

Linfoma no Hodgkin de células T: una nueva visión

T-cells non Hodgkin's lymphoma: a new vision

Dr. Alfredo Arredondo Bruce; Dra. Jacqueline Amores Carraté

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Los linfomas no Hodgkin de células T, son enfermedades malignas poco comunes. La clasificación actual WHO/EORTC, reconoce 10 entidades clínico patológicas diferentes, estas entidades tiene una única característica y requieren individualizar el diagnóstico y el tratamiento de los mismos. En años recientes se han hecho grandes progresos en el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades. La traslocación cromosomal específica, y las infecciones virales son asociadas actualmente a ciertos linfomas. En esta revisión se describen la presentación clínico patológica, y además se discuten los estudios moleculares en diagnóstico de de los linfomas de células T, debido a la rareza de estas entidades y la escasez de investigaciones a gran escala acerca de las mismas su tratamiento aun es un reto, basado en bases anecdóticas, requiriéndose aun estudios mas extensos acerca de las bases biológicas de estas enfermedades para poder obtener terapias mas satisfactorias.

DeCS: Linfomas no Hodgkin de células T, traslocación cromosomal.

ABSTRACT

T-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) are uncommon malignancies. The current classification WHO/EORTC recognizes 10 different clinic pathologic entities. These disorders have unique characteristics and require individualized diagnostic and therapeutic strategies. Tremendous progress has been made in recent years in the understanding of the pathogenesis of these disorders. Specific chromosomal translocations and viral infections are now known to be associated with certain lymphomas. In this review, we describe their clinical and pathologic

features. We also discuss the use of molecular studies in the diagnostic work-up of T-cell lymphomas. Because of the rarity of these disorders and the lack of well-designed clinical trials, the treatment of peripheral T-cell NHLs is often challenging. Additional studies are required to learn more about the biology of these diseases, which may lead to more optimal and possibly targeted therapies.

DeCS: T-cell non-Hodgkin's lymphomas, chromosomal translocations.

INTRODUCCIÓN

Se debe consultar con un patólogo antes de realizar una biopsia porque algunos estudios especiales requieren la preparación especial del tejido (por ejemplo, congelar el tejido). El conocimiento de los marcadores celulares de superficie y de las readaptaciones de genes receptores de inmunoglobulina y de células T puede ayudar a tomar decisiones terapéuticas y diagnósticas. El clonar de las inmunoglobulinas de cadena ligera puede distinguir las células linfoides malignas de las células linfoides reactivas. Como el pronóstico y el enfoque del tratamiento se ven influenciados por la histopatología es extremadamente importante que un hematopatólogo con experiencia en el diagnóstico de linfomas, revise cuidadosamente los especímenes de la biopsia. Aunque se recomienda una biopsia de los ganglios linfáticos cada vez que sea posible, a veces los datos inmunofenotípicos son suficientes para permitir un diagnóstico de linfoma cuando se prefiere la citología por aspiración con aguja fina. ¹

DESARROLLO

Clasificación celular del linfoma no Hodgkin en adultos

Tradicionalmente, el tratamiento uniforme de pacientes con linfoma no Hodgkin ha sido impedido por la falta de un sistema uniforme de clasificación. En 1982, se publicó los resultados de un estudio de consenso bajo el nombre Working Formulation Formulación de trabajo. ²

Sistemas importantes de clasificación para el linfoma no Hodgkin	Clasificación de Rappaport
Formulación de trabajo (3)	
Grado bajo	
A. Linfocítico pequeño, compatible con leucemia linfocítica crónica	Linfocítico bien diferenciado difuso
B. Folicular, predominantemente de células hendidas pequeñas	Linfocítico indiferenciado nodular
C. Folicular mixto, de células hendidas pequeñas y células grandes	Mixto, linfocítico e histiocítico nodular
Grado intermedio	
Folicular, predominantemente de células grandes	Histiocítico nodular
De células hendidas pequeñas, difuso	Linfocítico mal diferenciado difuso

La Formulación de Trabajo combinó los resultados de seis sistemas importantes de clasificación en una sola clasificación. Esto permitió la comparación de estudios de diferentes instituciones y países como se puede apreciar en la Clasificación de Rappaport que ya no está en uso. (Clasificación de Rappaport).

Según se ha ido entendiendo mejor el linfoma no Hodgkin (LNH) y su diagnóstico histopatológico ha llegado a ser más sofisticado con el uso de técnicas genéticas e inmunológicas, se ha descrito un cierto número de entidades patológicas nuevas.³ Además ha cambiado la manera de entender y de tratar muchos de los subtipos patológicos descritos anteriormente. Como resultado, la Formulación de Trabajo se ha vuelto obsoleta y menos útil para los clínicos y patólogos. Es por eso que patólogos europeos y americanos han propuesto una nueva clasificación, la Clasificación de Linfomas Europeo-Americana Revisada (REAL, por sus siglas en inglés).^{4, 5} Desde 1995 los miembros de las sociedades europeas y norteamericanas de hematopatología han estado colaborando en la elaboración de una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que representa una versión actualizada del sistema REAL.^{6, 7}

La modificación de la clasificación REAL por la OMS reconoce tres categorías principales de malignidades linfoides basándose en la morfología y el linaje celular: neoplasmas de células B, neoplasmas de células T y células mortíferas naturales (MN), y linfoma de Hodgkin. Los linfomas y las leucemias linfoides caen bajo esta clasificación porque tanto las fases sólidas como las circulantes se encuentran en muchos neoplasmas linfoides y la distinción entre ambos es artificial. Dentro de las categorías de células B y células T, se reconocen dos subdivisiones: neoplasmas precursores que corresponden a los estadios más tempranas de diferenciación y neoplasmas maduros diferenciados.^{8, 9}

La clasificación REAL actualizada de la OMS

Neoplasma de células B

Neoplasma precursor de células B: leucemia linfoblástica precursora aguda de células B (y linfoma linfoblástico precursor de células B (LBL, por sus siglas en inglés). Neoplasma periférico de células B. Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico pequeño de células B. Leucemia prolinfocítica de células B. Linfoma/inmunocitoma linfoplasmaicítico. Linfoma de células de manto. Linfoma folicular. Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo (MALT) tejido linfático relacionado con la mucosa. Linfoma nodal de zona marginal de células B (de células B ± monocitoide). Linfoma esplénico de zona marginal (linfocitos ± vellosos). Leucemia de células pilosas. Plasmocitoma y mieloma de células plasmáticas. Linfoma de células B grandes difuso. Linfoma de Burkitt. Neoplasmas de células T y de supuestas células MN

Neoplasma precursor de células T: leucemia linfoblástica aguda precursora de células T y LBL. Neoplasmas de células mortíferas naturales (MN) y células T periféricas. Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica crónicas de células T. Leucemia linfocítica granular de células T. Micosis fungoides y síndrome de Sezary. Linfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización. Linfoma hepatoesplénico de células T gamma y delta. Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T. Linfoma angioinmunoblástico de células T. Linfoma extranodal de células T y de células MN, tipo nasal. Linfoma intestinal de células T, de tipo enteropático. Linfoma y leucemia de células T en adultos (virus linfotrópico humano T-1 [VLHT-1]). Linfoma anaplásico de células grandes, tipo sistémica primario. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario. Leucemia agresiva de células MN. Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin nodular abundante en linfocitos. Linfoma de Hodgkin clásico. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos. Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta. Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos. Las entidades clínico patológico aquí descritas se pueden dividir en linfomas indolentes o de rápido crecimiento, una clasificación que resulta clínicamente más útil y aparece más abajo:

Modificación de la clasificación REAL de enfermedades linfoproliferativas

Trastornos de células plasmáticas Hueso. Extramedular. Gammapatía monoclonal de importancia indeterminada. Plasmocitoma. Mieloma múltiple. Amiloidosis. Linfoma de Hodgkin Linfoma de Hodgkin nodular de esclerosis. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos. Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta. Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos. Linfoma o leucemia indolente. Linfoma folicular (célula hendida pequeña folicular [grado 1], mezcla de células hendidas pequeñas y células grandes foliculares [grado 2], célula pequeña hendida difusa). Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño. Linfoma linfoplasmaicítico (macroglobulinemia de Waldenström). Linfoma extranodal de zona marginal de células B (linfoma MALT). Linfoma nodal de zona marginal de células B (linfoma monocitoide de células B). Linfoma esplénico de zona marginal (linfoma esplénico con linfocitos vellosos). Leucemia de células pilosas. Micosis fungoides o síndrome de Sezary. Leucemia linfocítica granular de linfocitos T. Linfoma primario anaplásico cutáneo de células grandes/linfomatoide papulosis (CD30+). Linfoma de Hodgkin predominante nodular de linfocitos. Linfoma o leucemia de rápido crecimiento. Linfoma de célula grande difuso (incluye células mixtas difusas, células grandes difusas, inmunoblástico, linfoma de células B grandes ricas en linfocitos T). Distinga:

Linfoma mediastínico de células B grandes. Linfoma folicular de células grandes (grado 3). Linfoma anaplásico de células grandes (CD30+). Linfoma extraglandular de células MN y T, tipo nasal y leucemia agresiva de célula MN/linfoma blástico de célula MN. Granulomatosis linfomatoide (linfoma angiocéntrico de células B pulmonares). Linfoma angioinmunoblástico de células T. Linfoma de células T periférico no especificado. Linfoma subcutáneo de células T, tipo paniculitis. Linfoma de células T hepatoesplénico. Linfoma de células T, tipo enteropático. Linfoma de células B grandes intravascular. Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt/linfoma tipo Burkitt. Leucemia/linfoma linfoblástica de células B o T precursoras. Linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). Leucemia o linfoma de células T en adultos (HTLV 1+). Linfoma de célula de manto. Trastorno linfoproliferativo postrasplante polimórfico (PTLD, por sus siglas en inglés). Linfoma relacionado con el SIDA. Linfoma histiocítico verdadero. Linfoma de efusión primario. Leucemia prolinfocítica de células B o T. LNH indolente, de células T

Linfoma primario anaplásico, cutáneo de células grandes

El linfoma primario anaplásico, cutáneo de células grandes se presenta en la piel solamente sin que haya enfermedad linfoproliferativa previa ni sitios extracutáneos de complicación.^{10,11} Estos pacientes con este tipo de linfoma abarcan un espectro que oscila de papulosis linfomatoide en el extremo clínicamente benigno, marcado por nódulos localizados que pueden tener regresión espontánea, hasta enfermedad progresiva y sistémica que requiera quimioterapia agresiva de combinación basada en doxorrubicina. Este espectro ha sido llamado trastorno cutáneo primario linfoproliferativo de células T y CD30 positivo. Pacientes que presentan una enfermedad localizada normalmente reciben radioterapia. En caso que implique una mayor propagación se trata ya sea mediante la observación o la quimioterapia combinada con base en la doxorrubicina.

^{12, 13}

LNH agresivo, de células T

Linfoma anaplásico de células grandes

Los linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL, por sus siglas en inglés) se pueden confundir con carcinomas y están relacionados con el antígeno Ki-1 (CD30). Estos linfomas son generalmente de origen de células T, a menudo presentan enfermedad extraganglionar, y se encuentran especialmente en la piel. El desplazamiento de los cromosomas 2 y 5 crean una fusión proteica única con un nucleofosmin-ALK.¹⁴ Los pacientes cuyos linfomas expresan una (inmunohistoquímica) ALK, son por lo general más jóvenes y podrían tener síntomas sistémicos, enfermedad extranodal y enfermedad en estadio avanzado; sin embargo, estos tienen una tasa de supervivencia más favorable que los pacientes negativos al ALK.¹⁵ Los pacientes con estos tipos de linfomas son tratados, por lo general, de la misma manera que pacientes con linfomas de células grandes difusos y tienen un pronóstico tan bueno como el de pacientes en estadios similares. El linfoma anaplásico de células grandes en los niños suele caracterizarse por enfermedad sistémica y cutánea, y altas tasas de respuesta con quimioterapia de combinación basada en la doxorrubicina.¹⁶

El linfoma extraganglionar de células MN y de células T

El linfoma extraganglionar de células MN y de células T (tipo nasal) es un linfoma de rápido crecimiento caracterizado por una extensa necrosis y angioinvasión, que se presenta con mayor

frecuencia en sitios extraganglionares, especialmente en la región de los senos nasales y paranasales.^{16, 18} Entre los otros sitios extraganglionares figuran el paladar, la tráquea, la piel y la región gastrointestinal. Puede ocurrir el síndrome hemofagocítico; históricamente estos tumores se consideraban parte del granuloma mortal de la línea media.¹⁹

En la mayoría de los casos, los genomas del virus Epstein-Barr (EBV) se pueden detectar en las células tumorales y el análisis inmunofenotípico resultó positivo a CD56. Los casos que tienen complicación de la sangre y la médula se consideran leucemia de células MN. El mayor riesgo de complicación del SNC y de recurrencia local ha llevado a que, además de la quimioterapia de combinación a base de doxorrubicina, se recomiende radioterapia local, muchas veces antes de empezar la quimioterapia, y profilaxis intratecal o radioterapia profiláctica craneal o ambas.²⁰ El curso sumamente dinámico, una respuesta precaria y una corta supervivencia con las terapias estándar, sobre todo en pacientes con enfermedad en estadio avanzado han llevado a algunos investigadores a recomendar la consolidación de trasplante de médula ósea o de células madre periféricas.²¹ El linfoma MN/células T que se presenta solo en la piel tiene un pronóstico más favorable, sobre todo en pacientes con coexpresión del CD30 con CD56.²²

El linfoma angioinmunoblástico de células T

El linfoma angioinmunoblástico de células T se le llamaba antes linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia. Caracterizada por el reordenamiento clonal del gen receptor de células T, esta entidad se maneja como un linfoma de célula grande difuso.²³ Los pacientes que tienen linfadenopatía profunda presentan fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso, erupción de la piel, una prueba de Coombs positiva e hipergammaglobulinemia policlonal. Frecuentemente las infecciones oportunistas se deben a una inmunodeficiencia subyacente. Se recomienda la quimioterapia en combinación basada en la doxorrubicina al igual que para otros linfomas de rápido crecimiento.²⁴ La quimioterapia mieloablativa y la radioterapia con soporte autólogo de células madre periférica se ha presentado en informes anecdóticos.²⁵ Solamente se ha observado remisiones espontáneas ocasionales y respuestas prolongadas a los esteroides. El genoma de células B EBV se detecta en la mayoría de los pacientes afectados.²⁶

Linfoma periférico de células T

Linfoma de células mixtas difuso que expresa el fenotipo de superficie de célula de una célula T postímica (o periférica) expresando CD4 o CD8, pero no las dos juntas.²⁶ El linfoma periférico de células T comprende un grupo de linfomas glandulares de células T heterogéneos que requerirán delineación en el futuro.²³ Esto incluye el llamado linfoma de Lennert, un linfoma de células T mixtas con preponderancia de células linfoepitelioides.

La mayoría de los investigadores dan cuenta de respuestas y tasas de supervivencia más precarias que para los pacientes con linfomas de rápido crecimiento de células B en el mismo estadio.^{27, 28} La terapia consta de quimioterapia de combinación con base en la doxorrubicina que también se utiliza en los linfomas de células B grandes difusos. La mayoría de los pacientes se presentan con factores pronósticos múltiples adversos (p. ej., edad mayor, estado IV, múltiples sitios extraganglionares y LDH elevado) y estos pacientes tienen una baja supervivencia global (SG) sin recaída a los cinco años (<20 %).²⁸ Se ha administrado quimioterapia de dosis alta con apoyo de células madre hematopoyéticas a pacientes con linfoma periférico de células T en

estadio avanzado. La información probatoria de esta estrategia es anecdótica.^{25, 29} También hay información anecdótica sobre respuestas al uso del alemtuzumab un anticuerpo monoclonal anti-CD52 o denileucina difitox, una toxina ligando anticuerpo, después de una recaída posterior a la quimioterapia.^{30, 31}

Un tipo poco común de linfoma periférico de células T que ocurre principalmente en hombres jóvenes, linfoma de células T hepatosplénico, parece estar localizado en los sinusoides hepáticos y esplénicos, con expresión de superficie de célula del receptor de células T gamma y delta.^{32, 33} Otra variante, el linfoma de células T subcutáneo, tipo paniculitis, está localizada en el tejido subcutáneo relacionado con el síndrome hemofagocítico.^{34, 35}

Estos pacientes tienen células que expresan el fenotipo alfa/beta. Aquellos con fenotipo gamma-delta, presentan un curso clínico más dinámico y se clasifican como linfoma de células T cutáneo gamma-delta.^{36, 37} Estos pacientes podrían manifestar implicación de la epidermis, dermis, región subcutánea o mucosa. Estas entidades tienen un pronóstico extremadamente precario junto con un curso de tratamiento extremadamente agresivo y son tratadas con el mismo paradigma que el grupo de alto riesgo con linfoma difuso de células B grandes.

El linfoma intestinal de células T de tipo enteropático

El linfoma intestinal de células T de tipo enteropático afecta al intestino delgado de pacientes con enteropatía por gluten (esprue celíaco).^{23, 38, 39} Como una dieta sin gluten evita la formación de linfomas, los pacientes diagnosticados con esprue celíaco en la niñez pocas veces desarrollan linfomas. El diagnóstico de la enfermedad celíaca suele hacerse al encontrar una atrofia vellosa en el intestino reseca. Con frecuencia requiere cirugía para hacer el diagnóstico y para evitar perforación durante la terapia.

El tratamiento consiste en quimioterapia en combinación a base de doxorrubicina, pero la tasa de recaída parece ser más alta que la del linfoma de células grandes difuso en el mismo estadio.^{39, 40} Entre las complicaciones del tratamiento se encuentran la hemorragia gastrointestinal, pequeña perforación intestinal, fístulas enterocólicas; a menudo los pacientes requieren de una nutrición parenteral. En el momento de la recaída se observa perforaciones multifocales del intestino y complicación visceral abdominal. La terapia de dosificación alta de rescate con células madre hematopoyéticas se ha administrado durante la primera remisión o en el momento de la recaída.³⁹ Las pruebas que sirven de indicio en este enfoque son de carácter anecdótico.

El linfoma linfoblástico

El linfoma linfoblástico (precursor de células T) es una forma muy agresiva de linfoma no Hodgkin. Ocurre con frecuencia, pero no exclusivamente, en pacientes jóvenes.⁴¹ Se relaciona comúnmente con masas mediastínicas grandes y tiene una gran predilección por diseminarse a la médula ósea y al SNC. El tratamiento suele ser similar al de la leucemia linfoblástica aguda. La quimioterapia en combinación intensiva con BMT o sin este, es el tratamiento normal para este tipo histológico de LNH de rápido crecimiento.^{42, 43} La radioterapia se administra a veces a las áreas de masas voluminosas de tumor. Como estas formas de LNH tienden a evolucionar tan rápidamente, la quimioterapia en combinación se instituye enseguida que el diagnóstico ha sido confirmado. Una revisión cuidadosa de los especímenes patológicos, del aspirado de médula ósea y del espécimen de biopsia, la citología del líquido cefalorraquídeo y un marcador de linfocito

constituyen los aspectos más importantes del proceder diagnóstico y de clasificación antes del tratamiento.

El linfoma y la leucemia de células T en adultos

El linfoma y la leucemia de células T en adultos son causados por infección con el retrovirus linfotrópico humano de células T tipo I y con frecuencia se relaciona con linfadenopatía, la hipercalcemia, células leucémicas circulantes, complicación ósea y cutánea, hepatoesplenomegalia, un curso evolutivo rápido y una respuesta precaria a la quimioterapia.^{44,45}

La combinación de zidovudina e interferón-alfa tiene actividad contra el linfoma y la leucemia de células T en adultos, incluso para los pacientes que no tuvieron éxito con terapia citotóxica previa. Se observan remisiones duraderas en 66 % de los pacientes que presentan la enfermedad y son tratados con esta combinación, pero la tasa de supervivencia sin enfermedad a largo plazo todavía no se conoce.^{46, 47}

Linfomas histiocíticos verdaderos

Los linfomas histiocíticos verdaderos son unos tumores muy raros que muestran diferenciación histiocítica y expresan marcadores histiocítico en la ausencia de marcadores inmunitarios de linaje específico de células B o T.^{48, 49} Debe tenerse cuidado con las pruebas inmunofenotípicas para excluir linfomas anaplásicos de células grandes o síndromes hemofagocíticos debidos a infecciones virales, especialmente el virus de Epstein-Barr (EBV). La terapia imita el tratamiento del linfoma de células grandes difuso en un estadio comparable, pero el método óptimo aún está por definirse.

Linfoma de efusión primaria

El linfoma de efusión primaria se presenta exclusivamente o principalmente en las cavidades pleurales, pericárdicas o abdominales en la ausencia de una masa de tumor identificable.⁵⁰ Los pacientes suelen ser VIH seropositivos y el tumor contiene por lo general un herpes virus asociado con el sarcoma de Kaposi/herpes virus humano.⁸ La terapia suele seguir el patrón del tratamiento de linfomas de células grandes difuso en estadio comparable, pero el pronóstico es extremadamente precario.

CONCLUSIONES

Los LNH constituyen un grupo heterogéneo de cánceres linfoproliferativos que tienen diferentes modelos de comportamiento y diversas respuestas al tratamiento. El linfoma no Hodgkin continúa siendo una entidad que afecta la población general por su alta morbi mortalidad.

Al igual que el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin se origina generalmente en los tejidos linfoides y puede diseminarse a otros órganos.

El LNH es mucho menos previsible que el linfoma de Hodgkin y tiene una mayor predilección por diseminarse a sitios extraganglionares.

Los tipos de LNH de rápido crecimiento, tienen una historia clínica natural más corta, pero un número significativo de estos pacientes puede curarse con regímenes intensivos de quimioterapia en combinación.

En general, con los tratamientos modernos para pacientes con LNH, la supervivencia general a cinco años es de aproximadamente 50 % a 60 %.

El riesgo de recaída tardía es mayor en los pacientes con una histología divergente tanto de enfermedad indolente como agresiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zeppa P, Marino G, Troncone G. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer* 2004; 102(1): 55-65.
2. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; 49 (10): 2112-35.
3. Pugh WC. Is the working formulation adequate for the classification of the low grade lymphomas?. *Leuk Lymphoma* 1993; 10(2): 1-8, .
4. Armitage JO, Weisenburger DD. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16 (8): 2780-95.
5. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89 (11): 3909-18.
6. Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni Gal. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities?. *Ann Oncol* 1998; 9 (6): 607-12.
7. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 Ki-1-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28 (6): 973-80.
8. Abou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 784-90.
9. Popat U, Przepiork D, Champlin RI. High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: mediastinal localization predicts for a favorable outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 63-9.
10. Van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001; 19 (6): 1855-64.
11. Longo DL. What's the deal with follicular lymphomas?. *J Clin Oncol* 1993; 11 (2): 202-8.
12. Anderson JR, Vose JM, Bierman PJ. Clinical features and prognosis of follicular large-cell lymphoma: a report from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11 (2): 218-24.
13. Bartlett NL, Rizeq M, Dorfman RF. Follicular large-cell lymphoma: intermediate or low grade?. *J Clin Oncol* 1994; 12 (7): 1349-57.
14. Wendum D, Sebban C, Gaulard P. Follicular large-cell lymphoma treated with intensive chemotherapy: an analysis of 89 cases included in the LNH87 trial and comparison with the outcome of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15 (4): 1654-63.

15. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 2003; 101 (6): 2363-7.
16. Vose JM, Bierman PJ, Lynch JC. Effect of follicularity on autologous transplantation for large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16 (3): 844-9.
17. Bai RY, Ouyang T, Miething C. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase associated with anaplastic large-cell lymphoma activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt antiapoptotic signaling pathway. *Blood* 2000; 96 (13): 4319-27.
18. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93 (11): 3913-21.
19. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2001; 97 (12): 3699-706.
20. Liang R, Todd D, Chan TK. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13 (3): 666-70.
21. Siegert W, Agthe A, Griesser H. Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regimen. *Ann Intern Med* 1992; 117 (5): 364-70.
22. Jaffe ES. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: new insights but the clinical challenge remains. *Ann Oncol* 1995; 6 (7): 631-2.
23. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107 (4): 1255-64.
24. Reimer P, Schertlin T, Rüdiger T. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: first results of a prospective multijustify study. *Hematol J* 2004; 5 (4): 304-11.
25. Bräuninger A, Spieker T, Willenbrock K. Survival and clonal expansion of mutating forbidden (immunoglobulin receptor-deficient) epstein-barr virus-infected b cells in angioimmunoblastic t cell lymphoma. *J Exp Med* 2001; 194 (7): 927-40.
26. Rüdiger T, Weisenburger DD, Anderson JR. Peripheral T-cell lymphoma: results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 2002; 13 (1): 140-9.
27. López A, Cid J, Salar A. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the REAL Classification. *Ann Oncol* 1998; 9 (8): 849-55.
28. Sonnen R, Schmidt WP, Müller HK. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2005; 129 (3): 366-72.
29. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19 (17): 3766-70.
30. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M. A pilot study of alemtuzumab therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004;103 (8): 2920-4.
31. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox. *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (1): 121-6.

32. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood* 1990; 75 (11): 2213-9.
33. Chanan A, Islam T, Alam A. Long-term survival with allogeneic stem cell transplant and donor lymphocyte infusion following salvage therapy with anti-CD52 monoclonal antibody (Campath) in a patient with alpha/beta hepatosplenic T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45 (8): 1673-5.
34. Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer* 2004; 101 (6): 1404-13.
35. Salhany KE, Macon WR, Choi JK. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998; 22 (7): 881-93.
36. Massone C, Chott A, Metze D. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (6): 719-35.
37. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;101 (9): 3407-12.
38. Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM. Celiac-associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21 (2): 123-9.
39. Gale J, Simmonds PD, Mead GM. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single justify. *J Clin Oncol* 2000; 18 (4): 795-803.
40. Daum S, Ullrich R, Heise W. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multijustify prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (14): 2740-6.
41. Morel P, Lepage E, Brice P. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients. *J Clin Oncol* 1992; 10 (7): 1078-85.
42. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2004; 104 (6): 1624-30.
43. Sweetenham JW, Santini G, Qian W. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19 (11): 2927-36.
44. Höllsberg P, Hafler DA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N Engl J Med* 1993; 328 (16): 1173-82.
45. Foss FM, Aquino SL, Ferry JA. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1267-75.
46. Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med* 1995; 332 (26): 1744-8.

47. Hermine O, Allard I, Lévy V. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002; 3 (6): 276-82.
48. Soslow RA, Davis RE, Warnke RA. True histiocytic lymphoma following therapy for lymphoblastic neoplasms. *Blood* 1996; 87 (12): 5207-12.
49. Kamel OW, Gocke CD, Kell DL. True histiocytic lymphoma: a study of 12 cases based on current definition. *Leuk Lymphoma* 1995; 18 (1-2): 81-6.
50. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88 (2): 645-56.

Recibido: 20 de junio de 2008.

Aprobado: 31 de julio de 2008.

Dr. Alfredo Arredondo Bruce. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.
alfredoab@finlay.cmw.sld.cu