

Terapias emergentes en linfomas: linfoma difuso de células grandes B

Luis M. Villela-Martínez*

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey Centro de Investigación, Monterrey N. L., México

RESUMEN

La enfermedad hemato-oncológica más frecuente es el linfoma y dentro de este grupo heterogéneo de enfermedades, el subtipo más común es el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), con una incidencia aproximada de 46% en México.

La introducción del rituximab en el tratamiento estándar del LDCGB ha mejorado las tasas de respuesta completa (RC), la supervivencia libre de eventos (SLEv) y la supervivencia global (SG) de pacientes mayores de 60 años con esquemas administrados cada 21 o 14 días. A pesar de estos notables avances, hay un grupo de pacientes tanto menores como mayores de 60 años que alcanzan una RC, pero recaerán en forma temprana (antes de los 12 meses) o tardía, y otro grupo de pacientes que no alcanzan una RC inicial. Es decir, la quimiosensibilidad (para obtener una RC) y eliminación de la enfermedad mínima residual (relacionado a recaídas) son un requisito indispensable para la prolongación de la supervivencia en pacientes con LDCGB.

Actualmente se tiene un amplio arsenal de moléculas que influyen en diferentes vías biológicas de los LDCGB, como son: proliferación celular, ciclo celular, apoptosis, y en forma directa el modificar el microambiente tumoral.

Palabras clave:

Linfomas, terapias emergentes, bortezomib, lenalidomida, rituximab

SUMMARY

Lymphoma is the most common hemato-oncological disease. Within this heterogeneous group of diseases, the most common subtype is diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), with an incidence of ~46% in Mexico. The introduction of rituximab as the treatment standard for DLBCL has improved the rates of complete response (CR), event-free survival and overall survival for patients >60 years with schemes administered every 14 or 21 days. Despite this remarkable progress, there is a group of patients, < or >60 years of age, who reach a CR but suffer early relapse (<12 months) or later and another group of patients who failed to reach an initial CR. Elimination of minimal residual disease (related to relapses) is an indispensable prerequisite for prolonged survival in patients with DLBCL. Currently, there is a vast array of different molecules that affect biological pathways of DLBCL such as cell proliferation, cell cycle, apoptosis, directly modifying the tumor microenvironment.

Key words:

Lymphomas, emerging therapies, Bortezomib, Lenalidomide, rituximab

Introducción

La enfermedad hemato-oncológica más frecuente es el linfoma y dentro de este grupo heterogéneo de enfermedades, el subtipo más común es el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), con incidencia aproximada de 46% en México,¹

La introducción del rituximab en el tratamiento estándar del LDCGB ha mejorado las tasas de respuesta completa (RC), la supervivencia libre de eventos (SLEv) y la supervivencia global (SG) de pacientes mayores de 60 años con esquemas administrados cada 21 o 14 días.^{2,3} Así como, en pacientes menores de 60 años con 0-1 factores de riesgo según el Índice Pronóstico Internacional (IPI).⁴ A pesar de

estos notables avances, hay un grupo de pacientes tanto menores como mayores de 60 años que alcanzan una RC pero recaerán en forma temprana (antes de los 12 meses) o tardía y otro grupo de pacientes que no alcanzan RC inicial. Es decir, la quimiosensibilidad (para obtener una RC) y eliminación de la enfermedad mínima residual (relacionado a recaídas) son un requisito indispensable para la prolongación de la supervivencia en pacientes con LDCGB.^{5,6}

Por tanto, el reto del hematólogo actualmente está en entender no sólo la clínica del paciente que es muy importante (a través de los factores de pronósticos clásicos como el IPI), sino también la biología de la célula neoplásica y su microambiente.⁷ Las nuevas terapias abarcan estos dos aspectos.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Luis M. Villela-Martínez. Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, Centro de Investigación Clínica 3er. piso CITES, Morones Prieto 3000 Pte., 64710 Monterrey, N. L., Tel: (01-81) 8888 2156, Fax. (01-81) 8143 0108. Correo electrónico: villela@itesm.mx

Terapias emergentes contra LDCGB

Podemos dividir las terapias emergentes en diferentes formas (Cuadro I):

1. Modificación de la farmacocinética de fármacos antitumorales básicos:

Cambios en la farmacodinamia de medicamentos "tradicionales". Cuando hablamos de terapias emergentes, no sólo lo hacemos de nuevas sustancias en investigación o el mercado, sino también, aquellas modificaciones que puede sufrir la quimioterapia estándar para mejorar los resultados.

- Dosis densa.** Consiste en administrar la quimioterapia estándar (R-CHOP) con intervalos más cortos, es decir cada 14 días en lugar de cada 21 días. Pfreundschuh y col.³ comparan R-CHOP-14 vs. CHOP-14 y sugieren que la aplicación de R-CHOP-14 en mayores de 60 años mejora la SLEv y la SG. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio francés donde se compara R-CHOP-14 vs. R-CHOP-21 para saber qué tiempo de aplicación es el ideal.
- Infusión continua.** El esquema prototipo es el EPOCH-DA (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona- dosis ajustada) donde a través de infusión continua de algunas de sus sustancias (doxorubicina, vincristina y etopósido) mantienen concentraciones séricas constantes y, con base en esto, incrementan la citotoxicidad. Los datos iniciales de EPOCH-DA sin rituximab son prometedores con una supervivencia libre de progresión (SLP) de hasta un 70% con una mediana de seguimiento de 5 años;⁸ ahora bien, el mismo grupo de investigadores⁹ encontraron que al adicionar rituximab al esquema EPOCH-DA (R-EPOCH-DA) mejora la SLP hasta en 79%. Cuando lo comparamos con el estudio del grupo GELA usando R-CHOP-21 observamos que R-EPOCH-DA mejora la SLP en 25%.²

Pero cuando analizamos la SLP en los esquemas de dosis densa, infusión continua o dosis estándar (c/21 días) aplicados a los grupos de alto riesgo según el IPI (3 o más factores), observamos que los porcentajes son muy similares entre los esquemas (R-CHOP-14 vs R-EPOCH-DA vs. R-CHOP-21) con 50%, 47%, 47% respectivamente.^{2,3,9} Es decir, los grupos con IPI elevado continúan siendo los más vulnerables a pesar de modificar la farmacodinamia de las sustancias más efectivas adicionadas a rituximab.

2. Nuevas drogas citotóxicas

Estas nuevas drogas surgen como una necesidad de mejorar las respuestas citotóxicas con menos efectos secundarios en pacientes afectados por LDCGB. Las dos sustancias que se comentarán aún no están en el mercado, pero se les debe seguir muy de cerca porque tendrán un papel importante en el tratamiento, solas o combinadas con terapias biológicas y dirigidas.

- Pixantrone.** Es un medicamento que inhibe la topoisomerasa y pertenece a la familia de las antracenedionas. El mecanismo de acción es similar a la mitoxantrona: produciendo ruptura de los enlaces de DNA pero con menos efectos secundarios que esta última, porque produce menos cardiotoxicidad (por lo que se puede incrementar la dosis de una forma más segura). Los reportes la hacen una droga promisorio y actualmente se está llevando un estudio multicéntrico internacional fase III (EXTEND PIX301) como tratamiento de tercera línea en linfomas agresivos recaídos o refractarios (www.clinicaltrials.gov).
- Pralatrexate.** Pertenece a los análogos de folatos y es una 10-deaza-aminopterina que se relaciona directamente con el metotrexate. El pralatrexate ha demostrado ser mucho más efectivo que el metotrexate en estudios in vitro y modelos animales. Su mejor actividad se basa en ser más efectivo en internalizar el transportador de folatos 1-carbono (RFC-1) y la subsecuente acumulación en la

Cuadro I. Terapias emergentes en Linfomas Difusos de Células Grandes B

	Esquema/drogas	Mecanismo
Manipulación de la farmacodinamia de drogas	Dosis densa (R-CHOP-14) Infusión continua (R-EPOCH)	Niveles continuos de droga intracelular para romper resistencia
Nuevas drogas citotóxicas	Pixantrone Pralatrexate	Ruptura de DNA Antifolato
Bloqueo ciclo celular y apoptosis	Bortezomib Enzastaurina Everolimus	Inhibición NFκB Inhibición Proteín Kinasa C Inhibición vía mTOR
Inmuno-moduladores del microambiente	Talidomida Lenalidomida	Inhibición de VEGF, TNF-α, Citocinas (IL-12), células estromales
Nuevos monoclonales	Bevacizumab (anti-VEGF) Epratuzumab, inotuzumab (anti-CD22) Nuevos anti-CD20	Inhibición angiogenesis Apoptosis, ADCC, CDC Mejoría ADCC y mayor afinidad a FcγIII.
Fenómenos epigenéticos	Vorinostat	Hipometilantes

R-CHOP. Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona c/14 días.

R-EPOCH. Rituximab, ciclofosfamida, prednisona en bolo; etoposido, ciclofosfamida, doxorubicina en infusión continua c/14 o 21 días.

NFκB: Nuclear Factor kappa B. mTOR: mammalian Target of Receptor. VEGF: Vascular Endotelial Growth Factor.

TNF-α: Tumor Necrosis Factor alfa. ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. CDC: Citotoxicidad dependiente de Complemento.

célula tumoral de poliglutamatos. El RFC-1 es una oncoproteína fetal que es expresada casi exclusivamente en tejidos neoplásicos o fetales y es el principal mecanismo por lo que los folatos naturales entran a las células neoplásicas. Esta sustancia se ha explorado con buenos resultados en linfoma T agresivo (Estudio PROPEL) y por tanto debemos estar pendientes de los protocolos en LDCGB que se lleven a cabo solos o combinados con otras drogas (www.clinicaltrials.gov).

3. Medicamentos que influyen en la regulación del ciclo celular y apoptosis

- a) *Bortezomib*. Esta droga es un inhibidor de proteasoma y es un medicamento importante en el tratamiento del mieloma múltiple y en el linfoma del manto. Su acción principal es la inhibición de la activación del Factor Nuclear Kappa B (NFκB). En estudios preclínicos se ha observado que induce apoptosis y sensibiliza a las células tumorales a la quimioterapia convencional. Leonard y col.¹⁰ en un estudio fase I/II evalúan el uso de R-CHOP más bortezomib (BR-CHOP) en 40 casos de novo. Los resultados muestran una excelente respuesta global de 88%, con una RC de 70% con una SLP de 70%. Sin embargo se requiere realizar un estudio comparativo entre BR-CHOP vs. R-CHOP para evaluar su verdadera aportación al R-CHOP.
- b) *Enzastaurina*. Hay reportes de que la activación y sobreexpresión de la proteína Kinasa C está asociada a un pronóstico menos favorable en los pacientes con LDCGB. La enzastaurina es un inhibidor de proteína Kinasa C beta, la cual está implicada en diferentes vías que incluyen NFκB, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y la señalización del receptor de la célula B (BCR), donde todas juegan un papel importante en la señalización y proliferación celular del linfoma. La enzastaurina es un fármaco con buena tolerancia, su administración es oral y como monoterapia, aparentemente tiene poca actividad (6% de RG) y corta duración de la respuesta obtenida.¹¹ Actualmente se está explorando en conjunto con la quimioterapia estándar (R-CHOP+enzastaurina vs. R-CHOP fase II en LDCGB con IPI intermedio-alto) o en mantenimiento después de R-CHOP y de obtener una RC (Estudio PRELUDE) en el cual hay varios centros mexicanos incluyendo pacientes. Por lo que debemos esperar los resultados de estos estudios.
- c) *Inhibidores de mTOR*. La vía de mTOR (mammalian Target of Rapamycin) afecta diferentes vías importantes de los linfomas tanto en la supervivencia como en la proliferación celular. El everolimus (RAD001) un inhibidor de mTOR tiene actividad sobre LDCGB. Un estudio de fase 2 reportó que 6 pacientes de 12 con LDCGB tuvieron una respuesta (RG del 50%).¹² Por tanto este medicamento tiene potencial como monoterapia, por lo que se debe considerar estudios de investigación combinado con otras sustancias o esquemas de quimioterapia. Incluso hay reportes donde el everolimus, además de tener una acción directa contra la célula tumoral, puede sinergizar el efecto del rituximab.¹³

4. Medicamentos inmunomoduladores (IMiDs) del microambiente tumoral

Lenz y col. reportaron recientemente la existencia de tres grupos de firmas genéticas en pacientes tratados con R-CHOP y CHOP.⁷ Estas tres firmas fueron nombradas como: "célula B de centro germinal", "estromal-1" y "estromal-2"; donde la firma "estromal-2" tiene el peor pronóstico. En esta última se observó que el grupo de genes que más se expresa tiene mucha relación con angiogénesis (densidad vascular tumoral). Es aquí donde los IMiDs juegan su papel, no solamente inhibiendo la angiogénesis por efecto directo sobre el VEGF y sus receptores, también inhibiendo la secreción de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF); inhibiendo a la interleucina 2; induciendo apoptosis de las células estromales y la inhibición de factores pro-supervivencia de las células neoplásicas (vía Akt). Dentro de las sustancias que se consideran IMiDs, se encuentran un análogo de la talidomida llamada lenalidomida, la cual tiene un poder farmacológico hasta 200 veces mayor a la talidomida.

Lenalidomida. Los resultados de lenalidomida como monofármaco son muy alentadores. Las RG fueron de 24% para pacientes afectados de LDCGB. El fármaco es bien tolerado, se administra por vía oral, con un perfil tóxico muy semejante al de la talidomida (estreñimiento, neuropatía, neutropenia, somnolencia, rash entre los más importantes).¹⁴ Actualmente existen cerca de 10 protocolos en marcha en combinación con otras sustancias activas en el contexto de LDCGB (www.clinicaltrials.gov)

5. Nuevos anticuerpos monoclonales

El LDCGB posee en su superficie una serie de receptores que pueden ser utilizados como terapia blanco. El receptor más utilizado en este tipo de linfomas es el CD20 que se observa en 90 a 95% de todos los casos de LDCGB. Por tanto, la inversión se destina a crear nuevos anticuerpos anti-CD20 "mejorados", así como otros monoclonales dirigidos contra otros receptores (anti-CD22), anticuerpos bloqueadores de factores de crecimiento (VEGF), etc.

- a) Nuevos anti-CD20. Actualmente existen cinco nuevos anticuerpos anti-CD20 (Cuadro II). Todos ellos probándose en otros síndromes linfoproliferativos como linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica. Dentro de estudios en humanos el veltuzumab (anti-CD20 humanizado) tiene dos estudios en etapa de análisis y uno más todavía abierto (www.clinicaltrials.gov), por tanto habrá que esperar estos resultados, aun cuando los reportes en modelos animales son alentadores.¹⁵ Así también el ofatumomab tiene un estudio abierto en LDCGB refractarios/recaídos fase 2. Para el resto de los anticuerpos anti-CD20 no hay reportes en LDCGB.
- b) Anticuerpos anti-CD22. Otro blanco ideal es el receptor CD22, que también se expresa en un buen porcentaje de la superficie de los LDCGB. Tiene como funciones la señalización de proliferación celular y adhesión. Hay 3 anticuerpos anti-CD22, dos de los cuales (Inotuzumab y BL22) están conjugados con toxinas y la otra molécula (simple) llamada epratuzumab (anticuerpo humanizado) ya se ha probado junto con R-CHOP (Cuadro II). El

Cuadro II. Nuevos anticuerpos anti-CD20 y CD22 contra linfomas de estirpe B

Nombre	Blanco	Comentarios
GA-101	CD20	50 veces más afin al receptor FcγIIIa, con lo que se incrementa su poder de 10 a 100 el ADCC invitro.
rhuMAB v114	CD20	30 veces potente para unirse a FcγIIIa con lo que se incrementa de 2 a 10 el ADCC.
Ofatumomab (HuMaxCD20)	CD20	Anticuerpo humanizado que se une a diferentes epítopes del CD20. Hay un sólo protocolo desarrollándose en LDCGB.
Veltuzumab (hA20)	CD20	Anticuerpo humanizado. Con respuestas en modelos animales y 2 protocolos cerrados en humanos y 1 desarrollándose.
AME-133v	CD20	Gran afinidad a FcγIIIa (CD16). Incrementa 10 veces la citotoxicidad <i>in vitro</i> .
Epratuzumab	CD22	Probándose en combinación con rituximab para pacientes refractarios/recurrentes con respuestas globales de 47% y RC de 24%
Inotuzumab (caliqueamicina)	CD22	Tiene conjugado una inmunotoxina. Aún en experimentación con respuestas observadas en LDCGB
BL22	CD22	Anti-CD22 recombinante con una exotoxina derivada de una <i>Pseudomona</i> .

ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. RC: respuestas completas. LDCGB: Linfoma difuso de células grandes B.

inotuzumab que tiene conjugado a la caliqueamicina (ozogamicina) y el BL22 conjugado con una exotoxina de *Pseudomona* tienen reportes en modelos animales con buena actividad y hay 5 y 4 estudios respectivamente, que están en marcha (www.clinicaltrials.gov) para evaluar estas drogas en humanos y por tanto deberemos esperar sus resultados. El epratuzumab se ha probado en LDCGB junto con la quimioterapia estándar (R-CHOP) en una fase 2, estudio conducido por la Clínica Mayo, donde se trataron a 15 pacientes de novo. Los resultados son buenos (RG: 87%) de los cuales la RC se observó en 67% y RP en 20%. La principal toxicidad observada en este estudio fue hematológica con neutropenia grado 3 y 4 en 30% de TODOS los ciclos, no utilizaron profilaxis primaria con factor estimulante de colonia y 75% de los pacientes requirió disminución de su quimioterapia. La SLP a un año es de 93% y la SG es de 100%.¹⁶ Por tanto, el uso de epratuzumab en combinación con R-CHOP y factores estimulantes de colonia podría incrementar las RC y las SLP, porque en este estudio se tuvo que reducir a dos terceras partes de los pacientes la quimioterapia por neutropenia.

- c) **Bevacizumab.** La racional para usar un monoclonal anti VEGF, es porque el proceso de angiogénesis se encuentra incrementado en los LDCGB, confiriendo un factor de mal pronóstico. Existe un estudio fase 2 donde se combina el bevacizumab junto al R-CHOP en LDCGB de novo. El objetivo de este estudio fue evaluar tolerancia y la farmacodinamia del rituximab y bevacizumab juntos. La RG fue de 85% y las RC de 38%; la tolerancia fue adecuada y la combinación de bevacizumab más rituximab no presentó alteraciones en su propia farmacodinamia.¹⁷ Actualmente se lleva a cabo un estudio fase 3 (estudio MAIN) donde se comparará el R-CHOP más placebo vs. R-CHOP más bevacizumab. Junto a este estudio clínico se realizará un estudio de microarreglos para identificar qué tipos de pacientes pueden beneficiarse o no con este tipo de terapias.

Conclusiones

Actualmente se tiene un amplio arsenal de moléculas que influyen en diferentes vías biológicas de los LDCGB, como son proliferación celular, ciclo celular, apoptosis, y en forma directa el modificar el microambiente tumoral. Dentro de poco tiempo el especialista podrá escoger esquemas personalizados para su paciente y dependiendo de las características clínicas y la biología de la misma neoplasia.

Referencias

- Hernández-Rivera G, Aguayo-González A, Cano-Castellanos R. Current therapeutic advances in the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Gac Med Mex* 2008;144:275-277.
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-4126. Actualizado a 7 años en un abstract en el congreso de ASCO 2007.
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet oncol* 2008;9:105-106.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
- Villela L, López-Guillermo A, Montoto S. Prognostic features and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who do not achieve a complete response to first-line regimens. *Cancer* 2001;91:1557-1562.
- Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, Hemery F. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol*. 2008 Dec 11. [Epub ahead of print].
- Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N engl J Med* 2008;59(22):2313-2323.
- Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002;99:2685-2693.
- Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008;26:2717-2724.
- Leonard JP, Furman RR, Cheung Y-KK et al. Phase I/II trial of bortezomib + CHOP-rituximab in diffuse large B cell (DLBCL) and mantle cell lymphoma (MCL): Phase I results. *Blood* 106:147a, 2005 (abstr:491).

11. **Robertson MJ, Kahl BS, Vose JM et al.** Phase II study of enzastaurin, a protein Kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1741-1746.
12. **Johnston PB, Ansell SM, Colgan JP et al.** Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) for patients with relapsed or refractory lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:454s (abstr8055).
13. **Wanner K, Hipp S, Oelsner M. Et al.** Mammalian target of rapamycin inhibition induces cell cycle arrest in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) cells and sensitises DLBCL cells to rituximab *Br J Haematol* 2006;134:475-484.
14. **Wiernik PH, Lossos IS, Tusciano J et al.** Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 Oct 20;26(30):4952-4957.
15. **Goldenberg DM, Rossi EA, Stein R et al.** Properties and structure-function relationships of veltuzumab (hA20), a humanized anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood* 2008 Oct21. (epubahead).
16. **Micallef IN, Kahl BS, Maurer MJ et al.** A pilot study of epratuzumab and rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated, diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2006;107:2826-2832.
17. **Ganjo KN, An CS, Robertson MJ, et al.** Rituximab, bevacizumab and CHOP (RA-CHOP) in untreated diffuse large B-cell lymphoma: safety, biomarker and pharmacokinetic analysis. *Leuk Lymphoma* 2006;47:998-1005.