

## Actualización sobre linfoma de células grandes B difuso asociado al virus Epstein Barr

Update on Epstein Barr virus associated diffuse large B cell lymphoma

Brady Ernesto Beltrán Gárate<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4469-3817>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma. Servicio de Oncología Médica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

\*Autor para correspondencia: [bgbrady@hotmail.com](mailto:bgbrady@hotmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** 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.

**Objetivo:** Establecer el conocimiento actual del linfoma de células grandes B difuso asociado al virus Epstein Barr.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema en los sitios web: Pubmed, Medline y Scielo que abarcó artículos originales, de revisión, metaanálisis, en inglés y español, publicados hasta diciembre de 2022

**Conclusiones:** El linfoma de células grandes B difuso asociado al virus Epstein Barr es una entidad de pronóstico desfavorable en Asia y Latinoamérica. Existen nuevos *scores* pronósticos para la identificación de subgrupos de riesgo. El tratamiento es con el régimen basado en antraciclínicas. Sin embargo, se esperan nuevas estrategias terapéuticas para este subtipo de linfoma.

**Palabras clave:** Linfoma; linfoma de células grandes; virus; Epstein Barr.

## ABSTRACT

**Introduction:** Epstein Barr virus positive Diffuse Large B-cell lymphoma associated is a common aggressive entity in South America and Asia, affecting patients of all ages.

**Objective:** To establish the current knowledge of Epstein Barr virus positive Diffuse Large B Cell Lymphoma.

**Method:** A bibliographic review on the subject was carried out on the websites: Pubmed, Medline and Scielo, which included original articles, reviews, meta-analyses, in English and Spanish, published until December 2022.

**Conclusions:** Epstein Barr virus positive Diffuse Large B-cell lymphoma is an entity with an unfavorable prognosis in Asia and Latin America. There are new prognostic scores for the identification of risk subgroups. Treatment is with the anthracycline-based regimen. However, new therapeutic strategies are expected for this subtype of lymphoma.

**Keywords:** Lymphoma; diffuse large B-cell lymphoma; virus; Epstein Barr.

Recibido: 01/09/2023

Aceptado: 27/01/2024

## Introducción

El linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) asociado al virus Epstein Barr (EBV) no especificado (LCGBD EBV+ NOS) es una enfermedad linfoproliferativa agresiva de células B, reconocido en el año 2022 de acuerdo a la clasificación Mundial de la Salud (OMS).<sup>(1)</sup>

Oyama *et al.*,<sup>(2)</sup> lo describieron por primera vez en el 2003; 22 pacientes con LCGBD y presencia del EBV. Todos los pacientes eran seniles y presentaron una pobre

respuesta a la quimioterapia. Posteriormente identificaron a 96 pacientes con LCGBD con positividad al EBV en el 2007.<sup>(3)</sup>

En el 2008, la Clasificación WHO incluyó una entidad provisional denominada: LCGBD asociado al EBV del anciano.<sup>(4)</sup> No fue hasta el 2016, que la clasificación de la WHO determinó que la entidad se llamase: LCGBD EBV+ NOS, incluyendo a pacientes de todas las edades.<sup>(5)</sup>

El objetivo de esta revisión es establecer el conocimiento actual sobre LCGBD EBV+ NOS.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema en los sitios web: Pubmed, Medline y Scielo. Se incluyeron artículos originales, de revisión, metaanálisis, accesibles en inglés y español, publicados hasta diciembre de 2022. Los términos de búsqueda incluyeron: virus Epstein Barr, linfoma de células grandes B difuso, diffuse large B cell lymphoma. Se descartaron los trabajos en los que no se hace referencia a los términos de búsqueda. Se realizó un análisis y resumen de la información revisada.

### Análisis y síntesis de la información

La prevalencia del LCGBD EBV+ NOS es variable en los diferentes continentes. En Sudamérica y Asia, se reportan las prevalencias más altas en comparación con el resto del mundo. En Perú, se reporta una prevalencia del 14 %, Japón con 11,4 %, 4,5 % en Taiwan y 2,5 % en Europa.<sup>(6,7,8,9,10)</sup>

El EBV es un herpesvirus ligado a tumores sólidos como cáncer gástrico y carcinoma nasofaríngeo, pero también a neoplasias oncohematológicas como el LCGB, linfoma de Burkitt, etc.<sup>(11)</sup> Se reconocen tres patrones de latencia (I, II, III) y es el patrón de latencia II (expresión de genes como EBNA1, LMP1, LMP2A y EBER) que se manifiesta mayoritariamente para este trastorno linfoproliferativo.<sup>(12)</sup>

Con respecto a la genética, se describieron cuatro estudios de perfilamiento genético con NGS (siglas del inglés *Next Generation Sequency*). Zhou *et al.*,<sup>(13)</sup>

describieron el perfil genómico, en nueve pacientes con LCGBD EBV+ NOS. Los genes mutados identificados fueron: MYC, RHOA, PIM1, MEF2B, MYD88 y CD79B. Por su parte, Zhao *et al.*<sup>(14)</sup> reportaron siete genes mutados en 45 pacientes: DDX3X, TET2, MYC, STAT3, TNFAIP3, TNFRSF14 y LYN. Un tercer estudio, esta vez del grupo alemán, identificó los siguientes genes mutados en 47 pacientes: ARID1A, KMT2A/KMT2D, ANKRD11 y NOTCH2.<sup>(15)</sup> Otro estudio alemán publicado por Frontzek *et al.*,<sup>(16)</sup> reportó que las mutaciones más frecuentes son: SOC1(24 %), KMT2D (22 %), NOTCH1/NOTCH2 (22 %), y KMT2C(17 %). Estos resultados diferentes entre el perfil genómico asiático y el occidental explicarían la diferencia en pronóstico de este subtipo de linfoma.

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

Frontzek *et al.*,<sup>(16)</sup> determinaron que solo 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.

En referencia a la patogenia; se define por la positividad para EBER en más del 80 % de células EBV+ que ocurre en pacientes de cualquier edad. Además existe un espectro morfológico amplio que va desde la variante monomórfica hasta la polimórfica con un curso agresivo.<sup>(17)</sup> La enfermedad debe mostrar, un espectro de células grandes con patrón difuso.<sup>(18)</sup> Estas células grandes pueden ser centroblastos, inmunoblastos y también células tipo Reed- Stenberg.<sup>(19)</sup> La necrosis geográfica es muy frecuente.

Las células tumorales expresan marcadores de linaje B como CD19, CD20, CD22 y CD79. En el 40 % de casos se expresa CD30. El fenotipo más frecuente es el postcentrogerminal con expresión de MUM1 y ausencia de marcación para CD10 y BCL6.<sup>(19)</sup>

Esta enfermedad 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.<sup>(20)</sup>

En el diagnóstico diferencial deben considerarse los trastornos linfoproliferativos postrasplante,<sup>(6)</sup> el LCGBD relacionados a inmunosupresión yatrogénica o VIH. Otras entidades a tener siempre en consideración son la granulomatosis linfomatoide,<sup>(7,8)</sup> el LCGBD asociado a fibrina,<sup>(10)</sup> la úlcera mucocutánea asociada al EBV y el linfoma de Hodgkin.

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 de pacientes se diagnostican en estadios avanzados, con elevación de la deshidrogenasa láctica y un *status performance* (ECOG) de 2 o más.<sup>(3,8,21,22)</sup>

Se describe una mayor necrosis en las tomografías en comparación con los LCGBD EBV negativos.<sup>(23)</sup> La carga viral para EBV se encuentra incrementada y puede ser un factor pronóstico.<sup>(24)</sup>

Oyama *et al.*<sup>(3)</sup> desarrollaron un índice simple de pronóstico que incluye dos factores: síntomas B y edad. Por su parte, Beltrán *et al.* determinaron que los pacientes con un índice pronóstico internacional (IPI) alto y una puntuación de Oyama alta presentaron un peor pronóstico. Dichos autores sugirieron que linfopenia sería un factor pronóstico adverso.<sup>(5)</sup>

El pronóstico de los pacientes con LCGBD EBV+ es similar a los pacientes con LCGBD EBV negativo en países occidentales, excepto en los que expresan CD30.<sup>(25)</sup> Sin embargo, en Asia, Europa del Este, Oceanía y América Latina, el pronóstico resulta adverso.<sup>(26,27)</sup> Un estudio australiano reciente muestra que la supervivencia a 5 años es menor en los pacientes con LCGBD EBV+ (65 % vs 82 %).<sup>(19)</sup>

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

Con la inmunoterapia basada en rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) se alcanzan tasas de respuesta de 50 – 90 % y

respuestas completas del 30–70 %.<sup>(29)</sup> El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que mejora los resultados cuando se adiciona a la poliquimioterapia.<sup>(25)</sup> No existen estudios prospectivos que evalúen la inmunoquimioterapia en esta enfermedad. El tratamiento es el mismo que para los LCGBD EBV negativos. En una reciente revisión se determina que podría tener un peor pronóstico comparado con LCGBD EBV negativo.<sup>(29)</sup> El LCGBD EBV+ NOS sobreexpresa el CD30, por lo que terapias con brentuximab resultarían interesantes.<sup>(25)</sup>

Se reporta que existe incremento de expresión de PDL1 en trastornos linfoproliferativos asociados a EBV; de esta forma, los inhibidores de puntos de control como pembrolizumab, podrían ser útiles en el control de la enfermedad.<sup>(30)</sup> Además se ha descrito el uso de valganciclovir después de la reactivación del ciclo lítico del EBV inducida por inhibidores de desacetilasas con resultados prometedores.<sup>(31,32,33)</sup>

En síntesis, el LCGBD EBV + NOS es una entidad con prevalencias distintas en el mundo que involucra a todas las edades; sin embargo, los pacientes añosos son los más frecuentemente afectados. El diagnóstico se realiza identificando a células grandes B difusas con presencia del EBV dentro de la célula tumoral. Generalmente se presentan con estadios avanzados y alta frecuencia de compromiso extraganglionar.

Con respecto al pronóstico, los 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 de que los anticuerpos anti-CD20 mostraron mejorar las tasas de respuesta y supervivencia. 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; 36(7):1720-48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
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;27(1):16-26. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-200301000-00003>
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;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;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;127(20):2375-90. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
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. <https://10.1111/j.1600-0463.2011.02736.x>
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. DOI: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1040014>
11. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: More than 50 years old and still providing surprises. *Nature Rev Cancer*. 2016;16:789–802. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.92>
12. Shibusawa M, Kidoguchi K, Tanimoto T. Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma. In: Gallamini A, Juweid M, eds. *Lymphoma*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. DOI: [10.36255/exon-publications.lymphoma.2021.ebv-dlbcl](https://doi.org/10.36255/exon-publications.lymphoma.2021.ebv-dlbcl)
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;11(9):e539. DOI: <https://doi.org/10.1002/ctm2.539>
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; 25;9:683. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00683>.
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;11(5):102. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00493-5>.
16. Frontzek F, Staiger AM, Wullenkord R, Grau M, Zapukhlyak M, Kurz KS, et al. Molecular profiling of EBV associated diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(3):670–9. Doi: <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. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01764-1>.
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. DOI: <https://doi.org/10.1002/hon.2449>
19. Chabay P. Advances in the Pathogenesis of EBV-Associated Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2717. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13112717>
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. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13274>
21. Castro D, Beltran BE, Villela L, Montaña Figueroa E, Ramirez-Ibarguen AF, Candelaria M, 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(Suppl 1):1442. DOI: <https://10.1182/blood-2021-152340>
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. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199398>
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;90(1072):20160879. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.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;150(2):327-34.

DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33802>.

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;189(2):257-68. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.16342>

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;5:12168. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep12168>.

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. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s00005-015-0341-2>

28. Beltran BE, Castro D, Villela L, Montaña Figueroa E, Ramirez-Ibarguen AF, Candelaria M, *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(Suppl1): 1436. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-151389>

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;97(7):951-65. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.26579>.

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. DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2018.191>

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. Ji-Wei Li, Chao Deng, Xiao-Yan Zhou, Renfang Deng. The biology and treatment of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B cell lymphoma, NOS. *Heliyon*.2024; 10(1):e23921. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23921>.

33. Yager JE, Magaret AS, Kuntz SR, Selke S, Huang ML, Corey L, *et al*. Valganciclovir for the Suppression of Epstein-Barr Virus Replication. *J Infect Dis*. 2017;216(2):198-202. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix263>.

### **Declaración de conflictos de interés**

El autor declara que no existe conflicto de intereses