

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Actualidades en linfomas y mieloma

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Actualidades en linfomas y mieloma.

Introducción

Victoria García-Vidrios*

Linfoma de Hodgkin (LH)

El LH es una neoplasia del tejido linfoide caracterizada por la presencia de células malignas de Reed Sternberg en el sistema linfático, con características peculiares. Es la primera hemopatía maligna descrita, desde 1832, y también la primera que se consideró con posibilidades de curación, en la década de los sesenta, con los modernos esquemas de quimioterapia combinada. Desde el punto de vista epidemiológico, histopatológico y clínico, se comporta como una enfermedad heterogénea, con características diferentes a la mayoría de las enfermedades neoplásicas e incluso se ha cuestionado, si se trata de una sola entidad o de un conjunto de entidades de etiología y comportamiento diferente; no obstante, en la actualidad no hay duda del origen neoplásico de los LH, en base a la agresividad de su evolución y a la presencia de las células de Reed Sternberg, las cuales presentan aneuploidia y clonalidad variable. El International Lymphoma Study Group (clasificación REAL) y más recientemente la OMS, la incluyen por primera vez en una misma clasificación internacional junto con los linfomas no Hodgkin, dentro de la lista de las neoplasias linfoides, junto con otros procesos linfoproliferativos.^{1,2}

En relación al tratamiento, los pacientes con enfermedad localizada, pueden curarse con radioterapia y aquellos con enfermedad diseminada pueden lograr la curación con poliquimioterapia. Aquellos casos que recaen después del tratamiento inicial pueden curarse con tratamientos de rescate. El administrar de nuevo esquemas de quimioterapia con dosis estándar y más frecuentemente, quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas puede curar a aquellos enfermos que inicialmente fueron tratados con poliquimioterapia. En forma paradójica, estos buenos resultados en el tratamiento del LH dificultan la recomendación de un tratamiento inicial, ya que las opciones que se acompañan de una sobrevida libre de enfermedad prolongada, pueden no ser las mismas que cuando se considera el tratamiento de rescate. Las opciones de tratamiento en cada etapa de la enfermedad, deben ser planeadas en forma racional, para cada paciente.³⁻⁶

Linfomas no Hodgkin (LNH)

El término LNH se ha utilizado para identificar a un grupo de neoplasias en las que la célula de origen es un linfocito y su localización es fuera de la médula ósea, que difieren en muchas características básicas y tienen una gran diversidad clínica, por lo que es esencial tener una clasificación exacta con fines científicos y clínicos, que permita definir entidades que fueran relativamente homogéneas desde el punto de vista morfológico, inmunológico y clínico. A este respecto, es de gran utilidad ofrecer una breve referencia de las clasificaciones que se han propuesto a lo largo de los últimos decenios y que se exponen más adelante.⁷⁻¹¹ Otro aspecto de gran importancia en los LNH es la identificación de factores pronósticos; no obstante el alto porcentaje de respuestas que se logra con los tratamientos actuales, cerca de un 40-50% de los pacientes fallecen, ya sea por falta de respuesta inicial o bien, por recaída y progresión de la enfermedad. Lo anterior ha hecho que diferentes grupos de trabajo se hayan dedicado a identificar factores, clínicos, histológicos y/o biológicos, que puedan predecir la obtención de remisión completa, así como sobrevidas prolongadas. La finalidad de establecer factores pronósticos es: 1) identificar pacientes de alto riesgo, 2) evitar dar sobretratamientos a paciente de riesgo bajo y 3) evaluar nuevos tratamientos, con grupos de pacientes comparables.^{12,13}

Mieloma múltiple (MM)

El MM es una neoplasia maligna de células plasmáticas que invade los huesos y la médula ósea, produciendo una gran destrucción esquelética, insuficiencia medular y complicaciones ocasionadas por la gran cantidad de paraproteína sintetizada por las células malignas. La sobrevida media es de 2 a 3 años, sin embargo es variable de un paciente a otro, por lo que es de gran utilidad disponer desde el momento del diagnóstico, con factores pronósticos que permitan predecir la evolución de los pacientes y realizar la mejor elección terapéutica. El objetivo principal del tratamiento es mejorar la duración de la sobrevida y disminuir o prevenir las complicaciones

* Hospital General de México.

graves de la enfermedad como el dolor, las fracturas patológicas, anemia grave, insuficiencia renal o hipercalemia. El tratamiento específico está dirigido a reducir la masa tumoral, con lo que es posible disminuir las complicaciones antes mencionadas. El uso del melfalan representó el primer avance en el tratamiento de la enfermedad, así como el uso de los glucocorticoides, los cuales con el concepto de dosis-respuesta, tienen un papel importante tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión; otras modalidades de tratamiento como la quimioterapia combinada en diferentes esquemas (VAD, VCMP y VBAP), así como el trasplante autólogo han mejorado las respuestas en estos pacientes, siempre que se elija la mejor opción de tratamiento para cada paciente. Otro gran avance en esta patología ha sido el uso de bifosfonatos, así como el descubrimiento de los efectos de la talidomida en mieloma múltiple. Son también de gran importancia, nuevas estrategias de tratamiento como la inmunoterapia (pasiva mediada por anticuerpos, activa específica y adaptativa por células T), terapia génica y el tratamiento sobre blancos moleculares.¹⁴

Referencias

1. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, et al.** The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies Report, Clinical Advisors Committee Meeting, Airlie House, VA, USA, November 1997. *Mod Pathol* 2000;13(2):193-207.
2. **Stein H, Hummel M.** Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunophenotype and molecular studies. *Semin Hematol* 1999;36(3):233.
3. **Advani RH, Horning SJ.** Treatment of early-stage Hodgkin's disease. *Semin in Hematology* 1999;36(3):270.
4. **Engert A, Wolf J, Diehl V.** Treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: standard and experimental approaches. *Semin Hematol* 1999;36(3):282.
5. **Ng AK, Mauch PM.** Radiation therapy in Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36(3):290.
6. **Laurence ADJ, Goldstone AH.** High-dose therapy with hematopoietic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36(3):303.
7. The Non Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphoma: a summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49: 2112-35.
8. **Chan JCK, Banks PM, Cleary ML, et al.** A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version. *Am J Clin Pathol* 1995;103(5): 543-60.
9. **Harris NL.** Lymphoma classification from controversy to consensus: the WHO Classification of Lymphoid Neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11(1):3-10.
10. **Berard CW.** The problem of classifying lymphomas: An orderly prescription for progress. *Ann Oncol* 1997;8(2):3-9. Group Classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 1997; 89:3090-18.
11. **Chan JCK.** The New World Health Organization Classification of Lymphomas. The past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001;19:129-150.
12. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987.
13. **Shipp MA.** Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease?. *Blood* 1994;83:1165
14. **Bartolgie B.** Therapies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;38(3).

I. Enfermedad de Hodgkin.

Mario Gutiérrez-Romero*

Antecedentes

Linfoma descrito por primera vez en 1832 por Thomas Hodgkin en el Hospital Guy de Londres. A la fecha se considera dentro del grupo de neoplasias malignas curables; sin embargo, alrededor de 30% de los pacientes a pesar de todas las medidas pronósticas y terapéuticas no se curan.

Epidemiología

Se presenta en gente joven; la curva en nuestro medio es bimodal, un primer pico menor alrededor de los 8 años y un segundo mayor alrededor de los 20 años; en

EE.UU. y otros países el primer pico mayor es alrededor de los 20 años y un segundo menor alrededor de los 50 años. En la edad adulta predomina en hombres 2:1; en niños este predominio aumenta y en países en vías de desarrollo se ha informado hasta 10:1. Existen evidencias epidemiológicas en las que se sospecha un agente infeccioso como etiología de la enfermedad, el que más se ha reconocido es el VEB.

Origen de la célula de Reed-Sternberg y de la de Hodgkin

Aún no se precisa, pero las evidencias experimentales dan marcadores linfoides B y T. En algunas formas de la enfermedad como la nodular esclerosante (NE),

* Coordinador del Servicio de Hematología, Hospital General de México, OD, D.F.

celularidad mixta (CM), depresión linfocitaria (DL) se expresa el marcador mielóide CD15, el cual es negativo en la forma de predominio linfocítico (PD).

El inmunofenotipo de ambas células tiene el receptor para IL₂ +, Ki-1 (CD39) +, para transferrina + y epítopes de HLA DR. Niveles de CD30 en suero se han asociado con actividad.

Patología

De los subtipos PL, CM, EN y DL, los 3 últimos son de mal pronóstico; aunque con los esquemas de quimioterapia actuales esto ya no correlaciona. PL: es más frecuente en niños y adultos jóvenes, habitualmente se presenta como enfermedad localizada. MC: es más común en jóvenes con enfermedad diseminada. Esta variedad en nuestro medio es la más frecuente. EN: se presenta en jóvenes, habitualmente afecta ganglios cervicales y mediastino, es la variedad más frecuente en EE.UU. y otros países. DL: es rara en niños, se ve más frecuente en adultos y ancianos, histológicamente parece representar a un LNH difuso de células grandes. Generalmente esta diseminado e infiltra huesos y/o médula ósea.

Cuadro clínico

Se presenta en más del 95% de los casos como adenomegalia asintomática, en cuello del 60-80%, axilas 6-20%, ingles 6-12% y mediastino 6-11%. El cuello izquierdo es más frecuente 60%, habitualmente es de larga evolución y se considera como enfermedad voluminosa cuando el tamaño de la tumoración sea mayor de 5 cm. Solo 30% presentan de inicio síntomas B. La presentación extraganglionar de inicio es rara y se ve con mayor frecuencia en los estadios avanzados.

Laboratorio

En la biometría hemática (BH) son de interés la linfopenia, eosinofilia y monocitosis las cuales están relacionadas con estadios avanzados, al igual que la velocidad de sedimentación globular (VSG). Otros son fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), ferritina y cobre séricos elevados. La anemia se presenta en los casos de enfermedad diseminada. Los estudios de inmunidad celular como las intradermorreacciones negativas y disminución de linfocitos T cooperadores (CD4) es lo habitual.

Diagnóstico

Se recomienda la biopsia de escisión de uno o varios ganglios linfáticos completos o del tejido infiltrado. La biopsia por aspiración no es recomendable.

Estudios para saber la extensión de la enfermedad

- Radiológicos. Tele de torax para buscar masa mediastinal. TAC y/o resonancia magnética de abdomen que informen de ganglios o infiltraciones. Cuando se sospecha infiltración del anillo de Waldeyer es conveniente TAC de cuello. La linfografía es de utilidad pero se limita aquellos centros que la tienen disponible. Rastreo gammagráfico con Ga a todo el cuerpo humano para buscar sitios de actividad tumoral.
- Laboratorio clínico. BH con VSG, en el perfil bioquímico FA y DHL, también ferritina y cobre séricos. Resto de las PFH, QS, EGO, buscando datos de disfunción por infiltración.

Estadificación

Se utiliza la clínico-patológica de Ann Arbor (1971) en la que se consideran 4 estadios (I-IV) de acuerdo a los grupos ganglionares afectados arriba y abajo del diafragma, habiendo subvariedades si hay localización extraganglionar (E), hígado (L) y bazo (S) con confirmación histológica. Además: "A" si no hay síntomas generales y "B" si hay fiebre vespertina no mayor de 38° centígrados por lo menos 3 días seguidos sin datos de infección, la cual es seguida por diaforesis profusa nocturna y pérdida de peso más del 10% en un período no menor de 6 meses.

Tratamiento

Estadios tempranos I y II A. Radioterapia (Rt) 35 - 44 Gy a los campos afectados, la supervivida libre de enfermedad (SLE) a 5 años es de 70 a 86%. Si se emplea quimioterapia (Qt) con 6 ciclos de MOPP, ABVD, híbrido o CVPP y dosis bajas de Rt 25 Gy a los campos inicialmente afectados con resultados de 85 a 100 % de SLE a 5 o 10 años.

Estadios avanzados. I y II B, III y IV A o B, se indican 8 ciclos de Qt, el esquema híbrido alternando MOPP/AVBD es el que da mejores resultados y posteriormente Rt a los campos inicialmente afectados, los resultados de SLE a 5 años andan de 60 a 90%. Recaídas. Estas se presentan en el 10 a 20% de los casos en la enfermedad localizada y 30-40% en la enfermedad avanzada. Deben recibir nuevamente Qt preferentemente con un esquema que no hayan recibido antes o más agresivo y valorar TMO, la mortalidad asociada a este procedimiento es de 25%.

Complicaciones del tratamiento

Cuando se afectan cartílagos de crecimiento, los niños quedan con talla baja, pueden presentarse cardiopatía o neumopatía por efecto de la quimio-radioterapia, también es potencial el hipogonadismo y lo más grave es la posibilidad de una segunda neoplasia.

Referencias

1. **Hudson MM, Donaldson SS.** Hodgkin's disease. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:891-906.
2. **Gutiérrez RM, Gallardo TME.** Enfermedad de Hodgkin. 4th ed. *Medicine (Ill)*: 1993;552-529
3. **Tiehl V, von Kalle C, Fonatsch C, et al.** The cell of origin in Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990;17:660.
4. **Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, et al.** Clinical presentation and outcome in lymphocyte- predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997;15:3060-6.
5. **Desser RK, Golomb HM, Ultman JE, et al.** Prognostic classification of Hodgkin's disease in pathologic stage III, based on anatomic considerations. *Blood* 1977;49:883.
6. **Cooper DL, De Vita VT.** Hodgkin's disease: current therapy and controversies. *Adv Oncol* 1994;10:17.
7. **Desch CE, Lasala MR, Smith TJ, et al.** The optimal timing of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease patients after chemotherapy relapse. *J Clin Oncol* 1992;10:200.
8. **Moskowitz CH, Zelentz AD, Trippett, et al.** A 2-step comprehensive high-dose chemo-radiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin's disease: Analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97:16-23.

II. Clasificación de linfomas (OMS): pasado, presente y futuro

Silvia Rivas-Vera*

"La urgencia de clasificar es un instinto fundamentalmente humano: como una predisposición al pecado, nos acompaña por todo el mundo desde el nacimiento y permanece con nosotros hasta el final" Hopwood, 1957."

El pasado

A finales de los 60 y principios de los 70 la mayoría de las "nuevas" clasificaciones ampliamente reconocidas de los linfomas no Hodgkin (LNH) fueron propuestas por Rappaport ("la clasificación de Rappaport") y la clasificación de "Kiel". Sin embargo, con los avances en el campo de los marcadores inmunohistoquímicos a principios de los 70, surgieron nuevos conceptos que completaron el abordaje tradicional, puramente morfológico, para el diagnóstico y clasificación de estos tumores.^{1,10} Los linfomas fueron ampliamente reconocidos como neoplasias del sistema inmune, como consecuencia de su proliferación maligna, que conservaba muchas de las características morfológicas y funcionales de sus contrapartes normales.² Estos avances llevaron a la explosión de nuevas clasificaciones propuestas entre 1974-1976, que causaron confusión tanto entre los clínicos como entre los patólogos que fue muy evidente en el Congreso Internacional de Cáncer de 1974. Para tratar de resolver este problema el National Cancer Institute (USA) patrocinó un taller internacional con patólogos y clínicos expertos, en 1975. Este grupo trabajó en un proyecto colaborativo masivo que sirvió de base para la Formulación de Trabajo

para Uso Clínico (Working Formulation), que se propuso como un vehículo para integrar seis esquemas probados. Desde que se publicó la Working Formulation en 1982,³ ha habido avances alimentados por contribuciones de la inmunología, la citogenética y la biología molecular. Con objeto de conocer y difundir el entendimiento de estas nuevas observaciones, el Grupo Internacional de Estudio de los Linfomas (ILSG), en 1994, promulgó una nueva una nueva propuesta titulada: A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm (R.E.A.L.).⁴ Esta clasificación está basada en el principio de que una clasificación es una lista de entidades patológicas "reales", que se definen por una combinación de morfología, inmunofenotipo, hallazgos genéticos y características clínicas. La importancia relativa de cada uno de estos hallazgos varía entre las enfermedades y no hay un "estándar de oro". En algunos casos la morfología es de gran importancia, en otros lo es el inmunofenotipo, una anomalía genética específica o las características clínicas.⁵

Un estudio realizado por el ILSG demostró que la clasificación R.E.A.L. se pudo utilizar por los patólogos, con reproducibilidad inter-e intraobservador mejor que otras clasificaciones (>85%). El inmunofenotipo fue útil en

* Servicio de Hematología, Hospital General de México, OD, D.F.

Cuadro I. Tabla comparativa de la terminología en la clasificación R.E.A.L. y la nueva clasificación de la OMS para los Linfomas no Hodgkin

Clasificación R.E.A.L. (1994)	→ Cambio	Clasificación OMS (2001)
Linfoma de Células Precursoras Linfoma linfoblástico, células T células B		Linfoma de Células Precursoras Linfoma linfoblástico, células T células B
Neoplasias de Células B Periféricas Leucemia linfocítica crónica B / linfoma de linfocitos pequeños / leucemia prolinfocítica	→	Neoplasias de Células B Periféricas Leucemia linfocítica crónica B / linfoma de linfocitos pequeños Leucemia prolinfocítica B
Linfoma linfoplasmocitoide	→	Linfoma linfoplasmocítico
Linfoma de células del Manto	→	Linfoma de células del Manto
Linfoma de células del centro del folículo	→	Linfoma folicular
Linfoma B de la zona marginal: · Extranodal	→	Linfoma extranodal B de la zona marginal o linfoma tipo MALT
· Nodal (entidad provisional)	→	Linfoma nodal B de la zona marginal
Linfoma B esplénico de la zona marginal (entidad provisional)	→	Linfoma B esplénico de la zona marginal
Leucemia de células peludas		Leucemia de células peludas
Linfoma difuso de células grandes B		Linfoma difuso de células grandes B
Linfoma de Burkitt		Linfoma de Burkitt (incluyendo al Linfoma similar al Burkitt)
Linfoma B de alto grado, linfoma similar al Burkitt (entidad provisional)	→	
Plasmocitoma / Mieloma	→	Plasmocitoma / Mieloma
Neoplasias de Células T periféricas y NK Leucemia linfocítica crónica de células T / leucemia prolinfocítica	→	Neoplasias de Células T periféricas y NK Leucemia prolinfocítica T
Leucemia de linfocitos grandes granulares (células T o NK)	→	Leucemia linfocítica granular de células T Leucemia agresiva de células NK
Micosis fungoides /síndrome de Sezary	→	Micosis fungoides /síndrome de Sezary
Linfoma periférico de células T (no especificado)	→	Linfoma periférico de células T no caracterizado
Linfoma angioinmunoblástico de células T	→	Linfoma angioinmunoblástico de células T
Linfoma angiocéntrico	→	Linfoma de células NK/T extranodal, nasal o tipo nasal
Linfoma intestinal de células T	→	Linfoma de células T tipo enteropatía
Linfoma hepatoesplénico $\delta\gamma$ (entidad provisional)	→	Linfoma hepatoesplénico $\delta\gamma$
Linfoma T subcutáneo tipo paniculítico (entidad provisional)	→	Linfoma T subcutáneo tipo paniculítico
Linfoma de células grandes T / null, anaplásico	→	Linfoma de células grandes T / null, anaplásico, tipo sistémico primario Linfoma de células grandes T / null, anaplásico, tipo cutáneo primario
Leucemia / linfoma de células T del adulto (HTLV1+)	→	Leucemia / linfoma de células T del adulto (HTLV1+)

* El linfoma anaplásico de células grandes, similar al Hodgkin, considerado como una entidad provisional en la clasificación R.E.A.L. ha sido eliminado en la nueva clasificación de la OMS (Tomado de Chan JCK, 2001)

algunos diagnósticos, pero no se requirió para muchos otros. Se identificaron nuevas entidades no reconocidas, especialmente en la WF, hasta en el 27% de los casos. Por otro lado, enfermedades que se habían venido agrupando como linfomas de “bajo grado” o “intermedio/alto” en la WF mostraron marcadas diferencias en la supervivencia, confirmando la necesidad de ser tratadas como entidades diferentes, además, los hallazgos clínicos y el Índice

Pronóstico Internacional (IPI) también fueron importantes para determinar la evolución del paciente.⁵⁻⁸

En marzo de 1994 se completó un segundo estudio retrospectivo a gran escala realizado por patólogos y clínicos en el Instituto Nacional de Cáncer (USA), que se presentó en la Sexta Conferencia Internacional sobre Linfoma Maligno en junio de 1996, junto con información de otras instituciones y grupos cooperativos.⁹ Simultá-

neamente con estos eventos la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró un comité de patólogos expertos para preparar una nueva edición de "Enfermedades neoplásicas de los tejidos hematopoyético y linfoide". Este comité estuvo compuesto por 10 subcomités de patología para linfomas de células B y de células T y leucemias y tumores mieloides e histiocíticos y un Comité Clínico Asesor, con una amplia representación internacional para generar en futuro cercano una propuesta consensuada con amplio soporte científico y geográfico.^{7,10}

El presente

La nueva clasificación de la OMS no es nueva, sino solo una actualización de una clasificación R.E.A.L.,¹¹ con refinamiento de algunos términos y modificaciones menores necesarias por la nueva información disponible, por lo que su uso es fácil para cualquiera familiarizado con la R.E.A.L. (Cuadro I).¹² Algunas entidades se consideran provisionales en la R.E.A.L. debido a la falta de información suficiente, en ese tiempo, para justificar su existencia como entidades diferentes clasificación de la OMS comprende un listado de enfermedades relevantes y establece definiciones de cada una de acuerdo a criterios establecidos.^{8,12} En la nueva clasificación de la OMS de las neoplasias hematológicas y linfoides, también se incluye las leucemias, los síndromes mieloproliferativos crónicos y los síndromes mielodisplásicos además de los linfomas.⁵ Los estudios de inmunohistoquímica juegan un papel muy importante en la delimitación de las diversas entidades en la clasificación de la OMS y actualmente los tejidos fijados en formol se pueden enviar a laboratorios de referencia para su procesamiento.¹²

Otro aspecto importante de esta clasificación es que la información clínica es necesaria para definir muchas entidades, por lo que en los casos en que esa información no esté disponible puede ser imposible tener una clasificación definitiva. Por ejemplo, no se puede hacer diagnóstico de un linfoma mediastinal B de células grandes, si no se tiene la información de una masa voluminosa localizada en el mediastino. De esta forma, el tratamiento del paciente está determinado por el tipo específico de linfoma, agregando el grado dentro del tipo de tumor y, si aplican, los factores clínicos pronósticos del IPI.^{4,5,7,11,12}

El futuro

La experiencia obtenida con el desarrollo de la clasificación de la OMS ha producido un grado de cooperación y comunicación nuevo y excitante entre oncólogos, hematólogos y patólogos de todo el mundo, lo cual

deberá facilitar el progreso en el entendimiento y tratamiento de las neoplasias hematológicas. Estos esfuerzos históricos y los subsiguientes en la patología de los linfomas representan un paradigma para el progreso en el entendimiento clinicopatológico del cáncer.

Todos estos avances, incuestionablemente han ayudado a unificar criterios entre los conocedores de los linfomas para su diagnóstico, tratamiento y pronóstico y les ha permitido hablar un mismo idioma. Sin embargo, a pesar de los avances de las últimas décadas existen muchas imperfecciones en la nueva clasificación R.E.A.L./OMS debido al conocimiento todavía incompleto de varios tipos de linfoma. Existen ya resultados prometedores de varios reportes que utilizan microarreglos de DNA que permiten estudiar simultáneamente la expresión de miles de genes utilizando *microchips*, lo que proporcionará una gran cantidad de información nueva que ayudará en el entendimiento de los linfomas.^{12,13}

Con esta explosión de tecnología en todas las áreas del conocimiento humano, pero principalmente en la biológica, uno de los aspectos sobre los que vale la pena reflexionar es ¿cuál es y cuál será el papel del hematólogo en un futuro próximo? La alta tecnología aplicada al diagnóstico y la protocolización de los tratamientos para los pacientes con linfoma unifica criterios pero, desafortunadamente, puede llevar a la deshumanización de la medicina.

Referencias

1. **Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, et al.** Lymphoma classification- the gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 1996;88(11):4085-89.
2. **Lukes RG, Collins RD.** Immunological characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34:1488-92.
3. The Non Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphom: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49: 2112-35.
4. **Chan JCK, Banks PM, Cleary ML, et al.** A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version. *Am J Clin Pathol* 1995;103(5): 543-60.
5. **Harris NL.** Lymphoma classification from controversy to consensus: the WHO Classification of Lymphoid Neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11(1):3-10.
6. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, et al.** The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies Report of the Clinical Advisors Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol* 2000; 13(2):193-207.
7. **Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK.** World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. A progress report. *Am J Pathol* 1999;111(1 Suppl 1): S8-12.

8. **Mason DY, Harris NL.** Human lymphoma: clinical implications of the REAL Classification. London: Springer-Verlag Ltd.; 1999.
9. Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:309-18
10. **Berard CW.** The problem of classifying lymphomas: An orderly prescription for progress. *Ann Oncol* 1997;8(2):3-9. Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3090-18.
11. **Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E.** From classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities?
12. **Chan JCK.** The New World Health Organization Classification of Lymphomas. The past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001;19:129-150.
13. **Beutz M, Trumper I.** Workshop report: "Genetics and immunology of aggressive NHL". *Ann Hematol* 2001;8(Suppl 3):B5-7.

III. Estado actual del tratamiento del linfoma maligno

Pedro Sobrevilla-Calvo*

El término linfoma se refiere a un conjunto de neoplasias malignas que se originan en el tejido linfoide. Es conocido que el linfoma es una proliferación clonal que proviene de una célula linfoide que se encuentra en una etapa específica de maduración y de compromiso a diferenciación B, T o NK. Esta diversidad de origen dificulta su clasificación. Actualmente la más aceptada y práctica es la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud que se basa en características morfológicas, inmunológicas y clínicas. El tratamiento médico de los linfomas depende en primer lugar de clasificarlo dentro de uno de los grupos descritos en la Clasificación de la OMS. Después se consideran dos aspectos adicionales que son la topografía o sitio de origen del linfoma y las características del huésped.

Para lograr un tratamiento óptimo es indispensable tomar en cuenta los tres factores mencionados.

Las dos variedades más frecuentes (aproximadamente 80%) son los Linfomas difusos de células grandes de inmunofenotipo B (LCGB) y los linfomas foliculares. En esta ocasión únicamente me referiré al Linfoma difuso de células grandes B. En este apartado se agrupan 3 variedades de la clasificación de trabajo (en inglés Working Formulation), que son los linfomas difusos mixtos de células pequeñas y de células grandes, los linfomas difusos de células grandes y la variedad inmunoblástica. Desde un punto de vista terapéutico el LCGB puede dividirse en 2 grandes grupos. Localizado (estadios de Ann Arbor I y II) y avanzado (estadios III y IV). Se ha demostrado ampliamente que, cuando el LCGB se encuentra localizado, la combinación de quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP) seguida de radioterapia local es efectiva. Aunque hay controversia con respecto al número de ciclos de CHOP, pues en un informe se usaron 3 ciclos y otro refiere 6, en ambos casos la supervivencia

mejoró significativamente en el grupo tratado con quimioterapia, seguida de radioterapia. Este esquema de tratamiento puede considerarse estándar actualmente.

La situación se complica cuando se trata de enfermedad extendida, es decir, estadios III y IV. Especialmente porque desde la aparición del CHOP, hace 20 años, no se había hecho un progreso significativo en el tratamiento del LCGB. Uno de los problemas es que este grupo de pacientes es heterogéneo en cuanto a su pronóstico. Por lo que para clasificarlos y poder comparar los resultados de diversos tratamientos es necesario la división de los pacientes con LCGB en grupos pronósticos. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) toma en cuenta factores que influyeron significativamente en la supervivencia de pacientes tratados con CHOP u otro régimen de quimioterapia con antracíclicos. Estos factores son la edad mayor o menor de 60 años, el estadio Clínico I y II versus III y IV, el número de sitios extraganglionares afectados 1 o menos versus más de 2, el nivel funcional de acuerdo a la escala ECOG (ambulatorios versus no ambulatorios), y el nivel de deshidrogenasa láctica (aumentada versus normal). El Índice Pronóstico Internacional tiene el inconveniente de que una proporción de los pacientes se encuentra comprendido en un grupo de pronóstico intermedio, por lo que se ha intentado determinar factores adicionales para clasificar el pronóstico de este grupo con mayor precisión. Por ejemplo se han descrito técnicas de Microarreglos moleculares o técnicas inmunohistoquímicas para determinar si el LDCG se origina en el centro germinal o proviene de un linfocito postcentro germinal. Los pacientes con LDCG del Centro Germinal tienen un mejor pronóstico. Desde la perspectiva de la terapia, es conveniente recordar el estudio prospectivo aleatorizado publicado por Fisher comparando el régimen CHOP versus regímenes de quimioterapia más intensos o con mayor número de drogas, que incluyeron los siguientes

* Jefe del Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología

esquemas: metotrexate a dosis bajas con rescate con leucovorin, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, y dexametasona (m-BACOD); prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida, y etopósido, seguido por citarabina, bleomicina, vincristina, metotrexato con rescate con leucovorin (ProMACE-CytaBOM); y metotrexate con rescate con leucovorin, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, y bleomicina (MACOP-B). Este estudio demostró que los regímenes de quimioterapia mencionados son equivalentes en cuanto a la tasa de respuestas completas, la supervivencia y la supervivencia sin recaída. También se observó que el régimen CHOP era menos tóxico que el resto de las combinaciones. Basados en estos resultados, la mayoría de los centros oncológicos consideran que CHOP es el tratamiento estándar para el LCGB. Sin embargo, el resultado del CHOP no es ideal, pues la supervivencia a tres años es de 52% y la supervivencia sin recaída es de 41%. Estos datos indican la necesidad de encontrar nuevas formas de tratamiento para mejorar la expectativa de curación del LCGB. Como lo mencioné anteriormente, el aumentar el número de medicamentos citóxicos o la intensidad de la dosis no parece mejorar de una manera significativa los resultados obtenidos con CHOP. Con la finalidad de exponer a las células tumorales a una concentración máxima tolerable, se ha intentado dosis altas de quimioterapia con apoyo de autotrasplante de células hematopoyéticas tallo (DAQATH). Los estudios informados en la literatura permiten afirmar que este procedimiento es de utilidad en pacientes en recaída, siempre y cuando la enfermedad recurrente sea todavía sensible a la quimioterapia. La mayoría de los centros hematológicos consideran al DAQATH, en este contexto, como un tratamiento estándar. Por otro lado, está estudiándose si adelantar el DAQATH, después de 3 o 4 ciclos de quimioterapia convencional logra tasa de respuestas completas y una supervivencia mejor, que únicamente la quimioterapia convencional; especialmente en los grupos de riesgo alto y alto intermedio de la IPI. Aunque los resultados no están disponibles, hay informes de que este grupo podría beneficiarse con DAQATH.

Uno de los avances terapéuticos más importantes de los últimos años es la disponibilidad de anticuerpos monoclonales modificados (generalmente anticuerpos de ratón humanizados). El desarrollo de estos medicamentos es un parteaguas en el tratamiento de las neoplasias. Se han utilizado anticuerpos solos, anticuerpos conjugados con toxinas, anticuerpos conjugados con radioisótopos. El primero en estar disponible para uso clínico es el Rituxan (MabThera, Hoffman La Roche), se trata de un anticuerpo anti CD20. La molécula CD20 se expresa en la mayoría de los linfocitos B, y no se encuentra en otras células del ser humano. Además el CD20 se expresa de una manera consistente en la mayoría de los linfomas foliculares y en los LCGB. Esta molécula es un

blanco ideal para un anticuerpo monoclonal. Los primeros estudios clínicos demostraron su efectividad en pacientes refractarios con linfoma folicular. Recientemente también se ha informado que pueden combinarse con QT sin aumentar los efectos tóxicos de ninguno de los medicamentos. Sin embargo, después de la experiencia de demostrar la ausencia de mejoría cuando se utilizan regímenes de quimioterapia más complejos e intensos que cuando se utiliza el CHOP, existe cierto escepticismo de que agregar Rituxamab al CHOP mejore los resultados. Recientemente Coiffier et al. informaron los resultados de un estudio prospectivo y aleatorio que comparó en pacientes con LCGB, mayores de 60 años, la adición o no de Rituximab al CHOP. La tasa de respuesta completa de los pacientes que recibieron CHOP + Rituximab fue de 52%, mientras que la del grupo que recibió CHOP fue de 37%, la supervivencia a 2 años también fue mejor con la combinación (70% vs 57% $p=0.007$). Estos resultados apoyan la adición de Rituximab a CHOP en pacientes >60 años con LCGB. Además de este anticuerpo se ha informado de anticuerpos conjugados con radioisótopos como Tositumomab, que es un anti CD20 conjugado con I^{131} , Ibritumomab tiuxetan anti-CD20 conjugado con Y^{90} . Los estudios preliminares con estos fármacos solos o con apoyo de trasplante de células hematopoyéticas indican que ambos medicamentos tienen actividad antilinfoma.

Se espera que en los próximos años se tengan disponible medicamentos del grupo de nucleótidos antisentido; por ejemplo, se han descrito estudios preliminares con nucleótidos antisentido dirigidos al BCL-2. En el futuro también se utilizará tratamiento con vacunas, explotando la el fenómeno de expresión del idiotipo de la inmunoglobulina como un antígeno potencial, al que pueden ser dirigidos mecanismos inmunológicos. Por ejemplo, se han descrito respuestas clínicas completas con tratamiento con células dendríticas estimuladas con idiotipo.

Resumiendo, en los próximos años veremos el advenimiento de nuevos métodos terapéuticos complementarios a la quimioterapia y radioterapia actual que seguramente mejorarán el tratamiento de los linfomas.

Referencias

1. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.** The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, VA, USA. November, 1997. *Ann Oncol* 1999;10:1419-1432
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994
3. **Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al.** Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339: 21-26.

4. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006.
5. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Morrissey LH, et al. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2000;95:3052-3056.
6. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:389-397.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
8. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20⁺ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3793-3803.
9. Press OW, Eary JF, Gooley T, Gopal AK, Stephen Liu, et al. A phase I/II trial of iodine-131-tositumomab (anti-CD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphomas. *Blood* 2000;96:2934-2942.
10. Waters JS, Webb A, Cunningham C, Clarke PA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:1812-1823.
11. Timmerman JM, Czerwinski DK, Davis TA, Hsu FJ, et al. Idiotype-pulsed dendritic cell vaccination for B-cell lymphoma: clinical and immune responses in 35 patients. *Blood* 2002;99:1517-1526.

IV. Tratamiento del mieloma múltiple

Jorge Vela-Ojeda*

Desde hace más de 4 décadas, el tratamiento estándar para mieloma múltiple (MM) ha sido la combinación de melfalán y prednisona (MO), con lo que se obtienen respuestas positivas de 40-60%; sin embargo, los pacientes recaen rápidamente y la duración media de la supervivencia global es de 3 años. La combinación de varios agentes antineoplásicos (ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina, carmustina) no han mejorado la supervivencia global.^{1,2}

Trasplante autólogo de células hematopoyéticas

Esta indicado en pacientes con MM menores de 65-70 años de edad. Las células hematopoyéticas deberían ser colectadas antes de que el paciente sea tratado con agentes alquilantes (de preferencia no hay que administrar melfalán a los candidatos a trasplante autólogo, por el efecto tóxico que ejerce esta droga sobre las células precursoras de la hematopoyesis). Se prefiere que el trasplante sea de sangre periférica ya que el injerto es más rápido y hay menor contaminación con células tumorales en comparación con médula ósea. Los dos grandes problemas con trasplante autólogo en MM son: a) no se erradican las células malignas, aun usando dosis altas de quimioterapia y/o radioterapia, b) las células hematopoyéticas extraídas del paciente están contaminadas por células del MM, por lo que gran parte de ellos presentan recaída posterior al trasplante.

El primer estudio aleatorizado que comparó quimioterapia estándar contra trasplante autólogo fue llevado a cabo por el Grupo francés en pacientes de reciente diagnóstico. Se demostró en 200 pacientes la superioridad del trasplante autólogo en términos de frecuencia de respuestas (81% vs 57%), supervivencia libre de recaída a 5 años (28% vs 10%) y supervivencia global (52% vs 12%).³ Otro estudio mostró resultados similares en 133 pacientes con MM avanzado.⁴ Barlogie y cols reportaron su experiencia en 1000 pacientes sometidos a doble trasplante autólogo, donde se obtuvo 52% de remisiones completas en pacientes de buen pronóstico (pacientes sin anormalidades en el cromosoma 13, beta-2-microglobulina <2.5 mg/l, proteína C reactiva < 4 mg/l y quimioterapia previa al trasplante con duración menor de 12 meses).⁵ El grupo francés también estudio en forma aleatoria 400 pacientes con MM para comparar trasplante autólogo vs doble trasplante autólogo. No hubo diferencia en la supervivencia libre de evento o en la supervivencia global en la evaluación a 2 años.⁶ A pesar de la mejoría en los resultados del tratamiento en esta enfermedad, los pacientes siguen presentando recaída posterior al trasplante, por lo que el uso de interferón, células dendríticas y vacunas pueden ser de beneficio utilizados en el postrasplante inmediato. El mejor esquema de acondicionamiento en pacientes con MM parece ser melfalán a dosis altas. Cuando se ha comparado melfalán 140 mg/m² + irradiación corporal total (TBI) contra melfalán 200 mg/m², no ha habido diferencias en fre-

* Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza. IMSS

cuencias de remisión, sobrevida libre de evento y sobrevida global.⁷ El esquema más usado es melfalán 200 mg/m² sin TBI, disminuyendo así la frecuencia de mucositis postrasplante. El 8-10% de pacientes mayores de 50 años de edad que han recibido más de 12 meses de quimioterapia previa al trasplante desarrollan síndrome mielodisplásico en promedio de 7 años después del mismo.⁸

Trasplante alogénico de células hematopoyéticas

La mayor ventaja del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH) es que las células hematopoyéticas infundidas al receptor no contienen células tumorales, por lo que la frecuencia de recaídas es menor. Desafortunadamente cerca del 90% de pacientes con MM no son candidatos a este tipo de trasplante por edad, falta de donador compatible o función renal, cardíaca o pulmonar alteradas. Además la mortalidad relacionada al trasplante es de 25%. Uno de los estudios más grandes es el del Registro Europeo de trasplante en donde se analizaron 266 pacientes con MM, observándose 51% de respuestas completas, mortalidad relacionada al trasplante de 40% y sobrevida global de 30% a 4 años y 20% a 10 años.⁹

Infusión de linfocitos del donador original y efecto injerto contra mieloma

La infusión de linfocitos del donador original es sin duda un arma terapéutica para la recaída del MM posterior a TACH. La respuesta global observada es de 52% incluyendo 22% de remisiones completas, con lo cual se demuestra el efecto injerto contra mieloma. Las complicaciones más importantes observadas con éste método son EICHa 55% y EICHc 26%.¹⁰

Trasplante alogénico no mieloablativo en MM

Giralt y cols han utilizado melfalán 140 mg/m² y fludarabina 120 mg/m² en pacientes con MM en etapa avanzada. Siete de trece pacientes tuvieron remisión completa y resultados similares obtuvieron Garban y cols.^{11,12}

Nuevas modalidades de tratamiento

Existen áreas de investigación que incluyen inmunoterapia en MM, agentes antiangiogénicos y tratamientos dirigidos al microambiente de la médula ósea.

Talidomida: ésta droga induce respuestas por sus múltiples mecanismo de acción: a) efecto antiangiogénico, b) bloquea la secreción de algunos factores de crecimiento de la célula del MM (IL-6, factor de crecimiento de endotelio vascular), c) efecto sobre las moléculas de adhesión que regulan el contacto entre el estroma y las células del MM, d) producción de interferón gama y linfocitos NK que a su vez destruyen a la célula del MM.¹³ Se han observado resultados favorables en pacientes refractarios, incluso en aquellos pacientes que recaen tras el trasplante (32% de respuestas globales).¹⁴ El uso de talidomida + dexametasona en pacientes de reciente diagnóstico se encuentra en evaluación en varios centros en todo el mundo. Las drogas inmunomoduladoras parecidas a talidomida (ImiD CC 5013) tiene un mecanismo de acción similar; sin embargo, se han observado respuestas objetivas, aún en pacientes sin respuesta a talido-mida.

Inhibidor de proteosoma PS-341: es otra variedad de medicamento que actúa tanto a nivel de las células del MM, como a nivel del microambiente de la médula ósea. Su principal mecanismo de acción es bloquear el factor de transcripción nuclear NF-κB (interrumpe la vía de la IL-6 parácrina a nivel de este factor). Induce apoptosis de las células del MM, incluso aquellas que son resistentes a diversos esquemas de quimioterapia. Así mismo, inhibe la unión de las células del MM al estroma medular.¹⁵

Trióxido de arsénico: tiene una variedad de efectos in vitro sobre las células de MM: induce apoptosis en células humanas de MM por activación de la vía de las caspasas (procaspasa-3), provocando degradación de la proteína inactivadora del receptor de factor de necrosis tumora.¹⁶ El efecto inductor de apoptosis es diferente al de la dexametasona, por lo que pudieran tener efecto sinérgico. El trióxido de arsénico induce arresto del ciclo celular (en fase G1 y/o G2-M) de las células de MM mediante inducción de la proteína inhibidora de la cinasa dependiente de ciclina P21.¹⁷ Un estudio clínico de 10 pacientes con MM de mal pronóstico con trióxido de arsénico a dosis de 0.15 mg/kg en infusión de 2 horas por 60 días, mostró respuesta objetiva en 2 de 9 pacientes evaluables (23%). La toxicidad en MM es diferente a la toxicidad en leucemia promielocítica y consiste en pancitopenia que respondió al uso de FECG y un paciente desarrolló complicación pulmonar grado III.¹⁸

Referencias

1. **Gregory WM, Richards MA, Malpas JS.** Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992;10:334.

2. Myeloma Trialist's Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma; an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998;16:3832.
3. **Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM.** A perspective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335:9.
4. **Barlogie B, Jagannth S, Naucke S.** Long-term follow-up after high dose therapy for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:1101.
5. **Desikan R, Barlogie B, Sawyer J.** Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000;95:4008.
6. **Attal M, Payen C, Facon T.** Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Français du Myelome" (IFM). *Blood* 1997;90(Suppl 1):418a.
7. **Goldschmidt H, Cremer FW, Hegenbart U.** Comparison of 3 high-dose regimens with autologous peripheral blood stem cell transplantation (TPX) for multiple myeloma (MM): a single center experience in 230 patients (PTS). *Proc Soc Clin Oncol* 1999;18:5a.
8. **Munshi NC, Barlogie B, Desikan KR.** Novel approaches in myeloma therapy. *Semin Oncol* 1999;26:28.
9. **Gharton G, Svensson H, Cavo M.** Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-1993 and 1994-1998 at European Group for Blood and Marrow transplantation Centres. *Br J Haematol* 2001;113:209.
10. **Lockhorst HM, Schattemberg a, Cornelissen JJ.** Donor lymphocyte infusions for relapse multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000;18:3031
11. **Giralt SA, Weber D, Alemán A.** Nonmyeloablative conditioning with fludarabine/melphalan for patients with multiple myeloma. *Blood* 1999;94(Suppl 1):1459a.
12. **Garban F, Attal M, Rossi JF.** Immunotherapy by non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a pilot study as salvage therapy after autologous transplantation. *Leukemia* 2001;15:642.
13. **Davies FE, Raje N, Hideshima T.** Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:210.
14. **Singhal S, Metha J, Desikan R.** Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565.
15. **Hideshima T, Richardson P, Chauhan D.** The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001;61:3076.
16. **Tang B, Bajenova O, Feinman R.** Arsenic compounds induce apoptosis in multiple myeloma (MM), activate pro-caspase-3 but do not affect BCL2 family members. *Blood* 1998;92(suppl1):638a.
17. **Park WH, Seol JG, Kim ES.** Arsenic trioxide-mediated growth inhibition in MC/CAR myeloma cells via cell cycle arrest in association with induction of cyclin-dependent kinase inhibitors, P21 and apoptosis. *Cancer Res* 2000;60:3065.
18. **Munshi N.** Arsenic trioxide: an emerging therapy for multiple myeloma. *The Oncologist* 2001;6(Suppl 2):17.

V. Avances recientes en mieloma múltiple

Xavier López-Karpovitch*

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la acumulación en médula ósea (MO) de células plasmáticas (CP) malignas productoras de componente M constituido por inmunoglobulinas (Ig) idénticas. Mediante hibridización *in situ* fluorescente (FISH) e hibridización genómica comparativa se han demostrado anomalías genéticas en las CP de la mayoría de los pacientes con MM. Con frecuencia, estas anomalías involucran al locus del gen de cadena pesada (H) de la Ig que se ubica en el cromosoma 14, en particular en las regiones que regulan el cambio o "switch" de una clase de cadena H a otra. Este paso conlleva a delección de ADN; así, las células de MM que secretan IgG carecen de ADN que codifica para las regiones constantes (C) de cadenas μ y δ , y las células de MM que producen IgA carecen del resto de las regiones C para las otras clases de cadenas H. El cambio de clase de cadena H ocurre al final de la

diferenciación de la célula B sugiriendo que el evento carcinogénico en MM tiene lugar en el linfocito B maduro y no en la CP. Las anomalías citogenéticas más frecuentes en MM son las translocaciones t(11;14)(q13,q32), t(6;14)(p21,q32) y t(14;16)(q32,q23) y los loci más frecuentemente afectados en estas translocaciones son: 4p16, 6p21, 11q13 y 16q23. Las proteínas llamadas ciclinas, cuyas concentraciones en condiciones normales aumentan durante la interfase del ciclo celular para desaparecer en forma súbita a la mitad de la mitosis, se encuentran sobre-expresadas en las CP de algunos enfermos con MM. Normalmente, las células B expresan ciclina D1 y D3 pero no ciclina D1. La disregulación de la ciclina D1, presente en ~ 15% a 20% de los pacientes con MM, ocasionada por la t(11;14)(q13,q32) prolonga el tiempo de tránsito de las CP a través del ciclo celular. Es probable que la disregulación de la ciclina D3,

* Jefe del Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

encontrada en ~ 5% de los enfermos con MM, mediada por la translocación t(6;14)(p21,q32) también participe en la fisiopatología de la enfermedad. El receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) es un receptor de cinasa de tirosina cuya expresión se encuentra confinada exclusivamente en células de MM con alteración en el locus 4p16. Se ha demostrado que el FGFR3 funciona como oncogen en fibroblastos y en células hemopoyéticas normales y que el FGFR3 puede ser activado por la interleucina (IL)-6, citocina que induce y perpetúa el crecimiento de células de MM.

El tratamiento efectivo del MM inicia en los albores de la década de los sesentas con la introducción de los agentes alquilantes melfalán (MFL) y ciclofosfamida. En las últimas 4 décadas se han empleado otros fármacos en el tratamiento del MM entre los que se incluyen: otros agentes alquilantes como el BCNU, los inhibidores de la topoisomerasa (doxorubicina y etopósido), los glucocorticoides y la vincristina. Con excepción de los glucocorticoides, en particular la dexametasona (DEX), la mayoría de estos fármacos son relativamente ineficientes como agentes únicos en el tratamiento del MM. Hasta ahora, la combinación de MFL con prednisona se considera el tratamiento de primera línea en MM ya que produce respuesta en el 50% a 60% de los pacientes. Si bien se conoce que los esquemas de quimioterapia con tres o más fármacos producen respuestas más frecuentes que la combinación MFL+prednisona, los esquemas con multidroga no han mejorado en forma significativa la supervivencia de los enfermos con MM exceptuando aquellos con pobre pronóstico en quienes la quimioterapia con tres o más medicamentos incrementa marginalmente la SV. En 1999, Singhal y colaboradores informaron que la talidomida (TAL) indujo respuesta en el 32% de los pacientes con MM refractario a terapia convencional. Aparentemente, la TAL ejerce varias acciones sobre las células de MM y las células del estroma de la MO que resultan en apoptosis de las CP, inhibición de la angiogénesis, bloqueo de la acción de IL-6 e incremento de la inmunidad celular. La TAL inhibe la resistencia de las células de MM a la doxorubicina, DEX y MFL, así como incrementa el efecto anti-MM de la DEX. Ante el éxito terapéutico de la TAL, varias compañías farmacéuticas han puesto a disposición de los centros de investigación derivados de la TAL, con menores efectos adversos, para estudios clínicos fases II y III.

Durante los últimos 15 años el trasplante autólogo de células hemopoyéticas (TAUCH) se ha utilizado en forma creciente en el tratamiento del MM. La mayoría de los estudios no controlados concluyen que el TAUCH es un procedimiento seguro ya que las muertes tóxicas (asociadas al régimen de acondicionamiento) en enfermos <65 años es de sólo 5%. Algunos de estos estudios han mostrado remisiones completas de entre el 30% y 50% en pacientes con MM recién diagnosticado. En la literatura solo existen dos estudios prospectivos aleatorizados en los que se comparó el TAUCH vs. quimioterapia convencional. En uno se encontró que la mediana de supervivencia en los enfermos tratados con quimioterapia convencional fue de 44 meses, significativamente menor ($p = 0.03$) a la registrada en los pacientes trasplantados que fue de 57 meses. Sin embargo, el otro estudio no mostró diferencia significativa en la mediana de SV. Debido a que los enfermos tratados con TAUCH continúan recayendo a lo largo del seguimiento se ha propuesto el TAUCH doble o en tándem. En cuatro estudios realizados no se ha logrado comprobar el beneficio entre el TAUCH sencillo vs en tándem.

El tratamiento del MM no ha mejorado en forma significativa en las últimas tres décadas, no así el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad que ha permitido identificar anomalías biológicas a nivel molecular, mismas que pueden ser modificadas con fármacos como la TAL o sus derivados, DEX o con otros agentes, actualmente en experimentación, que modulan la producción y liberación de citocinas.

Referencias

1. **Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff H, Robert K, Watson JD.** Cell growth and division. Molecular biology of the cell. 2nd ed. 1989. p.727-790.
2. **Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff H, Robert K, Watson JD.** Cell growth and division. Molecular biology of the cell, 2nd ed. 1989. p. 1001-1057.
3. **Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC, Harousseau JL.** Multiple myeloma. Education Program. USA: American Society of Hematology; 2001. p. 157-177.
4. **Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.** Anti tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999;341:1566-1571.

