

# Gaceta Médica de México

Volumen  
Volume **139**

Suplemento  
Supplement **2**

Marzo-Abril  
March-April **2003**

*Artículo:*

## Linfomas No Hodgkin. estado actual

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
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*



**Edigraphic.com**

## I. Introducción

Francisco Figueroa

En este simposium participarán connotados especialistas de México y Canadá, abordaremos temas de candente actualidad, como la biología molecular en los linfomas y desde luego sin quedarse atrás las estrategias de manejo en la enfermedad de Hodgkin y en los Linfomas, en este orden haremos el desglose de la introducción.

### *Viabilidad de la clasificación molecular en linfomas*

En esta sección se tratan los mecanismos generales de la linfomagénesis como: las lesiones moleculares de genes por activación de proto-oncogenes, la translocación cromosómica, la amplificación de mutaciones puntiformes (*c myc* y *bcl2*) o bien por inactivación de genes supresores tumorales como el *p53* y por último la participación de virus oncogénicos EBV-HTLV-1-HHV8.<sup>1</sup>

Asimismo de las lesiones genéticas en las neoplasias de células linfoideas maduras por ejemplo:(Cuadro I).<sup>2</sup>

Es evidente que en la medida en que se conozca más de la biología molecular de los linfomas, tendremos más precisión en el diagnóstico y en el pronóstico.

la radiación y el riesgo por el manejo de inducir leucemia, mielodisplasias o tumores sólidos, razonablemente bajo.

Por tanto, la expectancia de vida y calidad de la misma deben ser como la de un sujeto normal.

Tendremos la oportunidad de discutir con el Dr. Sutcliffe, si los pacientes con factores muy favorables etapa I A y/o II A son candidatos a radioterapia exclusivamente como lo informa Mauch<sup>5</sup> y Yahalom.<sup>6</sup>

Así como también en mujeres con etapa clínica I A, cervical superior, menor de 40 años, con VSG menor de 30, histología predominio linfocítico y/o esclerosis nodular, sean tratadas con mantto y obtener como lo informa Gospodarowics<sup>7</sup> sobrevida libre de enfermedad del 90 al 92%.

Se analizará lo publicado por Linch<sup>8</sup> de los metaanálisis en estadios tempranos, donde se evidencia que el manejo combinado tuvo menor recaída que la radioterapia sola, sin embargo la sobrevida para fines prácticos fue la misma 79 vs 77%.

Finalmente esperamos dos comentarios del estudio germano de Volker Diehl que agrega en etapas tempranas IA-II A la toxicidad de la doxorubicina y bleomicina por el pequeñísimo incremento en la sobrevida y del esquema de

**Cuadro I.**

Protooncogen	Alteración estructural	Mecanismo	Tipo tumoral
<i>c myc</i>	T(8,14)(q24,q32)	Desregulación transcripción	L. Burkitt
<i>bcl 1</i>	T(11,14)(q13,q32)	Desregulación transcripción	L. de células del Manto
<i>bcl 2</i>	T(14,18)(q32,q21)	Desregulación transcripción	L. folicular
<i>bcl 10</i>	T(1,14)(p22,q32)	Desregulación transcripción	L. tipo Malt
<i>bcl 6</i>	T(3,4)(q27,p11)	Mutación relocalización	L. de células grandes

### *Enfermedad de Hodgkin*

De acuerdo a los informes de la Dirección General de epidemiología, del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, el número de casos de enfermedad de Hodgkin vistos en un año, es menor que el número de hematólogos que trabajan en el país<sup>3</sup> sin embargo esta entidad ha permitido el manejo multidisciplinario, con rangos de curación posible de 90% o más<sup>4</sup> el reto es que estos pacientes sujetos a tratamiento deben permanecer fértiles, tener mínimo efecto en tejidos sanos después de

BEACOPP escalado que tiene una toxicidad intolerable en pacientes mayores de 65 años e incremento en neoplasias secundarias como la leucemia, mielodisplasia y linfomas.<sup>4</sup>

### *Estrategias terapéuticas en linfomas*

La Dra. Rivas nos comentará qué pacientes se benefician con un tratamiento no agresivo y cuáles por sus variantes clínico biológicas son candidatos a tratamientos mucho más agresivos. Le preguntaremos si habrá un "estándar de oro" en linfomas foliculares.

Discutiremos si en los linfomas difusos de células grandes B estadio I- II la combinación de CHOP seguida de Rt sería lo ideal. Y que cuando se manejan estadios III-IV con índice pronóstico internacional intermedio o alto, comparando el CHOP vs. mBACOD, PROMACE-CytarBOM, MACOP-B, sus resultados son similares a los de Fisher<sup>9</sup> en tasa de respuestas completa, supervivencia y supervivencias sin recaídas, siendo el CHOP menos tóxico sin embargo la supervivencia es del 52%

Desde luego que será objeto de análisis los informes que dosis alta de quimioterapia con apoyo de autotrasplante de células hematopoyéticas tallo logran tasas de respuesta completa y supervivencia mejor

Así como también la utilización de un anticuerpo antiCD20 combinado con Qt, sin aumentar el efecto tóxico y mejorando la sobrevida, que cuando se usa CHOP solo<sup>10</sup>

Nos dará su opinión en relación al anticuerpo monoclonal anti CD22 conjugado con I131 Mab LL2 utilizado en linfomas en recaídas, obteniéndose una respuesta total de 33%(completas y parciales )De igual forma los anti CD20 marcados con 90Y con respuestas adecuadas mayores de 50%,sin embargo con toxicidad hematológica importante.<sup>11</sup>

Finalmente merecerá un comentario los nucleótidos antisentido dirigidos al bcl 2.

## Referencias

1. Beutz M, Trumper L. Workshop report: Genetics and immunology of aggressive NHL. Ann Hematol 2001;8(Suppl 3):B 5-7.
2. Ohno H, Ueda C, Akasaka T. The T (9,14) (p13,q32) translocation in B cell Non-Hodgkin's Lymphoma. Leukemia and Lymphoma 2000;36:435-445.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México 1996.
4. Ekstrand BC, Horning SJ. Hodgkin's disease. Blood Reviews 2002;16:111-117.
5. Mauch PM, Duhmke E, Connors J, Pavlosky S. Treatment of favorable prognosis stage I-II Hodgkin's Disease in Hodgkin's Disease eds Mauch PM, Armitage J, Diehl V, Hoppe R, Weiss L(Lippincott-Raven Philadelphia, PA 1999) pp 435-458.
6. Yahalom J, Mauch PM. Early Stage Hodgkin's Disease. 44<sup>th</sup> Annual Meeting Course 207 of ASTRO October 6-10 2002. New Orleans.
7. Gospodarowics MK, Sutcliffe SB, Clark RM et al. Analysis of supradiaphragmatic clinical stage I and II Hodgkin's disease treated with radiation alone. Int J. Radiat Oncol Biol Phys 1992;22:859.
8. Linch DC, Gosden RG, tulandi T, Tan SL, Hancock SL. Hodgkin's Lymphoma: Choice of therapy and late complications Education Program Book. American Society of Hematology 2000. San Francisco Cal 205-21.
9. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, et al. Comparison of a standard régime (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;328:1002-1006.
10. Coiffier B, Lepage E, Briere J, 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.
11. Vose JM, Colcher D, Gobari L, et al. Phase I/II trial of multiple dose 131 Iodine Mab LL2 (CD22) in patients with recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma. Leukemia and Lymphoma 2000;38(1-2):91-101.
12. White CA, Halpern SE, Parker BA, et al. Radioimmunotherapy of relapsed B cell lymphoma with yttrium 90 anti idiotype monoclonal antibodies. Blood 1996;87:3640-3649.

## II. Clasificación de los linfomas, viabilidad de la clasificación molecular

Mario Silva-Moreno\*

### Evolución Histórica

En 1832 Thomas Hodgkin describió 7 casos fatales de tumor de ganglios linfáticos con esplenomegalia. Pasaron 33 años para que Wilks definiera la enfermedad de Hodgkin 70 años para que Sternberg y Reed describieran su morfología. Kunkel describió los linfosarcomas en 1893; de los cuales Brill y Symmers separaron las formas giganto-foliculares y Oberling los reticulo-sarcomas por el año de 1928. La primera clasificación morfológica de los linfosarcomas fue

propuesta por Rappaport en 1956. Después de 1974 surgieron clasificaciones morfológicas e inmunológicas, Lukes-Collins, Dorfman, Kiel, con avances y confusiones entre ellas. En 1980 se integró la "Working Formulation for Clinical Usage" clasificación morfológica que demostró utilidad sobre todo para los linfomas B. Por primera vez en 1994, una clasificación que integró criterios clínicos, morfológicos, inmunológicos y genéticos fue internacionalmente aceptada, fue la clasificación europeo-americana revisada de las neoplasias linfoides, o clasificación REAL.<sup>1</sup>

\* Hospital de Especialidades IMSS León, Gto.

## *La clasificación mundial*

En 1997, la clasificación REAL fue modificada por la OMS para incluir todas las neoplasias hematológicas estratificándolas según su linaje: mieloide, linfoide, histiocítico / dendrítico o mastocítico. Las neoplasias linfoideas se dividieron en tres categorías principales: De células B, de células T / natural killer y linfomas de Hodgkin. Dentro de las categorías By T/NK se reconocieron 2 principales variedades, neoplasias de precursores y neoplasias de células maduras o periféricas. Clínicamente se agruparon de acuerdo a su más típica presentación como linfoma extranodal primario o predominantemente nodal, predominantemente diseminado o leucémico.<sup>2</sup> El aspecto más importante de las clasificaciones REAL y de la OMS fue que

## *Bases Celulares*

La mayoría de las neoplasias B son un reflejo de las etapas de maduración del linfocito B. Por ejemplo; el linfoma de células del manto semeja las células del manto del folículo primario en immunofenotipo, en su hospedaje y en la presencia de una fina malla de células dendríticas foliculares; son células de la zona del manto que carecen del CD23 y que probablemente corresponden a linfocito B célices sésiles. También se asemejan a las células del manto por su patrón de mutación genética IgV, ya que sus genes pueden estar o no mutados (90% de los casos) o tener sólo unas cuantas mutaciones. En contraste el linfoma no Hodgkin clásico es una neoplasia B que ha perdido casi todas las características de la célula de origen, su derivación de las células B del centro germinal, se demostró por las mutaciones típicas de los genes de inmunoglobulina, a pesar de ello, las células de Hodgkin carecen de la mayoría de moléculas que son características de esas células B y en su lugar han adquirido moléculas típicamente ausentes en las células B, incluyendo CD30, CD15, TARC y TRAFI.<sup>4,6</sup>

La ontogenia de los linfocitos T del celibato a célula efectora es ampliamente desconocida. La mayoría expresan la proteína del receptor de célula T (TCR) ?y tienen un fenotipo cooperador (CD4+) o supresor/citotóxico (CD8+). Una pequeña proporción de linfocitos T expresan TCR? y usualmente tienen fenotipo doblemente negativo (CD4-, CD8-). Las células T? ?normales se localizan preferencialmente en sitios extra-nodales tales como la pulpa roja esplénica, tracto gastrointestinal y piel. Las células NK surgen de una célula madre pluripotencial y están relacionadas con los linfocitos T, pero en algún punto forman una rama separada del linaje. Se distinguen por la ausencia de la proteína TCR, de re-arreglos del gen TCR, de CD3 y usualmente de CD5. Los antígenos

asociados a NK son CD16, CD56, CD57, pero algunas de esas células no expresan ninguno y tienen que ser identificadas por estudios funcionales. Mediante estudios inmunológicos y moleculares se pueden identificar 3 tipos de células citotóxicas: Células T, células T parecidas a NK y células NK. La mayoría de los linfomas extra-nodales surgen de células citotóxicas que contienen proteínas granulares como la TIA-1, granzima o perforina.<sup>5</sup>

## *Bases moleculares y genéticas*

Las técnicas moleculares pueden determinar clonalidad y anomalidades específicas. La gran mayoría de los linfomas experimentan re-arreglos clonales de los genes de inmunoglobulina o del receptor del linfocito T. El locus IgH es el sitio genético más útil para la detección de la clonalidad de los linfocitos B, porque se re-arregla tempranamente durante la diferenciación linfoide B y el locus genético TCR g, ??es el mejor marcador para la clonalidad de linfocitos T, ya que se re-arregla en un estadio previo a la separación de los linajes TCR gd ? y TCR ab; ambos pueden ser determinados fácilmente por PCR. La principal limitación de la detección de re-arreglos TCR? g? es el riesgo de resultados falsos positivos. La evidencia positiva de clonalidad linfoide frecuentemente es útil para distinguir adenopatía maligna de reactiva, en casos cuya morfología e inmuno-fenotipo no son concluyentes. Se han detectado proliferaciones aparentemente clonales en enfermedades autoinmunes, linfocitosis de linfocitos grandes y granulares y papulosis linfomatoide, lo cual ilustra que clonalidad no es sinónimo de malignidad. Los marcadores oncogénicos están teniendo mayor importancia en la clasificación de los linfomas, pero no está claro, cuáles técnicas serán las más apropiadas para su detección en la práctica cotidiana, lo mismo puede comentarse del microchip de DNA, una metodología muy compleja que analiza en el tumor alrededor de 7,000 genes; la abundante información obtenida, requiere de un programa especial en el ordenador para su análisis e interpretación, su desarrollo dependerá de un mayor conocimiento del genoma normal y del paciente con linfoma, constituye hoy, el desafío más interesante en la clasificación y tratamiento de los linfomas.<sup>5,6</sup>

## *Viabilidad de la clasificación molecular*

La clasificación molecular de los linfomas ha sido una realidad, desde que fueron identificadas las primeras moléculas de la superficie de los linfocitos, que permitieron distinguir sub-poblaciones linfocitarias. Existen marcadores moleculares de muchas etapas de maduración de las células, por lo cual, resulta tentador

considerar la clasificación molecular como el estándar de oro, sin embargo, la experiencia ha demostrado que es preferible identificar y clasificar las neoplasias linfoides tomando en cuenta sus características clínicas y morfológicas. El algoritmo aceptado para utilizar las técnicas especiales en el diagnóstico y clasificación de linfomas, demuestra su viabilidad y vigencia.<sup>6</sup> Por ejemplo: por morfología, se diagnostican células linfoides pequeñas. Para definir si son malignas o reactivas, se determinan cadenas ligeras de inmunoglobulina y la proteína Bcl2 en los folículos. Si resultan kappa y lambda policlonales y Bcl2 negativa son reactivas, si kappa y lambda son monoclonales y Bcl2 es positiva, el diagnóstico es linfoma B de linfocitos pequeños. El siguiente paso es diferenciarlo del linfoma de células del manto, tomando en cuenta que ambos son CD5 positivos. Si la Ciclina D es negativa, si tiene IgG diméricas y el CD23 positivo el diagnóstico es linfoma B de linfocitos pequeños o leucemia linfocítica crónica, si la ciclina D1 es positiva, IgG brillante y CD23 negativo el diagnóstico es linfoma de células del manto. Si el CD5 es negativo el diagnóstico diferencial deberá hacerse entre el linfoma folicular y el linfoma de la zona marginal (MALT), si el CD10 es positivo es un linfoma folicular, si éste es negativo puede ser un linfoma de la zona marginal vs. linfoma folicular CD10 negativo, en el primer caso los folículos mostrarán Bcl6-, CD43+ y Bcl2- y en el segundo Bcl6+, CD43-, Bcl2+.

De manera análoga se puede trabajar el algoritmo para la morfología de células grandes. La clasificación molecular

de las células es parte esencial de la clasificación actual de linfomas, pero no es el estándar de oro, su gran importancia varía en el conjunto que integra aquellos viejos principios clínicos y morfológicos que han pasado la prueba del tiempo.

## Referencias

1. Brousse N. Histological classification of non-Hodgkin's lymphomas. In Non-Hodgkin's lymphomas edited by: Solal-Célyny P, Brousse N, Reyes F, Gisselbrecht C and Coiffier B; Editions Frison-Roche Paris 1993 pages: 95-100.
2. Jaffe ES, Harris NL, Chan JKC et al. Proposed World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissue. Am J Surg Pathol 1997;21:114-21
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. Lymphoma classification – from controversy to consensus: The REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. Ann Oncol 2000;11(suppl1):3-10.
4. Jaffe ES, Harris NL, Stein H and Varian JW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press. Lyon, France, 2001.
5. Macintyre E, Willerford D, Morris SW. Non-Hodgkin's lymphoma: Molecular Features of B Cell lymphoma. En American Society of Hematology. Education Program Book. Schechter GP, Berliner N, Telen MJ, Bajus JL (Eds.) San Francisco, Cal. 2000. pp 180-203.
6. Harris NL, Stein H, Coupland S et al. New approaches to lymphoma diagnosis. En American Society of Hematology. Education Program Book. Schechter GP, Broudy VC, Williams ME, Bajus JL (Eds.) Orlando FL. 2001 pp. 194-220.



### **III. Nuevas estrategias terapéuticas en los linfomas. ¿Ha cambiado el panorama de los linfomas en la última década?**

Silvia Rivas-Vera,\* Pedro Soberilla\*\*

Los linfomas siguen siendo enfermedades muy importantes, son la más común de las neoplasias hematológicas. Actualmente constituyen la 5<sup>a</sup>. causa de muerte en los Estados Unidos y la 2<sup>a</sup>. neoplasia en aumento en términos de mortalidad. Aproximadamente el 85% de todos los linfomas No Hodgkin (LNH) son de células B. La incidencia ha aumentado 85% en los últimos 22 años en Estados Unidos. En nuestro país, de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias de 1998, ocupa el 4<sup>o</sup>. lugar por distribución topográfica, el 2<sup>o</sup>. lugar en varones, el 6<sup>o</sup>. en mujeres y el 5<sup>o</sup>. por diagnóstico histopatológico.

Este incremento no tiene explicación, aunque se han identificado algunos factores potenciales de riesgo –pesticidas y exposición a solventes. El tratamiento –o prevención- de estas enfermedades es complicado debido a que el término "LNH" se refiere en realidad a una gran variedad de neoplasias hematológicas.

La identificación de las tasas de incidencia y los factores de riesgo para tipos específicos de LNH se ha complicado debido a la falta de un sistema de clasificación único hasta la fecha. Las enfermedades más comunes son los LNH difusos de células grandes (LNH DCG) B, que es el prototipo del linfoma agresivo y el linfoma folicular, que es el prototipo del linfoma indolente de bajo grado.

#### **Hace 10 años...**

El diagnóstico específico se basaba en la New Working Formulation con la que se intentó establecer una correlación entre algunas clasificaciones histológicas de linfomas en base a sus características histológicas, su historia natural y su respuesta al tratamiento, aun sabiendo que estos grupos representaban puntos de un espectro más que diferentes tipos de enfermedades. Sin embargo, a lo largo del tiempo, se fueron identificando algunos nuevos subgrupos que no se ajustaban a la nueva clasificación (linfoma de la zona del manto, el linfoma B de células monocitoides, linfoma anaplásico, el linfoma T cutáneo o micosis fungoides, la leucemia-linfoma de células T del

adulto, así como algunos linfomas de un solo tipo celular pero con áreas foliculares y difusas).

La respuesta al tratamiento se podía predecir a través de diversos factores:

El estadio clínico a través de Ann Arbor, junto con la variedad histológica, el diámetro máximo del tamaño del tumor, los sitios extraganglionares afectados, el estado funcional del paciente y los niveles séricos de deshidrogenasa láctica permitía identificar grupos de mal pronóstico entre los LNH DCG y el inmunoblástico, valorar la respuesta temprana al tratamiento.

Características inmunológicas: La agresividad y respuesta al tratamiento de los LNH de acuerdo a su origen B o T era controversial. En general se aceptaba que los tumores T tenían peor pronóstico que los tumores B. La ausencia de expresión de HLA-DR y beta 2 microglobulina (cadenas ligeras de la molécula clase 1 de HMC) en los LNH DCG se asociaba con pobre respuesta al tratamiento ya que reflejaba la falta de reconocimiento del tumor por el sistema inmune normal.

Anormalidades genéticas.- Algunas anormalidades se correlacionaban fuertemente con la apariencia histológica del tumor pero no eran más predictivas del curso de la enfermedad que la apariencia histológica.

Tasa de proliferación tumoral.- Algunos subtipos de LNH con tasa elevada de proliferación, estimada a través de la medición de síntesis de DNA por citometría de flujo, se asociaron a mala respuesta al tratamiento por la emergencia temprana de resistencia a las drogas. Sin embargo, los LNH DCG, generalmente no expresan la glicoproteína-P (mediador de resistencia a multidrogas) al diagnóstico, aunque pueden hacerlo después de la recaída.

#### **Tratamiento:**

La mayoría de los pacientes recibían quimioterapia (QTx) con o sin radioterapia (RTx). La cirugía probablemente curativa se proponía para algunos casos aislados de LNH extranodal localizado, únicamente. La evolución posterior se determinaba más por el estadio clínico y otros factores pronósticos que por un esquema de tratamiento en particular.

\* Hematología. Hospital General de México

\*\* Instituto Nacional de Cancerología

**Enfermedad localizada-** El uso de QTx adyuvante con ciclofosfamida, vincristina y prednisona seguida de RT demostró aumento en la tasa de curación y posteriormente el uso de esquemas que contenían doxorubicina llevaron a tasas de curación más altas (mayores 75%) en pacientes con LNH difuso en etapa I y II sin enfermedad voluminosa. Se proponía como la terapia más apropiada para la mayoría de los pacientes con linfomas difusos de células grandes o sus equivalentes un curso abreviado de un esquema de QTx intensivo (3 ó 4 ciclos de CHOP) seguidos de RTx a campo involucrado.

**Enfermedad diseminada (estadio II con enfermedad voluminosa y estadios III y IV).-**

Pocos pacientes con LNH de bajo grado podían curarse. Para los pacientes sintomáticos las opciones terapéuticas incluían Radioterapia (RTx), monoterapia y un poliquimioterapia intensiva con o sin RTx. En algunos casos se reportaban remisiones más largas en pacientes a los que se agregaba interferón y se comentaba la posibilidad de trasplante autólogo de médula ósea durante la primera remisión en pacientes con linfoma de bajo grado. Los estudios donde se evaluaba la QTx intensiva más RTx con o sin terapia inicial pero con el mismo régimen administrado al inicio de la progresión de la enfermedad sistémica indicaban que una alta proporción de los pacientes tratados de esta forma se mantenía libre de enfermedad (51% vs 0%) pero sin diferencia en la supervivencia total (ST) (84% vs 83%).

Desde hace una década se reconocía que los pacientes con LNH DCG podían ser curados con diferentes esquemas de poliquimioterapia como en los 20 años previos, pero había poca evidencia de que alguno de ellos fuera superior. Se insistía en recordar que no todos los esquemas eran equivalentes para todos los subtipos de linfoma. El Children's Cancer Study Group reportó que el esquema utilizado para tratar la leucemia aguda (LSA-L2) era más efectivo en niños con linfoma linfoblástico, mientras que el régimen que contenía ciclofosfamida, vincristina, metotrexate y prednisona era más efectivo en niños con LNH difuso de células pequeñas no hendidas y difuso de células grandes. Diferentes estudios comentaban la importancia de las dosis plenas de QTx. Se reportaba que al disminuir la dosis en condiciones especiales (edad avanzada, RTx extensa previa) se disminuía la tasa de respuesta pero no la toxicidad relacionada. El énfasis en que la experiencia con un régimen de tratamiento se asociaba con la reducción en la tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento..

Con los programas de tratamiento disponibles, se obtenían remisiones en 60 a 80 % de los adultos con LNH difusos agresivos en estadios II a IV y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo en 30 a 50%. Los pacientes con enfermedad histológicamente agresiva parecían responder mejor a dosis mayores de QTx. La

intensidad del tratamiento podía incrementarse con el uso de factores de crecimiento hematopoyético que permitían aumentar la dosis o acortar los intervalos de tratamiento así como el uso de dosis muy altas de QTx (mieloablativas) con o sin irradiación corporal total seguida de trasplante autólogo de médula ósea.

### Actualmente...

Se han generado progresos importantes que permiten incorporar las características biológicas de los LNH su diagnóstico, clasificación y estadificación tanto como a su tratamiento. Con el rápido advenimiento de los anticuerpos monoclonales, incluyendo los radioinmunoconjungados y con estrategias inmunoterapéuticas posterior, es como los minitránsplantes y las vacunas anti-idiotipo, se cuenta actualmente con muchas opciones terapéuticas. Los índices pronósticos, como el Índice Pronóstico Internacional (IPI) y sus variaciones además de perfiles genéticos establecidos a través de microarreglos génicos o las nuevas herramientas diagnósticas, tomografía por emisión de positrones (PET), ayudan a optimizar la selección y la evaluación del tratamiento.

La gran variedad en los criterios utilizados para definir las respuestas completa o parcial en pacientes con LNH ha hecho difícil comparar los resultados de diferentes tratamientos en forma confiable. En un intento de solución se desarrollaron y propusieron una serie de criterios (1997) que recientemente han sido revisados y modificados. Esta modificación requiere que todos los ganglios  $> 1.5$  cm deban disminuir a  $\leq 1$  cm. Además incluye una nueva categoría de respuesta, la respuesta completa/no confirmada (RCnc) que se define como la disminución del tamaño de un ganglio  $\geq 75\%$ , pero permite lesiones residuales de  $\geq 1.5 \times 1.5$  cm

La clasificación REAL y actualmente la de la OMS son internacionalmente aceptadas y definen entidades clínicamente diferentes de LNH. Sin embargo, en estos momentos, la mayoría de los estudios clínicos descansan en el viejo algoritmo de los linfomas histológicamente "indolentes" o foliculares y "agresivos" y por razones prácticas se seguirá este abordaje señalando sólo la información más relevante de algunos tipos de linfomas (MALT, de células del manto, ancianos).

### Linfomas indolentes

Los diferentes tipos de linfomas indolentes, comprendidos el linfoma folicular (LF), el linfoma de linfocitos pequeños (LLP), el linfoma linfoplasmacítico y el linfoma de la zona marginal, incluyendo el tipo MALT y el de la zona del manto, se comportan de diferente forma. Sin embargo, comparten algunas características de los linfocitos B

maduros, incluyendo la expresión de antígenos de superficie CD19, CD20 y CD22. El linfoma de células del Manto, con la translocación típica t(11:14) lleva a una sobreexpresión del gene de la ciclina D1 y cursa con un pronóstico pobre con la peor tasa de supervivencia total de sólo 27% a 5 años.

Existe un número muy importante de opciones disponibles. Sin embargo, como actualmente no hay una terapia curativa, es difícil ser dogmático con grupos de agentes activos para el tratamiento de estas enfermedades

Nuevos citostáticos o combinaciones para linfomas indolentes:

Los análogos de la purina, fludarabina y 2-clordodeoxiadenosina (2-CDA) han mostrado gran actividad en la mayoría de los linfomas indolentes como monoterapia o en combinación. La mayoría de los estudios realizados concuerda en que aunque la tasa de respuesta es significativamente mayor con el empleo de fludarabina, no hay un incremento significativo en la supervivencia total o el tiempo de falla al tratamiento.

El GELA utilizó fludarabina como agente único en tratamiento de primera línea en pacientes con gran masa tumoral, sin embargo, a pesar de que tuvieron respuesta, casi la mitad de los pacientes había recaído en el primer año, lo que sugirió que este agente único, no sería un tratamiento curativo para los linfomas indolentes (diapositiva 3 del 4-Fisher) El grupo del MD Anderson ha combinado fludarabina con mitoxantrona y dexametasona y en algunos pacientes con recaída se han obtenido resultados excelentes. Sin embargo, se presentaron un número muy importante de infecciones por gérmenes oportunistas por el efecto supresor de linfocitos T de la fludarabina. Actualmente el mismo grupo ha realizado estudios utilizando fludarabina-mitoxantrona únicamente como esquema de primera línea reportándose buena actividad, sin embargo, ni este esquema, CHOP o ProMACE/MOPP han cambiado la historia natural de la enfermedad.

La gemcitabina, una molécula parecida al arabinósido, está incluida en una gran cantidad de combinaciones en estudio, como otros nuevos análogos de las purinas, navelbine, doxorubicina liposomal y oxaliplatin. La gemcitabina en combinación con bleomicina y agentes alquilantes ha mostrado toxicidad pulmonar grave en el 30% de los pacientes.

Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los linfomas indolentes:

El anticuerpo monoclonal químérico contra CD20 (rituximab) fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma folicular en recaída. Rituximab mostró actividad significativa como agente único en pacientes previamente tratados, con respuestas hasta del 48% y una mediana de tiempo de progresión de 13 meses. La tasa de respuesta fue

independiente del número de tratamientos previos aun para pacientes que recayeron después de trasplante hematopoyético autólogo. Existen algunos reportes de actividad terapéutica de rituximab como monoterapia en algunos pacientes sin tratamiento previo, que informan de una respuesta total de 47% (remisión completa y remisión parcial) con un 48% adicional de pacientes con enfermedad estable o respuesta menor. También se ha informado de su utilidad como terapia de mantenimiento y el tiempo de recaída ha sido significativamente mayor en un grupo de pacientes con terapia de mantenimiento

### Radioinmunoonjugados

Los LNH indolentes son altamente radiosensibles y los inmunoonjugados actúan también sobre las células vecinas CD20 negativas, en tejido poco vascularizado y en pacientes inmunosuprimidos. El radio-inmunoonjugado zevalin (un anticuerpo monoclonal murino anti CD20 (ibritumomab)) es un emisor beta y puede ser administrado en pacientes ambulatorios con respuestas hasta de 80% vs 44% con rituximab solo. El tositumomab es otro anticuerpo monoclonal anti CD20 de origen murino unido a I131 que le confiere una permanencia prolongada en un paciente hospitalizado que lleva a altas tasas de respuestas completas, la toxicidad medular no es importante, pero se requiere de indicaciones precisas.

### Linfomas agresivos

La mayoría de los pacientes con LNH de histología agresiva tienen un LNH difuso de células grandes (DCG), una tercera parte presenta enfermedad localizada y aproximadamente 40% presentan infiltración extraganglionar. Sólo los pacientes que obtengan remisión completa después del tratamiento inicial tendrán una buena oportunidad de curación en el 60-70% de los casos. El IPI ajustado a la edad es la medida más útil para el pronóstico.

### Tratamiento de las etapas tempranas (I y II)

Dos estudios han reportado los resultados a largo plazo, uno del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) y otro del Grupo Oncológico del Suroeste (SWOG) comparando la quimioterapia con CHOP con o sin radiación en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad. El estudio del ECOG incluyó 352 pacientes. En el grupo I, los pacientes recibieron 8 ciclos de CHOP y sólo los que tuvieron respuesta parcial (RP) recibieron 40 Gy al campo involucrado. Los pacientes del grupo II recibieron 8 ciclos

de CHOP seguidos de 30 Gy a campo involucrado en los pacientes con respuesta completa (RC) y 40 Gy los que tuvieron respuesta parcial. La RC fue de 61% y de 28% RP. La adición de 40Gy a campo involucrado fue capaz de convertir el 28% de RP en RC. Sin embargo aunque se mejoró la tasa de recaída en la zona irradiada, no fue capaz de extrapolarse a un beneficio en la supervivencia total a 10 años. En un análisis multivariado sólo se encontraron dos factores asociados estadísticamente con la disminución del tiempo de progresión; la presencia de 3 o más sitios de enfermedad y el estado funcional pobre.

El SWOG presentó un estudio de seguimiento a largo plazo de 401 pacientes con LNH agresivo limitado. Fueron controlados para recibir 8 ciclos de CHOP ó 3 ciclos seguidos de RTx a campo involucrado, utilizando un mínimo de 50 Gy y un máximo de 55 Gy. Los resultados después de 8.4 años muestran un exceso de recaídas de linfoma y muertes relacionadas con linfoma en el grupo que recibió 3 ciclos de CHOP más RTx. Por lo anterior se propone una adaptación al IPI. Un estudio reciente del GELA (Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte) reportó que la RTx a campo involucrado después de 4 ciclos de CHOP en pacientes ancianos con enfermedad agresiva localizada sino más bien una tendencia de un impacto negativo en la supervivencia

## Linfomas agresivos

### Etapas avanzadas

CHOP o los esquemas parecidos (CHOP-like) están considerados como "estándar de oro" para el tratamiento de pacientes con LNH agresivos en etapas avanzadas, principalmente difusos de células grandes B. Pero este estándar de oro ahora ha sido retado por lo menos por el grupo de pacientes cuyas edades oscilan entre 60 y 80 años. El grupo GELA comparó CHOP vs CHOP más rituximab en un grupo de 3,999 pacientes ancianos con edades entre 60 y 80 años, con LNH difusos de células B. Los resultados a una mediana de seguimiento de 2 años, mostraron una superioridad estadísticamente significativa de CHOP/rituximab con aproximadamente 10% de diferencia en la supervivencia total y un 20% de ventaja en la supervivencia libre de enfermedad.

Un estudio multicéntrico alemán de 931 pacientes tratados con CHOP bisemanal con factor estimulante de granulocitos apoyó la superioridad de CHOP estándar o combinaciones de CHOP/etopósido en pacientes de novo > 60 años. A una mediana de observación de 40 meses, la supervivencia total fue significativamente mejor para CHOP bisemanal (64% vs 49%) y fue el brazo mejor tolerado en este estudio. Como siguiente paso, el esquema de CHOP intensificado se comparará con el

mismo tratamiento combinado con rituximab. Este estudio se está llevando a cabo en diferentes países europeos. En un reporte reciente del grupo GELA, la supervivencia en ancianos con LNH podría mejorarse utilizando ACVBP seguido por MTX secuencial, leucovorin, ifosfamida, etopósido y ARA-C en comparación con CHOP estándar pero con una tasa de mortalidad tóxica significativamente mayor.

Los regímenes con dosis altas de quimioterapia con apoyo con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas no ha demostrado ser más curativo que CHOP o los esquemas CHOP-like solos. Esto ha sido un reto para el Grupo Cooperativo Francés Ouest-Est des Lécémies Aiguës et Maladies du Sang (GOELAMS) en un estudio reciente de 40 pacientes < 60 años con un IPI que excluye el grupo de riesgo alto. Encontraron una ST significativamente mayor a 5 años para los del grupo intermedio alto ( $P=0.995$ ; ST: 74% vs 43%) para el brazo de altas dosis comparado con el CHOP estándar x8 pero sólo una tendencia para el grupo de bajo riesgo. De modo que este campo continúa abierto para estudios clínicos controlados.

## Conclusiones

Para la mayoría de los pacientes con LNH indolentes, la supervivencia a largo plazo con buena calidad de vida sigue siendo la meta principal del tratamiento. Para los linfomas agresivos la curación es aún la meta de la terapia y una RC es un pre-requisito para alcanzarla. La terapia de salvamento requiere de abordajes terapéuticos experimentales más agresivos incluyendo dosis altas con quimio-inmunoterapia y en casos seleccionados, trasplantes alogénicos hematopoyéticos. Con el avvenimiento de los anticuerpos monoclonales, las vacunas anti-idiotipo y otras nuevas modalidades, la buena práctica clínica requiere de nuestro buen juicio para ingresar pacientes en protocolos prospectivos. Sólo ese abordaje aumentará la mediana de sobrevida y la tasa de curación de una población creciente de pacientes diagnosticados con LNH, en este nuevo siglo. Mientras tanto, el reto en países en desarrollo, es mantenerse al día en este campo e ir incorporando al tratamiento de nuestros pacientes con linfoma toda aquella información basada en estudios de gran rigor científico, valorando día a día los recursos de que disponemos.

- Armitage JO: Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328:1023-1030.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J 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.

- Horning SH, Glick JH, Kim K et al: Final report of E1384: CHOP versus CHOPplus radiation for limited stage diffuse aggressive lymphoma. Program and abstracts of the 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 711, 2001, Orlando, Florida. Abstract 3032.
- Marcus R, Hasgenbeek A, Eghbali H et al: Fludarabine versus CVP in newly diagnosed patients with stages III/IV non-Hodgkin's lymphoma. Final analysis of prospective randomized phase III intergroup study. Ann Oncol 2002; 13(Suppl.2):181
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK et al: Rituximab chimeric anti CD-20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma; half of patients respond to a four dose treatment program. J Clin Oncol 1998; 16:2825-33.
- Miller TP, Leblanc M, Spier C et al: CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma; update of the Southwest Oncology Group randomized trial. Program and abstracts of the 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 711, 2001, Orlando, Florida. Abstract 3024
- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M et al: Two-weekly CHOP (CHOP-14): new standard regime for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Ann Oncol 2002; 13(Suppl.2) 81 (Abstr).

