores pronósticos al momento del trasplante y estos pacientes tenían un 60% de probabilidad de sobrevida a los 5 años luego del TAMO. Aquéllos que presentaron uno de los factores pronósticos tenían el 28% de probabilidad de sobrevida a los 5 años y ninguno de los

pacientes que tuvieron ambos factores al momento del trasplante estaba vivo luego de 5 años. Así, el Grupo Español de Linfomas ha propuesto un índice pronóstico basado en el IPI ajustado a la edad y el nivel de β 2-microglobulina que permite predecir el beneficio del TAMO en pacientes con LCTP.

En nuestro estudio, el 80% de la población en estudio tuvo un nivel de β 2-microglobulina elevada en suero, tomando en consideración a todos aquellos que tenían una depuración de creatinina mayor a 60 ml/min. En el análisis univariado el nivel de β 2-microglobulina tuvo impacto pronóstico en la sobrevida, sin poder demostrarlo en el análisis multivariado.

La extensión de la enfermedad de los LCTP se realiza de acuerdo con el sistema de estadificación de Ann Arbor, que se diseñó inicialmente para el linfoma de Hodgkin (LH). Dicha clasificación se basa en la distribución del compromiso ganglionar, ya que el LH comúnmente se disemina a través de grupos contiguos de ganglios linfáticos. Los patrones de diseminación de los LCTP son diferentes, siendo menos precisa la aplicación de este sistema de estadificación en comparación con el LH. Sin embargo, la separación en dos categorías (I-II frente III-IV) proporciona una de las variables de mayor impacto en el IPI⁽¹²⁾. En nuestro análisis, al igual que lo mencionado por la bibliografía, la extensión de la enfermedad demostró un curso clínico agresivo: 25 de 30 pacientes (83.3%) presentaron estadio III-IV y de ellos el 73.3% correspondió a un estadio IV.

Los factores pronósticos para la respuesta y la sobrevida en LCTP se han descrito en numerosos estudios. Con respecto a los índices pronóstico, el IPI⁽¹³⁾ se validó en 1993 con la intención de identificar a los pacientes con LNH agresivo con mayor riesgo de recaída y muerte. Se basó principalmente en el LNH B, pero su capacidad para estratificar pacientes con LCTP se informó en años posteriores⁽¹²⁾. Toma en cuenta características clínicas que reflejan el crecimiento y el potencial invasivo del tumor (estadio, LDH y compromiso extranodal), el estado funcional y la edad. Varios estudios retrospectivos han demostrado que el IPI es fácil de aplicar en la práctica clínica, es una herramienta útil para el pronóstico y es eficaz en la identificación de diferentes grupos de riesgo en LCTP. Así Sonnen et al.⁽²⁹⁾, en un análisis retrospectivo de 125 pacientes con LCTP, evaluaron si el IPI podía predecir la so-

brevidad de los pacientes con LCTP. Con respecto al IPI, la SG a 5 años fue de 74%, 49%, 21% y 6% para los riesgos bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto, respectivamente. La puntuación del IPI explicó en gran medida las diferencias en la sobrevida entre los subtipos histológicos de los LCTP. Weisenburger et al.⁽³⁰⁾ aplicaron el IPI en 340 pacientes con LCTP NOS y encontraron que seguía siendo el predictor más útil de sobrevida. Sin embargo, el valor real del IPI se ha cuestionado en otras series de LCTP⁽¹⁵⁾. Por este motivo, varios autores han propuesto diferentes índices pronósticos incluidos el PIAI, el PIT y el PIT modificado para ser utilizados específicamente en pacientes con LCTP o incluso en subtipos histológicos específicos.

En 2004 Gallamini et al.⁽¹⁾ propusieron un nuevo modelo pronóstico basado en un análisis retrospectivo y multicéntrico de 385 pacientes con LCTP NOS. Este nuevo modelo, llamado PIT, incluyó la afectación de la médula ósea, la edad, el estado funcional y LDH. Cuando estas cuatro variables se combinaron en cuatro grupos el PIT pudo identificar subgrupos de pacientes con diferentes resultados. Cuando se aplicó el IPI a la población en estudio pudo identificar grupos de pacientes con diferentes pronósticos, pero en el análisis multivariado sólo 3 de los 5 parámetros conservaron su importancia pronóstica. El estadio y la presencia de compromiso extranodal no fueron significativos, probablemente porque la enfermedad en sí misma se caracteriza, en más de dos tercios de los pacientes, por presentarse en etapa avanzada y con compromiso extranodal, mientras que el compromiso de médula ósea demostró tener un impacto negativo en la sobrevida. Cuando se realizó la comparación, el PIT resultó ser ligeramente más efectivo que el IPI en la estratificación de pacientes con LCTP y luego se propuso como herramienta de referencia. Sin embargo, el PIT se basó en una serie de pacientes que carecía de revisión histológica sistemática y, aunque su valor se confirmó en algunos trabajos^(15,12), sus resultados no fueron superiores a los del IPI y no han sido validados en otros estudios⁽²⁵⁾.

Went et al.⁽¹⁴⁾, en un análisis retrospectivo de pacientes con LCTP NOS, desarrollaron un nuevo índice pronóstico llamado PIT modificado o índice de Bologna que por primera vez tuvo en cuenta un parámetro biológico: la proliferación evaluada por la técnica de inmunotinción Ki-67. Así, éste inte-

gra las características específicas tanto del paciente como del tumor (edad, ECOG, LDH y Ki-67 $\geq 80\%$) e identifica grupos de pacientes con diferentes respuestas a la terapia y sobrevida. Sin embargo, una limitación común de estos últimos estudios es su naturaleza retrospectiva.

El grupo de Massimo et al.⁽¹⁵⁾ realizó un análisis de 243 pacientes con LAIT provenientes de 22 instituciones que participaron del Proyecto Internacional de Linfoma de Células T Periféricas. En base a dicho análisis construyó un modelo pronóstico alternativo para el LAIT, el PIAI, utilizando cinco variables: la edad >60 años, el ECOG ≥ 2 , el compromiso extranodal mayor a 1 sitio, la presencia de síntomas B y el recuento de plaquetas $<150 \times 10^9/\text{mm}^3$. La comparación en este estudio con otros modelos (IPI, PIT), demostró que el nuevo índice pronóstico era más predictivo para pacientes con LAIT.

Gutiérrez-García et al.⁽¹²⁾ en su análisis de 121 pacientes con LCTP, demostraron que los cuatro índices analizados tuvieron utilidad para predecir la respuesta y la sobrevida en pacientes con LCTP, aunque el PIAI fue el más significativo para predecir la SG.

Con el objetivo de evaluar el pronóstico de pacientes con LCTP de manera prospectiva el Proyecto Internacional de Linfoma de Células T Periféricas estableció el Proyecto de Células T que recopiló un conjunto exhaustivo de datos clínicos e información biológica. Así, recientemente, Massimo et al.⁽³¹⁾ presentaron el análisis de los factores pronósticos realizados en una cohorte de pacientes con PTCL NOS pertenecientes al Proyecto de Células T. Se analizaron un total de 311 pacientes con LCTP NOS cuya edad media fue de 63 años (rango 23-83). Este estudio propuso un nuevo modelo que puede estratificar a los pacientes en tres grupos con diferentes riesgos en base a cuatro variables que mantuvieron su impacto en el análisis multivariado: la albúmina <3.5 g/l, el recuento de neutrófilos >6500 , el ECOG >1 y el estadio III-IV. Sin embargo, también se basa sólo en variables clínicas y no tiene en cuenta los nuevos hallazgos moleculares y genotípicos que podrían tener relevancia clínica potencial.

Volviendo a nuestro análisis, no encontramos diferencias significativas en la sobrevida entre cada una de las categorías del IPI, PIT y PIT modificado. El único que demostró una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de sobrevida entre ambos grupos de riesgo fue el PIAI. Sin embargo, una de las

principales limitaciones de nuestro estudio es que, al aplicar los índices pronósticos, hemos considerado a los pacientes con LCTP como un solo grupo y esto no es del todo correcto porque la definición de LCTP integra diferentes subtipos histológicos y presentan un comportamiento clínico diferente. Si a esto le sumamos el bajo número de pacientes, este hecho podría constituir un sesgo de nuestro trabajo.

En la actualidad, el tratamiento de primera línea se basa en los esquemas de quimioterapia empleados en el tratamiento de los linfomas B agresivos como el esquema CHOP. Sin embargo, la SG estimada a los 5 años es pobre. Según los datos del Proyecto Internacional de Linfoma de Células T Periféricas⁽⁴⁾, en el que más del 85% de los pacientes había recibido un esquema con antraciclinas, la SG a 5 años varió desde el 32% en el LCTP NOS al 70% en los LCGA ALK+. A pesar de esto, regímenes alternativos sin antraciclinas no han podido conseguir mejorar los resultados. El *Groupe Ouest Est d'Étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang* (GOELAMS)⁽³²⁾ diseñó y realizó un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado de pacientes con LCTP. El estudio incluyó a 88 pacientes menores de 70 años con la siguiente distribución: LCTP NOS (65%), LAIT (17%) y LCGA (16%). El objetivo de este ensayo fue comparar el esquema CHOP con un esquema más intensivo (VIP-rABVD). Los pacientes asignados a VIP-rABVD recibieron seis ciclos alternativos cada 4 semanas (3 VIP y 3 rABVD). Los ciclos incluían etopósido, ifosfamida y cisplatino alternando con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina. Los resultados de este estudio no demostraron diferencias en las tasas de remisión completa entre las dos ramas de tratamiento. Además, se reportaron más eventos tóxicos en la rama experimental.

Por ello, numerosos estudios se han centrado en diseñar estrategias para mejorar la SG en estos pacientes. El grupo alemán de estudio de LNH de alto grado (DSHNHL) publicó en 2004 los resultados del ensayo clínico NHL-B1 donde se evaluó si la reducción de los intervalos de tratamiento de 3 a 2 semanas (CHOP-14), la adición de etopósido (CHOEP-21) o una combinación de ambos (CHOEP-14) mejoraría el resultado en pacientes jóvenes (menores de 60 años) con linfoma agresivo (incluidos los linfomas B) con valores de LDH normal⁽³³⁾. De los 710 pacientes incluidos, sólo el 13,7% correspondía a LCTP. Los pacientes fueron aleatori-

zados a recibir CHOP-14, CHOP-21, CHOEP-14 y CHOEP-21 siguiendo un diseño factorial 2 x 2. Con una mediana de seguimiento de 58 meses, la adición de etopósido al esquema CHOP demostró beneficio en términos de respuestas globales, siendo de hasta el 90% en aquellos pacientes tratados con esquema CHOEP-14 con una sobrevida libre de enfermedad (SLE) del 70% a los 5 años ($p=0,003$) en los dos esquemas que incluían etopósido. Sin embargo, no demostró beneficio en la SG y se asoció con mayor tasa de toxicidad hematológica y mucositis, pero sin un aumento significativo de segundas neoplasias.

En pacientes mayores de 60 años, DSHNHL diseñó una estrategia similar (NHL-B2)⁽¹⁰⁾ donde se reclutó un total de 689 pacientes, representando los LCTP solo el 5,8%. El análisis demostró que la tasa de respuestas completas fue superior en la rama de CHOP-14 frente al resto de grupos (CHOP-21, CHOEP-14 y CHOEP-21) y que la toxicidad de los esquemas que incluían etopósido fue mayor. Sin embargo, dada la baja proporción de pacientes con LCTP incluidos en ambos estudios es difícil extrapolar estas conclusiones al tratamiento de los LCTP. En el año 2010, Schmitz et al.⁽¹¹⁾ publicaron un análisis de pacientes con LCTP tratados en diferentes ensayos clínicos de DSHNHL. Este análisis incluía pacientes que recibieron tratamiento en el NHL-B1 y NHL-B2 además de pacientes incluidos en el ensayo HI-CHOEP y MEGA-CHOEP. Se incluyeron un total de 320 pacientes de los cuales el 90,3% comprendían los 4 subtipos más frecuentes (LCTP NOS, LCGA ALK+ y ALK- y LAIT).

Los resultados demostraron que (para los pacientes jóvenes con LDH normal) la adición de etopósido al esquema CHOP mejoró las tasas de respuesta. La diferencia en la SLE para los pacientes jóvenes y en especial para aquéllos con LCGA ALK+ tratados con CHOP o CHOEP es importante (SLE a 3 años para pacientes con CHOEP 91,2% vs. 57,1% para pacientes tratados con CHOP, $p=0,012$) aunque no se observó diferencias estadísticamente significativas en los pacientes cuando se excluyó el LCGA ALK+ (SLE a 3 años para pacientes con CHOEP 60,7% vs. 48,3% para pacientes tratados con CHOP, $p=0,057$). Sin embargo, ellos concluyen que, aunque la diferencia en la SLE entre CHOP y CHOEP no fue significativa, sugieren la administración de CHOEP como tratamiento de primera línea a pacientes jóvenes con LCTP. Este mismo estudio mostró que la intensifi-

cación del tratamiento mediante el empleo de otros esquemas no aportó beneficio significativo.

Se encontraron hallazgos similares en el MD Anderson Cancer Center, donde el grupo de Escalón et al.⁽³⁴⁾ mostró que regímenes de quimioterapia más intensivas como Híper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) no mejoraban la sobrevida de los pacientes con LCTP en comparación con el CHOP.

Volviendo a nuestro estudio, de los 30 pacientes incluidos en el análisis el 90 % (27 pacientes) recibieron tratamiento quimioterápico con intención curativa. De ellos, 11 pacientes recibieron esquema CHOP, 13 pacientes esquema CHOEP y 3 pacientes esquema SMILE. La decisión de utilizar CHOEP estuvo basada en la edad de acuerdo con la bibliografía antes mencionada y los pacientes con linfoma NK/T nasal recibieron esquema SMILE, ya que es el tratamiento de elección en este tipo de linfoma. Debido a que muchos de los pacientes incluidos en este estudio fueron de diagnóstico reciente (menos de 3 meses) y que en otros no se reportó la respuesta al tratamiento en la historia clínica, ya sea porque no volvieron a la consulta o se derivaron a otra institución, en este análisis no se incluyó la respuesta al tratamiento.

Con respecto al TAMO, éste se ha planteado como parte del tratamiento de primera línea por la elevada tasa de recidivas de estos linfomas en un intento de mejorar su pronóstico⁽⁹⁾. Sin embargo la mayoría de las series publicadas son retrospectivas e incluyen en general pocos pacientes con diversas histologías y diferentes regímenes de quimioterapia inicial. Todo ello unido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados hace difícil demostrar el beneficio del TAMO. El IPI influye en gran medida en los resultados para cada subtipo de LCTP pero, incluso para los pacientes de bajo riesgo, el tratamiento quimioterápico seguido de TAMO está recomendado. La única entidad en la que el IPI influye en las recomendaciones de tratamiento es en el LCGA ALK+. Este subtipo se asocia con un pronóstico más favorable sólo con quimioterapia, sin embargo, la SLE para los pacientes con 0/1, 2, 3 y 4/5 factores de riesgo de IPI es del 80%, 60%, 40% y 25%, respectivamente. Por lo tanto, los pacientes con LCGA ALK+ con IPI de alto riesgo se tratan de manera similar al resto de los pacientes con LCTP y tendrían indicación de TAMO en primera remisión completa⁽⁹⁾.

Si bien no hay ensayos aleatorizados que apoyen

este enfoque, varios estudios prospectivos sugieren un beneficio a favor del TAMO. El estudio prospectivo fase 2 del grupo nórdico (NLG-T-01)⁽³⁵⁾ incluyó 160 pacientes no tratados previamente excluyéndose del estudio los pacientes con diagnóstico de LCGA ALK+. Llegaron a someterse a trasplante 115 pacientes. De acuerdo con su edad, los pacientes fueron tratados con esquema CHOEP-14 o CHOP-14 (pacientes mayores de 60 años) y aquéllos que consiguieron respuesta (72%) fueron sometidos a TAMO con acondicionamiento con BEAM. Cuando compararon la SG a los 5 años de los pacientes que no fueron sometidos a TAMO con respecto a los que sí lo hicieron, se objetivó un 28% en el primer grupo frente a un 61% en el segundo. En este estudio además se observó un mayor beneficio en los pacientes con LCGA ALK- en relación con el resto de los subtipos. Volviendo a nuestro estudio, sólo 2 pacientes (6.7%) realizaron consolidación en primera remisión con TAMO. Este bajo porcentaje se puede explicar por las características propias de la enfermedad como la edad avanzada, el estado funcional y la baja tasa de remisión. De los 2 pacientes que realizaron TAMO, 1 de ellos presentó recaída de la enfermedad a los 6 meses y posterior óbito. El otro paciente se encuentra dentro del primer mes del procedimiento.

Conclusión

Realizamos un estudio retrospectivo de pacientes con LCTP evaluado en una única institución con el objetivo de describir las principales características clínico-patológicas y verificar el valor de los índices pronósticos existente. Los LCTP son un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracterizan por presentar enfermedad avanzada, un comportamiento agresivo y una respuesta pobre al tratamiento de primera línea. Existen diferentes índices pronósticos para predecir la respuesta y la sobrevida en pacientes con LCTP, aunque los parámetros elegidos para construir estas puntuaciones son esencialmente los mismos y se basan, en la mayoría de los casos, en variables clínicas. En nuestro análisis el PIAI fue el único que resultó significativo para predecir la SG y encontramos que el nivel de albúmina sérica baja tiene un impacto pronóstico adverso en la SG. Finalmente, una mayor comprensión de las alteraciones genéticas y moleculares ayudará a determinar una mejor estratificación del riesgo y enfoques terapéuticos individualizados.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

- Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004; 103:2474-2479.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997 Jun 1; 89(11):3909-18.
- Anderson J. R., Armitage J. O, & Weisenburger D. D (1998). Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncology*, 9(7), 717-720. DOI: 10.1023/A:1008265532487.
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4124-30.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
- Tomita N, Motomura S, Hyo R et al. Comparison of peripheral T-cell lymphomas and diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2007; 109: 1146-1151.
- Coiffier B, Brousse N, Peuchmaur M et al. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: A prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. *Ann Oncol*. 1990; 1: 45-50.
- Moscowitz A, Lunning M, Horowitz S et al. How I treat the peripheral T cell Lymphomas. *Blood*. 2014 123: 2636-2644.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004; 104: 634-641.
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M 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*. 2010; 116:3418-3425.
- Gutiérrez-García G, García-Herrera A, Cardesa T et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2011; 22: 397-404.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994.
- Went P, Agostinelli C, Gallamini A et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2472-2479.
- Federico M et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):240-246.
- Bellei M et al. T-cell lymphoma in South America and Europe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2012;34, 42-47. ISSN: 1516-8484.
- Savage KJ, Harris NL, Vose 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*. 2008;111(12):5496- 504.
- Pedersen M et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):554-557.
- Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014;124(9):1473-1480.
- Wang T, Feldman AL, Wada DA et al. GATA-3 expression identifies a high-risk subset of PTCL, NOS with distinct molecular and clinical features. *Blood*. 2014;123(19):3007-3015.
- Sandell RF, Boddicker RL, Feldman AL. Genetic landscape and classification of peripheral T-cell lymphomas. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(4):28.
- Sibon D, Fournier M, Briere J et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol*.

- 2012;30(32):3939-3946.
23. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1467-1475.
 24. 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.
 25. Mourad N, Mounier N, Brière J et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood.* 2008;111(9):4463-4470.
 26. Chihara D, Oki Y, Ine S et al. Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50: 1999-2004.
 27. Watanabe T et al. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leukaemia - Lymphoma.* 2010 May;51(5):813-21.
 28. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al: The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica.* 92:1067,2007-1074.
 29. Sonnen R, Schmidt WP, Müller-Hermelink HK, Schmitz N. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br J Haematol.* 2005; 129(3): 366-72.
 30. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 117: 3402-3408, 2011.
 31. Massimo F et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. *Br J Haematology.* 2018 Jun;181(6):760-769.
 32. Simon A, Peoch M, Casassus P et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Haematol.* 2010;151(2):159-166.
 33. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSH-NHL. *Blood.* 2004;104: 626-633.
 34. Escalón MP, Liu NS, Yang Y et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2005; 103(10): 2091-8.
 35. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 3093-3099.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.