

Linfomas. Estado actual y tratamiento

I. Introducción

Juan R. Labardini-Méndez*

Recepción 01 de octubre de 1999; aceptación 30 de noviembre de 1999

Resumen

El uso de reacción en cadena de la polimerasa de una sola célula ha permitido entender mejor el origen de la Enfermedad de Hodgkin's, y el linfoma Burkitt. El estudio de la apoptosis y la supervivencia de las clonas neoplásicas ha abierto una gran área de investigación.

La lista revisada europeoamericana de las neoplasias linfoides debe presentarse de tal forma que facilite el entendimiento, aprendizaje y enseñanza de estas enfermedades. Deben definirse con mayor precisión los linfomas linfoplasmocítico, las variantes de células del manto, de células-B de la zona marginal y las de células-NK.

Basados en datos actuales no se puede precisar el papel del trasplante en el tratamiento de linfomas de bajo grado, foliculares. Con mayores tiempos de observación se ha visto que los pacientes continúan en riesgo de recaída, lo que hace que los resultados semejen a los obtenidos con terapia convencional.

El tratamiento de los linfomas agresivos continúa siendo área de gran controversia. Existen quienes afirman que CHOP es el tratamiento de elección y otros que aseguran que lo mejor es el uso de altas dosis con rescate de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica o médula ósea.

Palabras clave: Linfomas, estado actual, tratamiento

Introducción

Antiguamente los linfomas eran solamente de 2 tipos: indolentes y agresivos. Hoy en día existen tantas variedades que ha sido necesario hacer propuestas para su clasificación.

Summary

The use of single-cell polymerize chain reaction analysis has allowed for a better understanding of the origin of Hodgkin's disease, Burkitt. The study of the mechanisms regulating apoptosis and the survival of neoplastic clones have opened a whole area of research.

The Revised European-American List of lymphoid neoplasms must be presented in a form that facilitates the understanding, learning, and teaching of these disorders. There is a great need for a better definition of the new category of lymphoplasmacytic lymphoma, the variants of mantle cell lymphoma and marginal zone B-cell lymphomas, and the coming of age of the NK-cell lymphomas.

Based on current data, it is difficult to determine the site of transplantation in the management of follicular, low-grade non-Hodgkin's lymphoma. These patients remain at risk of relapse after transplantation, mirroring results with conventional therapy.

The treatment of aggressive lymphomas remains an area of significant controversy. The Intergroup Study concluded that none of the more recent regimens was superior to CHOP. Recent data suggest that high-dose therapy with consolidative autologous or allogenic transplant may benefit patients with aggressive histology lymphoma who have poor prognostic features.

Key words: Lymphomas, present state, treatment

En el presente se acumula tanta información sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas que se ha convertido en la provincia de los sub-subespecialistas (se les llama o se les puede llamar "linfomaniacos",¹ un subgrupo de hematólogos oncológicos o pueden ser un subgrupo de oncólogos, radioterapeutas y patólogos).

* Dirección de Docencia, Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan R. Labardini Méndez, Cerro Tres Marías 271 C.P. 04200, Coyoacán, México, D.F.

Las clasificaciones de linfoma que han sido más utilizadas han sido las de Rappaport y posteriormente la Fórmula de Trabajo. En realidad, ésta no fue presentada como una clasificación sino como una propuesta de trabajo. Recientemente, en septiembre de 1994,² el grupo Internacional de Estudio de los Linfomas presentó una clasificación que es al mismo tiempo un avance en el conocimiento de los linfomas y un resumen de su creciente complejidad. Enumera todas las enfermedades conocidas que se originan en la célula linfoide usando consensos morfológicos e inmunológicos y criterios genéticos. Es un logro importante y representa un adelanto sobre las clasificaciones de Kiel y la Fórmula de Trabajo que no dan nombres correctos, clasifican mal y ponen en un solo grupo diferentes entidades clinicopatológicas. Sin embargo, la clasificación revisada europeoamericana no es realmente una clasificación sino que debe ser descrita más correctamente como una lista en la que no se describen las relaciones de las diferentes entidades entre sí (si es que existen) y no se pretende darle a la lista una correlación clínica.

Incluyen en su listado a la Enfermedad de Hodgkin, aunque sólo en la variedad de predominio linfocítico, que representa 3 a 5% de todos los casos de enfermedad de Hodgkin, se ha demostrado definitivamente el origen en células B y probablemente clonal. Sin embargo, el origen clonal de las células y la clonalidad del otro 90% o más de los casos, permanece controversial ya que los que estudian a las células de Sternberg-Reed no pueden ponerse de acuerdo.

También existe controversia sobre el papel de bcl-2 en el linfoma folicular. No hay duda de que la gran mayoría de los linfomas foliculares tiene la translocación t(14;18) que coloca al bcl-2 bajo la influencia de un gen promotor de cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Sin embargo, algunos hallazgos han debilitado el dogma de que este evento molecular es crucial para la génesis o mantenimiento del estado maligno. Primero, la translocación se encuentra con mayor frecuencia en los sujetos normales conforme envejecen y la anormalidad no se asocia con el desarrollo de linfoma; segundo, algunos linfomas foliculares tienen la translocación

pero no expresan el mensaje o la proteína bcl-2; tercero, los esfuerzos para producir linfoma folicular en los animales expresando la t(14;18) como un transgene no lo han logrado. Estos ratones desarrollan hiperplasia linfoide policlonal y con la acumulación de otras alteraciones genéticas pueden desarrollar linfomas agresivos pero nunca desarrollan linfoma folicular; cuarto, las células de linfoma folicular entran rápidamente en apoptosis *in vitro* a pesar de la sobreexpresión de bcl-2. Finalmente, cada día hay más evidencia de que un miembro de la familia bcl-2, el bcl-XL, juega un papel determinante en la regulación de la supervivencia de las células B neoplásicas.

El tratamiento de los linfomas de bajo grado puede ser muy variable:³ observación, en los pacientes asintomáticos por periodos de meses a años, agentes alquilantes como tratamiento único, análogos de nucleósidos o quimioterapia combinada. Existe poca evidencia de que el uso inicial de quimioterapia agresiva proporcione alguna ventaja sobre tratamientos menos tóxicos. Es controversial el uso de interferones recombinantes⁴ y aún queda por determinarse el papel exacto de los anticuerpos monoclonales quiméricos o radiomarcados.

El tratamiento de los linfomas agresivos (grados intermedios difusos y altos) sigue siendo un área de controversia significativa. El tratamiento ha mejorado en los últimos 20 años, de 30% que se obtenía con CHOP o regímenes similares a 60% con regímenes combinados más recientes.

Referencias

1. **Longo DL.** Lymphoma. Editorial overview. *Curr Opin Oncol* 1997;9:389-91
2. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
3. **Morrison VA, Peterson BA.** High-dose therapy and transplantation in Non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:84-98.
4. **Peterson BA, Petroni GR, Oken MM, et al.** Cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus interferon alfa-2b in follicular low grade lymphomas: an intergroup phase III trial (CALGB 8691 and EST 7486). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997 (Abstract);16(48):14a.

IV. Avances recientes en el tratamiento del linfoma folicular

Pedro de J. Sobrevilla-Calvo*

Los linfomas de grado bajo, también llamados indolentes, incluyen a los subtipos folicular de células pequeñas de núcleo hendido, folicular mixto de células grandes y células pequeñas y folicular de células grandes. Aunque en algunas clasificaciones se incluye dentro de este grupo, al linfoma difuso de células pequeñas (bien diferenciado), sin embargo, esta enfermedad tiene características biológicas parecidas a las de la leucemia linfocítica crónica, por lo que no lo discutiré en este manuscrito. Los linfomas foliculares frecuentemente se encuentran con enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, sin embargo son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica y a la radioterapia y su historia natural tiende a ser larga con períodos de remisión y recaídas. Es también frecuente que los linfomas nodulares experimenten la progresión del tipo histológico de la variedad folicular a la variedad difusa de células grandes, cuyo comportamiento es más agresivo. Con el desarrollo de nuevas tecnologías se ha caracterizado el fenotipo y genotipo de las células linfoides neoplásicas. Por

ejemplo, se ha demostrado que estas células expresan el antígeno CD20 en la superficie celular, esta molécula puede ser detectada con inmunofluorescencia, ya sea en cortes histológicos o con citofotometría de flujo. Desde el punto de vista de alteraciones a nivel genético, se ha demostrado la presencia, en alrededor del 80% de los casos, de la translocación (t14;18) que tiene como consecuencia a la sobre-expresión del oncogen bcl-2. La expresión de este gen confiere al linfocito resistencia a la apoptosis, es decir, hace del linfocito una célula longeva que se acumula y causa síntomas. Esta sobreexpresión de bcl-2 se ha encontrado también en los linfomas difusos de células grandes B y en individuos sanos, por lo que recientemente se ha propuesto que la sola expresión de esta proteína no es un hecho suficiente para causar un linfoma, sino que es necesario un segundo cambio genético para que se desarrollen las características fenotípicas de la célula linfomatoso. La detección del bcl-2 es un método que podría ser útil para detectar enfermedad residual postratamiento con quimioterapia, por ejem-

* Jefe del Servicio de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

plo López et, al informan de la detección del oncogen bcl-2 en 94 pacientes con linfoma folicular por medio de reacción de polimerasa en cadena, demostrando que los pacientes que tuvieron una respuesta molecular durante el primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de recaída mas larga que aquéllos que no la tuvieron (76% *versus* 38%); los autores hicieron un análisis de multivariables encontrando como factores pronósticos significativos únicamente la respuesta molecular y nivel de beta 2 microglobulina. En pacientes postrasplante de médula ósea también se ha demostrado que cuando se logra una respuesta molecular completa la probabilidad de recaer es significativamente menor que cuando no se logra. (Corradini P)

El primer paso en el tratamiento de los linfomas foliculares es definir la extensión de la enfermedad. Para ello es indispensable realizar una historia clínica y examen físico completos, con especial énfasis en la presencia de síntomas sistémicos, propios de las enfermedades linfoproliferativas como pérdida de peso, diaforesis profusa y fiebre. Deben buscarse intencionadamente alteraciones en las áreas linfoides como son las amígdalas, adenopatías cervicales, supraclaviculares, axilares, epitrocleares, inguinales, registrar el tamaño del hígado y del bazo. La historia clínica se complementa con los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, eritrosedimentación, pruebas de función hepática, química sanguínea, deshidrogenasa láctica, beta 2 microglobulina. Es necesario la realización de estudios de imagen como tomografía axial computada de tórax y abdomen. La centellografía con Galio 67 es útil para el seguimiento de los pacientes. Se recomienda tomar biopsia de médula ósea de la espina ilíaca posterior y superior.

Una vez que se tienen los resultados, es conveniente dividir a los pacientes al menos en dos grupos, aquéllos con enfermedad temprana estadio I ó II de la clasificación de Ann Arbor y al grupo de pacientes con enfermedad avanzada (Estadios clínicos III y IV).

En los pacientes con enfermedad estadio clínico I y II, el tratamiento de elección es radioterapia a una dosis de 35 a 50 Gys, a la región afectada. No se ha demostrado que extender el campo de radiación mejore los resultados. Con esta técnica se ha logrado supervivencia con ausencia de recurrencia

de más del 70% a mayor de 10 años (Mac Mannus MP y Hoppe RT, 1996). En un intento de mejorar estos resultados se ha añadido quimioterapia, sin embargo, no existen estudios aleatorizados que demuestren sin lugar a dudas que la adición de quimioterapia mejore la supervivencia con ausencia de recurrencia, ni la supervivencia total.

Cuadro I. Criterios de respuesta para Linfoma No-Hodgkin	
Respuesta Completa	
• Sin evidencia de enfermedad o áreas de anormalidad residual > 1.0 cm ² que se han convertido de un galio positivo a un galio negativo o que se compruebe que se trata de fibrosis secundaria a fibrosis residual por biopsia.	
• Sin lesiones nuevas	
• Confirmado a > 28 días	
• Asintomático	
• Sin disminución en nivel de actividad	
• Biopsia de médula ósea negativa (si inicialmente positiva)	
Respuesta parcial	
• Suma de los productos de diámetros perpendiculares con disminución de la línea base >50%	
• Sin lesiones nuevas.	
• Confirmado a >28 días	
Enfermedad estable.	
• Disminución de <50% de la suma de los productos de diámetros perpendiculares de la línea base	
• <50% de aumento de la línea base o del nadir	
• Sin lesiones nuevas	
Enfermedad progresiva	
Suma de los productos de diámetros perpendiculare con aumento, >50% del nadir.	
Nuevas lesiones.	

En los pacientes con estadio avanzados III y IV, escoger el tratamiento adecuado es difícil, puesto que, aunque hay numerosos esquemas terapéuticos, no se ha podido demostrar que uno sea mejor que otro. El rango de tratamientos incluye desde la observación hasta dosis altas de quimioterapia con apoyo de trasplante hematopoyético. En la serie informada por la doctora Horning, en la que solamente se observó sin tratamiento a 83 pacientes con linfoma de bajo grado y enfermedad avanzada, se encontró que la supervivencia actuarial a 5 años fue de 82% y a 10 años de 73%. La mediana de tiempo para que fuese necesario iniciar algún tipo de tratamiento fue de 3 años. Ocurrieron remisiones espon-

táneas en 19 pacientes (23 %), incluyendo 30% de pacientes con linfoma nodular pobremente diferenciado. También encontró que observar a los pacientes después del diagnóstico y diferir el tratamiento hasta que haya síntomas o signos de progresión, no disminuye la supervivencia. Sin embargo, estos autores hacen énfasis en que es necesario desarrollar mejores terapias para los pacientes con linfoma indolente puesto que con el tiempo la mayoría de los pacientes acaba por fallecer a consecuencia de la enfermedad. Estos datos hacen reflexionar acerca de cuándo iniciar el tratamiento y de la conveniencia de tomar en cuenta otros factores para tomar una decisión. Se recomienda iniciar el tratamiento si hay síntomas como fiebre, pérdida de peso, diaforesis, agrandamiento masivo de las adenopatías, que causen problemas psicológicos o por compresión de otro órgano, hepatomegalia, esplenomegalia masiva o desarrollo de citopenias. El siguiente paso en complejidad es dar algún tipo de tratamiento citotóxico, se ha ensayado el tratamiento con agentes alquilantes como el clorambucil o la ciclofosfamida, las tasas de respuesta que se alcanzan según la literatura son variables, sin embargo como se demuestra claramente en el artículo de Horning no mejoran la supervivencia. Desde que se introdujo a la doxorubicina como agente citotóxico y se demostró su actividad antilinfomatosa se usó en los linfomas foliculares. Hay varias series de pacientes tratados con el esquema CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) o alguna variante; el grupo cooperativo norteamericano SWOG informó de una serie muy numerosa de pacientes tratados con este esquema que incluye 415 pacientes en estadio III o IV, sin tratamiento previo y tratados con CHOP a dosis completas. La tasa de respuestas completas fue de 64% y la mediana de la duración de supervivencia fue de 6.9 años. Este esquema de quimioterapia de combinación es probablemente de los más usados. Cuando se interpretan los resultados de las publicaciones anteriores a 1985, debe tomarse en cuenta que los criterios para definir a la respuesta completa y la supervivencia libre de enfermedad han cambiado (Cuadro I) con el uso de la tomografía axial computada, la centellografía con Galio y los métodos de biología molecular, de manera que la tasa de respuesta completa en series informadas más recientemente sólo es de aproximadamente de 40% (Freedman et al). Se han des-

critado otras combinaciones de quimioterapia con diferentes citotóxicos como la mitoxantrona, en realidad sin mayores diferencias con respecto a la tasa de respuesta y la supervivencia. Recientemente se ha desarrollado una nueva clase de compuestos químicos que inducen remisiones; los análogos de las purinas. Estas incluyen a la fludarabina (fluoradenina trifosfato) y a la 2-clorodesoxiadenosina (cladribina). La fludarabina inhibe la síntesis de DNA y RNA y activa la apoptosis. Como agente único se utiliza a dosis de 25 mg(m² / día por 5 días. Su toxicidad principal es hematológica, además afecta de una manera importante a la función de los linfocitos T, es potencialmente neurotóxico. Se ha estudiado a la fludarabina de una manera extensa tanto como agente único, como en combinación con mitoxantrona. En pacientes previamente tratados con agentes alquilantes la tasa de respuesta global es alrededor de 65% y completa 37%. Se ha utilizado en combinación con mitoxantrona y dexametasona; por ejemplo se informó la administración de la combinación fludarabina, mitoxantrona, dexametasona en 51 pacientes en recaída, lográndose respuesta completa en 47% y parcial en 47%, desafortunadamente hubo alta incidencia de infecciones por gérmenes oportunistas como Herpes zoster y Pneumocistis. Debido a esta alta incidencia de infecciones secundarias a la inmunosupresión de la fludarabina agravada con la administración concomitante de los corticoesteroides, se ha recomendado no usarlos junto con la fludarabina. El grupo cooperativo norteamericano SWOG, estudió de una manera prospectiva, a la combinación fludarabina-mitoxantrona (SWOG 95-01), obteniéndose una respuesta global del 94% y respuesta completa del 44%. Recientemente se informó de los resultados de un estudio Fase III en pacientes en recaída, comparando fludarabina vs la combinación de quimioterapia muy popular en Norteamérica; CVP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona), se obtuvo una respuesta global similar (62% vs 52) en los 2 grupos, la supervivencia sin progresión fue de 32% a 11 meses en el grupo de la fludarabina vs 14% a 9 meses en el grupo control, sin embargo la supervivencia global (70% vs 75%) no fue diferente, en parte porque hubo tres muertes tóxicas en el grupo con fludarabina. Además del tratamiento con quimioterapia citotóxica se ha intentado el tratamiento con moduladores de la respuesta biológica,

específicamente el interferón. Conociendo los efectos biológicos de este medicamento, se ha añadido al tratamiento citotóxico de dos formas; como parte de las combinaciones de quimioterapia durante la inducción y como un tratamiento de mantenimiento para tratar de retardar las recaídas. Los resultados de los diferentes estudios han sido contradictorios, en una serie, su adición mejoró la tasa de respuesta completa y la supervivencia libre de recaída, pero únicamente en los pacientes con factores de alto riesgo. Su uso de esta manera todavía se considera de controversia. También se ha usado como tratamiento de mantenimiento, hay cuando menos dos estudios prospectivos en los que se demuestra que prolonga la supervivencia sin recaída, sin embargo en uno de los estudios este efecto se perdió a largo plazo. En resumen, el uso de interferon todavía no puede ser recomendado de una manera rutinaria, sobre todo por sus efectos tóxicos y su alto costo.

Para tratar de mejorar los resultados con la quimioterapia citotóxica y basados en los estudios experimentales y clínicos que demuestran una relación proporcional entre la dosis y la respuesta, se han diseñado programas de tratamiento con dosis altas de quimioterapia con rescate de células hematopoyéticas, tanto autólogo como alogénico. Freeman y cols. del Instituto del Cáncer Dana Farber en Boston, informaron de una serie de 83 pacientes con linfoma folicular en estadios avanzados que se trataron con quimioterapia de inducción con CHOP, seguida de quimioterapia mieloablativa con rescate de médula ósea autóloga y purgada. Después del tratamiento con CHOP únicamente 36% logró respuesta completa, setenta pacientes al momento de la cosecha de médula ósea (después de la quimioterapia con CHOP) eran PCR positivos para la t(14;18). Después del trasplante la supervivencia libre de enfermedad fue de 63% a 3 años y la supervivencia total de 89%, con una mediana de seguimiento de 45 meses; los pacientes con PCR negativo en la médula después del procedimiento de purga *in vitro*, permanecieron más tiempo sin recurrencia que los que no lo lograron.

De los trasplantes autólogos, uno de los inconvenientes *in vitro* es que las células que se usan para reconstituir la función hematopoyética pueden estar contaminadas con las células neoplásicas. Los resultados parecen ser mejores cuando se usa una purga *in vitro* de las células neoplásicas de

los productos. El trasplante alogénico no tiene el problema de la contaminación con células neoplásicas, pero este tipo de trasplante conlleva los riesgos de las consecuencias tóxicas de la enfermedad injerto vs hospedero. En individuos jóvenes con respuesta completa clínica y con un hermano compatible en el sistema HLA, situación en la que el paciente es capaz de soportar los rigores de la enfermedad injerto vs hospedero, puede ser una opción de tratamiento.

En los últimos años, con el desarrollo de las técnicas de producción de anticuerpos monoclonales, se han diseñado anticuerpos en contra de CD20 que es un antígeno que se expresa en la mayoría de las células de linfoma folicular. Los anticuerpos monoclonales pueden ser útiles tanto por ellos mismos o combinado con otra sustancia (inmunoconjugados). Cuando actúan por ellos mismos utilizan mecanismos como la citotoxicidad mediada por complemento o mediada por células dependientes de anticuerpo o afectando interacciones de la regulación ligando-receptor. Se han utilizado inmunoconjugados de anticuerpo con radionúclidos, como el I,¹³¹ con drogas citotóxicas, o con alguna toxina (por ejemplo la toxina de la difteria). En el caso de la radio-inmunoterapia, los anticuerpos monoclonales unidos a radionúclidos reconocen antígenos asociados a tumores, de manera que administrados de una forma sistémica logran una radioterapia selectiva en contra de las células del tumor. Si se utilizan radiosiótopos que emitan partículas beta para el marcaje del anticuerpo, los anticuerpos emiten radiaciones que matan no solamente a la célula blanco sino también a las células vecinas (2 ó 3 diámetros). Este fuego cruzado mata por lo tanto a células marcadas, como no marcadas que expresan el antígeno y además a células que no expresan el antígeno pero que son vecinas. Esta característica distingue esta forma de tratamiento con anticuerpos de aquella en que los anticuerpos se encuentran unidos a una toxina, en este último caso, el anticuerpo solamente mata a la célula a la que se une el anticuerpo y para matarla tiene que ser internalizado. Además, estos anticuerpos radioactivos pueden reclutar mecanismos inmunes citolíticos o afectar directamente la proliferación de las células neoplásicas. El anticuerpo anti-B1 es un anticuerpo monoclonal de ratón con especificidad para el antígeno CD20

que se expresa en casi todos los linfomas de células B. Se ha utilizado por algunos grupos de manera experimental con resultados de un gran interés. (Cuadro II). Otros grupos de investigadores han desarrollado el primer anticuerpo monoclonal (Rituximab) para el tratamiento del cáncer, se trata de un anticuerpo artificial quimérico murino/humano, que se une específicamente al CD20 de los linfocitos pre-B o maduros, normales o malignos; como ya mencioné, mas del 90% de los linfomas No-Hodgkin del tipo B expresan CD20, el rituximab tiene la ventaja de que al ser en parte humano, no parece inducir una reacción del sistema inmune del paciente en contra del anticuerpo monoclonal. Su efecto citotóxico está mediado por células dependientes de anticuerpo o por complemento, induce apoptosis y tiene un efecto de quimiosensibilización. El estudio inicial, de corte multicéntrico, incluyó a

166 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular CD20+, con recaída o falla a tratamiento previo, el rituximab se administró a una dosis de 375 mg/m² semanal por 4 dosis. Un panel independiente confirmó las respuestas, lográndose 48% de respuestas globales y 6% de respuestas completas. Además, muy recientemente se ha descrito la primera serie de pacientes tratados en forma concomitante con CHOP más rituximab, demostrando la factibilidad de su administración simultánea y lográndose una excelente tasa de respuestas completas y en una buena proporción de ellas moleculares (Cuadro III). Resumiendo: ¿qué tratamiento escoger para el paciente que nos consulta? La decisión debe ser compartida con el paciente e individualizada. Uno de los factores determinantes es la edad y la presencia o ausencia de comorbilidad, como diabetes mellitus, cardiopatía, problemas psiquiátricos, etc. La se-

Cuadro II. Resultados con anti-CD20 (rituximab)

Histología	Características	No.	Dosis	Otro	Comentario
Grado Bajo Folicular	Recurrente Refractario	166	375 X 4	-	R 48 % RC 6 %
Grado Bajo Folicular	tratamiento Primario	40	375	CHOP	R 100% RC 58%
Grado Bajo Folicular	Retratamiento	25	375 X 4	-	R 40 %
Grado Bajo Folicular	Recurrente-Refractario	37	375 X 8	-	R 63 %

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence Brukler I, White CA, Cabanillas F, Jain L, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dailaire BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of the patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.
Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, Jonas C, Klippenstein D, Dailaire B, Vams C. Treatment of Patients With Low-Grade B-Cell Lymphoma with the Combination of Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody and CHOP Chemotherapy *J Clin Oncol* 1999;17:268-276.

Cuadro III. Radioinmunoterapia en linfoma

Pacientes	No.	Radionuclido	Anticuerpo Monoclonal	Dosis	Comentario
Folicular sin tratamiento	21	¹³¹ I	AntiB1	75 cGy CE	R 100 % CR 71 %
Grado B recurrente bajo	92	¹³¹ I	AntiB1	75 cGy CE	R 69 % RC 39 %
Indolente o agresivo Recaída	37	¹³¹ I	AntiB1	20-27	VP16+ CFA AUTO SP 78%

gunda consideración a tomar en cuenta son los factores de riesgo, es decir, si el paciente tiene estadio avanzado, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, infiltración a médula ósea, deshidrogenasa láctica elevada o citopenias. Si el paciente es mayor de 65 años, y no tiene ningún factor de riesgo, quizá la conducta más apropiada es la observación, sin embargo a medida que el paciente es más joven y tiene una esperanza de vida mayor y/o aumentan la presencia de factores de mal pronóstico el médico está justificado para intentar tratamientos más agresivos que incluyan las nuevas modalidades de tratamiento. En esta época también es necesario seguir al paciente con las nuevas herramientas de la biología molecular, no es suficiente definir una respuesta en términos únicamente clínicos, de imagen o morfológicos, es también conveniente tratar de controlar el estado de la enfermedad con la detección de bcl-2 por PCR. Quizá al paciente joven, individual, con factores de mal pronóstico debemos incluirlo en el tratamiento con quimioterapia de combinación tipo CHOP, con anticuerpos monoclonales anti-CD20. Si se obtiene respuesta completa clínica y molecular podría quedar en observación, aunque algunos autores recomendarían interferón como mantenimiento. En lugares donde se encuentra disponible la realización de trasplante hematopoyético, es razonable intentar dosis altas de quimioterapia con células hematopoyéticas purgadas de células CD20+. También habría que considerar en pacientes jóvenes con hermanos histocompatibles el trasplante alogénico como una posibilidad de tomarse en cuenta.

Referencias

Korsmeyer SJ. BCL-2 Gene family and the regulation of programmed cell death. *Cancer Res* (7 suppl) 1999;59:1693s-1700s.

López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, Smith T, Hagemester FB, Rodríguez MA, Romaguera JE, Younes A, Sarris AH, Preti A, Pugh W, Lee MS. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 1998;91:2955-2960.

Corradini P, Astolfi M, Cherasco C, Ladetto M, Voena C, Caracciolo D, Pileri A, Tarella C. Molecular monitoring of minimal residual disease in follicular and mantle cell Non-Hodgkin's lymphomas treated with high-dose

chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autographing. *Blood* 1997;89:724-731.

McManus MP, et al. Is radiotherapy curative for stage I & II low grade lymphoma? *J Clin Oncol* 1996;14:1282-1290.

Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of untreated low-grade Non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311:1471-1475.

Hoppe RT, Kushlan P, Kaplan HS, Rosenberg S, Brown BW. The treatment of advanced stage favorable histology Non-Hodgkin's lymphoma: a preliminary report of a randomized trial comparing single agent chemotherapy, combination chemotherapy and whole body irradiation *Blood* 1981;58:592-656.

Rohatiner A, Lister TA. Follicular Lymphoma in The Lymphomas. Ed. Canellos GP, Lister TA, Sidar JL, pp371-387, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998.

Dana B, Dahlberg s, Nathwani B, et al. Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:644-651.

Kaminski MS, Zasadni KR, Francis IR, Fenner MC, et al. Iodine 131-I Anti-B1 Radioimmunotherapy for B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1974-1981.

Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles T-M, Royston I, Varns C, Rosenberg J, Levy R. IDEC-C2B8: Results of a phase I multiple dose trial in patients with relapsed Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:3266-3274.

Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Jankiraman N, Foon KA, Liles T-M, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody chemotherapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma *Blood* 1997;90:2188-2195.

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, white CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of the patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, Jonas C, Klippenstein D, Dallaire B, Varns C. Treatment of Patients With Low-Grade B-Cell Lymphoma with the Combination of Chimerical Anti-CD20 Monoclonal Antibody and CHOP Chemotherapy *J Clin Oncol* 1999;17:268-276.

Davis TA, White CA, Grillo-López AJ, Velázquez WS, Link B, Maloney DG, Dillman RO, Williams ME, Mohrbacher A, Weaver R, Dowden S, Levy R. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky Non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of Rituximab. *J Clin Oncol* 1999;17:1851-1857.

Rodríguez J, McLaughlin P, Hagemester FB, Fayad L, et al. Follicular large cell lymphoma: an aggressive lymphoma that often presents with favorable prognostic features. *Blood* 1999;93:2202-2207.

Saven A, Lee T, Kosty M, Piro L. Cladribine and mitoxantrone dose escalation in indolent Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2139-2144.

Pigaditou A, Rohatiner AZS, Whelan JS, Johnson PWM, Ganjoo RK, Rossi A, Norton AJA, Amess J, Lim J, Lister TA. Fludarabine in low-grade lymphoma. *Sem Oncol* 1993 (Suppl 7);20:24-27.

Whelan JS, Davis CL, Rule S, Ranson M, Smith OP, Mehta AB, Catovsky D, Rohatiner AZS, Lister TA. Fludarabine phosphate for the treatment of low grade lymphoid malignancy. *Br J Cancer* 1991;64:120-123.

McLaughlin P, Hagemeister FB, Romaguera JE, Sarris AH, Pate O, Younes A, Swan F, Keating M, Cabanillas F. Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: An effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1262-1268.

Solal Céligny P, Brice P, Brousse N, Caspard H, Haoun C, Basly A, Tilly H, Bordessoule D, Sebban C, Harousseau JL, Morel P, Dupas B, Plassart F, Vasile N, Fort N, Leporrier M. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: A multicenter study by the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 1996;14:514-519.

Cheson BD. Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2431-2448.

Velasquez W, Lew D, Miller T, Fisher R. SWOG 95-01: A Phase II Trial of a Combination of Fludarabine and Mitoxantrone (FN) in Untreated Advanced Low Grade Lymphoma. An Effective, Well Tolerated Therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:9a(abstr 27).

R Klasa R, Meyer C, Shustik C, Sawka A, Smith JF, Grenier S, Bérubé. Fludarabine Versus CVP in Previously Treated Patients with Progressive Low Grade Non-Hodgkin's Lymphomas (lg-NHL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:9a (abstr 28).

Freedman AS, Gribben JG, Neuberg D, Mauch P, Soiffer RJ, Anderson KC, Pandite L, Robertson MJ, Kroon M, Ritz J, Nadler LM. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood* 1996;88:2780-2786.

Haas R, Moos M, Möhler R, Döhner H, Witt B, Goldschmidt H, Murea S, Flentje M, Wannemacher M, Hunstein W. High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in low-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Trans* 1996;17:149-155.

Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:4201-4205.

van Biesen KW, Sobocinski KA, Rowlings PA, Murphy SC, Armitage JO, Bishop MR, Chaekal O, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, McCarthy, Jr PL, Raemaekers JM, Reiffers J, Phillips GL, Schaffenberg AVMB, Verdonck LF, Vose JM, Horowitz MM. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 1998;92:1832-1836

Avilés A, Duque G, Talavera A, et al. Interferon alpha 2b as maintenance therapy in low grade malignant lymphoma improves duration of remission and survival. *Leuk Lymph* 1996;20:495-499.

III. Clasificación de los linfomas

Manuel R. Morales-Polanco*

Introducción

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades proliferativas malignas del tejido linfoide con origen celular, morfología, citogenética, conducta biológica y respuesta al tratamiento variables.¹ Tanto el linfoma de Hodgkin como los linfomas No-Hodgkin (LNH) se originan en los tejidos linfoides y pueden diseminarse a otros tejidos, sobre todo los últimos y para todos, el pronóstico de supervivencia o curación depende de la variedad histológica, etapa clínica y tratamiento.² De ahí que el diagnóstico preciso y sobre todo su clasificación sean importantes además, por las siguientes razones: 1) anualmente aumenta el número de casos nuevos de LNH informados.³ En Estados Unidos de Norteamérica (EUA.) es cercano a 53,000; 2) las características morfológicas y clínicas comunes o sobresalientes de cada entidad ayudan al patólogo a reconocer las distintas variedades de linfoma; 3) el agrupamiento de los linfomas permite resaltar aspectos de su conducta biológica, relacionada a su vez con el pronóstico.⁴

Los patólogos dependían únicamente de la morfología para nombrar y clasificar a los linfomas. A la fecha como desde hace muchos años, el tejido linfoide sospechoso se tiñe con hematoxilina-eosina y no fue sino hasta los años 70 que se desarrollaron técnicas capaces de distinguir la naturaleza benigna o maligna de las células linfoides. Anticuerpos contra los antígenos en la superficie de su membrana se adhieren específicamente y tales anticuerpos modificados, detectan a los antígenos y caracterizan cada célula permitiendo asignarles el número CD por las siglas en inglés de "cluster designation". Así, el inmunofenotipo se volvió importante pero no imprescindible para determinar la naturaleza maligna de una proliferación linfoide y la variedad de linfomas a la que pertenece.^{1,3,5}

Métodos útiles para determinar el inmunofenotipo son la inmunohistoquímica, la inmunofluorescencia y la citometría de flujo. Por otro lado, la citogenética determina translocaciones específicas que ratifican

la naturaleza maligna. De esta manera las observaciones en el microscopio se relacionan con distinciones genéticas evidentes por técnicas más sofisticadas. Como dijo Oscar Wilde, sólo a la gente superficial no le interesa la apariencia de lo superficial. El análisis molecular busca rearrreglos clonales no detectables por los métodos citogenéticos habituales que pueden ser de los genes de las inmunoglobulinas en las neoplasias de células B o de los genes de los receptores de las células T en enfermedades malignas de este origen.

Dado que el pronóstico y la terapéutica de los linfomas son influenciados por la histopatología, las biopsias deben ser revisadas por un patólogo experimentado. La biopsia por aspiración es inadecuada y es preferible efectuar biopsia de un ganglio linfático en ocasiones, bajo ciertas condiciones v. gr., congelación.¹⁻³

La valoración de resultados del tratamiento de los linfomas Hodgkin y LNH ha sido obstaculizado por la falta de una clasificación adecuada de los mismos. Las clasificaciones han considerado que las células de los linfomas son la contraparte maligna de las células linfáticas normales por eso, con frecuencia, se designan según el nombre de la célula benigna que se supone les dio origen.

Gall y Mallory⁶ en los años 40 clasificaron a los linfomas en *folicular gigante*, *linfosarcoma* y *sarcoma de células reticulares*, sistema por demás impreciso. Rappaport y colaboradores reconocieron la importancia del patrón de crecimiento en los LNH y lo usaron, junto con el tamaño y morfología celular como bases para una nueva clasificación. Esta es la de valor práctico más antigua empleaba denominaciones como *linfoma linfocítico bien diferenciado*, *linfoma linfocítico pobremente diferenciado* y *linfoma histiocítico*, pero al igual que la de Gall y Mallory ha pasado a la historia.

En los 70 se estableció que los linfomas eran tumores del sistema inmunológico derivados de las células B y T, permitiendo crear clasificaciones como la de Lukes y Collins^{7,8} Esta fue la primera en separar los linfomas con técnicas inmunológicas y

* Socio numerario, Academia Nacional de Medicina de México; Miembro de la Sociedad Médica del Hospital ABC de la ciudad de México, Presidente de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. (Bienio 1999-2001).

fue popular sobre todo en los EUA. En 1974 apareció la clasificación de Kiel, propuesta por Lennert entre otros autores,⁹ que fue y sigue siendo popular en Europa. Herencia de estas clasificaciones fue que algunos de los nombres que empleaban se establecieron de manera definitiva en el lenguaje de la hematopatología.

Clasificación o fórmula de trabajo (Working Formulation)

A principio de los 80 existían varias clasificaciones o sistemas de separación de los linfomas. Un estudio combinó la información de las seis principales intentando separar lo bueno y validar alguno. Investigadores del Instituto Nacional del Cáncer (INC) en los EUA. revisaron 1,175 biopsias de LNH y concluyeron que cada una tenía cierto valor y ninguna era superior. A su vez, propusieron una meta-clasificación a la que denominaron Working Formulation² (Fórmula de Trabajo) que pretendía: Establecer conexiones entre las clasificaciones existentes, no reemplazarlas; estudiar la morfología de los tejidos teñidos únicamente con hematoxilina-eosina; agrupar los linfomas en categorías morfológicas lo que, por error, puede incluir enfermedades individuales y por último, facilitar la comunicación entre patólogos y clínicos.

La Fórmula de Trabajo logró sobre todo esto último, al establecer una terminología útil. Las categorías que estableció, basadas en datos morfológicos simples y reproducibles, adquirieron validez clínico-terapéutica y para el pronóstico. Los criterios morfológicos fueron de tipo arquitectónico a bajo

aumento y citológicos a mayor aumento: 1. De Arquitectura: Proliferación difusa y proliferación folicular. 2. Citológicos: Límites nucleares: Hendidos (Indentados) y No hendidos; Tamaño celular: Pequeño, Grande y Mixto (Pequeño y grande)

La clasificación no consideró el origen B ó T de las células pero con los datos de la revisión de los 1,175 casos los linfomas se dividieron en lesiones de grado bajo, intermedio y alto, información importante para el clínico tratante. La clasificación identificaba 10 entidades diferentes (Cuadro I) agrupadas en tres categorías según el grado de malignidad aparente por su morfología y resultó un sistema fácil de recordar.

Sin embargo, tenía inconvenientes como el que la clasificación fue dirigida por clínicos y los patólogos que participaron, no se pusieron de acuerdo sobre la definición de las enfermedades ni la terminología; por su lado, los clínicos confiaron la clasificación en el resultado final del tratamiento. También resultó que no era reproducible fácilmente y no se podía aplicar a los linfomas de células T. Además, la asignación del *grado* se basó en la morfología sin tener necesariamente traducción clínica o siendo ésta imprecisa y por último, con el tiempo se observó que agrupaba erróneamente algunas entidades y omitía ciertos tipos de leucemia, sin duda relacionados con los linfomas.

Por ejemplo, los linfomas difusos mixtos de células grandes y pequeñas, estirpe B y T estaban considerados en un solo grupo y la distinción entre linfoma de linfocitos pequeños y leucemia linfocítica crónica se basaba en la expresión de la molécula CD5.¹⁰ Pero como además luego de su introducción se reconocieron nuevas entidades clínico patológicas, todo ello volvió obsoleta esta clasificación.

Cuadro I. Fórmula de trabajo

Grados	Bajo	Intermedio	Alto
	Linfocítico pequeño	Folicular de células grandes	Inmunoblástico de células grandes*
	Folicular de células pequeñas hendidas	Difuso de células pequeñas hendidas	Linfoblástico
	Folicular mixto de células pequeñas hendidas y células grandes	Difuso mixto de células pequeñas y grandes	Células pequeñas no hendidas (tipos Burkitt y no-Burkitt)
		Difuso de células grandes*	

Clasificación revisada europeo americana de los linfomas (clasificación R.E.A.L).

En las dos últimas décadas un mejor conocimiento del sistema inmunológico y de las anomalías genéticas de los LNH, permitieron identificar varios linfomas antes no aceptados como entidades individuales.¹¹ Entre ellos se hallaron los linfomas de células del manto, monocitoide de células B, extraganglionar del tejido linfoide relacionado con las mucosas (maltomas), el de la zona marginal del bazo, el mediastinal primario de células B grandes y los linfomas de células T.³ Junto con su identificación, los avances terapéuticos facilitaron el cambio en la clasificación de los linfomas. Lo anterior ocurrió en 1994 cuando el Grupo Internacional para el Estudio de los Linfomas propuso, por consenso, una lista de los linfomas hasta entonces identificables a la que denominó clasificación REAL. Esta tomó en cuenta datos morfológicos característicos y fácilmente identificables por los patólogos con las técnicas histopatológicas disponibles.¹²⁻¹⁴

Los objetivos más sobresalientes de la clasificación fueron:¹² 1. determinar el papel del inmunofenotipo y de los datos clínicos en el diagnóstico de los linfomas, 2. estudiar la reproducibilidad intra e interobservador en el diagnóstico de los diferentes linfomas, 3. investigar datos clínicos y epidemiológicos relacionados con diferentes linfomas, 4. definir si el agrupamiento resultaba útil para la investigación clínica y la práctica cotidiana.

Con su aplicación³ se observó que virtualmente todos los casos se podían clasificar con este método, la reproducibilidad intra e interobservador resultó excelente, pues fue 85 y 95 % respectivamente para la mayoría de las variedades. Se halló que el estudio del inmunofenotipo aumentaba la reproducibilidad y reducía la subjetividad, considerándose esencial para estudiar los linfomas de células T periféricos e innecesario para entidades como la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños B y el linfoma del centro del folículo.

El estudio puso de manifiesto la importancia de los factores clínicos³ como el Índice Pronóstico Internacional, para definir el pronóstico y guiar las decisiones clínicas; confirmó observaciones epidemiológicas previas como la elevada frecuencia del linfoma

angiocéntrico (de células T/NK) nasal en sujetos de origen chino nacidos en Hong Kong en comparación con sujetos de otras áreas del mundo y estableció la importancia de los datos clínicos en el diagnóstico de los linfomas de células B grandes y el linfoma de células grandes anaplásicas T/null.

La clasificación se consideró satisfactoria porque estaba actualizada y detallaba los datos morfológicos típicos de los linfomas. Representó un avance por que incluía todos los tumores derivados de los linfocitos como leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin y mieloma. Pero el diagnóstico histológico de los subtipos de LNH continuó siendo impreciso^{11,15} lo que dificulta las decisiones terapéuticas. Esto último en teoría, debe superarse empleando el inmunofenotipo, la citogenética y técnicas moleculares, métodos con los que la clasificación REAL distinguió variedades (Cuadros II y III) no incluidas en la Fórmula de Trabajo (Cuadro I).

Cuadro II. Clasificación REAL Neoplasias de células "B"

- I.- Precursor "B" linfoblástico.
 - 1.- Leucemia/linfoma linfoblásticos.
- II.- Neoplasias de células "B" periféricas.
 - 1.- Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas
 - 2.- Linfoma linfoplasmacitoide / Inmunocitoma
 - 3.- Linfoma de células del manto
 - 4.- Linfoma del centro del folículo, folicular
- Grados citológicos provisionales: células pequeñas, mixto de células pequeñas y grandes, de células grandes.
- Subtipo provisional: difuso, predominantemente del tipo de células pequeñas.
- 5.-Linfoma de células B de la zona marginal
 - Extraganglionar (Tipo MALT ± células B monocitoides)
 - Ganglionar (± células B monocitoides)
 - Esplénico C± linfocitos vellosos)
- 6.- Leucemia de células peludas
- 7.- Plasmocitoma/mieloma
- 8.- Linfoma difuso de células B grandes
- Subtipo: linfoma de células B mediastinal primario (tímico)
- 9.-Linfoma de Burkitt
- 10.- Categoría provisional: linfoma de células B de alto grado, similar al de Burkitt.

Cuadro III. Clasificación REAL Neoplasias de células "T" y asesinas naturales (NK)

- I.- Células "T" precursoras linfoblásticas:
- 1.- Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores "T"
- II.- Neoplasias de células T y NK periféricas
- 1.- Leucemia linfocítica crónica de células T /leucemia prolinfocítica
 - 2.- Trastorno linfoproliferativo de linfocitos grandes granulares.
- De células T
 - De células NK
- 3.- Micosis fungoides / Síndrome de Sézary
 - 4.- Linfoma de células T periféricas (células pequeñas, células mixtas pequeñas y grandes y de células grandes)
- Subtipo provisional: linfoma de células linfoepitelioides
- 5.- Linfoma de células T angioinmunoblástico
 - 6.- Linfoma angiocéntrico nasal
 - 7.- Linfoma intestinal de células T (c/s enteropatía relacionada)
 - 8.- Leucemia/linfoma de células T del adulto (L/LTA)
 - 9.- Linfoma de células grandes anaplásico, CD30+, tipos T y de células null.
-
- Enfermedad de Hodgkin
- 1.- Predominio linfocitario
 - 2.- Esclerosis nodular
 - 3.- Celularidad mixta
 - 4.- Depleción linfocitaria
 - 5.- Categoría provisional: Enfermedad de Hodgkin clásica, rica en linfocitos.
 - 6.- Categoría provisional: Linfoma de células grandes anaplásicas, similar al Hodgkin.
-
- No Clasificables
- 1.- Linfoma de células B, inclasificable (grado bajo/grado alto)
 - 2.- Linfoma de células T, inclasificable (grado bajo/grado alto)
 - 3.- Linfoma maligno, inclasificable.
 - 4.- Linfoma compuesto (de variedades especificadas)

A la clasificación REAL también se le hallaron otros inconvenientes:^{11,13} su aplicación requiere técnicas sofisticadas, no disponibles en cada laboratorio de patología; es una lista, más que una clasificación y agrupa entidades patológicas por su origen B o T, en ocasiones irrelevante. Por último, pasa por alto el hecho de que entidades distintas como el linfoma difuso de células grandes y el linfoma de células T periférico, tienen historia natural similar y tampoco distingue al linfoma de Burkitt del similar al Burkitt.

Para el clínico una desventaja importante es que el patólogo le proporciona numerosos diagnósticos histopatológicos, muchos de ellos poco frecuentes

como lo demostró la revisión de 1,400 enfermos en ocho países (Cuadro IV)³ y el clínico con actividad promedio nunca tendrá la experiencia necesaria para manejarlos adecuadamente; además, no proporciona el grado de malignidad que, como guía terapéutica, sería de gran valor.

Cuadro IV. Frecuencia de los subtipos de linfoma No-Hodgkin: 1,379 casos en 8 países³

Variedad	Porcentaje
Linfoma de células grandes "B" difuso	30
Linfoma folicular	22
Linfoma de células B marginal (MALTOMA)	8
Linfoma de linfocitos pequeños	7
Linfoma de células T periférico	7
Linfoma de células del manto	6
Linfoma de Burkitt o tipo Burkitt	3
Linfoma de células grandes anaplásico	2.4
Linfoma mediastinal de células B	2.4
Linfoma precursor "T" linfoblástico	1.7
Linfoma linfoplasmocitoide	1.2
Todas las demás variedades	6

A pesar de lo anterior, la mayoría de neoplasias linfoides configuran patrones histológicos y clínicos reconocibles y la clasificación REAL¹⁶ se acepte o no, debe considerarse como una enumeración de los linfomas en su momento mejor caracterizados (Cuadros II y III).

A las entidades enumeradas se les ha asignado una categoría clínica dividiéndolos en linfomas indolentes o agresivos [que incluye a los de grado intermedio y alto de la Fórmula de Trabajo (Cuadro I)] (Cuadro V) dado su comportamiento contrastante. Las enfermedades de las células plasmáticas y el linfoma de Hodgkin siguen los criterios de pronóstico previamente establecidos.^{17,18}

Características sobresalientes de los linfomas indolentes (Cuadro V) son que 85 % son LNH y se originan en células B. Clínicamente presentan la posibilidad de ocurrir con aumento monoclonal de inmunoglobulina sérica como la IgM en el caso de la macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocitoide);^{19, 20} la mayoría de enfermos llega al diagnóstico con infiltración de la médula ósea, ganglios linfáticos y esplénica. Los linfomas de la zona marginal son difusos, de linfocitos pequeños; cuando afectan el resto de la arquitectura ganglionar se denominan linfomas de células B

monocitoides y al involucrar sitios como el tubo digestivo, tiroides, mama o piel, entonces se llaman linfomas del tejido linfático relacionado con las mucosas o maltomas.²¹⁻²³

Numerosos enfermos sufren enfermedades autoinmunes antes de que aparezca el linfoma como tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren o gastritis por *Helicobacter pylori*; la mayoría acude en etapa clínica I-II y enfermedad extraganglionar, frecuentemente gástrica. Al erradicar el *Helicobacter* con antibióticos desaparece el linfoma en 50 % de los casos al cabo de 3 meses y en otro porcentaje, a los 12 o 18 meses de observación. Si el linfoma progresa, reciben quimio o radioterapia o ambas.^{24,25}

Cuadro V. Linfoma/leucemia indolentes

- A.- Folicular.- Linfoma de células del Centro del folículo:
 - 1.- Grado I.- Folicular de células pequeñas hendidas
 - 2.- Grado II.- Folicular mixto
 - 3.- Grado III.- Folicular de células grandes *
 - 4.- Difuso de células pequeñas hendidas.
- B.- Difuso.- Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica
 - Leucemia prolinfocítica (Agresiva)
 - Leucemia de linfocitos grandes granulares
- C.- Linfoma linfoplasmocitoide/macroglobulinemia de Waldenström.
- D.- Linfomas de la zona marginal
 - 1.- MALToma (extraganglionar)
 - 2.- Linfoma de células B monocitoide (ganglionar)
 - 3.- Linfoma esplénico con linfocitos vellosos
- E.- Linfoma de células peludas
- F.- Micosis fungoide / síndrome de Sézary

Linfoma/leucemia agresivos.

- A.- Difuso.- Linfoma de células grandes (de células mixtas, células grandes, inmunoblástico)

Diferenciar: Linfoma de células B primario mediastinal
 Linfoma de células grandes anaplásicas
 Linfoma angiocéntrico (linfoma nasal T y pulmonar B)
 Linfoma de células T anglioimmunoblástico
 Linfoma de células T periférico
 Linfoma de células T intestinal
 Linfomatosis intravascular

- B.- Linfoma de Burkitt / linfoma de células pequeñas no hendidas, difuso
- C.- Linfoma linfoblástico (leucemia linfoblástica del adulto)
- D.- Linfoma del sistema nervioso Central
- E.- Leucemia, linfoma de células T del adulto
- F.- Linfoma de células del manto *
- G.- Trastorno linfoproliferativo postrasplante
- H.- Linfoma relacionado con el SIDA
- I.- Linfoma histiocítico verdadero
- J.- Linfoma primario de los derrames

* Entidades motivo de discusión pero con conducta indolente.

El linfoma marginal esplénico infiltra el bazo, se halla en médula ósea y sangre periférica pero por lo común no afecta ganglios linfáticos.^{26,27} Biológicamente se comporta como el linfoma esplénico con linfocitos vellosos, variante poco común de la leucemia linfocítica crónica B. La esplenectomía produce remisión prolongada y si continúa activo, se maneja igual que otros linfomas de grado bajo.

En este grupo existen enfermedades crónicas como la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños; el linfoma linfoplasmocitoide/macroglobulinemia de Waldenström, las leucemias prolinfocítica, de linfocitos grandes granulares y de células peludas; cada variedad con evolución distinta pero la prolinfocítica cuando es de células T, es más agresiva. Casi todas se tratan cuando aparecen síntomas o signos con repercusión clínica, con fludarabina ó 2-clorodeoxiadenosina.

Los linfomas de localización ganglionar o extraganglionar son numerosos. Si son indolentes la expectativa de supervivencia es de años, independientemente del tratamiento que reciban, por ejemplo, el folicular, la micosis fungoide y los maltomas. Si son localizados responden bien con radioterapia, pero como la mayoría se diagnostican en etapa avanzada, el tratamiento es motivo de controversia porque diferentes terapéuticas producen respuestas de buena calidad sin alterar la historia natural.

La mayoría de linfomas agresivos es de origen T (Cuadro V) y son poco frecuentes constituyendo 15 al 20 % de todos los linfomas del adulto; su aparición en algunos pacientes se relaciona con infección por el virus HTLV-1⁴ y su pronóstico es pobre en comparación con los linfomas de células B.^{4,28} Constituyen un grupo heterogéneo con muchos subtipos (Cuadro III) y cuando la morfología no puede precisar su naturaleza es más difícil demostrar clonalidad que en el caso de los linfomas de células B.

De ellos, el más frecuente es el de células grandes y medianas pleomórfico, seguido por el de células grandes anaplásico, el anglioimmunoblástico y el linfoma epitelioide; también el de células T periféricas, el angiocéntrico, el linfoma intestinal y el de células grandes anaplásicas (Ki-1, CD30 +). El grupo de linfomas agresivos incluye algunos de células B como el inmunoblástico, mixto difuso, mediastinal primario, folicular de células del centro germinal, de células del manto y el similar al Burkitt.

Cuadro VI. Características generales de los linfomas

Indolentes	Agresivos
Células pequeñas, con cromatina gruesa y nucléolos apenas visibles. Patrón de crecimiento difuso o folicular y poco destructivo.	Núcleos grandes, con cromatina abierta o pulverulenta. Nucléolos por lo general prominentes. Algunos tienen una cantidad moderada de citoplasma. Crecimiento por lo general difuso y destructivo.
La mayoría de los pacientes son viejos, 50-60 años y pocas veces menores de 40	Mediana de edad de los pacientes, 60 años. Constituyen la mitad de todos los linfomas de los adultos aunque también se observan en niños.
Los pacientes presentan adenomegalias indoloras, pocas veces infiltración extraganglionar, con mayor frecuencia de la médula ósea (positiva en 75% de los casos).	A menudo los pacientes presentan un solo ganglio o masa extraganglionar de crecimiento muy rápido. La enfermedad con frecuencia es focal o extraganglionar.
Sitios privilegiados (no invadidos) el SNC y los testículos.	Invade sitios privilegiados
Aunque infrecuente, la invasión esplénica y del hígado toma la forma de depósitos apenas aparentes.	La invasión del bazo y del hígado, aunque poco frecuente, es masiva y destructiva.
Un número importante de células del linfoma se hallan en la circulación, pero sólo en el linfoma de linfocitos pequeños se detectan adecuadamente.	Es poco frecuente que sus células aparezcan en la sangre periférica.
<i>In vitro</i> : Responden a moléculas reguladoras, no se trasplantan y no crecen en cultivo	<i>In vitro</i> : Crecen autónomamente, se pueden trasplantar a pacientes inmunodeficientes y son inmortales.

Todos deben recibir tratamiento intensivo^{15,16} y los localizados, responden bien a quimioterapia múltiple y radioterapia a campos involucrados. Si la enfermedad es avanzada es mejor la quimioterapia múltiple combinada en dosis altas y autorrescate con células progenitoras de la sangre periférica.

Propuesta de clasificación de los linfomas de la organización mundial de la salud (OMS)

A pesar de los esfuerzos descritos, la clasificación de los linfomas continúa siendo motivo de controversia sin que hasta la fecha, se cuente con un esquema aceptado internacionalmente.

La OMS publica periódicamente clasificaciones de las enfermedades neoplásicas; la última registrada para leucemias y linfomas, en 1976. Desde entonces ha ocurrido una evolución extraordinaria en la capacidad para diagnosticar y clasificar las neoplasias malignas del tejido hematopoyético gra-

cias a avances tecnológicos que han permitido reconocer entidades nuevas, aumentar la seguridad en el diagnóstico y la reproducibilidad. Por ello, se está gestando una nueva clasificación de las neoplasias malignas hematológicas bajo los auspicios de la OMS y con el trabajo conjunto de expertos patólogos y clínicos de la Sociedad de Hematopatología y la Asociación Europea de Hematopatología.²⁹

Tal clasificación sigue los mismos principios de la REAL, la que puso de manifiesto que los linfomas son enfermedades diferentes con hechos distintivos al definir cada variedad con la morfología, el inmunofenotipo y datos clínicos. La clasificación REAL provino principalmente de la clasificación de Kiel actualizada, la que propuso que los linfomas podían relacionarse con sus contrapartes normales en los sistemas de células B y T. También puso en evidencia que el sitio de origen (ganglionar o extraganglionar) señalaba con frecuencia, diferencias biológicas importantes.

Cuadro VII. Propuesta de la Organización Mundial de la Salud para clasificar las neoplasias linfoides (febrero 1998)²⁹

Neoplasias de Células B

Leucemia linfoblástica/linfoma de células B precursoras
 Neoplasias de células B maduras
 Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
 Leucemia prolinfocítica
 Linfoma linfoplasmacítico
 Linfoma de células del manto
 Linfoma folicular
 Linfoma de células B de la zona marginal del tejido linfoide relacionado con las Mucosas (Tipo MALTOMA)
 Linfoma de la zona marginal ganglionar c/s células B monocitoides.
 Linfoma de células B de la zona marginal esplénica
 Leucemia de células peludas
 Linfoma de células B grandes, difuso
 Subtipos: Mediastinal (tímico), intravascular, linfoma primario de los derrames
 Linfoma de Burkitt
 Plasmacitoma
 Mieloma de células plasmáticas

Neoplasias de Células T

Leucemia linfoblástica/linfoma de células T precursoras
 Neoplasias de células T y NK maduras
 Leucemia prolinfocítica
 Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
 Leucemia de células NK
 Linfoma de células NK/T extraganglionar, tipo nasal
 Micosis fungoides
 Síndrome de Sézary
 Linfoma angioinmunoblástico de células T
 Linfoma de células T periféricas (inespecífico)
 Leucemia/linfoma de células T del adulto (HTLV1+)
 Linfoma de células grandes anaplásicas sistémico (tipos T y null)
 Linfoma de células grandes anaplásicas primariamente cutáneo
 Linfoma de células T intestinal tipo enteropaptia.
 Linfoma de células T hepatoesplénico gama/delta

 Linfoma de Hodgkin (enfermedad de Hodgkin)
 Nodular, de predominio linfocítico
 Linfoma de Hodgkin clásico
 Esclerosis nodular (grados I y II)
 Predominio linfocitario
 Celularidad mixta
 Depleción linfocitaria (*incluye algunos linfomas de células grandes tipo Hodgkin*).

Interrelaciones entre las clasificaciones real y de la OMS

Por lo mencionado no sorprende que la clasificación de la OMS (Cuadro VII)²⁹ sea similar a la REAL (Cuadros II y III)¹² Desde la publicación de ésta en 1994, información nueva permitió definir entidades consideradas como provisionales. En la

publicación más reciente en relación con la clasificación de la OMS²⁹ algunas persistieron como el linfoma hepatoesplénico gama/delta de células T y el linfoma de células T subcutáneo similar a paniculitis. En cambio el linfoma de células grandes anaplásicas tipo Hodgkin se consideró como una forma agresiva de la enfermedad de Hodgkin o una variante nodular del linfoma de células grandes anaplásicas T/null y se eliminó como categoría independiente. Se decidió que el linfoma similar al Burkitt es una variedad heterogénea ya que la mayoría de los casos termina como linfoma de Burkitt o linfoma de células B grandes. También se han propuesto algunos cambios en la denominación como son el término de linfoma folicular en vez de linfoma del centro del folículo y linfoma de células T/NK nasal en lugar de linfoma angiocéntrico; el linfoma linfoplasmacitoide de la clasificación REAL vuelve a denominarse linfoma linfoplasmacítico como en la clasificación de Kiel y se intentará mayor precisión en la subclasificación de los linfomas anaplásicos de células grandes.

Mejoría de la utilidad clínica de los sistemas de clasificación

Para la mayoría de los linfomas se ha definido su historia natural, aunque en algunos casos sólo en forma parcial, lo que ha permitido que clasificaciones como la REAL y la de la OMS agrupen mejor diferentes subtipos. Pero encasillar entidades con ciertas características es motivo de inquietud porque puede enmascarar diferencias importantes. Por ejemplo, si todos los maltomas hubieran quedado juntos, el papel del *Helicobacter pylori* en la etiología del maltoma gástrico hubiera pasado inadvertido, como lo hubiera sido la utilidad de los antibióticos en su tratamiento.

Idealmente cada paciente con linfoma debería formar parte de un estudio que tome en cuenta la heterogeneidad clínica y patológica de los diversos casos. Así por ejemplo, no todos los linfomas de células grandes difusos se comportan igual. Para el pronóstico, se debe considerar la reserva fisiológica del paciente dependiente de su edad, capacidad para valerse por sí mismo y la masa tumoral. Esta es apreciable por el número de sitios extraganglionares afectados, niveles de deshidrogenasa

láctica del suero y etapa clínica de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor. Otras variables dependen del tumor mismo como son los niveles de beta-2-microglobulina, IL-6 y CD30. El inmunofenotipo y las lesiones genéticas también pueden ser factores de pronóstico desfavorable como es el caso de los linfomas de células T y la mutación del cromosoma 17 relacionada con la activación de p53, para los linfomas foliculares.^{4,28}

De acuerdo con lo anterior puede considerarse que el mejor camino para definir el tratamiento de los linfomas, es desarrollar trabajos de carácter cooperativo mundial con protocolos de estudio y tratamiento uniformes que permitan a los investigadores compartir información y de esta manera establecer cuál es su terapéutica óptima.¹⁶

Cuando la clasificación de la OMS se complete, probablemente será el primer consenso mundial de clasificación de neoplasias malignas no sólo linfoides sino hematológicas en general. Es por eso que personas e instituciones que han propuesto otras clasificaciones, han aceptado adoptarla como referencia internacional.²⁹ Con ello se espera que los procesos de distinción de enfermedades, aceptación del criterio de clasificación y recolección de la información clínica relevante, constituyan un modelo para la clasificación patológica de otras enfermedades malignas.

Referencias

- Zutter MM, Korsmeyer SJ.** The biology of low grade malignant lymphoma In: The Lymphomas. Canelos GP, Lister TA y Sklar JL (Eds). Saunders. Philadelphia, 1998;PP 337-352.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute Sponsored Study of classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of Non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-3918.
- Gisselbrecht CH, Gaulard PH, Lepage E, Coiffier B, Brière J, Haioun C, Cazals-Hatem D, Bosly A, Xerri L, Tilly H, Berger F, Bouhabdallah y Diebold J.** For the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'adult (GELA). Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998;92:76-82.
- Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin CH, Brugières L, Terrier Lacombe M-J, Haralambieva E, Pulford K, Pileri S, Morris SW, Mason DY y Delsol G.** ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998;91:2076-2084.
- Gall EA, Mallory TB.** Malignant lymphoma. A clinico-pathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942;18:381.
- Lukes RG, Parjer JW, Tindle BH, Cramer AD, Lincoln TL.** Immunologic approach to non-Hodgkin lymphomas and related leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. In: *Leukemia and lymphoma*. Freireich EJ, Hersh EM, Miescher PA Jaffe ER.(Eds); Grune & Stratton, New York; 1978;PP 65-94.
- Lukes RF, Collins RD.** Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34:1488-1492.
- Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lerinert K, Mioduszevska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, van Unnik J, Wright D.** Updated Kiel classification of lymphomas. *Lancet* 1988;i:292-294.
- Taniguchi M, Oka K, Hiasa A, Yamaguchi M, Olmo T, Kita K, Shiku H.** De Novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas express VH genes with somatic mutation. *Blood* 1998;91:1145-1151.
- Pugh WC.** Is the working formulation adequate for the classification of the low grade Lymphomas?. *Leukemia and lymphoma* 1993;10(Suppl.): 1-8.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
- Longo DL.** The REAL classification of lymphoid neoplasm: one clinician's view. *Cancer: Principles and Practice Of Oncology Updates* 1995;9:1-12.
- Pittaluga S, Bijmens L, Teodorovic I.** Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group, subtyped according to the revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm: a comparison with the working formulation. *Blood* 1996;87:4358-4367.
- NCI Non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. Classification of non-Hodgkin's lymphoma. Reproducibility of major classification systems. *Cancer* 1985;55:91-99.
- Longo DL.** The REAL classification. How can we make it more clinically relevant?. *Onco-Hematology Trends* 1997;5:34-37.
- Anderson KC, Kyle RA, Berenson JR, Dalton WS.** Recent advances in the biology and treatment of multiple myeloma. In: *Hematology 1998*. American Society of Hematology (Eds); Miami Beach, FL; PP 63-88.
- Conner JM, Reece DE, Diehl V y Engbert A.** Hodgkin's lymphoma. New approaches to treatment. In: *Hematology 1998*. American Society of Hematology (Eds); Miami Beach, FL; PP 274-295.
- Zukerberg LR, Medeiros LJ, Ferry JA.** Diffuse low-grade B-cell lymphomas: clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Clin Pathol* 1993;100:373-385.
- Facon T, Brouillard M, Duhamel A.** Prognostic factors in Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993;11:1553-1558.

21. **Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN.** A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1995;85:1075-1082.
22. **Isacson PO.** Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990;16:617-619.
23. **Nizze H, Cogliatti SB, von Schilling C.** Monocytoid B-cell lymphoma: morphological variants and relationship to low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1991;18:403-414.
24. **Thieblemont C, Bastion Y, Berger F.** Mucosa-associated Lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-1630.
25. **Christie J.** Treatment of gastric lymphoma. *P & S Med Rev* 1993;1:1-7.
26. **Schmid C, Kirkham N, Diss T.** Splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:455-466.
27. **Melo JV, Hegde U, Parreira A.** Splenic B cell lymphoma with circulating villous lymphocytes: differential diagnosis of B cell leukaemias with large spleens. *J Clin Pathol* 1987;40:642-651.
28. **Melnyk A, Rodríguez A, Pugh WC, Cabanillas F.** Evaluation of the revised European American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:4514-4519.
29. **Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink H-K.** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999;111 (Suppl. 1):58-512.

II. Citogenética y biología molecular en linfomas no-Hodgkin

Andrés A. Gutiérrez, Francisco Martínez, Alma D. Chávez

Introducción

Los Linfomas no-Hodgkin (LNH) representan la sexta causa de consulta y la sexta de ingresos hospitalarios en el Instituto Nacional de Cancerología de la Secretaría de Salud. El problema que enfrentamos al atender a estos enfermos es que el diagnóstico es cada vez más complejo y costoso (Figura 1). Sin embargo, es necesario realizar la caracterización morfológica de los LNH junto con la inmunofenotipificación y el análisis genético, para clasificarlos adecuadamente.¹ Es cierto que la utilidad clínica de las diversas clasificaciones de LNH con las que se cuenta a la fecha están lejos de ser perfectas, pero al menos la clasificación REAC (por las siglas en inglés de "Revised European-American Classification") ha permitido identificar algunas categorías de valor pronóstico clínico. Éstas incluyen cuatro grupos principales: 1) entidades indolentes; 2) moderadamente agresivas; 3) agresivas y 4) altamente agresivas. (Para mayor discusión al respecto, ver el trabajo del Dr. Morales Polanco en este mismo número).

de lactato deshidrogenasa (LDH), el número de metástasis a ganglios y órganos, la carga tumoral y el estadio de la enfermedad. De estos factores pronósticos, aquéllos que han obtenido significancia estadística en estudios multivariados han sido agrupados en escalas como la del Índice Pronóstico Internacional (IPI)^{2,3} y la del MD Anderson. Sin embargo, la heterogeneidad celular de los LNH ha sido un factor limitante para que estos factores clínicos sean suficientes para definir un pronóstico certero. Por ello es que se han buscado otro tipo de marcadores, como los moleculares, con los objetivos de: 1) definir el tratamiento más adecuado al paciente; 2) predecir el curso clínico con dicho tratamiento y 3) diagnosticar la recaída a nivel de enfermedad mínima residual para ofrecer terapia de rescate antes de que se presente la recaída clínica. Algunos de los factores pronósticos a nivel patológico, celular y molecular se muestran en el cuadro I y han sido revisados, por Panayiotidis,⁴ Diebold⁵ Howard⁶ y Gascoyne.⁷

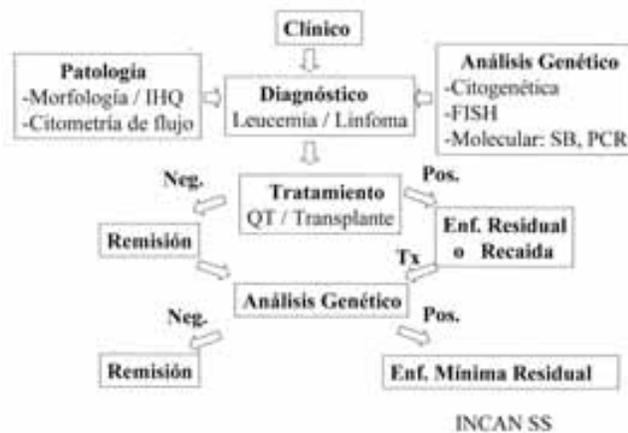


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de linfomas y leucemias.

Por otra parte se han identificado factores pronósticos de utilidad clínica en LNH como son la edad, la presencia de síntomas B, el estado físico, el nivel

Cuadro I. Factores pronósticos en LNH

Patológicos	Proyecto de Clasificación de LNH ⁸
Celulares	Índices de proliferación celular Ki-67, contenido de DNA en fase S, etc. Moléculas de Adhesión CD44, ICAM-1, HGF Metaloproteasas - TIMPs Factores Angiogénicos (VEGF) Citocinas IL6, TNF, survivina
Moleculares	Translocaciones, deleciones y mutaciones

Por ejemplo, los LNH de tipo difuso son considerados de comportamiento clínico agresivo pero pueden ser curados aproximadamente 40 al 55% de los estadios avanzados. El tratamiento es muy debatido y puede consistir en quimioterapia sola o asociada a trasplante autólogo de médula ósea o al de células progenitoras periféricas. Desgraciada-

mente, hoy en día, no contamos con marcadores pronósticos que nos permitan identificar eficientemente a qué pacientes les irá bien con tan sólo la quimioterapia y en quienes mejorará el pronóstico con la terapia combinada con trasplante. Si tomamos en cuenta que este grupo de LNH es el más frecuente en nuestra población, resulta obvia la utilidad que tendría el implementar un programa nacional de marcadores moleculares en la toma de decisiones clínicas de éstos y otros tipos de pacientes y en leucemias.

Citogenética y análisis molecular de los LNH

Como parte de la evaluación rutinaria de los pacientes con LNH se recolectan muestras de sangre, médula ósea o tejido. Luego, estas mismas muestras pueden ser utilizadas para: 1) realizar el estudio de citogenética y/o hibridación *in situ* por fluorescencia, FISH; 2) extraer los ácidos nucleicos; 3) extraer las proteínas; 4) hacer cortes histopatológicos y fijar los tejidos en laminillas; o 5) analizar el inmunofenotipo y el índice de proliferación por citometría de flujo (Figura 2). La tendencia actual es que todas estas técnicas se combinen para obtener mejores diagnóstico, pronóstico y seguimiento del paciente.

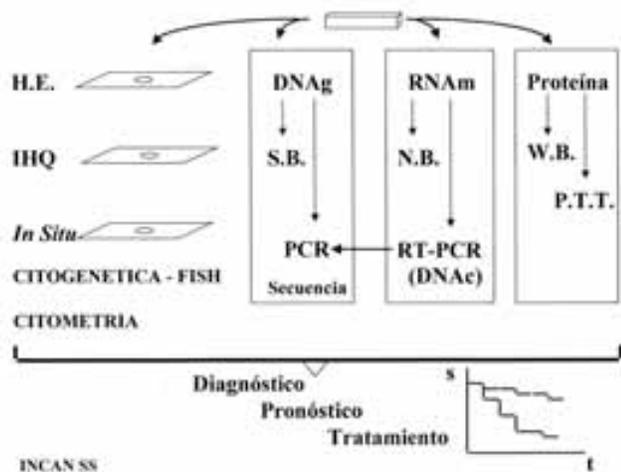


Figura 2. Técnicas utilizadas para el análisis de linfomas y leucemias.

Técnicas utilizadas

La citogenética ha jugado, por muchos años, un papel muy importante en la detección de translocaciones de valor diagnóstico y pronóstico en

Cuadro II. Translocaciones en linfomas indolentes o moderadamente agresivos

	Rearreglo	%	Gen	Actividad
Folicular	t(14;18)	80	Bcl-2/IgH	Anti-apoptosis
Linfoplasma-citoide/inm	t(9;14)	50	PAX5/IgH	Promueve ciclo c. (fact. transcripción)
MALT	t(11;18)	18-33	API2-MLT	Anti-apoptosis
	Trisomía 3	78		
Linfocítico pequeño	t(14;19)		Bcl-3	Fact. Transcripción
	Trisomía 12			Inhibidor NFK β
Manto	t(11;14)	87	Bcl-1/JH	Ciclina D

Cuadro III. Translocaciones en linfomas difusos agresivos

	Rearreglo	%	Gen	Actividad
Difuso	t(14;18)	12-40	Bcl-2/IgH	Anti-apoptosis
Anaplásico	t(2;5)	33-64	NPM/ALK	Linfomagénesis

hemato-oncología. Las translocaciones descritas en LNH son numerosas pero las de mayor importancia se señalan en los cuadros II y III.

Dichas translocaciones están constituidas por DNA genómico (DNAg) y codifican transcritos de RNA que, a su vez, se traducen en proteínas con acción biológica. Según lo mostrado en la figura 3, las translocaciones, o rearrreglos genéticos, fusionan un cromosoma A con un cromosoma B. De esa fusión pueden resultar uno de dos transcritos principales: 1) uno de los genes es sobre expresado, o 2) la proteína de fusión completa es sobre expresada.

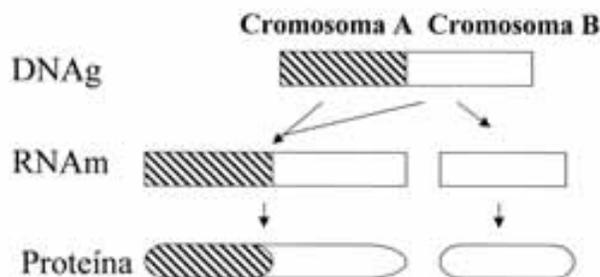


Figura 3. Rearreglos genéticos y sus productos en linfomas. Las translocaciones de dos cromosomas (A y B, en este caso) generan la fusión de dos genes distintos. De este rearrreglo genético (DNAg) pueden producirse dos tipos de transcritos (RNAm): 1) uno que codifique una proteína de fusión completa o 2) uno que sólo sea el producto de la traducción de uno de los genes involucrados en la translocación.

En el caso muy particular de linfomas, las proteínas resultantes suelen ser moléculas que inhiben la muerte celular (i.e. apoptosis) o que promueven la progresión del ciclo celular (p.ej. ciclina D, factores de transcripción, cinasas, etc.) en las clonas que las contienen. Sin embargo, existen numerosas variables de las que dependen la vida media de los transcritos y la de sus proteínas, por ejemplo, la velocidad de transcripción, la estabilidad del transcrito (RNAm), la cantidad de proteína que se traduce y el grado de su destrucción, etc.

Hoy en día existen numerosas técnicas para analizar todo tipo de translocaciones y sus productos. En general, las translocaciones pueden ser identificadas en cariotipos o usando sondas marcadas con elementos fluorescentes. A esta última técnica se la ha denominado hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). Dichas sondas son pedazos de DNA que complementan la secuencia de DNAG de la translocación y que, por medio de su capacidad fluorescente, permiten la rápida identificación del rearrreglo en los cariotipos directamente. Otra de las técnicas usadas puede ser la amplificación de la secuencia genética de la translocación por medio de la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Esta técnica, por su alta sensibilidad, permite la detección de una célula que contenga la translocación entre un millón de células que no la contengan. Esto lo logra gracias a su capacidad de amplificar una molécula de DNA en un factor de 1×10^8 copias. De ahí que las técnicas basadas en PCR puedan identificar células con rearrreglos genéticos con mayor eficiencia que la citogenética o el FISH, aunque sólo sea una prueba diagnóstica complementaria a estas últimas.

Por otra parte, si se extrae el DNA genómico (DNAG) de las células problema, éste puede ser usado para identificar la translocación por medio de un Southern Blot. Por el contrario, si lo que se desea es identificar el transcrito de RNAm que surge de estas translocaciones, éste puede demostrarse usando sondas específicas por la técnica de Northern Blot (NB.). Otra alternativa para evaluar la presencia de los transcritos de las translocaciones puede realizarse por la técnica de reverso transcripción (RT-PCR) y la subsecuente amplificación del DNA complementario (DNAC) por PCR. Para ello se aísla primero el RNAm total de la célula del linfoma y se transforma en DNAC por RT-PCR (Figura 2.). Este DNAC es más estable y no se degrada tan rápida y

fácilmente como el RNAm, por lo que permite su fácil manipulación. Ya con el DNAC obtenido se procede a amplificar el rearrreglo genético (si lo existe) por medio de PCR para identificarse rápidamente. Este procedimiento tiene la ventaja de que la RT-PCR con la subsecuente amplificación por PCR, son más sensibles que la citogenética para detectar estos transcritos. Por ello sus resultados pueden utilizarse como factor pronóstico o para el diagnóstico de enfermedad mínima residual (EMR) después del tratamiento de linfomas y de leucemias. Este concepto de EMR implica la existencia de actividad tumoral a nivel molecular y la usan varios autores para complementar su evaluación de respuestas clínica, hematológica y citogenética después del tratamiento.

En cuanto a las proteínas, éstas pueden ser extraídas de los tejidos problemas y ser evaluadas por medio de anticuerpos específicos en contra de los epítopes de la proteína por medio de la técnica de Western Blot (W.B.). Sin embargo, clínicamente es más fácil evaluar la presencia y el nivel de expresión de las proteínas resultantes de translocaciones por medio de la inmunohistoquímica (IHQ) en laminillas embebidas en parafina o en preparaciones en fresco.

Finalmente, la citometría de flujo se ha utilizado para practicar el inmunofenotipo de las clonas malignas en LNH y para evaluar la ploidía (i.e. contenido del ADN) y la fracción de células en fase de síntesis (Fase S).

Translocaciones como factores pronósticos

Muchas translocaciones han sido descritas que pudieran tener utilidad diagnóstica o pronóstica en los LNH (Cuadros II y III). Estas translocaciones involucran genes como Bcl-1, Bcl-2, Bcl-3, Bcl-6, AP12, PAX-5 y NPM/ALK. Como ya se ha comentado anteriormente, la detección de estas translocaciones puede hacerse a tres niveles: (1) el rearrreglo genético por citogenética, FISH, SB o PCR; (2) el transcrito de RNA por medio de RT-PCR y NB; o el de (3) la proteína utilizando IHQ y WB. Pero debido a que la sensibilidad y especificidad de estas pruebas varían importantemente de institución a institución, se recomienda estandarizar cada una de las pruebas para cada caso y en cada centro y emplearlas de manera complementaria a los otros métodos diagnósticos.

La translocación t(14;18) (q32;q21)

Esta translocación se puede identificar citogenética y molecularmente (p.ej. FISH, SB, PCR) en un 70 a 90% de los pacientes con LNH folicular y en aproximadamente una tercera parte de los linfomas difusos. En un estudio realizado en la Secretaría de Salud se obtuvieron resultados similares en 51 pacientes consecutivos con LNH. Cuatro de 6 pacientes (66.6%) del grupo de bajo grado y 14 de 33 (43.75%) de linfomas de grado intermedio (IWF) presentaron el rearrreglo genético por PCR.⁹

El estudio molecular de esta translocación ha permitido caracterizar los sitios de ruptura involucrados en los cromosomas 14 y 18. Todos los sitios de ruptura en el cromosoma 14 ocurren cerca del segmento del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH), lo que refleja que esta translocación ocurre como un error durante la reacción de unión de la IgH D-J. Por el contrario, en el cromosoma 18, la ruptura ocurre en dos sitios que están dentro o que flanquean la secuencia, del gen anti-apoptótico Bcl-2. A estos dos sitios se les ha denominado Sitios de Ruptura Mayor (MBR, por sus siglas en inglés) y Menor (mcr). Lo más importante es que, en cualquiera de los dos casos, la región codificadora del gen Bcl-2 no se altera por la translocación y este rearrreglo conduce a la sobreexpresión de Bcl-2 en estas células.

Por mucho tiempo se consideró que la sola presencia del rearrreglo genético conducía a la sobreexpresión de Bcl-2 y que ésta, por su mecanismo anti-apoptótico, aumentaba la supervivencia de estas células en linfomas foliculares. No obstante, ahora se sabe que la sola sobreexpresión de Bcl-2 es insuficiente para producir la linfomagénesis. Aún más, la sobreexpresión de la proteína Bcl-2 observada en los LNH difusos por IHQ o WB, ocurre frecuentemente en ausencia de la translocación citogenética o del rearrreglo genético (p.ej. por SB o PCR). En estos casos se ha propuesto que la sobreexpresión del Bcl-2 ocurre por mecanismos distintos a la translocación. Por el otro lado, es posible que los pacientes con LNH difusos que presentan la translocación pudieran haber sido linfomas indolentes de inicio y que progresaron posteriormente y que no son linfomas de *novo* necesariamente.

Desde el punto de vista clínico, la identificación citogenética o molecular (p.ej. PCR, SB, FISH) de t(14;18) en linfomas foliculares ha demostrado tener valor pronóstico en supervivencia global, libre de enfermedad y repuesta a tratamiento. Además, debido a la mayor sensibilidad de las técnicas moleculares sobre la citogenética, la presencia de rearrreglo por PCR en pacientes con aparente remisión clínica e incluso citogenética, ha sido utilizada para el rastreo de enfermedad mínima residual postratamiento en LNH foliculares. Por el contrario, la presencia o ausencia del rearrreglo genético en LNH difusos no parece tener valor pronóstico de significancia estadística. Como ya lo hemos comentado, la translocación detectable molecularmente es poco frecuente en estos casos y no requiere estar presente para que exista sobreexpresión de Bcl-2. De ahí que no es de extrañarse que estos LNH difusos suelen tener sobreexpresión de la proteína Bcl-2 (p.ej. en WB e IHQ) sin que existan rearrreglos a nivel citogenético o molecular. Por esta misma razón es por la cual la detección de Bcl-2 por IHQ parece ser de valor pronóstico para los períodos libres de enfermedad y de supervivencia total en LNH difusos y no así la presencia de rearrreglos.⁷

La translocación t(11;14) (q13;q32)

Casi todos los linfomas de células del manto (LCM) parecen contener este rearrreglo. Esta translocación genera la sobreexpresión del gen de la ciclina D1 localizado en el cromosoma 11. Ya que esta ciclina es de vital importancia para el inicio del ciclo celular de múltiples células, es por lo que se ha propuesto como un factor necesario, pero no único, de la linfomagénesis de estos pacientes.

Independientemente de su papel fisiopatogénico, la detección molecular de este rearrreglo por FISH, SB o PCR, ayuda a confirmar el diagnóstico morfológico y citogenético de estos casos. Esto es debido a que la mayoría de las pruebas que están en uso tiene una sensibilidad pobre. Por ejemplo, ésta es de 50-75% para citogenética, 14-99% para FISH y 50 a 60% en PCR.¹⁰ La importancia de establecer un diagnóstico certero en LCM radica en que son linfomas altamente refractarios a tratamiento y que requieren de terapias específicas. Por ello cada institución debe escoger y estandarizar

las técnicas que elijan para el diagnóstico de LCM porque debe evitarse emitir un diagnóstico ambiguo en estos casos.

La translocación t(2;5)(p23;q35)

Este tipo de translocación se encuentra hasta en 30% de linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) y en casos aislados de: 1) linfomas difusos de células B; 2) enfermedad de Hodgkin; 3) papulosis linfomatoide y 4) linfoma primario de piel. Este rearrreglo produce la fusión del gen de la proteína nucleolar o nucleofosmina (NPM), en el cromosoma 5, con el del gen de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) del cromosoma 2. Ya que la proteína resultante de este rearrreglo (NPM/ALK) posee actividad cinasa, ésta se ha involucrado en el proceso de linfomagénesis. Sin embargo, algunos LACG también pueden presentar actividad ALK sin que contengan el rearrreglo t(2;5). Este fenómeno se ha explicado en base a la posible activación del ALK por otras translocaciones.¹¹

El rearrreglo en t(2;5) puede ser detectado por citogenética convencional, FISH o PCR mientras que la proteína de fusión, p80, se puede identificar con anticuerpos monoclonales. Desde el punto de vista clínico, la expresión aberrante de ALK se correlaciona con el fenotipo maligno. En LACG la presencia del rearrreglo genético es característica de un subgrupo de niños y adultos jóvenes con LNH de morfología variable, fenotipo T o indeterminado, positividad a CD30+ y compromiso ganglionar y extraganglionar.¹² En un estudio retrospectivo se demostró inicialmente que la presencia del rearrreglo genético t(2;5) se asociaba a un mejor pronóstico a 5 años. Este hallazgo se ha podido comprobar en otro estudio más reciente en que la proteína p80 se encontró positiva en 64 % de los pacientes con LACG. En general, aquellos pacientes que eran p80+ fueron más jóvenes y presentaron mayor supervivencia global que los p80.¹³

La translocación t(11;18)

Los linfomas de bajo grado que surgen del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) son una entidad clínica reconocida de buen pronóstico. Los hallazgos citogenético y moleculares más impor-

tantes son la presencia de trisomía del cromosoma 3 en 78% de los casos y de la translocación t(11;18) en 18 a 50% de los mismos.¹⁴

Al parecer la translocación t(11;18) genera la proteína de fusión AP12-MLT que está involucrada en la oncogénesis del tejido linfoide. En este rearrreglo el gen API2, que codifica para un inhibidor de apoptosis (conocido también como c-IAP₂, HIAP1 y MIHC), se fusiona con el gen MLT del cromosoma 18. Este último contiene varios dominios similares a los de Ig.¹⁵ Desafortunadamente, la trascendencia clínica de la identificación de este rearrreglo está en estudio.

Translocación p13;q32)

Esta translocación se ha identificado citogenéticamente en 40 a 50% de los casos de linfomas linfoplasmacitoides/inmunocitomas. El hallazgo de un fenotipo linfoplasmacitoide se asocia a un curso indolente inicial que progresa en el tiempo hacia linfomas agresivos de células grandes.

El rearrreglo genético t(9;14) lleva a la expresión del gen PAX-5 del cromosoma 9. Este gen, en condiciones normales, se expresa en todos los procesos de diferenciación de células B excepto en la diferenciación terminal. Por esta razón se piensa que, al expresarse de manera aberrante en el tejido linfoide, la célula no pueda salir del ciclo celular y conduzca a su proliferación ilimitada. La utilidad clínica de la detección molecular de este rearrreglo está en estudio.

Otras alteraciones

Se ha visto la sobre expresión del gen de Bcl-6 generada por varias translocaciones se encuentra en 40% de los linfomas difusos. La expresión persistente de este gen conduce a la linfomagénesis debido al bloqueo de la diferenciación de células B dentro del centro germinal. Sin embargo, su utilidad como marcador pronóstico no ha sido establecida.⁶

Finalmente la translocación clásica t(14;19) (q32;q13) es un evento muy raro en linfomas de células pequeñas y suele ir acompañado de otras alteraciones. Su detección requiere de estudios con gran sensibilidad. Por ello, es recomendable que en

estos casos, además del estudio citogenético, se realice algún estudio molecular. Desafortunadamente el valor pronóstico de este rearrreglo ha demostrado ser pobre en los estudios realizados a la fecha.

Conclusiones

El diagnóstico actual de linfomas no Hodgkin es muy complejo y requiere de la evaluación clínica, citogenética, por citometría de flujo y de pruebas moleculares. Desafortunadamente la mayoría de los análisis moleculares en este tipo de enfermos se encuentra en fase de investigación y su valor pronóstico no está determinado. Además, las técnicas moleculares empleadas son costosas y requieren de personal y equipo especializados. De aquí que sería recomendable que cada institución evalúe la implementación de ciertas pruebas, según sus necesidades, y que estandarice sus metodologías.

No obstante, consideramos que la detección de ciertos marcadores moleculares podrían ser de utilidad clínica diagnóstica, pronóstica y de recaída (p.ej. en enfermedad mínima residual) en LNH frecuentes en nuestro medio como lo son los agresivos difusos (clasificación REAL).

Referencias

1. **Harris N, Jaffe E, Stein Banks P, Chan J, Cleary M, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
2. **Moore DF Jr, Cabanillas F.** Overview of prognostic factors in Non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol* 1998;12(10 Suppl 8):17-24.
3. **Shipp M, Harrington DP, Anderson J, Armitage J, Bonnadona G, Brittinger G, et al.** 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.
4. **Panayiotidis P, Kotsi P.** Genetics of small lymphocyte disorders. *Semin Hematol* 1999;36:171-177.
5. **Diebold J, Weisenburger D, MacLennan KA, Muller Hermelink HK, Nathwani BN, Harris NL, Anderson JR, Roy P, Armitage JO.** Reproducibility and prognostic value of histopathological classifications of malignant lymphomas. Prolegomena for the 1st. international classification proposed by WHO. Group of the Non-Hodgkin's Malignant Lymphoma Classification Project. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:1537-1548.
6. **Howard OM, Shipp MA.** The cellular and molecular heterogeneity of the aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1998;10:385-391.
7. **Gascoyne RD.** Pathologic prognostic factors in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clinics North Amer* 1997;11:847-862.
8. **Armitage J.** For The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: a clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-3918.
9. **Martínez F, Rivas Vera S, Gutiérrez F, Mas-Oliva J, Gutiérrez A.** Identification of the t(14;18) translocation in non-Hodgkin's lymphomas of the diffuse type. In preparation.
10. **JYL, Gaillard F, Moreau A, Harouseau JL, Laboisie C, Milpied N, Bataille R, Avet Loiseau H.** Detection of translocation t(11;14)(q13;q32) in mantle cell lymphoma by fluorescence *in situ* hybridization. *Am J Pathol* 1999;154:1449-1452.
11. **Kinney MC, Kadin ME.** The pathologic and clinical spectrum of anaplastic large cell lymphoma and correlation with ALK gene dysregulation. *Am J Clin Pathol* 1999;111(1) (Suppl 1):556-67.
12. **Kadin ME, Morris SW.** The t(2;5) in human lymphomas. *Leuk Lymph* 1998;29:249-56.
13. **Nakamura S, Shiota M, Nakagawa A, Yatabe, Y, Kojima M, Motoori T, et al.** Anaplastic large cell lymphoma: A distinct molecular pathologic entity, *Am J Surg Pathol* 1997;21:1420-1432.
14. **Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, Cotter FE, Greiner TC, Sanger WG, Horsman DE.** t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann. Oncol* 1997;8:979-85.
15. **Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK, De Wolf-Peeters C, Hagemeijer A, Van den Berghe H, Marynen P.** The apoptosis inhibitor gene AP12 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-9.

V. Linfoma agresivo. Tratamiento

Juan R. Labardini-Méndez*

El tratamiento de los linfomas agresivos continúa siendo un área de gran controversia. Algunos autores creen y tienen datos¹ que apoyan la opinión de que el tratamiento ha mejorado en los últimos 20 años, de 30% de curaciones con CHOP y regímenes similares a más de 60% con regímenes combinados más recientes. Otros² afirman que CHOP, régimen ideado en los años 70, sigue siendo el tratamiento de elección para los linfomas difusos agresivos.

El doctor Fisher³ del SWOG realizó un estudio fase III en el que comparó CHOP con m-BACOD, ProMACE-CytaBOM y MACOP-B. El ECOG se unió al estudio en enero 15, 1988 y a finales de ese año el Instituto Nacional de Cáncer designó al estudio de linfoma: alta prioridad nacional. Ingresaron al estudio 1138 pacientes, pero 239 fueron excluidos por cambio de diagnóstico. Los restantes 899 se distribuyeron así: CHOP 225, m-BACOD 223, ProMACE-CytaBOM 233 y MACOP-B 218. No

* Dirección de Docencia Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan R. Labardini Méndez, Cerro Tres Marías 271 C.P. 04200, Coyoacán, México, D.F.

hubo diferencia en edad, pacientes mayores de 65 años, invasión a la médula ósea (MO), enfermedad voluminosa, DHL mayor de 250 U/L ni en los grupos de la Fórmula de Trabajo.

Se definió remisión completa (RC), como desaparición de toda evidencia de tumor activo por un mínimo de 4 semanas, repetición de todos los estudios de imagen que habían sido positivos y que si ahora muestran alteración, ésta debe ser menor de 2.5 cm de diámetro. Remisión parcial (RP): disminución mayor del 50% de los diámetros máximos perpendiculares que dure al menos 4 semanas. Progresión: aparición de nuevas lesiones o aumento del 25% en el tamaño de las lesiones preexistentes.

RC: 44% en CHOP, 48% en m-BACOD, 56% en ProMACE-CytaBOM y 51% en MACOP-B. RP: 36% para CHOP, 34% para m-BACOD, 31% para Pro-MACE-CytaBOM y 32% para MACOP-B. No hubo diferencia en RC, RP o respuestas objetivas. De los 899 casos, 44 % estaba vivo y sin enfermedad a los 3 años. En los grupos CHOP y MACOP-B el 41% y en los grupos m-BACOD y ProMACE-CytaBOM el 46%. Se estimó que el 52% estaba vivo a los 3 años. En los grupos ProMACE-CytaBOM y MACOP-B el 50%, en el grupo m-BACOD el 52% y en el CHOP el 54%. La toxicidad fatal y la que puso en peligro la vida fueron menores con CHOP y ProMACE-CytaBOM que con m-BACOD y MACOP-B. CHOP es más barato que las otras combinaciones; si a CHOP se le da un costo de 1, MACOP-B cuesta 1.13, ProMACE-CytaBOM cuesta 1.44 y m-BACOD 2.26 (sobre la base de precios de venta actuales).

El índice internacional de factores pronósticos (IIFP) incluye: edad mayor de 60 años, pobre desempeño físico, estadios III-IV, enfermedad extraganglionar en 2 ó más sitios y niveles elevados de DHL.⁴ Con ellos se hacen 4 grupos: bajo riesgo: 0 a 1 factor; intermedio bajo: 2 factores; intermedio alto: 3 factores; alto riesgo: 4-5 factores. No hubo diferencia entre los regímenes ni entre los grupos de riesgo al comparar CHOP con los otros 3 regímenes.

¿Por qué los regímenes m-BACOD, ProMACE-CytaBOM y MACOP-B dan resultados similares a CHOP? Algunos autores piensan que la adición de drogas que no dan resistencia cruzada pero que quizás son menos activas comprometen las dosis de doxorubicina y ciclofosfamida.

Si entendiéramos bien cómo se relacionan factores pronósticos clínicos⁴ con la heterogeneidad biológica de los linfomas agresivos podría mejorar nuestra habilidad para desarrollar tratamientos más efectivos y hacerlos a la medida de cada paciente.

Con el reciente desarrollo de los efectivos factores de crecimiento hematopoyéticos (FCH) y la reducción significativa en la cifra de muertes tóxicas en el trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) de sangre periférica, la mayoría de los nuevos ensayos para tratar linfomas agresivos de alto riesgo puede probar el concepto de aumento significativo de las dosis como tratamiento inicial.⁵

Se están investigando algunas nuevas formas para intensificar las dosis de quimioterapia en los regímenes para tratamientos primarios de los linfomas agresivos de alto riesgo.⁵ Algunas de ellas son: a) *escalar dosis* de drogas mielotóxicas en los regímenes estándares *con el apoyo de FCH* y de productos sanguíneos, b) uso de drogas a dosis mieloablativas con *rescate de TAMO* o TCPH de sangre periférica como tratamiento de consolidación en pacientes con alto riesgo en primera RC, c) desarrollo de *nuevos regímenes a altas dosis* como tratamiento inicial.

Escalar dosis con FCH

Gordon et al.⁶ informan los resultados de un estudio fase I del ECOG para escalar las drogas mielotóxicas en ProMACE-CytaBOM con apoyo de FCH en pacientes con linfoma agresivo difuso virgen a tratamiento. Las dosis máximas toleradas (DMT) fueron el 200% de las dosis estándar de ciclofosfamida (CFM) (1300 mg/m²), doxorubicina (DXR) (50mg/m²), etopósido (E) (240mg/m²) y Ara-C (600mg/m²). La mediana de dosis recibida en el regimen 200%, fue de 1.85 para CFM a 1.43 para Ara C. El régimen fue bien tolerado y no hubo muertes tóxicas. En otro estudio fase I⁷ escalan la CFM a 4 g/m² y la DXR a 70 mg/m² en un CHOP con mesna y FCH. Estos datos confirman que estos estudios pueden realizarse pero no demuestran que sean más eficaces.

En otro estudio del ECOG con Pro-MACE-CytaBOM al 200% obtienen en un período de 2 años a falla de tratamiento 62% comparado con 50% de

los controles históricos tratados con CHOP estándar o ProMACE-CytaBOM estándar.^{3,6} Esta mejoría sólo puede representar una gran diferencia en las características de los pacientes entre los dos estudios. La mediana de edad en la fase II del estudio con dosis que escalan fue 44 años y ningún paciente con más de 65 años, comparados con una mediana de 57 años y 25% de los pacientes mayores de 65 años en el grupo control histórico. Es poco probable que la intensificación de dosis con apoyo de FCH represente una mejoría significativa en el tratamiento de los linfomas agresivos.

TAMO en primera RC

Proporcionando tratamiento intensivo temprano, en un momento en que los pacientes están en mejores condiciones físicas, han sido expuestos a menor número de tratamientos citotóxicos y tienen una carga tumoral pequeña, el impacto del trasplante potencialmente puede hacerse más importante.

Haioun et al.⁸ comparan la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en RC, obtenida con quimioterapia combinada, entre trasplante vs consolidación sin trasplante. Ingresaron 1043 casos menores de 55 años, todos tenían al menos un factor pronóstico adverso del IIFP. La RC se obtuvo con (ACVB(DXR, CFM, vindesina, bleomicina), prednisona (PDN) o NCVB (mitoxantrona en lugar de DXR). Si se obtenía RC después de 4 ciclos, se administraban 2 ciclos de metotrexate (MTX) a dosis altas y luego quimioterapia de consolidación con ifosfamida, E, L-Asparaginasa y Ara-C y en el grupo de trasplante, CFM a dosis altas, carmustinea y E seguidos de TAMO. Se obtuvo RC en 614 (67%) de 916 pacientes elegibles y 541 se asignaron a quimioterapia secuencial o TAMO. Con una mediana de seguimiento de 54 meses no se han presentado diferencias. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años: 54% para consolidación y 62% para TAMO; la supervivencia global (SG) a 5 años: 67% y 69%, respectivamente. Aunque existen muchas posibles explicaciones para la evolución observada, debe reconocerse que el TAMO en primera RC puede no conferir una ventaja en la supervivencia para estos pacientes.

En el estudio previo,⁸ los pacientes asignados a TAMO ya se encontraban en RC. Puesto que obtener RC es un factor muy importante para determinar la evolución en los linfomas agresivos, la oportunidad para demostrar beneficios adicionales con el TAMO puede ser disminuida con esta estrategia.

Desafortunadamente, el abordaje anterior no se dirige al 40% aproximado de pacientes de alto riesgo que nunca obtienen RC con quimioterapia estándar.

Aunque sigue siendo controversial, se ha sugerido que los pacientes que responden lentamente: RP después de 3 a 4 ciclos de quimioterapia estándar, tienen un pronóstico pobre. Es difícil afirmar cuándo ha fallado esta quimioterapia y debe abandonarse; éstas serían las circunstancias para valorar un trasplante. Martelli et al.⁹ randomizan 49 pacientes en RP, después de 8 semanas de MACOP-B ó 4 ciclos de F-MACHOP, a TAMO o DHAP (dexametasona, Ara C a dosis altas, cisplatino). Sólo 14% de grupo TAMO alcanzan RC, cifra semejante a los tratados con DHAP(15%). La diferencia en supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años: 73% para TAMO y 54% para DHAP y la SG 73% y 59%, respectivamente, no alcanzan significación a causa del pequeño número de pacientes. Además, existe un efecto que potencialmente puede confundir: incluir como RP a pacientes que sólo tienen masas fibróticas residuales pero que en realidad tienen RC. También es posible que el cambiar a régimen de segunda línea como el DHAP, sea menos efectivo que continuar con terapéutica de primera.

Los resultados de Martelli,⁹ confirman los resultados previos de Verdonck et al.¹⁰ que usaron CHOP para tratar 320 pacientes con linfoma agresivo, menores de 60 años. A 69 pacientes en RP y sin invasión a la MO, considerados con respuesta lenta, se les randomizó para recibir 5 ciclos más de CHOP o un cuarto ciclo de CHOP seguido de TAMO. De los 35 casos que siguieron con CHOP y de los 34 con TAMO, 26 (74%) y 23(68%), respectivamente, obtuvieron RC. La SLE estimada a 4 años con CHOP fue 53% y con TAMO 41%; la SG fue 85% y 56%, respectivamente. Se tomó como conclusión que es improbable que el TAMO ofrezca beneficio a los pacientes que tienen enfermedad que responde lentamente.

Regímenes nuevos de dosis altas como terapia inicial

Algunos centros han informado resultados recientes de terapia muy breve, intensas dosis, generalmente con apoyo de FCH, seguidos tan pronto fue posible de un régimen mieloablativo con TAMO o TCPH de sangre periférica.

Pettengell et al.¹¹ en 33 pacientes de alto riesgo sin tratamiento previo, probaron 7 semanas de terapia estándar seguidas de 3 ciclos de dosis intensas de ifosfamida y Ara-C y consolidadas con dosis mieloablativas de CFM y busulfán con rescate de TCPH de sangre periférica. Hubo 2 muertes relacionadas con el trasplante. A los 2 años, la SLE y la SG fueron 61 y 64%, respectivamente. Esto se compara favorablemente con datos históricos de la misma institución en los que 12 semanas de tratamiento estándar dieron SLE y SG de 35% para un grupo similar de pacientes de alto riesgo. Aunque alentadores, estos resultados requieren confirmación en un ensayo randomizado.

Gisselbrecht et al.¹² randomizan 302 pacientes con linfoma agresivo, sin tratamiento previo, a 6 ciclos de ACVB vs 1 ciclo de dosis estándar de CFM, epirrubicina, VCR, PDN, seguido de 2 ciclos de dosis escalantes (CFM 2g/m², epirrubicina 120 mg/m², V, Bleo, PDN) con apoyo de FCH seguidos de terapia mieloablativa con rescate de TCPH de sangre periférica el día 60. Las cifras de RC (66%) y muertes tóxicas (3.5) fueron idénticas en cada tratamiento. A una mediana de seguimiento de 16 meses, la SLE fue 57% para el régimen estándar y 48% para el de altas dosis y la SG también fue mayor para el régimen estándar (73% vs 61%). A pesar de su naturaleza preliminar no apoya el uso de dosis tempranas e intensas en linfoma agresivo.

Un estudio que sí ha demostrado utilidad del trasplante como parte del tratamiento inicial se basa en la administración de algunas drogas sin resistencia cruzada, en rápida sucesión, como agentes únicos a las máximas dosis toleradas. El abordaje de Gianni et al.¹³ evita comprometer dosis a causa de toxicidades que se traslapan como ocurre a menudo con la administración concurrente de drogas. El ensayo randomizó 98 pacientes de alto riesgo a MACOP-B (n=48) vs dosis altas secuenciales (n=50) (DAS): DXR, PDN, VCR, 1-2 ciclos (cada 21 días) → CFM 7g/

m² → para recuperación FCH → leucaféresis y cosecha de MO → VCR, MTX 8g/m², rescate con ácido fólico → E2g/m² TAMO. Como preparación para éste, se usaron 2 regímenes, A: irradiación corporal total, melfalán 120-140 mg/m², TCPH de sangre periférica ± rescate con MO; B: mitoxantrona 60 mg/ml, melfalán 180 mg/m², TCPH de sangre periférica ± rescate con MO.

No fueron elegibles pacientes con invasión a MO o fenotipo T. Las cifras de RC fueron 70% con MACOP-B y 96% con DAS. La SLE a 7 años fue 76% para DAS y 49% para MACOP-B y la SG, 81% para DAS y 55% para MACOP-B. Las muertes debidas a toxicidad fueron 6% para MACOP-B (todas relacionadas con infección) y 8% para DAS (4% relacionadas con infección y 4% debidas a enfermedad venoclusiva del hígado).

Además de los excelentes resultados en el brazo DAS, los resultados con MACOP-B de Gianni son mejores que los reportados en el estudio intergrupos de Fisher.³ Sin embargo, la selección de pacientes hace difícil comparar estos resultados directamente. Aunque el 74% de los pacientes tratados en el estudio de Gianni eran intermedios altos o riesgo alto de acuerdo con el IIFP, eran más jóvenes que los tratados en el estudio intergrupos (mediana de edad: 34 años vs 57 años). El grupo experimental con DAS tuvo mayores cifras de RC, precondition para obtener curación y un tiempo prolongado previo a la recaída.

El estado actual de las evidencias está en contra del uso general de terapias con altas dosis y TAMO para pacientes con linfomas agresivos difusos que se encuentran en primera RC. En ausencia de grandes ventajas demostradas, el riesgo, la toxicidad y los costos son demasiado elevados.

La eficacia de altas dosis con apoyo de células progenitoras hematopoyéticas, autólogas o alogénicas en el tratamiento de linfoma, ha sido aparente en grupos seleccionados, desde que se hicieron los primeros estudios. Desafortunadamente, aunque los ensayos comparativos adecuados son un fenómeno relativamente reciente en los trasplantes, existe gran experiencia en el uso de ellos pero pocas respuestas definitivas sobre su relevancia en situaciones particulares. Numerosos estudios piloto y fase II, sugieren pero no establecen un papel para el trasplante.

Referencias

1. **Longo DL.** Lymphoma. Editorial Overview. *Curr Opin Oncol* 1997;9:389-91.
2. **Morrison VA, Peterson BA.** High-Dose Therapy and Transplantation in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:84-98.
3. **Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM 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: 1002-6.
4. **Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna O, Brittinger G et al.** A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987-94.
5. **Bartlett NL.** Treatment of aggressive histology lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1997;9:41 3-9.
6. **Gordon LI, Andersen J, Habermann TM, Winter JN, Glick J, Schilder U et al.** Phase 1 trial of dose escalation with growth factor support in patients with previously untreated diffuse aggressive lymphomas: determination of the maximum tolerated dose of ProMACE-CytaBOM. *J Clin Oncol* 1996;14:1275-81.
7. **Shipp MA, Neuberg D, Janicek M, Canellos GP, Shulman LN.** High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose finding pilot study. *J Clin Oncol* 1995;13:2916-23.
8. **Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Bastion Y, Colffier B, Brice P et al.** Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH 87-2. *J Clin Oncol* 1997;15:1131-7.
9. **Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Meloni O, Fiacchini M et al.** High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front line chemotherapy: a prospective randomized Italian multicenter study. *J Clin Oncol* 1996;14:534-42.
10. **Verdonck LF, Van Putten WLJ, Hagenbeek A, Schouten H, Sonneveld P, Van Imhoff GW et al.** Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;332:1045-51
11. **Pettengell R, Radford JA, Morgenstern GR, Scarffe JH, Harris M, Woll PJ et al.** Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood progenitor-cell transplantation in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:586-92.
12. **Gisselbrecht C, Lepage E, Morel P, Lederlin P, Coiffier B, Tilly H et al.** Intensified induction phase including autologous peripheral stem cell transplantation does not improve response rate and survival in lymphoma with at least 2 adverse prognostic factors when compared to ACVB regimen. *Blood* 1996;88: 120a.
13. **Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F et al.** High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997;336:1290-7.

