



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

**LINFOMA DE CELULAS GRANDES B DIFUSO ASOCIADO AL VIRUS EPSTEIN
BARR: ESTADO DEL ARTE**

**EPSTEIN BARR VIRUS ASSOCIATED DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA:
STATE OF ART**

Brady Beltrán Gárate ^{1,2}

1. Servicio de Oncología Médica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú
2. Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.
 - a. Médico Oncólogo.

Autor corresponsal:

Brady Beltrán Gárate

Telf 999539061

bgbrady@hotmail.com

ORCID 0000-0003-4469-3817

Fuente de financiamiento

El autor declara que no tienen participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con el tema o los materiales tratados en el manuscrito.

Declaración de conflictos de interés

El autor de este manuscrito no tiene ninguna relación financiera o de otro tipo que revelar.

RESUMEN

El Linfoma de Células Grandes B difuso asociado al virus Epstein Barr es una entidad agresiva frecuente en Sudamérica y Asia, que afecta a pacientes de todas las edades. El diagnóstico se realiza a través de la identificación del virus dentro de la célula tumoral empleando el test EBER.. El pronóstico es desfavorable en Asia y Latinoamérica. Existen nuevos scores pronósticos para la identificación de subgrupos de riesgo. El tratamiento es con el régimen R-CHOP. Sin embargo se esperan nuevas estrategias terapéuticas para este subtipo de linfoma.

Palabras clave: Linfoma, virus, Epstein Barr.

ABSTRACT

Epstein Barr virus-associated diffuse Large B-cell lymphoma is a common aggressive entity in South America and Asia, affecting patients of all ages. The diagnosis is made through the identification of the virus inside the tumor cell using EBER test . The prognosis is unfavorable in Asia and Latin America. There are new prognostic scores for the identification of risk subgroups. Treatment is with the R-CHOP regimen. However, new therapeutic strategies are expected for this subtype of lymphoma.

Keywords : Lymphoma , virus , Epstein Barr.

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Células Grandes B difuso asociado al virus Epstein Barr No especificado (LCGBD EBV+ NOS) es una entidad linfoproliferativa agresiva de células B , reconocido en el año 2022 de acuerdo a la clasificación Mundial de la Salud (OMS) (1).

Oyama et al., describieron por primera vez la entidad en el 2003; 22 pacientes con Linfoma de células grandes y presencia del EBV. Todos los pacientes eran seniles y presentaron una pobre respuesta a la quimioterapia (2).

Oyama et al., identificó a 96 pacientes con Linfoma de células grandes B difuso con positividad al EBV en el 2007 (3).

La Clasificación WHO incluyó una entidad provisional denominada: Linfoma de células grandes B difuso asociado al EBV del anciano, en el 2008 (4).

Fue en el 2016, que la clasificación de la WHO determinara que la entidad se llamara: LCGBD EBV+ NOS, incluyendo a pacientes de todas las edades (5).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia del LCGBD EBV+ NOS es muy variable en los diferentes continentes.

En Sudamérica y en el Asia, se reportan las prevalencias más altas en comparación al resto del mundo.

En Perú , se reporta una prevalencia del 14%, Japón con 11.4% , 4.5% en Taiwan y 2.5% en Europa . (6-10).

PATOGENIA

EBV es un herpesvirus ligado a tumores sólidos como cáncer gástrico y carcinoma nasofaríngeo, pero también a neoplasias oncohematológicas como el Linfoma de Células Grandes B difuso, Linfoma de Burkitt, etc. (11).

Se reconocen tres patrones de latencia (I, II, III) para este virus, siendo el patrón de latencia II que expresa los genes: EBNA1, LMP1, LMP2A y EBER, el que se manifiesta mayoritariamente para este desorden linfoproliferativo. (12).

GENETICA

Cuatro estudios de perfilamiento genético con NGS (Next generation secuency) se han descrito para la entidad. Zhou et al., describieron el perfil genómico, en nueve pacientes con LCGBD EBV+ NOS. Los genes mutados identificados fueron: MYC, RHOA, PIM1, MEF2B, MYD88 and CD79B (13).

Posteriormente , Zhao et al. reportaron en 45 pacientes , siete genes mutados: DDX3X, TET2, MYC, STAT3, TNFAIP3, TNFRSF14, y LYN (14).

Un tercer estudio , esta vez del grupo alemán, identificó los siguientes genes mutados en cuarenta y siete pacientes:: ARID1A, KMT2A/KMT2D, ANKRD11 y NOTCH2(15). Un reciente estudio alemán publicado por Frontzek et al., determinó que las mutaciones más frecuentes son: SOC1(24%) , KMT2D (22%), NOTCH1/NOTCH2 (22%), y KMT2C(17%) (16).

Estos resultados diferentes entre el perfil genómico asiático y el occidental explicarían la diferencia en pronóstico de este subtipo de linfoma.

Las vias de señalización más activadas son fundamentalmente JAK-STAT y NOTCH. También se describe amplificaciones en el cromosoma 9p24.1 , responsable del escape inmune mediado por PD-L1(16).

Frontzek et al., determinaron que sólo el 20% de los casos estudiados pueden corresponder a un subtipo molecular dentro de la nueva clasificación de LCGBD, lo que sugiere , que esta entidad sería única(16).

PATOLOGÍA

Se define por la positividad para EBER en más del 80% de células EBV+ que ocurren en pacientes de cualquier edad. Además existe un espectro morfológico amplio para la entidad que va desde la variante monomórfica hasta la polimórfica con un curso agresivo (17).

La patología debe mostrar, un espectro de células grandes con patrón difuso (18) . Las células grandes pueden ser centroblastos, inmunoblastos y también células tipo Reed- Stenberg (19). La necrosis geográfica es muy frecuente.

Las células tumorales expresan los marcadores de linaje B como CD19, CD20, CD22 y CD79. Se expresa CD30 en el 40% de casos. El fenotipo más frecuente es el post-centrogerminal con expresión de MUM1 y ausencia de marcación para CD10 y BCL6. (19)

Esta entidad presenta un microambiente inmune muy inflamatorio. Recientemente se reporta abundantes macrófagos M2 y sobreexpresión de puntos de control inmunitario inhibitorio como PD1, PDL1, LAG3 y TIM3. (20).

El diagnóstico diferencial con esta entidad, debe considerarse con: desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (6), los LCGBD relacionados a inmunosupresión yatrogénica o VIH. Otras entidades a tener siempre en consideración son la Granulomatosis linfomatoide (7,8), LCGBD asociado a fibrina (10), la úlcera mucocutánea asociada al EBV y el Linfoma Hodgkin.

CLÍNICA

La edad promedio es alrededor de 60 años. Se presenta afectación extranodal frecuente sobre todo a nivel del tracto gastrointestinal, piel, pulmón y médula ósea.

La mayoría presentan estadios avanzados, elevación de la deshidrogenasa láctica y un status performance (ECOG) 2 o más (3,8,21,22).

Se describe un a mayor necrosis en las tomografías de los pacientes con esta entidad en comparación a los LCGBD EBV negativos (23)

La carga viral para EBV se encuentra incrementada y puede ser un factor pronóstico (24).

PRONÓSTICO

Oyama et al. desarrollaron un índice simple de pronóstico que incluye dos factores: síntomas B y edad (3).

Beltrán et al. determinaron que Índice Pronóstico Internacional (IPI) alto y una puntuación de Oyama alta presentaron un peor pronóstico. Dichos autores plantearon a la linfopenia, como un factor pronóstico adverso (5).

El pronóstico es similar a los pacientes con LCGBD EBV negativo en países occidentales excepto en los que expresan CD30 (25). Sin embargo, en Asia, Europa del Este, Oceanía y América Latina, el pronóstico resulta adverso (26,27).

Un estudio australiano reciente muestra que la supervivencia a 5 años es menor en los pacientes con LCGBD EBV+ (65% vs. 82%) (19).

El Grupo de estudio Latinoamericano de Linfomas (GELL) desarrolló un nuevo score pronóstico que involucra a : ECOG, compromiso extranodal, albúmina, deshidrogenasa láctica y el índice plaquetas/linfocito, dividiendo a los pacientes en 3 grupos: bajo, intermedio y alto riesgo (28). Este nuevo índice logró el más alto poder de discriminación para PFS y OS que el IPI, IPI-revisado, NCCN-IPI, y el Oyama score (28).

TRATAMIENTO

La inmunoterapia basada en rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) alcanza tasas de respuesta de 50%–90% y respuestas completas del 30%–70% (29)

Rituximab, el anticuerpo monoclonal anti CD20, mejora los resultados de esta entidad adicionada a la poli-quimioterapia (25).

No existen estudios prospectivos que evalúen la inmunoterapia en esta entidad. El tratamiento es el mismo que para los LCGBD EBV negativos.

En una reciente revisión se determina que esta entidad podría tener un peor pronóstico comparado con LCGBD EBV negativo (29)

PERSPECTIVAS FUTURAS

LCGBD EBV+ NOS sobreexpresa CD30, por lo que terapias con brentuximab resulta interesante (25).

Se reporta que existe incremento de expresión de PDL1 en trastornos linfoproliferativos asociados a EBV, inhibidores de puntos de control como pembrolizumab podrían jugar un rol auspicioso contra la enfermedad (30).

Recientemente se ha descrito el uso de valganciclovir después de la reactivación del ciclo lítico del EBV inducida por inhibidores de desacetilasas con resultados prometedores (31-33).

CONCLUSIONES

LCGBD EBV + NOS es una entidad con prevalencias distintas en el mundo. Afecta a todas las edades, sin embargo, los pacientes añosos son los más frecuentemente afectados. El diagnóstico se realiza identificando a células grandes B difuso con presencia del EBV dentro de la célula tumoral identificado por EBER con positividad mayor al 80%.

La pacientes se presentan con estadios avanzados y alta frecuencia de compromiso extraganglionar.

Con respecto al pronóstico, índices como el IPI, IPI revisado, NCCN-IPI y Oyama son útiles para estratificar pacientes . El pronóstico es desfavorable cuando se compara con LCGBD EBV negativo en Sudamérica y Asia, a pesar que los anticuerpos anti-CD20 mostraron mejorar las tasas de respuesta y sobrevida. Tratamientos innovadores como la terapia biológica e inmunoterapia podrían contribuir a optimizar el pronóstico de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
2. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, Suzumiya J, Ohshima K, Yatabe Y, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jan;27(1):16-26
3. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 1;13(17):5124-32
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019-32
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90
6. Wada N, Ikeda J, Hori Y, Fujita S, Ogawa H, Soma T, et al. Epstein-barr virus in diffuse large B-Cell lymphoma in immunocompetent patients in Japan is as low as in Western Countries. *J Med Virol*. 2011;83(2):317–21.

- 7.Chang ST, Lu YH, Lu CL, Weng SF, Lin SH, Kuo SY, et al. Epstein-Barr virus is rarely associated with diffuse large B cell lymphoma in Taiwan and carries a trend for a shorter median survival time. *J Clin Pathol.* 2014;67(4):326–32.
- 8.Beltran BE, Castillo JJ, Morales D, De Mendoza FH, Quinones P, Miranda RN, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: A case series from Peru. *Am J Hematol.* 2011;86(8):663–7.
- 9.Uner A, Akyurek N, Saglam A, Abdullazade S, Uzum N, Onder S, et al. The presence of Epstein-Barr virus (EBV) in diffuse large B-cell lymphomas (DLBCLs) in Turkey: special emphasis on ‘EBV-positive DLBCL of the elderly’ *Apmis.* 2011;119(4–5):309–16.
- 10.Stuhlmann-Laeisz C, Borchert A, Quintanilla-Martinez L, Hoeller S, Tzankov A, Oschlies I, et al. In Europe expression of EBNA2 is associated with poor survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(1):39–44.
- 11.Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: More than 50 years old and still providing surprises. *Nature Reviews Cancer.* 2016,16:789–802
- 12.Shibusawa M, Kidoguchi K, Tanimoto T. Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma. In: Gallamini A, Juweid M, editors. *Lymphoma* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Dec 28. Chapter 2.
- 13.Zhao CX, Wen JJ, Fu D, Xu PP, Cheng S, Wang L, et al. J. Clinical and molecular features of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma: Results in a multi-center trial. *Clin Transl Med.* 2021 Sep;11(9):e539
- 14.Zhou Y, Xu Z, Lin W, Duan Y, Lu C, Liu W, et al. Comprehensive Genomic Profiling of EBV-Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma and the Expression and Clinicopathological Correlations of Some Related Genes. *Front Oncol.* 2019 Jul 25;9:683
- 15.Gebauer N, Künstner A, Ketzer J, Witte HM, Rausch T, Benes V, et al. Genomic insights into the pathogenesis of Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma by whole-genome and targeted amplicon sequencing. *Blood Cancer J.* 2021 May 26;11(5):102
- 16.Frontzek, F., Staiger, A.M., Wullenkord, R. *et al.* Molecular profiling of EBV associated diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01804-w>
- 17.Falini, B., Martino, G. & Lazzi, S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia* 2023 ; **37**, 18–34 ..
- 18.Beltran BE, Quiñones P, Morales D, Malaga JM, Chavez JC, Sotomayor EM, et al. Response and survival benefit with chemoimmunotherapy in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):93–7.
- 19.Chabay P. Advances in the Pathogenesis of EBV-Associated Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021 May 31;13(11):2717
- 20.Keane C, Tobin J, Gunawardana J, Francis S, Gifford G, Gabrielli S, et al. The tumour microenvironment is immuno-tolerogenic and a principal determinant of patient outcome in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2019;103(3):200–7

21. D. Castro, BE Beltran, L. Villela, E. Montaña, A. Ramirez-Ibarguen, M. Candelaria et al. Clinicopathological Features and Outcomes of EBV Positive and Negative DLBCL: A Study from the Grupo De Estudio Latinoamericano De Linfoproliferativos (GELL). *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 1442
22. Gao X, Li J, Wang Y, Liu S, Yue B. Clinical characteristics and prognostic significance of EBER positivity in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):1–13
23. Tokuyama K, Okada F, Sato H, Matsumoto S, Matsumoto A, Haruno A, et al. Computed tomography findings in Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the elderly: comparison with EBV-negative DLBCL. *Br J Radiol*. 2017 Apr;90(1072):20160879
24. Shen Z, Hu L, Yao M, He C, Liu Q, Wang F et al. Disparity analysis and prognostic value of pretreatment whole blood Epstein-Barr virus DNA load and Epstein-Barr encoding region status in lymphomas: A retrospective multicenter study in Huaihai Lymphoma Working Group. *Int J Cancer*. 2022 Jan 15;150(2):327-334.
25. Witte HM, Merz H, Biersack H, Bernard V, Riecke A, Gebauer J, et al. Impact of treatment variability and clinicopathological characteristics on survival in patients with Epstein-Barr-Virus positive diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):257-268
26. Lu TX, Liang JH, Miao Y, Fan L, Wang L, Qu XY, et al. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age. *Sci Rep*. 2015 Jul 23;5:12168.
27. Ziarkiewicz M, Wołosz D, Dzieciatkowski T, Wilczek E, Dwilewicz-Trojaczek J, Jędrzejczak WW, et al. Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B cell Lymphoma in the Experience of a Tertiary Medical Center in Poland. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(2):159–69
28. BE Beltran, D. Castro, L. Villela, E. Montaña, F. Ana Ramirez-Ibarguen, M. Candelaria, et al. A Novel Prognostic Index for Patients with EBV-DLBCL NOS: A Study from the Grupo De Estudio Latinoamericano De Linfoproliferativos (GELL). *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 1436.
29. Malpica L, Marques-Piubelli ML, Beltran BE, Chavez JC, Miranda RN, Castillo JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Jul;97(7):951-965.
30. Kim SJ, Hyeon J, Cho I, Ko YH, Kim WS. Comparison of efficacy of pembrolizumab between Epstein-Barr virus-positive and -negative relapsed or refractory non-hodgkin lymphomas. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):611–22.
31. Hui KF, Chiang A. Suberoylanilide Hydroxamic Acid Induces Viral Lytic Cycle in Epstein-Barr Virus-Positive Epithelial Malignancies and Mediates Enhanced Cell Death. *Int J Cancer* 2010, 126(10):2479–89.
32. Hui KF, Ho DN, Tsang CM, Middeldorp JM, Tsao G, Chiang A. Activation of Lytic Cycle of Epstein-Barr Virus by Suberoylanilide Hydroxamic Acid Leads to Apoptosis and Tumor Growth Suppression of Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Cancer* 2012, 131(8):1930–40.
33. Kawanishi M. Epstein-Barr Virus Induces Fragmentation of Chromosomal DNA During Lytic Infection. *J Virol* 1993, 67(12):7654–8.

