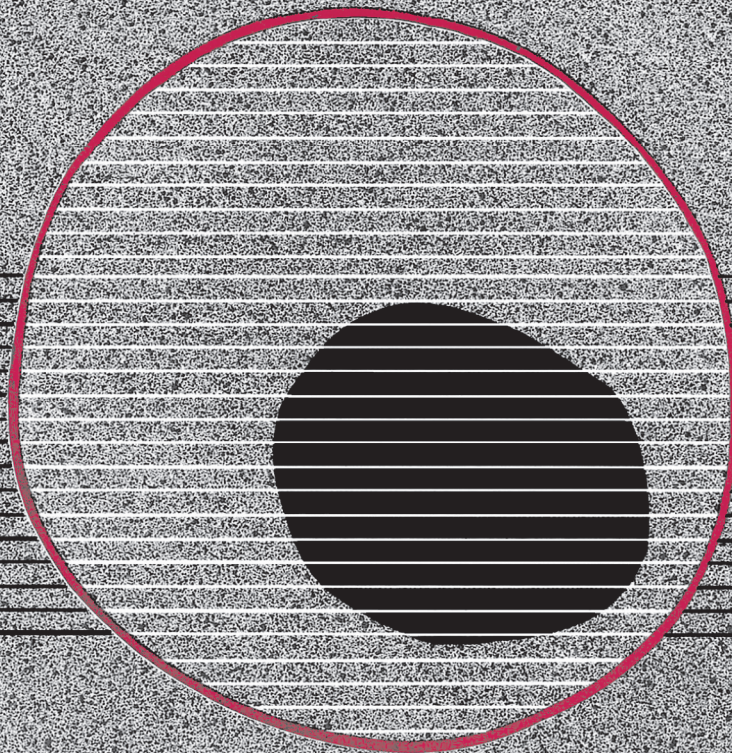


revisiones en

CANCER

LINFOMAS NO HODGKIN II

VOL. 17, NUM. 1, 2003



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 17

NÚM. 1

Linfomas asociados a SIDA M. Llanos Muñoz, N. Batista López, B. Alonso Álvarez	1
Clasificación de los linfomas no-Hodgkin L. Ortega Medina, C. Martín Rodilla	8
Linfoma no-Hodgkin. Avances en el trasplante autólogo de células madre: revisión crítica C. Montero Osorio, J. O. Armitage	16
Tratamiento con rituximab de los linfomas no Hodgkin J. Loscertales Pueyo, A. Alegre Amor, J. M ^a . Fernández-Rañada	27

Linfomas asociados a SIDA

M. LLANOS MUÑOZ, N. BATISTA LÓPEZ, B. ALONSO ÁLVAREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin es una de las complicaciones más agresivas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El linfoma cerebral primario ha disminuido drásticamente gracias al tratamiento antirretroviral de gran actividad, actualmente es muy poco frecuente. Los factores de riesgo para desarrollar un linfoma son el grado de inmunosupresión, la carga viral, la coinfección por el virus Epstein-Barr y virus herpes tipo 8, alteraciones genéticas y la presencia de determinadas citocinas. La mejoría del estado general e inmune con el tratamiento antirretroviral permite una mejor tolerancia a la quimioterapia. La combinación de la quimioterapia y el tratamiento antirretroviral de gran actividad es segura y recomendable. El reestablecimiento de la inmunidad con los nuevos fármacos mejoran notablemente el pronóstico de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana así como sus complicaciones como el linfoma no Hodgkin.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Virus de la inmunodeficiencia humana.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphoma has been and remains the most lethal complication of human immunodeficiency virus disease. In the context of antiretroviral therapy, primary cerebral lymphoma have decline significantly and is now a rarity. Risk factors for developing lymphoma are related to the degree of immunosuppression, HIV viral load, Epstein-Barr and herpesvirus-8 infection, genetic factors such as the presence of altered chemokine and chemokine receptor genes. The ability of patients to tolerate chemotherapy has improved with the overall improved performance status of patients responding to antiretrovirals, enabling more appropriate chemotherapy. Simultaneous combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is effective and tolerable. Active efforts to combine immune restoration and tumor cytoreduction offer a promising future approach to patients with this opportunistic and highly aggressive lymphoma.

Key words: *Non-Hodgkin's lymphoma. Acquired immunodeficiency syndrome. Human immunodeficiency virus.*

INTRODUCCIÓN

Los pacientes expuestos a cualquier tipo de inmunodeficiencia ya sea congénita o adquirida como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), tienen un mayor riesgo de desarrollar un linfoma no Hodgkin (LNH). Los linfomas en estos pacientes se presentan con ciertas características similares: la histología agresiva es la más frecuente, tienen una mayor presentación extraganglionar y una peor supervivencia (1).

En 1982 se incluyó el linfoma cerebral primario (LCP) en pacientes menores de 60 años como criterio de SIDA (2) y en 1985 se incluyeron los linfomas de alto grado difuso de células pequeñas no hendidas, inmunoblástico e indiferenciado (3). Finalmente, en 1987 se incluyeron los linfomas de grado intermedio: difuso de células grandes. No se consideran diagnóstico de SIDA los linfomas de células T, linfoblástico, linfoplasmocitoide, células pequeñas hendidas y de fenotipo inmunológico desconocido (4).

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de LNH en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se incrementa unas cien veces por encima de la población general (5). El linfoma es generalmente una manifestación tardía y va asociado a una inmunodeficiencia grave aunque en ocasiones se observa en pacientes con cifras altas de CD4, probablemente debido a defectos en la función de los linfocitos T. La probabilidad de padecer un LNH es directamente proporcional al grado de inmunodeficiencia, el riesgo es mayor si la cifra de CD4 es inferior a 50/mm³; su aparición está relacionada también con la carga viral, por cada logaritmo de RNA aumenta lo posibilidad de desarrollar un LNH 1,5 veces (6).

En los pacientes con infección por VIH el LNH es diagnóstico de SIDA en el 3% y es la segunda neoplasia más frecuente en estos pacientes. Podemos agruparlos en LNH sistémico, constituyen el 70-80% y en LCP, que aparecen entre un 20 y un 30% (1,7,8).

La prevalencia es igual en todos los grupos de riesgo (9) aunque hay dos estudios, uno europeo y otro americano, en los que se observa una ligera diferencia a favor de los homosexuales y bisexuales (3,4%) frente a los adictos a drogas por vía parenteral (ADV) (1,6-2,6%) (7,8).

La edad de presentación es bimodal, entre 10-19 años y entre 50-59 años.

En cuanto a la histología son más frecuentes los LNH tipo Burkitt en los pacientes más jóvenes y los inmunoblásticos en los de mayor edad.

En los estudios americanos son más frecuentes en varones y raza blanca (7,8).

El tratamiento antirretroviral por sí mismo no afecta directamente al linfoma, aunque hay datos contradictorios. Baselga cols. describieron un paciente con un linfoma pulmonar que respondió al tratamiento con zidovudina exclusivamente (10). Monforte y Pluda describen dos cohortes de pacientes con infección por VIH en tratamiento con zidovudina en los que se observa un incremento de la incidencia LNH a medida que aumenta el tiempo de tratamiento con los antirretrovirales, a los 36 meses la incidencia es del 19% (11,12). Levine y cols. compararon dos grupos de pacientes con infección por VIH en tratamiento con zidovudina con y sin linfoma, la probabilidad de padecer linfoma en relación al tratamiento con zidovudina fue del 0,93, por lo

que no parece que la zidovudina esté relacionada directamente con el desarrollo del linfoma. Probablemente lo que ocurre es que por un lado al mejorar la inmunidad disminuya la incidencia inmediata del linfoma, pero por el otro lado al aumentar la expectativa de vida al cabo del tiempo se observa un incremento acumulativo (13).

A partir de 1996, con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha observado una franca disminución de los LCP, con una incidencia 20 veces menor, y una menor mortalidad global por linfoma. Actualmente el LCP es raro y se presenta en los pacientes muy inmunosuprimidos, bien por no tomar tratamiento antirretroviral o bien por haber creado resistencia al mismo. Se ha observado también una ligera disminución en los linfomas sistémicos, pero no de forma significativa, sobre todo a expensas del linfoma inmunoblástico. Tanto los LCP como los linfomas inmunoblásticos son los que están relacionados con el virus Epstein-Barr (VEB) y cifras bajas de linfocitos CD4. Para observar esta disminución en la presentación del LNH el paciente con infección por VIH tiene que llevar al menos un año de TARGA (6,14,15).

PATOGENIA

El virus VIH no es oncogénico directamente, aunque recientemente se ha observado la presencia del genoma del VIH cerca del oncogén c-fes en los macrófagos asociados al tumor, lo que sugiere un papel más directo del virus en la linfomagénesis (16,17).

La gran mayoría son LNH de estirpe B. Sólo se ha descrito algún caso de LNH T y anaplásico CD30 (18).

Los subtipos histológicos según las clasificaciones anatomopatológicas anteriores a la REAL son los siguientes:

- Burkitt-like* de células pequeñas no hendidas
- Células grandes no hendidas
- Inmunoblástico
- Linfoma de cavidades
- Linfoma cerebral primario

Según la histología, clonalidad, recuento de CD4, presencia de coinfección con otros virus y lesiones moleculares podemos agruparlos como se observa en la tabla I (18-20).

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LOS LNH ASOCIADOS A SIDA

Variable	Sistémico	Cerebral	Cavidades
Histología	Células grandes	Células grandes	Células grandes pleomórficas
Clonalidad	Policlonal y monoclonal	Monoclonal	Policlonal y monoclonal
VEB	Presente en el 40%	Siempre presente	Presente en el 50%
HHV-8	Ausente	Ausente	Presente
CD4 /mm ³	100	30	90
Supervivencia mediana (meses)	6-18	3	5

—Los LCP y los LNH inmunoblásticos se presentan en pacientes con cifras bajas de CD4, es frecuente la coinfección por VEB y las alteraciones genéticas en c-myc y bcl-6 son poco frecuentes. Por lo que podríamos atribuir a la coinfección por el VEB como el principal implicado en el desarrollo del linfoma.

—Los LNH *Burkitt* y de células grandes no hendidas se presentan en pacientes con cifras altas de CD4, la coinfección del VEB es poco frecuente (30%) y sin embargo son frecuentes las alteraciones genéticas en el c-myc (100%), bcl-6 (20%), p53 (60%) así como la hipermutación somática del gen de la región variable de la inmunoglobulina. El mecanismo podría ser el de la hiperestimulación crónica.

—Los linfomas de cavidades se presentan sin masa tumoral, en forma de derrame pleural, pericárdico y/o ascitis, tienen una apariencia citológica característica y están asociados a la presencia del herpesvirus tipo 8 (HHV-8).

En el mecanismo de producción del LNH en el SIDA participan múltiples factores, entre ellos se encuentran los siguientes:

—*Infección por agentes transformantes como los virus.*

- En la infección por VEB la pérdida de función de las células T provoca una alteración en la inmunorregulación de las células B infectadas por el VEB. En el 40-50% de los linfomas sistémicos y en la práctica totalidad de los LCP se han detectado secuencias de ADN del VEB en el genoma de las células linfomatosas. También se han encontrado en las células linfomatosas anticuerpos frente a antígenos nucleares del VEB, EBNA-1 y EBNA-2, y algunas expresan la proteína latente de membrana-1 (LMP-1). La LMP-1 tiene un papel oncogénico en la linfomagénesis a través del efecto antiapoptótico del oncogén bcl-2. El VEB infecta los linfocitos B a través del receptor de membrana para el componente C3 del complemento produciendo expansión policlonal. El VEB induce a la ciclina D1 y D2 involucradas en la linfomagénesis. El VEB-BCRF-1 también induce la producción de IL10 y ésta a su vez promueve el crecimiento y diferenciación de los linfocitos B (21,22).

- HHV-8: La infección por el HHV-8 es más frecuente en los homosexuales y rara en los ADVP. Desarrolla un tipo de linfoma con una presentación muy peculiar, afecta a las cavidades, pleura, pericardio y peritoneo, sin tumor sólido. Tiene un comportamiento agresivo y mal pronóstico (23-26).

—*Estimulación por citocinas.* La producción de citocinas, como las interleukinas 6 (IL6) y 10 (IL10) contribuyen al crecimiento y viabilidad de las clonas. La IL6 es un factor de proliferación y la IL10 es un factor inmunosupresor. Las proteínas del VIH tat y gp120 inducen la producción de IL6 y de IL10. Tanto la IL6 como la IL10 son antiapoptóticas para la célula B. *In vitro*, actúan como factores de crecimiento para el linfoma asociado al SIDA. Están elevadas al diagnóstico de LNH y de forma anticipatoria (27,28). Los pacientes con infección por VIH con polimorfismos asociados a un aumento de la IL10 tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma. El

HHV-8 contiene un homólogo de la IL6, la viroquina vIL6, que puede inducir estimulación IL6-like crónica y contribuir a la activación de células B y, probablemente, directamente a la estimulación del crecimiento y viabilidad de las células linfomatosas. También la vIL6 potencia la activación de células B mediada por el VEB (29). El factor soluble del CD23 (sCD23) potencia la síntesis de inmunoglobulinas y los sCD27, sCD30 y sCD44 se asocian a la activación de células B (28,30).

—*Alteraciones genéticas.* La hiperactivación crónica de las células B potencia la generación de lesiones genéticas, a nivel de oncogenes como el c-myc, bcl-6 o de genes supresores como la p53 (31,32). El polimorfismo genético en el receptor de la citocina CCR5 o polimorfismo en la región del factor estromal SDF-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma asociado a SIDA. Se han observado niveles altos de SDF-1 en pacientes con infección por VIH avanzada. Es un potente estimulador de células B por lo que la sobreproducción de SDF-1 y la activación de células B pudieran estar relacionadas en los pacientes con infección por VIH (33).

—*Cambios en el fenotipo.* Hay una disminución de las células B CD27 que es paralela al incremento en la activación policlonal de células B, lo que se traduciría en la producción policlonal de Ig sérica. Al disminuir las CD27 se eleva el sCD27. Se ha observado que tras iniciar el tratamiento antirretroviral disminuye el sCD27 como reflejo de la normalización de la expresión de células B CD27. En los pacientes con viremia alta la cifra de células B CD21 es baja lo que implica que tienen reducida su capacidad proliferativa, aumentada la producción de Ig y una morfología plasmocitoide, lo que explicaría la hipergammaglobulinemia asociada a la infección por VIH (34,35).

La linfomagénesis en la infección por VIH parece ocurrir por diferentes mecanismos: virus, activación de oncogenes, citocinas o incluso la propia desregulación inmune, que pueden llevar al desarrollo del LNH.

La infección por VIH produce una estimulación crónica con una respuesta reactiva de los linfocitos B, y al fallar el control de los linfocitos T se produce la proliferación policlonal incontrolada y estimulada por una coinfección viral como la del VEB, a su vez promovida por una serie de citocinas con una mayor probabilidad de errores genéticos debidos a la activación del c-myc, reordenamiento del bcl-6 o mutaciones en la p53.

CLÍNICA

Los LNH en el SIDA tienen un comportamiento heterogéneo, con presentaciones clínicas muy diferentes, que pueden ir desde un curso fulminante hasta largos supervivientes.

Predomina la histología agresiva, en los 327 pacientes de cinco series, el 73% fueron de alto grado, el 24% de grado intermedio y el 3% de bajo grado según la clasificación de la OMS (36-40).

Más del 70% presentan síntomas B, es decir, pérdida de peso, sudoración o fiebre. La presentación extraganglionar es la más frecuente, en algunas series llega hasta el

95% (36) en un 42% por afectación del sistema nervioso central (SNC) y en el 33% por invasión de la médula ósea. Existe un riesgo muy elevado de afectación del SNC si el VEB está presente en el tumor (41). Otra característica es la afectación de localizaciones extraganglionares poco frecuentes como el recto, corazón o vía biliar (38).

El linfoma de cavidades tiene un comportamiento diferente. Se caracteriza por derrame pleural, pericárdico y/o ascitis y es excepcional su presentación forma de masa. Tiene muy mal pronóstico (23-26).

El LCP tiene una clínica e imagen inespecíficas al igual que ocurre en los pacientes sin infección por VIH. La incidencia en la población general es del 0,2-1% y en los pacientes con infección por VIH oscila entre el 10-20%. Su incidencia ha disminuido desde la introducción del TARGA. La mortalidad es del 100% y la mayoría se diagnostican en la autopsia. No hay diferencia en cuanto a la incidencia entre los distintos grupos de riesgo, con predominio en varones con inmunosupresión grave, con linfocitos CD4 menor de 10/mm³. Ante la sospecha de LCP se plantea el diagnóstico diferencial con infección por *toxoplasma gondii* por lo que se recomienda realizar tratamiento empírico antitoxoplasma durante 1 ó 2 semanas, y si no mejora se debe realizar biopsia diagnóstica. Se recomienda evitar el uso de corticoides antes de la biopsia porque podría dar un falso negativo (42). El tratamiento estándar es la radioterapia, consigue respuestas completas del 50%, aunque son de corta duración con un mortalidad del 100% a los 16 meses (43,44). Hay algunos estudios con pocos pacientes en los que se utilizan combinaciones de quimioterapia y radioterapia con respuestas que duran hasta 1 año (45,46).

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores de mal pronóstico en relación a la infección VIH son el diagnóstico previo de SIDA, recuento de células CD4 menor de 100/mm³ y la adicción a drogas por vía parenteral (47,48).

Los factores de mal pronóstico en relación al LNH son la edad mayor de 35 años, los estadios III y IV, el estado general según ECOG mayor de 1, más de una localización extraganglionar y el aumento de la enzima láctica deshidrogenasa (LDH). Con todos estos factores se elabora el Índice Pronóstico Internacional (IPI), con el corte de edad en 35 años, lo que permite agrupar los enfermos en diferentes grupos pronósticos.

En un estudio reciente, con un gran número de pacientes, los factores más importantes en el análisis multivariante fueron la edad, la historia de drogadicción intravenosa, el estadio avanzado y el bajo número de linfocitos CD4 (<100/mm³). Aquellos enfermos que tenían tres o más de estos factores tenían una supervivencia de tan sólo 18 semanas y entre ellos no hubo largos supervivientes. En este grupo de pacientes tuvo escasa importancia la quimioterapia administrada o la respuesta obtenida ya que su evolución a corto plazo fue invariablemente fatal. Por el contrario, entre los pacientes sin estos factores puede esperarse una larga supervivencia libre de enfermedad en una tercera parte de los mismos (49).

TRATAMIENTO

La quimioterapia en el LNH obtiene menos respuestas objetivas, inferiores al 50%, y de menor duración, entre 4-11 meses (Tabla II). Todos estos estudios fase II son anteriores al uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

El siguiente paso en un intento de mejorar los resultados terapéuticos fue la modificación de la dosis, la utilización de factores estimulantes de colonias y la búsqueda de grupos pronósticos que permitieran seleccionar el tratamiento más apropiado.

Los estudios randomizados en la era preTARGA comparando el mismo esquema con diferentes dosis y/o factores estimulantes de colonias obtienen la misma supervivencia con una menor toxicidad en los esquemas con menor dosis y apoyo de factores estimulantes (48,52-54). La respuesta en los pacientes sin factores adversos oscila entre un 53 y un 86% con una supervivencia mediana entre 16 y 36 meses, mientras que con factores adversos la respuesta es del 14% y la supervivencia mediana de 3,5 meses.

Los esquemas de quimioterapia en infusión continua, aunque son estudios con pocos pacientes y aún son datos preliminares, están dando buenos resultados. El estudio de Sparano, con 25 pacientes tratados con quimioterapia en infusión de 96 horas (ciclofosfamida, adriamicina y etopósido) obtiene una tasa de respuestas completas del 58% con una supervivencia mediana de 18 meses. El mismo estudio con 48 pacientes y un mayor seguimiento tiene una supervivencia a los 2 años del 36% (55,56). Otro estudio con 24 pacientes y el esquema EPOCH (etopósido, vincristina y adriamicina) en infusión de 96 horas obtiene tras un seguimiento de 23 meses una supervivencia libre de enfermedad de 83% y global de 72%, con una tasa de respuestas completas del 79%. En este estudio los pacientes no recibieron tratamiento antirretroviral durante la quimioterapia (57).

Se recomienda seguir o iniciar el TARGA conjuntamente con la quimioterapia. Se han observado modificaciones en el aclaramiento de la ciclofosfamida sin que esto se traduzca en una mayor toxicidad (58,59).

Recientemente se están incorporando nuevas estrategias terapéuticas:

—Anticuerpos monoclonales. El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que ha demostrado ser activo en los linfomas foliculares y difusos de células grandes de pacientes sin infección por VIH. La experiencia con rituximab en pacientes con infección por VIH es corta. Está en marcha un estudio (AMC 010) que evalúa el uso de rituximab con CHOP. Los datos preliminares del mismo muestran una tasa de respuestas completas del 86% y una supervivencia libre de progresión del 79%. En el linfoma de cavidades parece especialmente activo (60).

—Citocinas. Están en marcha varios estudios en los que se administra IL2 a distintas dosis, en ellos se ha observado que la IL2 a dosis bajas es capaz de mejorar el recuento de linfocitos CD4, por lo que se está utilizando para prolongar la respuesta del linfoma asociado al SIDA (61,62).

TABLA II
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA ASOCIADO A SIDA

<i>Quimioterapia</i>	<i>n</i>	<i>CD4/mm³</i>	<i>RO%</i>	<i>Supervivencia (meses)</i>	<i>Referencia</i>
HDARaC/HDMtx	9	173	33	6	37
COMET-A	38	164	58	5,2	38
COMLA, CHOP m-BACOD	27	169	46	11,3	38
COMP, ProMACE-MOPP	83		33	5	39
L-17, CHOP, NHL-7	30		56	6	40
Low m-BACOD	35	150	46	6,5	50
LNH-84	141	227	63	9	51
ProMACE- Mopp/CytaBOM	72		35	4	48

—La quimioterapia intensiva con soporte de células progenitoras hematopoyéticas así como los mini trasplantes se están evaluando en varios estudios en marcha (63).

El tratamiento del linfoma asociado a SIDA debe individualizarse. Las dosis estándar de quimioterapia pueden en principio ser adecuadas en los pacientes con recuento de CD4 >100/mm³. En cambio, en aquellos pacientes con factores pronósticos adversos parece más apropiado disminuir dosis, e incluso, en aquellos más graves se podría optar por un tratamiento sintomático. El uso de factores estimulantes de colonias disminuye la toxicidad por lo que es recomendable su uso. Así mis-

mo, se aconseja la administración conjunta de la quimioterapia y el TARGA.

CORRESPONDENCIA:

Marta Llanos Muñoz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Canarias
Ofra, s/n
38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife
Tfnos: 922678746/7/8/9
Fax: 922319425
e-mail: mllanosm@comtf.es

BIBLIOGRAFÍA

- Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000; 27: 442.
- Centers for Disease Control. Update: acquired immunodeficiency syndrome-United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31: 507.
- Centers for Disease Control, Department of Health and Human Services. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 402.
- Centers for Disease Control Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists: AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 36 (Supl. 1): 1S-15S.
- Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS related neoplasms. *Hematol Oncol Clin No Am* 1996; 10: 997.
- Kirk O, Oedersoen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 3406.
- Beral V, Peterman T, Berkelman R, et al. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805.
- Serraino D, Salamina G, Franceschi S, et al. The epidemiology of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the World Health Organization European Region. *Br J Cancer* 1992; 66: 912.
- Ragni MV, Belle SH, Jaffe RA, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphomas and other malignancies in patients with hemophilia. *Blood* 1993; 81: 1889.
- Baselga J, Krown SE, Telzak EE, et al. AIDS-related pulmonary NHL regressing after zidovudine therapy. *Cancer* 1993; 71: 2332.
- Monforte DA, Vago L, Manini F. Primitive cerebral lymphoma and systemic lymphomas in 637 autopsies from AIDS cases. The Eighth International Conference on AIDS. Amsterdam, 1992.
- Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G, et al. Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1099.
- Levine AM, Bernstein L, Sullivan-Halley J, et al. Role of zidovudine antiretroviral therapy in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1995; 86: 4612.

14. Hooper WC, Holman RC, Clarke MJ, et al. Trends in non-Hodgkin lymphoma (NHL) and HIV-associated NHL deaths in the United States. *Am J Hematol* 2001; 66: 159.
15. Chow KU, Mitrou PS, Geduldig K, et al. Changing incidence and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 105.
16. Herndier BG, Shiramizu BT, Jewett NE, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated T-cell lymphoma: Evidence for human immunodeficiency virus type 1-associated T-cell transformation. *Blood* 1992; 79: 1768.
17. Shiramizu B, Herndier BG, McGrath MS. Identification of a common clonal human immunodeficiency virus integration site in human immunodeficiency virus-associated lymphomas. *Cancer Res* 1994; 54: 2069.
18. Knowles DM. Molecular pathology of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 67-82.
19. Ambinder RF. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferations in the AIDS setting. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1209.
20. Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, et al. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 2001; 412: 341.
21. Camilleri-Broet S, David F, Feuillard J, et al. High expression of latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus and BCL-2 oncoprotein in acquired immunodeficiency syndrome related primary brain lymphoma. *Blood* 1995; 86: 432.
22. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 969.
23. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes-virus-like DNA sequences AIDS-related body-cavity based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 186.
24. Said JW, Chien K, Takeuchi S, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HSHV or HHV8) in primary effusion lymphoma: ultrastructural demonstration of herpesvirus in lymphoma cells. *Blood* 1996; 87: 4937.
25. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: A distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645.
26. Karcher DS, Alkan S. Human herpes virus-8-associated body cavity-based lymphoma in human immunodeficiency virus infected patients: A unique B-cell neoplasm. *Hum Pathol* 1997; 28: 801.
27. Breen EC, van der Meijden M, Cumberland W, et al. The development of AIDS-associated Burkitt's small non-cleaved lymphoma is preceded by elevated serum levels of interleukin 6. *Clin Immunol* 1999; 92: 293.
28. Yawetz S, Cumberland WG, van der Meyden M, et al. Elevated serum levels of soluble CD23 (sCD23) precede the appearance of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 85: 1843.
29. Breen EC, Gage JR, Guo B, et al. Viral interleukin 6 stimulates human peripheral blood B cells that are unresponsive to human interleukin 6. *Blood* 2001; 212: 118.
30. Widney D, Gundapp G, Said JW, et al. Elevation of serum soluble CD27 (sCD27) levels, and alteration of CD27 expression on B cells, in subjects with HIV-infection, AIDS or AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 114.
31. Pelicci PG, Knowles DM, Arlin ZA, et al. Multiple monoclonal B cell expansions and c-myc oncogene rearrangements in acquired immune deficiency syndrome-related lymphoproliferative disorders: Implications for lymphomagenesis. *J Exp Med* 1986; 164: 2049.
32. Subar M, Neri A, Inghirami G, et al. Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of EBV in AIDS-associated lymphoma. *Blood* 1988; 72: 667.
33. Sei S, O'Neill DP, Stewart SK, et al. Increased level of stromal cell-derived factor 1 mRNA in peripheral blood mononuclear cells from children with AIDS-related lymphoma. *Cancer Res* 2001; 61: 5028.
34. De Milito A, Mörch C, Sönerborg A, et al. Loss of memory (CD27) B lymphocytes in HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15: 957.
35. Hagase H, Agematsu K, Kitano K, et al. Mechanism of hypergammaglobulinemia by HIV infection: circulating memory B-cell reduction with plasmocytosis. *Clin Immunol* 2001; 100: 250.
36. Ziegler J, Beckstead J, Volberding P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 565.
37. Gill P, Levine A, Krailo M, et al. AIDS-related malignant lymphoma: Results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1322.
38. Kaplan LD, Abrams DL, Feigl E, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma San Francisco. *JAMA* 1989; 216: 719.
39. Knowles DM, Chamulak G, Subar M, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988; 108: 744.
40. Lowenthal D, Straus D, Campbell S, et al. AIDS-related lymphoid neoplasia: The Memorial Hospital Experience. *Cancer* 1988; 61: 2325.
41. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3325.
42. Rubio Rodríguez MC, Rubio García R, Calvo Manuel FA. Linfoma cerebral primario asociado al SIDA: espectro clínico, criterios diagnósticos y desarrollo terapéutico. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 161.
43. Goldstein JD, Dickson DW, Woser FG, et al. Primary central nervous system lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome, a clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer* 1991; 67: 2756.
44. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990; 73: 206.
45. Forsyth PA, Yahaloma J, DeAngelis LM. Combined modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology* 1994; 44: 1473.
46. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997; 11: 1725.
47. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991; 68: 2466.
48. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS clinical trials group protocol 142 low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3601.
49. Roca Arbonés V, Martínez Martínez R, Álvarez Carmona AM. Clínica, diagnóstico, estadificación y pronóstico de los LNH sistémicos en paciente infectados por el VIH. En: Díaz Mediavilla J, Berenguer Berenguer J, Miralles Mastín P. (Eds). *Linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Madrid: Arán Ediciones S. A., 2000. p. 61.
50. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. *JAMA* 1991; 266: 84.
51. Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, et al. High-dose chemotherapy (LNH-84) for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 95: 188.
52. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-bacod chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1641.
53. Kaplan LD, Kahn JO, Crowe S, et al. Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: Results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 929.

54. Tirelli U, Spina M, Gabarre J, et al. Treatment of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma adapted to prognostic factors. [Abstract 89]. 3rd National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, 1999.
55. Sparano JA, Wiernik PH, Xiaoping H, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3026.
56. Sparano JA, Lee S, Chen M, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group trial (E1494) [Abstract 41]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 12a.
57. Little RF, Pearson D, Steinberg, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy in previously untreated HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1999; 18: 10a.
58. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2171-8.
59. Vaccher E, Spina M, Talamani R, et al. Concomitant CHOP chemotherapy (CT) and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (PTS) with HIV-related non-Hodgkin's lymphoma (NHL). [Abstract 184] *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 47a.
60. Pérez CL, Rudoy S. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of human herpesvirus 8-associated, body cavity-based lymphoma with an unusual phenotype in a human immunodeficiency virus-negative patient. *C Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 993.
61. Khatri VP, Fehniger TA, Baiocchi RA, et al. Ultra low dose interleukin-2 therapy promotes a type 1 cytokine profile in vivo patients with AIDS and AIDS-associated malignancies. *J Clin Invest* 1998; 6: 1373.
62. Bernstein ZP, Porter MM, Gould M, et al. Prolonged administration of low-dose interleukin-2 in human immunodeficiency virus-associated malignancy results in selective expansion of innate immune effectors without significant clinical toxicity. *Blood* 1995; 86: 3287.
63. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood* 2001; 98: 3857.

Clasificación de los linfomas no-Hodgkin

L. ORTEGA MEDINA, C. MARTÍN RODILLA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El diagnóstico y clasificación de los linfomas no Hodgkin (LNH) es uno de los campos más controvertidos de la patología oncológica. Desde su descripción como neoplasias del sistema linfoide se han ido sucediendo numerosas clasificaciones atendiendo primero a criterios exclusivamente morfológicos, como ocurrió con la clasificación de Rappaport, para luego incorporar los nuevos conocimientos inmunomorfológicos, como sucedió con las clasificaciones de Lukes y Collins y de Lennert. Posteriormente se intentó establecer una clasificación común de implantación internacional, aunque con la primera propuesta, denominada "Working Formulation" no se alcanzó el objetivo previsto, sin embargo la clasificación REAL de 1994 y después la de la OMS de 1999 han alcanzado el consenso necesario entre patólogos, hematólogos y oncólogos para su utilización internacional. En la presente revisión se realiza un recuerdo histórico de las distintas clasificaciones, con especial énfasis en los aspectos que han conducido a la necesidad de establecer nuevas clasificaciones. Por último se comenta la clasificación actualmente vigente.

Palabras clave: Linfomas B. Linfomas T. Linfomas NK. Linfomas diseminados. Linfomas ganglionares. Linfomas extraganglionares. Clasificación.

ABSTRACT

The diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphomas is one of the most controversial fields of oncological pathology. Since its original description as neoplasms from lymphoid tissues there have been several classifications of lymphomas, first according exclusively to morphological features, as in Rappaport's classification, although later the new immunomorphological knowledges were incorporated, as in Lukes and Collins, and Lennert classifications. Later it was tried to establish an international common classification for clinical usage, although with the first one proposed, and called Working Formulation, this aim was not reached. Nevertheless the REAL classification in 1994 and later the WHO classification in 1999 have achieved the general consensus between pathologists, haematologists, and oncologists for its international implantation and usage. In this paper an historical review of the different classifications is made, with special emphasis on the features that have led to the need of a new classification. Finally the WHO classification, that is nowadays in use, is commented.

Key words: B lymphomas. T lymphomas. NK lymphomas. Disseminated lymphomas. Nodal lymphomas. Extranodal lymphomas. Classification.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y clasificación de los linfomas es uno de los campos de la patología oncológica que más problemas ha producido a clínicos y patólogos. La razón fundamental es que dentro del término de linfomas no Hodgkin (LNH) se agrupan un gran número de entidades que poseen unas características genotípicas, fenotípicas y morfológicas muy diferentes y que además dichas entidades también difieren en su comportamiento clínico,

capacidad de diseminación y respuesta al tratamiento. Por otra parte las nuevas técnicas auxiliares en el diagnóstico, fundamentalmente la inmunohistoquímica y las técnicas de patología molecular, han incrementado de forma notable el conocimiento que tenemos de la biología normal de las células linfoides y de las alteraciones que aparecen en las neoplasias que derivan de ellas. Todo ello ha propiciado que a lo largo de los años la clasificación de los LNH se haya ido modificando de forma constante en un intento de agrupar los conocimientos

que poseemos sobre este tipo de neoplasias para así poder ofrecer a los patólogos, oncólogos y genetistas una clasificación que constituya una nomenclatura estandarizada que facilite los estudios comparativos entre los distintos centros de los diferentes países.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA CLASIFICACIÓN DE LOS LNH

El estudio de los linfomas en general comienza con la descripción inicial por Hodgkin en 1832 de la enfermedad que lleva su nombre (1) y de la utilización del término "linfoma" y "linfosarcoma" por Virchow en 1858 (2).

En los años siguientes se publican numerosos trabajos que se refieren a estas neoplasias, aunque el primer intento de establecer categorías dentro de los linfomas se debe a Dreschfeld (3) y Kundrat (4), que son los primeros en reconocer que la enfermedad de Hodgkin y el "linfosarcoma" son entidades diferentes. Dicha separación se haría definitiva tras los estudios de Sternberg (5) y Reed (6). En los años subsiguientes la clasificación fue haciéndose progresivamente más compleja con las aportaciones de nuevas categorías como el llamado "reticulosarcoma" por Roulet (7), que aparentemente derivaba de células reticulares y que por sus características citológicas era diferente del resto de linfosarcomas, y el llamado "linfoma folicular gigante", descrito por primera vez por Brill y cols. (8) y Symmers (9), que aunque fue interpretado inicialmente como un cuadro de hiperplasia folicular benigna, fue considerado posteriormente por Gall y Mallory (10), que establecieron los criterios morfológicos para distinguir entre una hiperplasia folicular de una neoplasia de patrón de crecimiento folicular, como una forma especial de linfoma. Sin embargo, a pesar de todas estas aportaciones, había un gran número de neoplasias linfoides que no podían ser encuadradas, ni desde el punto de vista morfológico ni clínico, en ninguna de las entidades que eran reconocidas hasta ese momento, por lo que ya en 1955 (11) se reconoció la necesidad de contar con una clasificación morfológica más amplia. Esta idea se vio fortalecida por la descripción de nuevos linfomas como el descrito en 1958 por Burkitt (12), y propició la aparición en 1966 de la clasificación de Rappaport (13), que se basaba en tres criterios morfológicos:

Uno. Los linfomas podían derivar de tres estirpes celulares del ganglio linfático: linfocitos, histiocitos o células madres reticulares.

Dos. Las células neoplásicas podían aparecer con distintos grados de atipia y, por tanto, para cada tipo, distinguirse una variante bien diferenciada y otra poco diferenciada.

Tres. El patrón de crecimiento podía ser nodular o difuso.

Se reconocía además una categoría mixta correspondiente a los linfomas constituidos por linfocitos e histiocitos y alguna variante surgida de la clínica como el linfoma linfocítico con disproteinemia correspondiente a aquellos linfomas linfocíticos que se asociaban a gammapatía monoclonal.

La clasificación de Rappaport fue sumamente útil, aceptada internacionalmente y utilizada durante muchos años. No obstante, los descubrimientos y avances realizados sobre el sistema inmune fomentaron la aparición de nuevas clasificaciones, que incorporaron dichos conocimientos pero que no siempre consiguieron aclarar el confuso campo de los linfomas. De todas ellas cabe destacar las de la escuela americana realizada en 1974 por Lukes y Collins (14) y la de la escuela alemana, conocida como clasificación de Kiel, realizada por Lennert en 1976 (15).

La clasificación de Lukes y Collins introdujo una serie de conceptos nuevos:

Uno. Distinguía entre linfocitos T y linfocitos B.

Dos. Realizaba una valoración morfológica de las células linfoides en transformación.

Tres. Reconoció que la mayor parte de los linfomas histiocíticos, de la clasificación de Rappaport, correspondían en realidad a linfomas inmunoblásticos.

Por su parte la clasificación de Lennert, basada también en criterios inmunomorfológicos, realiza una serie de aportaciones, a saber:

Uno. Se basó en un estudio morfológico meticuloso de las células linfoides.

Dos. Reconoció la existencia de lesiones de bajo y alto grado morfológico que coincidía con el pronóstico clínico. Para las primeras proponía el sufijo "cítico" y para las segundas el sufijo "blástico".

Tres. Reconoció que los linfomas en su evolución podían leucemizarse ya que el clono proliferante podía ser el mismo.

Cuatro. La existencia de paraproteinemia no justificaba una categoría distinta, ya que podía aparecer en distintos linfomas.

Cinco. Se reconocía el hecho de que el linfoma folicular constituía una entidad peculiar.

Aunque ambas clasificaciones eran, sin duda, útiles su aplicación tuvo características más geográficas que científicas, de forma que mientras la clasificación vigente en Estados Unidos fue la de Lukes y Collins, por numerosos países de Europa, se extendió la clasificación de Kiel. Esta situación condujo al primer intento de alcanzar una clasificación unificada, que fue realizada por el Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos y que tuvo como fruto la clasificación que sería llamada "*working formulation for clinical usage*" que fue dada a conocer en Standford en 1980 (16). La "*Working Formulation*" se basó en un estudio multicéntrico de 1.175 casos de linfoma utilizando exclusivamente criterios morfológicos, y ya en el momento de su publicación no se consideró realmente como una nueva clasificación, sino más bien como un compromiso terminológico y una herramienta de trabajo que permitiera la "traducción" entre las clasificaciones existentes y así, facilitar las comparaciones entre las distintas revisiones de casos y los diferentes protocolos terapéuticos. En cualquier caso el valor de esta herramienta fue muy cuestionado desde un principio y bajo el punto de vista patológico fundamentalmente se basaba exclusivamente en criterios morfológicos, observados en las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina, sin reflejar los

datos inmunomorfológicos y abandonando los criterios histogenéticos y citogenéticos. Esta situación impidió de hecho la implantación de esta clasificación, al menos en Europa, y condujo a revisiones de la clasificación de Kiel (17).

Un intento más fructífero fue el realizado por un grupo constituido por 19 hematopatólogos con experiencia e interés especial en los linfomas. El denominado Grupo Internacional de Estudio de los Linfomas, se reunió en Berlín en 1993 llegando a un consenso sobre las distintas categorías que se podían diferenciar con los conocimientos morfológicos, inmunológicos y genéticos de ese momento, lo que dio como resultado la llamada clasificación REAL (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*) (18).

La clasificación REAL difería de las clasificaciones previas por el consenso obtenido y porque abandonaba las sutilezas morfológicas, inmunofenotípicas, o la supervivencia del paciente para establecer las distintas categorías de linfoma, considerando que la clasificación no debe hacerse por un único criterio.

Hay que tener presente que en las dos últimas décadas se han producido progresos muy rápidos en inmunología y en biología molecular con sus consiguientes descubrimientos en relación con el origen y función de los linfocitos. Estos hallazgos se han plasmado en cambios conceptuales en la nomenclatura y clasificación de los linfomas. Es necesaria pues una aproximación multidisciplinaria para el diagnóstico de estas entidades. Mientras la morfología sigue siendo la clave para el diagnóstico, la inmunología y las técnicas moleculares han sido cruciales para la comprensión de distintas entidades, así como para el diagnóstico diferencial de las mismas. El patólogo debe conocer aspectos de la historia clínica del paciente, tales como lugar de presentación y otros parámetros. Así el diagnóstico de un linfoma ha de estar basado en la integración de los rasgos morfológicos, biológicos y clínicos.

La clasificación REAL reconocía, como premisa más importante para la clasificación de los linfomas, el origen de las células neoplásicas (B, T o NK). Sin embargo, se pensaba que el origen celular podía no ser la única base de la clasificación, porque la contrapartida normal del clono neoplásico no podía ser identificada para todos los tipos de linfoma y porque ignoraba otros factores importantes tales como las anomalías moleculares y citogenéticas.

En la clasificación REAL se utilizaban múltiples parámetros para reconocer las distintas entidades. Cada enfermedad se definía por una combinación de rasgos morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos. Por ejemplo, los linfomas extranodales no se consideraban una afectación secundaria de los linfomas ganglionares sino entidades distintas. El lugar de afectación era sin duda un dato importante para la distinción biológica. Un claro ejemplo lo constituían los linfomas MALT y también los linfomas T. Otro rasgo destacado por la clasificación REAL era la distinción entre grado histológico y agresividad clínica. Mientras estos dos rasgos se correlacionaban en muchos casos, no lo hacen en otros. Por ejemplo, el linfoma del manto o el linfoma T perifé-

rico de células pequeñas son considerados de bajo grado histológico y sin embargo son clínicamente agresivos.

La clasificación REAL hacía énfasis también en los grados citológicos que pueden ser clínicamente útiles, aunque la delimitación precisa de los mismos no siempre era posible ya que, además, las variaciones morfológicas de un ganglio a otro son frecuentes.

La clasificación REAL también se diferenciaba de las clasificaciones previas en considerar, como se ha indicado, que la complejidad en este campo hace necesario el acuerdo de un grupo amplio de patólogos, no como las anteriores que eran el resultado de pocas personas.

La relevancia de la clasificación de la OMS (19,20) es que surge por el esfuerzo aunado de un comité de expertos constituido por patólogos, hematólogos y oncólogos reunidos para llegar a un consenso en la modificación de la clasificación REAL.

Cada categoría de los linfomas reconocidos se realiza de acuerdo con criterios combinados en los que se incluye la morfología, inmunofenotipo, genética y síndromes clínicos. Para cada neoplasia linfóide se postula su origen celular, representando esta célula, muchas veces, el estadio de diferenciación observado en la morfología más que la célula en la que ocurrió la mutación, puesto que esta última es desconocida en muchos casos. La nomenclatura de cada entidad aporta los nuevos conocimientos de las líneas celulares y sus estadios de diferenciación pero también sabemos que su conocimiento no es perfecto y que futuros hallazgos harán necesario el uso de otras nomenclaturas.

La clasificación de la OMS reconoce tres categorías en las neoplasias linfóides: neoplasias de células B, neoplasias de células T y de células NK así como linfoma de Hodgkin. Dentro de las categorías reconoce otras dos: neoplasias de células precursoras que corresponden a los estadios más tempranos de diferenciación y neoplasias de las células maduras que corresponden a estadios celulares más diferenciados.

Dentro de los linfomas "no Hodgkin" se incluyen un gran número de entidades diferentes que se asocian con diversos rasgos epidemiológicos, etiológicos, clínicos y frecuente variación en la respuesta a la quimioterapia. Uno de los parámetros más prácticos es la agrupación de los linfomas B, T y NK de células maduras dependiendo de su presentación clínica: diseminada (leucemia), linfomas primarios extranodales y linfomas predominantemente ganglionares.

En la clasificación de la OMS se concluye que no es necesario ni deseable el agrupamiento clínico de los linfomas, ya que el tratamiento del paciente debe ser determinado por el tipo específico de linfoma, el grado dentro del tipo tumoral, si es que éste es aplicable, y por factores de pronóstico clínico como con el índice pronóstico internacional (IPI) (21).

La clasificación de la OMS recuerda que es necesario una revisión periódica de la misma para incorporar todos los nuevos datos que se vayan produciendo. La experiencia de los grupos de trabajo que han hecho posible esta clasificación ha sido muy positiva por el grado de cooperación que se ha producido entre patólo-

gos, hematólogos y oncólogos de todo el mundo. Esto facilitará el progreso en la comprensión y tratamiento de este tipo de neoplasias.

BASES DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B (FIG. 1)

Las neoplasias de células B son proliferaciones clonales de células B en distintos estadios de maduración desde células B precursoras hasta células plasmáticas, que intentan recapitular los estadios de diferenciación normales, aunque hay algunas entidades que no tienen contrapartida normal (como la leucemia de células peludas) o su origen es heterogéneo (como la leucemia linfocítica crónica), por lo que la existencia de una contrapartida celular normal no puede ser el único criterio a seguir en la clasificación.

La diferenciación de las células B comienza con los linfoblastos precursores B que sufren reordenamiento del gen V(D)J y se diferencian a células B vírgenes, con

inmunoglobulinas de superficie (sIg) (IgM+ e IgD+), que son frecuentemente CD5+ (22). Estas células corresponden morfológicamente a linfocitos B pequeños que circulan en la sangre y que ocupan los folículos linfoides primarios y el manto de los órganos linfoides secundarios: ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Las neoplasias que surgen de estas células son, generalmente, de bajo grado desde el punto de vista histológico, indolentes clínicamente y diseminadas y leucemizantes, recalando la capacidad recirculante de la célula que les da origen. Hay dos neoplasias que muestran células B CD5+, la leucemia linfocítica crónica y el linfoma de células del manto (23).

Las células B que dan lugar al centro germinal se activan fuera de los folículos, en las zonas ricas en células T, en asociación con los linfocitos T y con las células interdigitantes. Tras la estimulación antigénica las células B vírgenes sufren una transformación blástica, proliferan y, posteriormente, maduran a células de memoria o células plasmáticas secretoras de IgG o IgA. Las células blásticas migran al centro del folículo primario, llenan la trama de células foliculares dendríticas y constituyen el

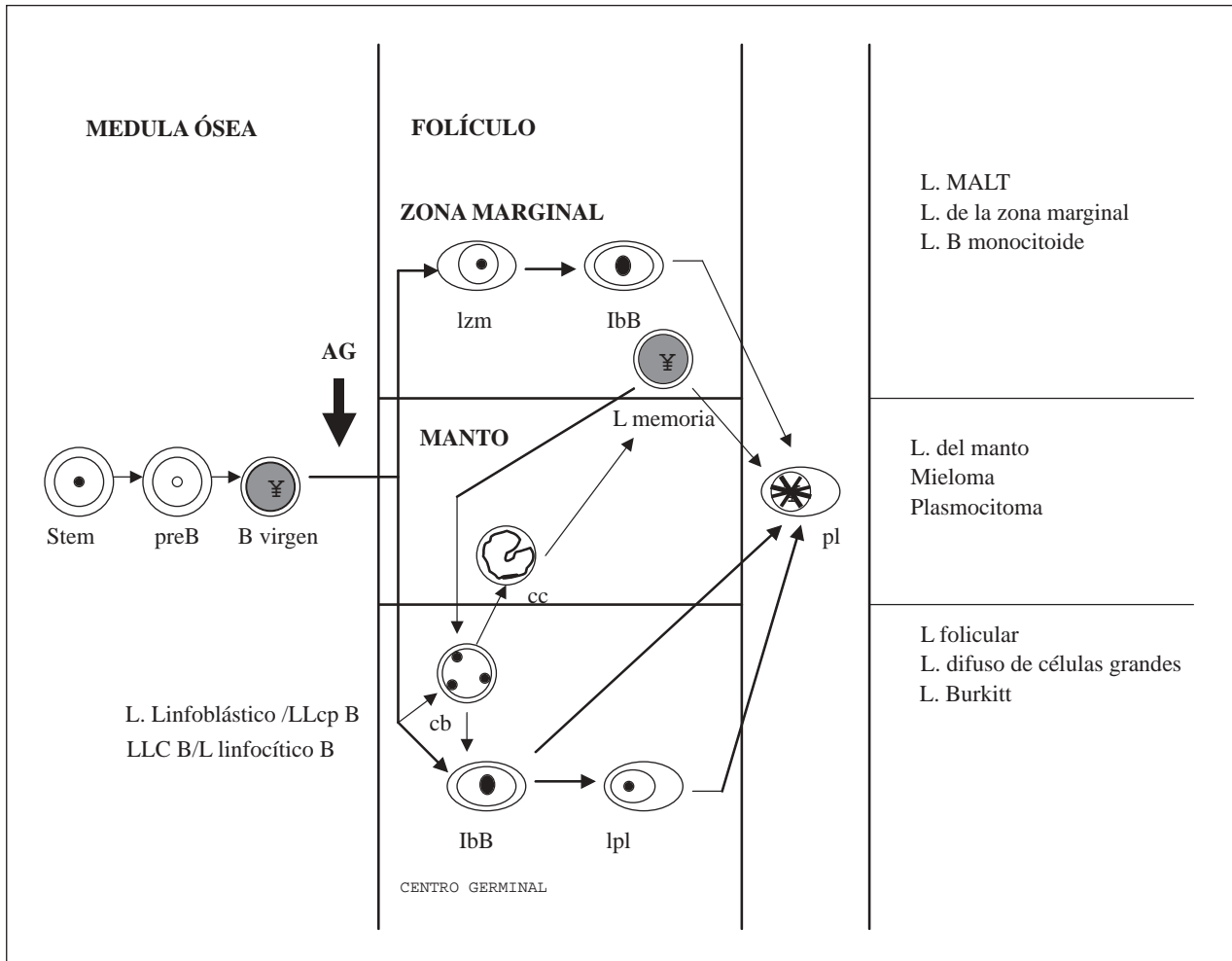


Fig. 1. Representación esquemática de las vías de diferenciación de los linfocitos B y sus contrapartidas neoplásicas (cb: centroblasto; cc: centrocito; IbB: inmunoblasto B; LLC B: leucemia linfocítica crónica B; LLcp B: leucemia linfoblástica de células precursoras B; lpl: linfocito linfoplasmocitoide; lzm: linfocito de la zona marginal; pl: plasmática).

centro germinal (24). Las células blásticas de centro germinal se denominan centroblastos, son células grandes, de núcleos vesiculosos con uno a tres nucleolos periféricos, adosados a la membrana nuclear y un fino ribete de citoplasma basófilo. Muchos carecen de sIg y dejan de expresar bcl-2, por lo que los centroblastos y las células que surgen de ellos pueden sufrir apoptosis (25). Los centroblastos expresan CD10 (26) y bcl-6, un factor de transcripción expresado por centroblastos y centrocitos pero no por linfocitos B vírgenes, células de memoria, del manto o plasmáticas (27). Es en el centro germinal donde tienen lugar las mutaciones que ocurren en el gen de la región variable de las inmunoglobulinas. Esto da lugar a una gran diversidad de células derivadas de unos pocos precursores. También se producen mutaciones de bcl-6, por lo que la presencia de mutaciones de este factor o en la región variable de las inmunoglobulinas constituyen una prueba de que una célula determinada ha sufrido maduración en el centro germinal. La mayor parte de los linfomas B de células grandes están constituidos por células que recuerdan a los centroblastos y que han mutado los genes de la región variable de las inmunoglobulinas y a menudo los genes de bcl-6, mostrando que derivan de células centrogerminales. Algo similar ocurre con el linfoma de Burkitt. Ambos tipos de linfomas son lesiones altamente proliferativas y suelen ser clínicamente agresivos.

Los centroblastos maduran a centrocitos, que son células de mediano tamaño, núcleo irregular, nucleolo poco llamativo y escaso citoplasma. Aquellos que tienen mutaciones se unen a los antígenos "atrapados" en la red de células dendríticas y, por ello, son "rescatados" de la apoptosis y reexpresan bcl-2 (24). Gracias a la interacción con moléculas de superficie en las células dendríticas y células T, como son el CD23 y ligando de CD40, dejan de expresar bcl-6 (28) y se transforman en linfocitos de memoria o células plasmáticas (24). Se cree que los linfomas foliculares son neoplasias de células centrogerminales (centrocitos y centroblastos) en las que los centrocitos no sufren apoptosis por un reordenamiento cromosómico, t(14;18), que impide que se deje de expresar bcl-2. Dado que están constituidos, fundamentalmente, por centrocitos su curso clínico suele ser indolente.

Las células de memoria se sitúan en las zonas marginales foliculares, tienen núcleo redondeado o ligeramente irregular, cromatina condensada y moderada cantidad de citoplasma pálido. Expresan IgM de superficie, pero no IgD, antígenos pan-B y carecen de CD5 y CD10 (29). Las células plasmáticas tienen citoplasma abundante basófilo, que contiene IgG o IgA, y núcleo de cromatina grumosa en rueda de carro. Carecen de sIg y de antígenos pan-B aunque expresan CD79a y CD138. Las células B postgerminales tienden a regresar a los tejidos donde sufrieron la estimulación antigénica.

Algunos linfomas B maduros muestran anomalías genéticas que pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial, como por ejemplo: t(11;14) en el linfoma del manto, t(14;18) en el linfoma folicular (30), t(8;14) en el linfoma de Burkitt (31) y t(11;18) en el linfoma MALT (32).

La clasificación de la OMS de los linfomas B se basa

en todos los parámetros anteriores. En la mayoría de los casos la morfología y el inmunofenotipo son suficientes para llegar a un diagnóstico. El inmunofenotipo es fundamental para distinguir los linfomas de células pequeñas (leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico, linfoma folicular, linfoma MALT, neoplasias de células plasmáticas) de procesos reactivos. Los linfomas de aspecto morfológico más agresivo (linfoma B difuso de células grandes y linfoma de Burkitt) de neoplasias no linfoides y además permite distinguir entre los distintos casos (33). En la práctica no hay ningún antígeno específico por lo que se debe utilizar una combinación de distintos parámetros morfológicos, un panel de anticuerpos y, como es lógico, es imprescindible el conocimiento adecuado de la clínica.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y NK (FIG. 2)

Las neoplasias de células T son proliferaciones clonales que pueden derivar de linfoblastos precursore (linfoma linfoblástico T/leucemia linfoblástica precursora T) o de células T maduras postímicas. Las células NK están íntimamente relacionadas y comparten características funcionales e inmunofenotípicas con las células T.

Según la estructura del receptor de las células T se distinguen dos clases principales de linfocitos T: las células T $\alpha\beta$ y las células T $\gamma\delta$. Ambas cadenas contienen una parte variable (V) y una constante (C) y están asociadas al CD3, que contiene cadenas γ , δ y ϵ . Las células NK, por el contrario, no poseen un complejo receptor completo de células T, pero suelen tener la cadena ϵ del CD3 en el citoplasma, por lo que pueden reaccionar frente a anticuerpos policlonales para el CD3.

Las células T $\gamma\delta$ son negativas para CD4, CD8 y también, por lo general, para CD5. Son células inmaduras que quedan restringidas a la pulpa roja esplénica, al epitelio intestinal y a otros epitelios. Ésta es la razón de que estas localizaciones sean las más frecuentes de los linfomas T $\gamma\delta$, que por otra parte son relativamente raros (34).

Las células T $\alpha\beta$ se dividen en dos subtipos principales, CD4 y CD8. En los tejidos linfoides normales las células CD4 son más numerosas que las CD8 y esta relación se mantiene, también, en los linfomas. Aunque dentro de las células CD4 se distinguen dos subtipos fundamentales (Th1 y Th2) dependiendo de las citoquinas secretadas, esta distinción no se relaciona claramente con subtipos de linfomas de células T (35), aunque, como es evidente, muchas de las manifestaciones clínicas de los linfomas T se deben a la secreción de citoquinas.

Las células NK aunque expresan CD16 que suele ser negativo en las células T, comparten algunas funciones y marcadores con los linfocitos CD8, así pueden expresar CD2, CD7, CD8, CD56 y CD57, que son frecuentes en distintos subtipos de linfocitos T y, como ellos, también expresan proteínas citotóxicas (36).

La clasificación de las células T y células NK se basa en múltiples parámetros, aunque en este caso cobra especial importancia la clínica, debido a la falta de especificidad de otros parámetros. La morfología de los

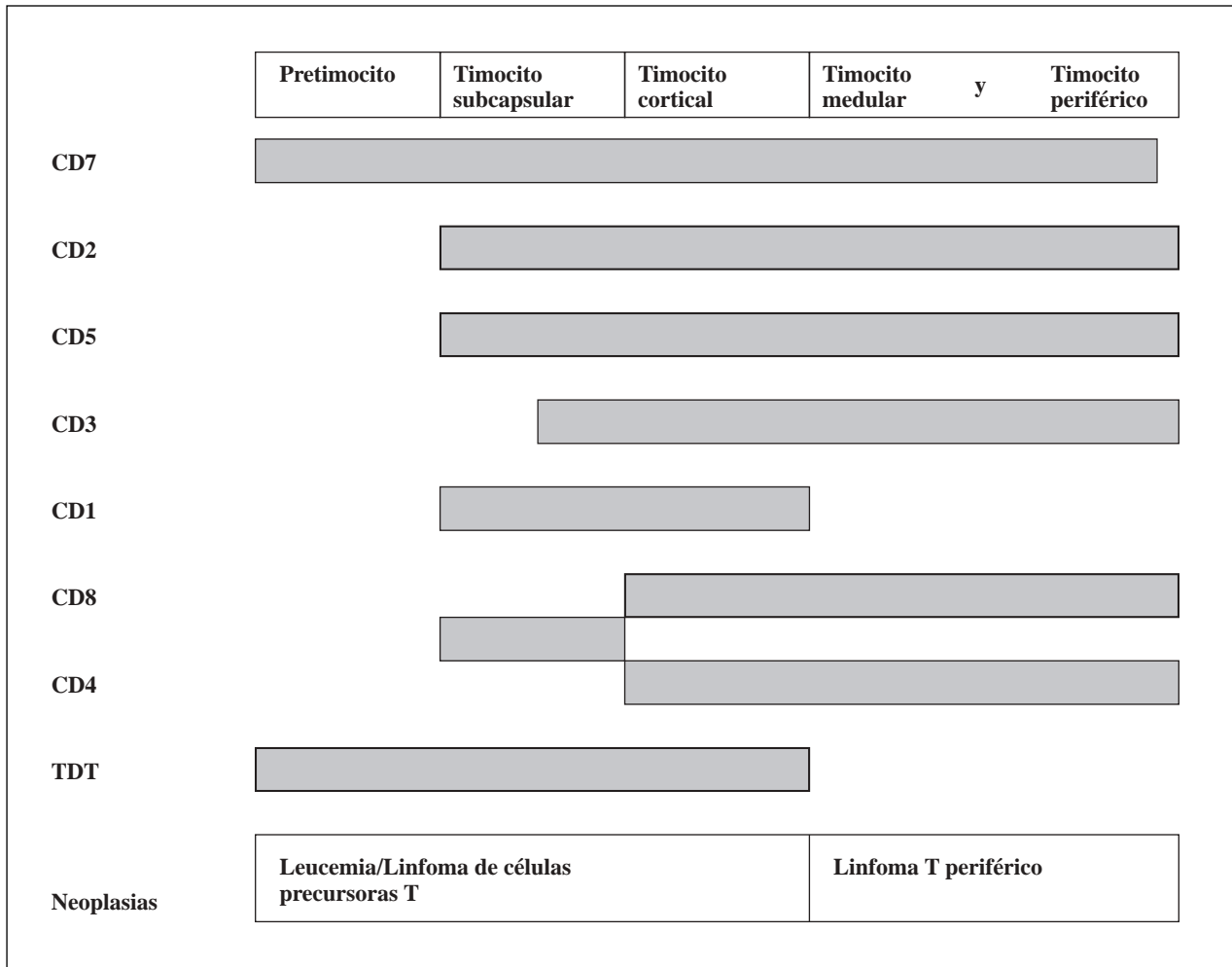


Fig. 2. Representación esquemática de las vías de diferenciación de los linfocitos T y sus contrapartidas neoplásicas (Modificado de Jaffe, et al.) (20).

linfomas T es muy diversa y una misma entidad puede mostrar distintos aspectos, con una composición celular polimorfa desde células pequeñas a grandes. Otro rasgo peculiar es que muchos de los linfomas extranodales CD8 y NK son similares, con extensa necrosis, apoptosis y marcada capacidad angioinvasiva (37).

En contraposición a los linfomas B no hay perfiles inmunohistoquímicos específicos de distintos linfomas T, además tampoco hay marcadores inmunofenotípicos propios de monoclonalidad, aunque la presencia de un inmunofenotipo aberrante puede indicar malignidad (38). Tampoco hay anomalías genéticas específicas salvo para el linfoma anaplásico de células grandes que se asocia con la translocación t(2;5) (39). Por todo ello la orientación de la clasificación, como se ha comentado, es eminentemente clínica.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS LINFOMAS NO-HODGKIN

—Neoplasias de células precursoras B y T.

- Linfoma linfoblástico/leucemia linfoblástica de células precursoras B.

- Linfoma linfoblástico/leucemia linfoblástica de células precursoras T.
 - Neoplasias de células B maduras.
- Linfoma linfocítico de células pequeñas/ Leucemia linfocítica crónica.
 - Leucemia prolinfocítica de células B.
 - Linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenstrom.
 - Linfoma esplénico de la zona marginal.
 - Leucemia de células peludas.
 - Neoplasias de células plasmáticas:
 - Mieloma.
 - Gammapatía monoclonal de significado incierto.
 - Plasmocitoma solitario de hueso.
 - Plasmocitoma extraóseo.
 - Amiloidosis primaria.
 - Enfermedad de cadenas pesadas.
 - Linfoma de la zona marginal extranodal (linfoma MALT).
 - Linfoma de la zona marginal nodal.
 - Linfoma folicular.
 - Linfoma de las células del manto.
 - Linfoma B difuso de células grandes.
 - Linfoma B de células grandes mediastínico (tímico).

- Linfoma B de células grandes intravascular.
- Linfoma primitivo de derrames.
- Linfoma de Burkitt.
- Proliferaciones de células B de potencial maligno incierto.
 - Granulomatosis linfomatoide.
 - Desorden linfoproliferativo polimorfo post-trasplante.
 - Neoplasias de células T y NK maduras.
 - Leucemizantes/diseminados:
 - Leucemia prolinfocítica de células T.
 - Leucemia linfocítica de células T grandes granulares.
 - Leucemia agresiva de células NK.
 - Leucemia/linfoma de células T adultas.
 - Cutáneos:
 - Micosis fungoide
 - Síndrome de Sezary.
 - Desórdenes linfoproliferativos de células T cutáneos CD30 positivos:
 - * Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario.
 - * Papulosis linfomatoide.
 - Otros extranodales:

- Leucemia/linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal.
 - Linfoma de células T tipo enteropatía.
 - Linfoma de células T hepatoesplénico.
 - Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis.
- Nodales:
 - Linfoma de células T angioinmunoblástico.
 - Linfoma de células T periférico, sin especificar.
 - Linfoma anaplásico de células grandes.
- Neoplasias de origen y estadio de diferenciación incierto:
 - Linfoma blástico de células NK.

CORRESPONDENCIA:

Luis Ortega Medina
 Servicio de Anatomía Patológica
 Hospital Clínico San Carlos
 C/ Martín Lagos, sn
 28040. Madrid
 e-mail: lortega.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent gland and spleen. *Trans Med Chir Soc Lond* 1832; 17: 68-114.
2. Virchow R.L.K. Die cellulare Pathologie in ihrer Bregruendung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin Hirschwald, 1858.
3. Dreschfeld J. Ein Beitrag zur Lehre von den Lymphosarkomen. *Dtsch Med Wochenschr* 1893; 17: 1175-7.
4. Kundrat H. Uber Lympho-sarkomatosis. *Wien Klien Wochenschr* 1893; 6: 211-3.
5. Sternberg C. Uber erne eigernatige unter dem bilde der pseudo-lenkemie verlanfende tuberculose des lympatischen apparatus. *Zeitschrift fur Heilkunder* 1899; 19: 21.
6. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins Hosp Rep* 1902; 10: 133-96.
7. Roulet F. Das primare Retothelsarkom der Lymph-Knoten. *Virchows Archiv (Pathol Anat)* 1930; 227: 15-47.
8. Brill NE, Baehr G, Rosenthal N. Generalized giant lymph follicle hyperplasia of the nodes and spleen: A hitherto undescribed type. *JAMA* 1925; 84: 668-71.
9. Symmers D. Follicular lymphadenopathy with splenomegaly. A newly recognized disease of the lymphatic system. *Arch Pathol* 1927; 3: 816-20.
10. Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma: A clinicopathological survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942; 18: 381-429.
11. Gall EA. Enigmas in lymphomas: Reticulum cell sarcoma and mycosis fungoides. *Minn Med*. 1955; 38: 674-81.
12. Burkitt DP. Sarcoma involving the jaws in African Children. *Brit J Surg* 1958; 46: 218-331.
13. Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System. Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
14. Lukes RJ, Collins RD. Immunological characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974; 34: 1488-503.
15. Lennert K. Histopathology of non-Hodgkin lymphomas. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 1981.
16. National Cancer Institute. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; 49: 2112-35.
17. Lennert K, Feller AC. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg, 1990.
18. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group Blood 1994; 84: 1361-92.
19. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
20. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumors. IARC Press. Lyon 2001.
21. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol*. 2000; 11 (Supl. 1): 3-10.
22. Kipps TJ. The CD5 B cell. *Adv Immunol* 1989; 47: 117-85.
23. Shapiro JL, Miller ML, Pohlman B, et al. CD5- B-cell lymphoproliferative disorders presenting in blood and bone marrow. A clinicopathologic study of 40 patients. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 477-87.
24. MacLennan IC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 117-39.
25. Martínez-Valdez H, Guret C, de Bouteiller O, et al. Human germinal center B cells express the apoptosis-inducing genes Fas, c-myc, P53, and Bax but not the survival gene bcl-2. *J Exp Med* 1996; 183: 971-7.
26. Harris NL, Nadler LM, Bhan AK. Immunohistologic characterization of two malignant lymphomas of germinal center type

- (centroblastic/centrocytic and centrocytic) with monoclonal antibodies. Follicular and diffuse lymphomas of small-cleaved-cell type are related but distinct entities. *Am J Pathol* 1984; 117: 262-72.
27. Pittaluga S, Ayoubi TA, Wlodarska I, et al. BCL-6 expression in reactive lymphoid tissue and in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Pathol* 1996; 179: 145-50.
 28. Cattoretti G, Chang CC, Cechova K, et al. BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. *Blood* 1995; 86: 45-53.
 29. van den Oord JJ, de Wolf-Peeters C, Desmet VJ. Marginal zone lymphocytes in the lymph node. *Hum Pathol* 1989; 20: 1225-7.
 30. Hedvat CV, Hegde A, Chaganti RS, et al. Application of tissue microarray technology to the study of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 968-74.
 31. Basso K, Frascella E, Zanesco L, et al. Improved long-distance polymerase chain reaction for the detection of t(8;14) (q24;q32) in Burkitt's lymphomas. *Am J Pathol* 1999; 155: 1479-85.
 32. Du MQ. Molecular Biology of Gastric MALT Lymphoma: Application in Clinical Management. *Hematology* 2002; 7: 339-44.
 33. Anónimo. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
 34. Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, Greiner TC, Raffeld M, Kingma DW, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. *Blood* 1996; 88: 4265-74.
 35. Jones D, O'Hara C, Kraus MD, et al. Expression pattern of T-cell-associated chemokine receptors and their chemokines correlates with specific subtypes of T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000; 96: 685-90.
 36. Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. *Blood* 1996; 87: 1207-10.
 37. Jaffe ES, Krenacs L, Kumar S, et al. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Supl. 1): S46-55.
 38. Picker LJ, Weiss LM, Medeiros LJ, et al. Immunophenotypic criteria for the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol* 1987; 128: 181-201.
 39. Jaffe ES. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol* 2001; 14: 219-28.

Linfoma no-Hodgkin. Avances en el trasplante autólogo de células madre: revisión crítica

C. MONTERO OSORIO, J. O. ARMITAGE¹

Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Caja de Seguro Social. Ciudad de Panamá, Panamá
¹Facultad de Medicina. Joe Shapiro Professor of Medicine. Centro Médico de la Universidad de Nebraska. Omaha, EE.UU.

RESUMEN

Los linfomas no-Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que, en conjunto, ocupan el quinto lugar en cuanto a incidencia y mortalidad por cáncer, tendiendo la enfermedad a aumentar. En los Estados Unidos de América se estimaron 53.900 casos nuevos y 24.400 muertes en el año 2002 (1). Aunque los pacientes con linfomas agresivos pueden curarse con frecuencia, conseguir esta curación resulta más difícil en los que presentan linfomas indolentes, a pesar de ser larga la supervivencia media. Los resultados indican que, tras haber recibido el tratamiento habitual de primera línea, al menos un 40-60% de los pacientes con LNH no logran la remisión completa (RC) o presentan recaídas. Por lo tanto, existe una necesidad real de contar con tratamientos mejores, sobre todo para los pacientes con enfermedad avanzada. Se revisarán los datos referentes al trasplante autólogo de células madre (ASCT) en ambos grupos de pacientes.

Palabras clave: Linfomas indolentes. Linfomas agresivos. Terapia a dosis altas. Trasplante de médula ósea. Autólogo. Evolución.

LINFOMA FOLICULAR

Los linfomas foliculares (LF) suponen el 22% de los LNH, lo que los convierte en los segundos por orden de frecuencia entre estos trastornos. A pesar del curso indolente de este grupo de linfomas y de su respuesta inicial a los tratamientos habituales, la mayoría de los enfermos presentan finalmente recaídas. Con el tratamiento actual, la mediana esperada de supervivencia es de aproximadamente 8-10 años. Debido a la exquisita sensibilidad que presentan estos linfomas de bajo grado a la radioterapia, se ha sugerido que los pacientes con estadios precoces I/II podrían tratarse –y potencialmente curarse– con radioterapia local. La alternativa que representa este

ABSTRACT

The non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are a heterogeneous group of lymphoid neoplasms that collectively rank fifth in cancer incidence and mortality and the trend of this disease is to increase. In the United States of America of 53 900 new cases and 24 400 deaths are estimated in 2002 (1) While patients with aggressive lymphomas can frequently be cured, those with indolent lymphomas, despite a long average survival, have been more difficult to cure. Results indicate that, at least, 40 % to 60 % of patients with NHL either fail to achieve a complete remission (CR) or relapse after receiving standard front line therapy. Therefore, the necessity of better treatments is real, particularly in those patients with advanced disease. Data in the field of autologous stem cell transplantation (ASCT) in both groups of patients will be reviewed.

Key words: *Indolent lymphomas. Aggressive lymphomas. High dose therapy. Bone marrow transplant. Autologous. Outcome*

abordaje respecto a la quimioterapia combinada es todavía objeto de controversia (2, 3). No obstante, la mayoría de los pacientes con LF presentan la enfermedad en fases avanzadas. Se han implantado tratamientos más intensivos para mejorar la esperanza de vida de los enfermos con enfermedad refractaria diseminada. La quimiorradioterapia a dosis altas y el trasplante autólogo de células madre (ASCT) constituyen el abordaje de más éxito en los enfermos con LNH agresivo recidivante (4), pero el papel que desempeñan en el linfoma folicular recidivante es un tema debatido. Se han publicado datos procedentes de ASCT realizados en más de 800 pacientes con LF progresivo / recidivante (5). Los principales se resumen en la tabla I (6-15) (Fig. 1).

TABLA I

RESULTADOS DEL ASCT EN EL LF PROGRESIVO / RECIDIVANTE

Autor	Nº	HT	Células madre	Acondicionamiento	Purgado	Seguimiento	DFS	OS
Voso y cols. (6)	41	0	PB	BEAC ±-	no	44	72% a 74 meses	72% a 74 meses
Apostolidis (7)	99	0	BM	CY+TBI	AntiB Mo Abs+C	66	63% a 66 meses	69% a 66 meses
Verdonck (8)	9	18	BM	CY+TBI/BEAM	no	36	22% a 24 meses	33% a 36 meses
Brice y cols. (9)	83	29%	PB 73% BM 27%	TBI 71%	CD 34 (22%)	44	42% a 60 meses	58% a 60 meses
Freedman (10)	153	0	BM	CY+TBI	anti B MoAb's+C	96	42% a 96 meses	66% a 96 meses
Cervantes (11)	34	0	BM 70% PB 27%, ambos 3%	BEAM 9%	anti -B MoAb's + C	40	18% a 44 meses	35% a 60 meses
Bastion (12)	48	14	PB	CY+TBI	no	21	53% a 21 meses	76% a 21 meses
Weaver (13)	40	0	PB	BUCY/BEAC	no	43	35% a 43 meses	55% a 43 meses
Bierman (14)	100	0	BM 13% PB 87%	CY+TBI/BEAM	no	31	44% a 48 meses	65% a 48 meses
Colombat (15)	42	0	BM 88% PB 12%	CY+TBI/BEAM	BM 40%	43	58% a 43 meses	83% a 43 meses

Adaptado de Hunault et al. Blood 2002; 100: 1141-1148 (6)

BM: médula ósea; PB: sangre periférica; CY: ciclofosfamida; TBI: irradiación corporal total; DFS: supervivencia libre de enfermedad; OS: supervivencia global; BEAM: BCNU-etopósido-aracitina-melfalán; BEAC: BCNU-etopósido-ciclofosfamida-aracitina

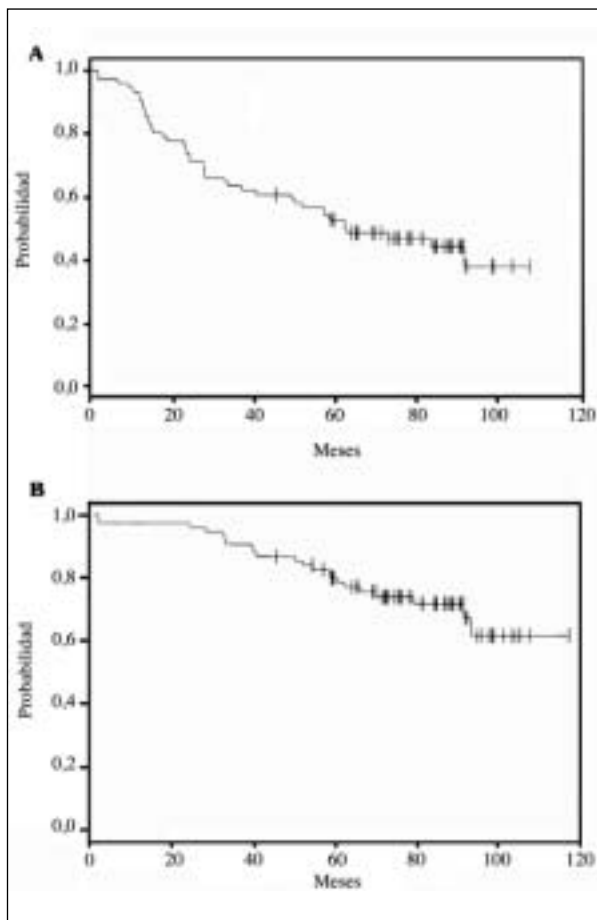


Fig. 1. Kaplan-Meier estimate of probability of DFS (A) and OS (B) for 153 patients with indolent follicular lymphoma after ABMT. From: Freedman et al. Blood 1999; 94: 3325-33.

Aunque el ASCT parece mejorar la supervivencia libre de enfermedad (DFS), los estudios publicados, con una sola excepción, no son de tipo aleatorizado, y los sesgos de selección tienen una influencia determinante sobre los resultados obtenidos, concretamente en cuanto a edad, quimiosensibilidad, enfermedad residual mínima y estado funcional. El único estudio aleatorizado que ha comparado la quimioterapia convencional con el trasplante autólogo de células madre es el ensayo CUP. Los pacientes que respondieron a tres ciclos de quimioterapia fueron aleatorizados para someterse posteriormente a quimioterapia o a ASCT, con o sin purgado. Los resultados mostraron una mejoría de la supervivencia libre de progresión (PFS) en el grupo sometido a tratamiento a dosis altas. No se encontró que el purgado aportase ningún beneficio (16).

ENFERMEDAD TRANSFORMADA

El número de estudios realizados en el grupo de pacientes con enfermedad histológicamente transformada es menor que el llevado a cabo con LF no transformados. En el estudio de Schouten y cols. (17), la evolución de los pacientes con LF no transformado fue mejor que la de los pacientes con enfermedad transformada. De los diez pacientes con enfermedad transformada que fueron sometidos a ASCT, sólo uno permanecía con vida 1 año después del tratamiento, mientras que los ocho pacientes con enfermedad no transformada sometidos a ASCT seguían vivos, siete de ellos en remisión completa. Schouten y cols. atri-

buyeron este resultado al hecho de que los pacientes con enfermedad transformada habían recibido pautas de quimioterapia más extensas, y a que la historia natural de su enfermedad era más larga. Este estudio sugirió que, dados los rasgos presentes, sería mejor trasplantar a estos pacientes en las primeras fases de la enfermedad, antes de la transformación histológica, en lugar de más tarde, cuando la enfermedad ya se ha transformado. Bastion y cols. (12) hallaron que 16 pacientes con enfermedad transformada presentaban una supervivencia libre de fracaso (FFS) peor, pero sin diferencias en cuanto a la supervivencia global (OS). En un estudio retrospectivo, Williams y cols. publicaron los datos del Registro Europeo de Linfomas con Trasplante de Médula Ósea (EBMT) referentes a 50 pacientes con enfermedad transformada y que fueron sometidos a tratamiento a dosis altas (HDT) y ASCT. Encontraron una OS y una DFS del 51 y el 30%, respectivamente, con un seguimiento de 5 años. La tasa global de fallecimientos en relación con la intervención fue del 18%, teniendo lugar el 8% de los mismos durante los primeros 100 días. A consecuencia de estos alentadores resultados, se sugirió que el HDT y el ASCT debían plantearse después de la terapia convencional en aquellos pacientes que tuvieran enfermedad residual quimiosensible (18).

EL ASCT EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

El mal pronóstico de los pacientes con enfermedad diseminada de comienzo, la preocupación por la presencia de una afectación residual mínima en los pacientes con RC clínica tras la quimioterapia convencional, y la adquisición de resistencias a la quimioterapia, dando lugar a respuestas progresivamente más cortas, han motivado el empleo del HDT + ASCT en aquellos enfermos que logran la RC o respuestas parciales (RP) después de la primera pauta de quimioterapia. El concepto que subyace bajo este planteamiento es el de sacar provecho de la quimiosensibilidad del tumor antes de que la enfermedad se haga resistente.

Freedman y cols. (19) observaron una OS y una supervivencia libre de enfermedad (DFS) del 89% y el 63%, respectivamente, en un grupo de 87 pacientes sometidos a ASCT, con un seguimiento de 3 años y sin signos de meseta en la curva de supervivencia. Horning y cols. (20) estimaron una OS del 92% a 5 años y del 86% a 10 años.

Otros estudios han observado mejorías de la supervivencia libre de progresión (PFS), pero no de las tasas de OS (21-24). El Grupo Alemán para el Estudio de los Linfomas ha publicado los resultados de 288 pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia convencional o HDT después de un seguimiento de 17 meses, encontrando una mejoría de la DFS durante el seguimiento de 17 meses, pero sin diferencias en cuanto a la OS (25). Recientemente se han publicado los resultados preliminares del estudio GOELAMS 064 sobre 136 pacientes. A 4 años, la supervivencia libre de acontecimientos de los 136 pacientes del gru-

po tratado con HDT mostró mejores resultados que los del grupo tratado con terapia convencional (61 frente a 27%), pero sin diferencias en cuanto a OS (83 frente a 80%) (21).

REMISIONES MOLECULARES

La presencia de una t (14, 18), determinada mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre muestras de sangre o médula ósea después del ASCT, se ha asociado a un mayor riesgo de recidivas (7, 8, 11, 26). Sin embargo, otros grupos no han hallado diferencias de resultados en relación con la PCR (27) (Fig. 2).

La mayoría de los pacientes con LF muestran la t (14, 18), con una translocación recíproca de los locus *bcl-2* e *IhG* (*bcl-2* / *IgH*) que puede detectarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pudiendo usarse esto como método para detectar la presencia de una enfermedad residual mínima (MRD). El empleo de la PCR ha arrojado datos sobre la presencia de reordenamientos de *bcl-2* en el 89% de los linfomas foliculares de grados I a III, así como en el 30%, aproximadamente, de los linfomas difusos de células B grandes. Se ha sugerido que las variaciones de incidencia de este rasgo genético entre los distintos estudios realizados en América y Europa deben atribuirse a diferencias técnicas (28). En este sentido, se están probando nuevas técnicas para lograr resultados más precisos: la PCR cuantitativa en tiempo real, la amplificación de la tercera región determinante complementaria (29) y la PCR de largo alcance (30), cuyo fundamento estriba en la situación externa de los reordenamientos, que se detectan frecuentemente en las regiones de ruptura mayores (MBR) y en las regiones de agrupamiento (*cluster*) menores (*mcr*).

El significado clínico y biológico de estas diferencias de reordenamiento de *bcl-2* no está aún claro. Además, la expresión de la proteína BCL-2 se ha asociado a mal

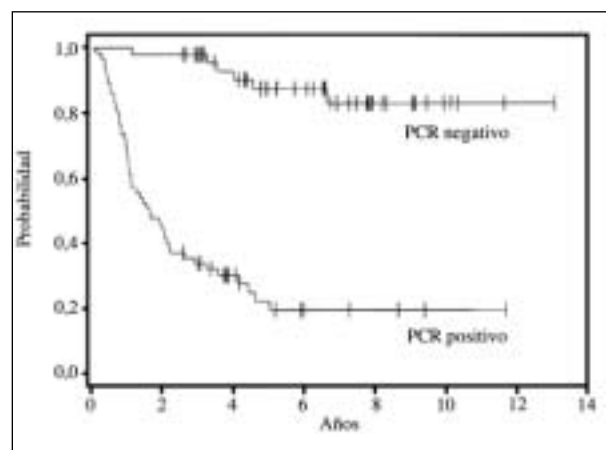


Fig. 2. Kaplan-Meier estimate of FFR after ABMT for 113 informative patients who were either PCR⁻ or PCR⁺ after ex vivo purging. From: Freedman et al. *Blood* 1999; 94: 3325-33.

pronóstico en los pacientes con linfoma difuso de células grandes. Se necesitan más estudios confirmatorios para determinar definitivamente el papel de la enfermedad residual mínima mediante esta técnica.

LINFOMA LINFOCÍTICO PEQUEÑO / LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

El linfoma linfocítico pequeño y la leucemia linfocítica crónica (SLL / CLL) se consideran en la clasificación REAL / OMS como facetas de la misma enfermedad, y suponen el 7% de los LNH. Aunque el SLL / CLL es una enfermedad típica de los ancianos, un 10-15% de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Diversos estudios piloto han demostrado la viabilidad del HDT + ASCT en los pacientes jóvenes con riesgo elevado de CLL / SLL, obteniéndose respuestas clínicas, inmunológicas y moleculares (31,32). Sin embargo, en el estudio de Pavletic y cols. sobre un grupo seleccionado de pacientes con enfermedad residual mínima en el momento del HDT + ASCT, y en el que todos los individuos alcanzaron la remisión completa, se observó una alta tasa de recidivas incluso en los pacientes que presentaron respuesta molecular. Estos rasgos cuestionaron la utilidad del HDT + ASCT en los pacientes que ya habían experimentado la primera remisión completa, incluso en los casos con enfermedad quimiosensible (33). Dregger y cols., del Grupo Alemán para el Estudio de la CLL, publicaron los datos de 48 pacientes que fueron sometidos a HDT + ASCT. La supervivencia desde el diagnóstico, tras un seguimiento de 57 meses, fue del 93% y la probabilidad de supervivencia desde la inclusión en el estudio del 77% (34).

En la CLL / SLL, el HDT + ASCT debe considerarse como una intervención experimental que puede emplearse en pacientes jóvenes con enfermedad de alto riesgo (35). El impacto de los anticuerpos monoclonales, como el CAMPATH, y de otras estrategias antitumorales sobre el HDT + ASCT está aún por determinar.

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Los linfomas de células del manto (MCL) son una entidad recientemente caracterizada y constituyen el quinto tipo de LNH por orden de frecuencia, con una incidencia del 6%. El papel del tratamiento a dosis altas en el MCL es desconocido. El grupo de Dana Farber analizó retrospectivamente una serie de pacientes con enfermedad quimiosensible que habían recibido HDT + anticuerpos monoclonales anti-células B + ASCT para tratar el MCL durante la primera remisión y después de la recidiva. La población del estudio era pequeña, siendo trasplantados ocho pacientes durante la primera remisión (RC / RP) y 20 durante la recidiva. En el momento de la recolección de médula ósea, sólo el 18% de los enfermos estaban en RC, y el 57% tenían afecta-

da la médula ósea. Diecinueve de los 28 pacientes recaeron tras el ASCT. La DFS y la OS se estimaron en el 31 y el 62% a los 4 años, respectivamente. La falta de meseta indicó que no cabía esperar ningún potencial curativo de esta intervención. Se sugirió que lo que se precisaba era una mejor pauta de inducción para potenciar la RC antes del ASCT.

Una alternativa es la pauta H-CVAD seguida de un ASCT. Khouri y cols. publicaron los datos de 33 pacientes con una mediana de edad de 57 años y un IPI medio de 2. Las tasas de DFS y OS, con un seguimiento medio de 43 meses, fueron del 52 y del 74%, respectivamente (37,38). Hiddemann y cols. han publicado un estudio aleatorizado en el que 143 pacientes recibieron una quimioterapia similar a la CHOP. Los que respondieron fueron aleatorizados en un grupo con movilización mediante Dexa-BEAM y SCT autólogo y otro grupo con más quimioterapia e interferón alfa. Se observó una tasa de recaídas del 17% en el brazo con dosis altas y del 53% en el de control. Estos resultados indican que el HDT + ASCT podría ser mejor que el CHOP sólo después de producirse la respuesta a una pauta CHOP (39).

El estudio de Gopal, en el que utilizó quimiorradioterapia a altas dosis con el apoyo de células madre autólogas frente a recaídas de linfomas de células del manto, logró resultados prometedores. En este estudio se trató a 16 pacientes pretratados, siete de ellos con enfermedad resistente a la quimioterapia, con tositumab 131. Quince pacientes siguieron con vida, 12 de ellos sin progresión del linfoma a los 6-57 meses del trasplante. La OS estimada a 3 años fue del 93% y la PFS del 61%. Los pacientes con recaída / enfermedad refractaria mostraron escasos signos de remisión a largo plazo (40).

Aunque el rituximab + H-CVAD y el H-CVAD seguido de ASCT parecen ser el mejor tratamiento para pacientes jóvenes, los resultados a largo plazo de éstos y otros ensayos en marcha ayudarán a determinar cuál es la tasa de curaciones que consiguen estas pautas.

LINFOMA LINFOPLASMÁTICO / MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Según la clasificación REAL de las neoplasias linfoides, el diagnóstico del linfoma linfoplasmocitoide / inmunocitoma y el de la macroglobulinemia de Waldenström (MW) representan subconjuntos de la misma enfermedad (41). El tratamiento a dosis altas con rescate autólogo de células madre es eficaz en muchos pacientes con mieloma múltiple, y este tratamiento se ha aplicado a un pequeño número de pacientes con MW. El abordaje con melfalán y TBI, seguido de células madre autólogas de sangre periférica o médula ósea, logró respuestas en pacientes que antes eran quimiorresistentes a los análogos de las purinas (42). El tratamiento a dosis altas con rescate de células madre alogenas se ha empleado en casos aislados de pacientes

jóvenes con MW agresiva y quimiorresistente, con resultados aparentemente buenos (43). El posible papel del HDT + PBSCT y del tratamiento con interferón alfa o anticuerpos monoclonales anti-CD 20 en el abordaje de esta rara enfermedad precisa investigarse y, en el momento actual, debe reservarse para los pacientes con recaídas resistentes a los agentes alquilantes y la fludarabina (44).

LINFOMAS NO-HODGKIN AGRESIVOS

LINFOMA NO-HODGKIN AGRESIVO RECIDIVANTE

El linfoma difuso de células B grandes (DLCL) es el prototipo de linfoma agresivo. Es el tipo de LNH más frecuente. Uno de los primeros estudios en sugerir el beneficio potencial del ASCT en los pacientes con recaída de un LNH agresivo fue el publicado por Appelbaum y cols. Se comunicaron los datos de un grupo heterogéneo de 100 pacientes que habían sido sometidos a trasplante de médula ósea. Observaron que el HDT + SCT era la mejor opción para los enfermos jóvenes que tenían un linfoma maligno diseminado que seguía progresando después de la quimioterapia combinada inicial (45).

Bosly y cols., del grupo GELA, analizaron retrospectivamente 244 casos con enfermedad progresiva después de una remisión total o una respuesta parcial. Cuarenta y cuatro de estos pacientes habían sido tratados con HDT, cuarenta con ASCT y cuatro con alo-SCT. Los otros 200 pacientes habían sido tratados sólo con quimioterapia. Hallaron una respuesta objetiva en el 57% de los pacientes, el 23% de los cuales alcanzaron una segunda respuesta completa. La OS y la DFS fueron mejores en el grupo con HDT (46).

Los resultados de 100 pacientes con linfoma no-Hodgkin avanzado en recaída, y que fueron tratados con quimioterapia a dosis altas (61 pacientes) o quimioterapia a dosis altas más TBI (39 pacientes), seguida de trasplante autólogo de médula ósea, mostraron que los enfermos con enfermedad sensible a la quimioterapia de rescate evolucionaban mejor (DFS a tres años: 34%) que los que eran primariamente refractarios (DFS a tres años: 0%), que los que no respondían o que los que tenían enfermedad progresiva después de la quimioterapia de rescate (DFS a tres años: 14%). El término "recaída sensible" se aplicó al primer grupo, mientras que el término "recaída resistente" se asignó al segundo y al tercer grupo de pacientes (47). Este estudio se convirtió en la base del estudio Parma (4). Phillip y cols. publicaron los resultados de una serie de pacientes con recaída de la enfermedad entre 1987 y 1994, y que fueron tratados con un ciclo de quimioterapia convencional. Del total del grupo, 109 respondieron al tratamiento y fueron después asignados a recibir cuatro ciclos extra de quimioterapia más radioterapia o HDT + ASCT seguidos de radioterapia. La respuesta global a la quimioterapia convencional fue del 58%. A los 5 años, la supervivencia libre de acontecimientos fue del 46% en el grupo tras-

plantado y del 12% en el sometido a quimioterapia convencional. La supervivencia global también fue más favorable entre los trasplantados (53 frente a 32%) (4).

EL ASCT EN PACIENTES CON LNH AGRESIVO QUE NUNCA ALCANZAN LA REMISIÓN

En el momento del diagnóstico, los LNH agresivos son muy quimiosensibles. Aproximadamente, el 50-70% de los pacientes alcanzan la RC y el 30-40% logran una supervivencia libre de enfermedad de larga duración después de recibir un tratamiento que contenga antraciclina (48). Sin embargo, los pacientes que no alcanzan una RC inicial presentan una supervivencia muy escasa.

Kewalramani y cols. publicaron los resultados obtenidos con la pauta ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), utilizada como quimioterapia de segunda línea en pacientes que no habían alcanzado la RC con el primer tratamiento, seguida de un acondicionamiento con CBV, BEAM, ICE a dosis altas o ciclofosfamida / etopósido / TBI y ASCT. La OS y la EFS a 3 años de los pacientes sometidos a HDT + ASCT fueron del 52,5% y del 44,2%, respectivamente. Esta tasa de respuestas es similar a la alcanzada por los pacientes con recaída de la enfermedad. Así, se sugirió que los pacientes con enfermedad primariamente refractaria, pero aun así quimiosensible, podrían beneficiarse de este abordaje (49).

Los resultados de Vose y cols. (50) con un grupo de 184 pacientes mostraron que las probabilidades de supervivencia global y libre de progresión de los enfermos sometidos a trasplante después de no haber alcanzado la RC con quimioterapia de inducción eran del 31% y del 37%, respectivamente. El grupo que pareció beneficiarse más de este abordaje fue el de los que tenían enfermedad sensible a la quimioterapia, el de los que presentaban estados funcionales de Karnofsky superiores al 80%, el de los menores de 55 años de edad, el de los pacientes que sólo habían recibido una o dos pautas previas de quimioterapia, y el de los que habían recibido irradiación del campo afectado en el pre-trasplante o el post-trasplante.

Los resultados de Kewalramani y Vose fueron recientemente confirmados por el Grupo de Estudio Cooperativo Español GEL / TAMO. No se observaron diferencias de OS ni de DFS entre los pacientes que habían sido trasplantados durante una recaída sensible y los que habían sido sometidos al ASCT durante la segunda RC. Los pacientes con enfermedad primariamente refractaria siguen constituyendo un subconjunto de mal pronóstico. El Grupo de Estudio Cooperativo Español GEL / TAMO incluyó a 55 pacientes que habían recibido HDT + ASCT durante una recaída refractaria. Sólo ocho de estos 55 enfermos (14%) alcanzaron la RC, y los supervivientes a largo plazo tras el SCT fueron un 7% (51).

Verdonck y cols. aleatorizaron a 69 "respondedores lentos", tras administrarles tres ciclos de CHOP como quimioterapia de inducción inicial, para recibir cinco ciclos más de CHOP o HDT + ASCT. Los

pacientes que alcanzaron la RC y los que tenían afectada la médula ósea fueron excluidos de la aleatorización y continuaron con CHOP. No se hallaron diferencias estadísticas entre el brazo con quimioterapia estándar y el brazo con terapia de alta intensidad en cuanto a OS o DFS (52).

EL ASCT EN PACIENTES CON LINFOMA NO-HODGKIN AGRESIVO EN PRIMERA REMISIÓN

Los pacientes que recaen a partir de una RC inicial responden a las pautas de quimioterapia de rescate, pero menos del 10% de los casos logran curarse (53-56). Así, en los pacientes de alto riesgo, el ASCT durante la RC inicial es una opción interesante que ya ha sido investigada por varios grupos en ensayos aleatorizados.

El ensayo LNH-87-2 estudió una pauta de consolidación secuencial mediante HDT + ASCT. Quinientos cuarenta y un pacientes en primera remisión completa fueron aleatorizados secuencialmente para recibir quimioterapia secuencial o trasplante autólogo de médula ósea. De los 268 pacientes aleatorizados en el brazo con ASCT se trató finalmente a 198. Con un seguimiento de 5 años, la DFS fue del 59% en el brazo de consolidación con ASCT y del 39% en el tratado con quimioterapia, existiendo diferencia estadística entre ambos brazos al tener en cuenta a los pacientes de riesgo intermedio y alto. Durante el seguimiento de este mismo grupo de pacientes a largo plazo (8 años), se llegó a la conclusión de que, en esta población de riesgo, el HDT de consolidación era superior a la quimioterapia secuencial, con una DFS del 55 y del 39%, respectivamente. Se confirmó una mejor supervivencia en el brazo con HDT + ASCT, con una OS del 64 frente a un 49% en el grupo tratado con quimioterapia (57,58).

Santini y cols. (59) trataron a 124 pacientes de menos de 60 años con estadios II o III / IV de riesgo intermedio-alto o elevado. Los pacientes fueron aleatorizados entre dos brazos, A y B. Ambos grupos recibieron inducción mediante un tratamiento convencional: VACOP-B (etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) durante 12 semanas. El grupo B fue sometido a HDT + ASCT independientemente del nivel de respuesta. En el grupo A, los pacientes con RC fueron observados y los enfermos con RP o sin respuesta recibieron quimioterapia de rescate con DHAP. En el brazo con HDT se observó una tendencia a obtener mejores resultados en términos de DFS, pero sin ninguna mejoría de la OS. Factores pronósticos negativos fueron los síntomas B para la OS y la afectación masiva para la DFS.

En el estudio de Gianni y cols. (60), 98 pacientes con enfermedad avanzada fueron aleatorizados entre una quimioterapia intensiva secuencial seguida de HDT + ASCT y un tratamiento con MACOP-B. En este estudio, el HDT formaba parte de una pauta secuencialmente escalada. Tras una mediana de seguimiento de 55 meses, los pacientes

incluidos en el grupo tratado con HDT + ASCT mostraron tasas de RC (96 frente a 70%), de supervivencia libre de enfermedad progresiva (84 frente a 49%), de supervivencia libre de recaídas (88 frente a 70%) y de supervivencia libre de acontecimientos (76 frente a 49%) significativamente más altas. Sin embargo, la diferencia en cuanto a OS fue marginalmente significativa, siendo reducido el número de pacientes. Este hallazgo podría atribuirse a la toxicidad precoz y al diseño cruzado del estudio.

El ensayo EORTC comparó ocho ciclos de quimioterapia convencional de tipo CHOP con seis ciclos de tipo CHOP más BEAC y ASCT. No se hallaron diferencias en términos de DFS ni de OS. Curiosamente, la mayoría de los pacientes de este estudio tenían bajas puntuaciones IPI, y la conclusión fue que el tratamiento HDT no debe ofrecerse a los enfermos con LNH agresivo de bajo riesgo (61).

El uso de pautas de tipo CHOP en esquemas acortados no ha logrado mostrar beneficios. Kaiser y cols. trataron a 132 pacientes con 5 ciclos de CHOEP en el brazo A. En el brazo B, 103 pacientes recibieron HDT + ASCT. Todo el grupo incluido en el estudio había mostrado al menos una respuesta menor, y en todos se administró una radiación de campo (IF) que no pudo completarse en el 53 y el 69%, respectivamente, de los pacientes del brazo con HDT y con tratamiento convencional. La tasa de supervivencia a 3 años fue del 63% en el brazo A y del 47% en el B, con un seguimiento de 45,6 meses. La supervivencia libre de acontecimientos a 3 años fue del 49% en el brazo A y del 59% en el B, sin diferencias estadísticamente significativas entre estos dos parámetros (62). Estos resultados concuerdan con los datos publicados del ensayo LNH-93-3. En este estudio, 370 pacientes recién diagnosticados de LNH agresivo de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir tres ciclos de ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona y metotrexato intratecal) a intervalos de 2 semanas y seguidos de una consolidación de 4 meses de duración, o una fase de inducción intensiva acortada consistente en un ciclo de ciclofosfamida, epirubicina, vincristina y prednisona (CEOP), más metotrexato intratecal, seguidos de dos ciclos de ECVBP (epirubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona), BEAM y ASCT. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, el HDT con ASCT se mostró inferior a la pauta ACVBP. Estos hallazgos indican claramente que el HDT sólo sería beneficioso en los pacientes que responden bien a un tratamiento de inducción convencional completo, y que no debe aplicarse demasiado pronto en el curso del tratamiento (63).

Una publicación del Grupo Cooperativo Español GEL-TAMO analizó los datos de 452 pacientes con linfoma difuso de células B grandes que fueron sometidos a HDT + ASCT. En el análisis multivariado encontraron que el estado en el momento del trasplante era una de las variables que más influían sobre la DFS y la OS, siendo los pacientes trasplantados durante la primera RC y con enfermedad quimiosensible los que presentaban los mejores resultados tras el HDT (51) (Fig. 3).

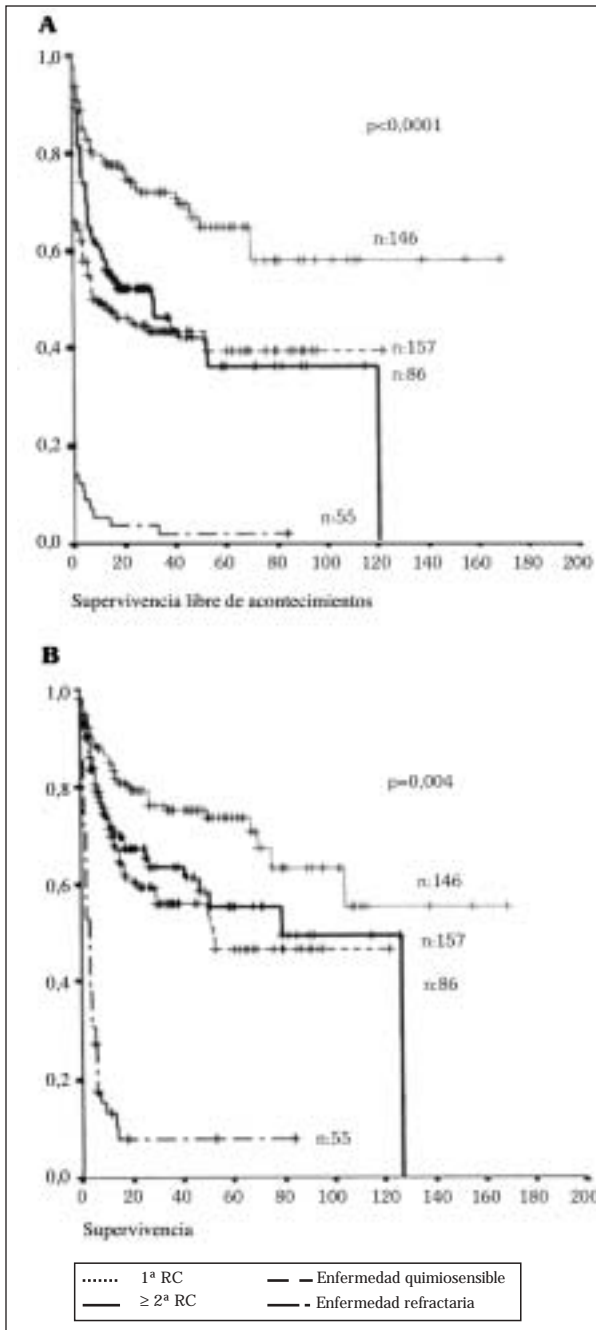


Fig. 3. Survival of aggressive lymphomas according to status at transplant. (A) Disease-free survival; (B) overall survival. From: Caballero et al. *Ann Oncol* 2003; 14: 140-51.

Se está llevando a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado y en fase III –el S 9704–, realizado por los comités de linfomas del *Southwest Oncology Group*, el *Eastern Cooperative Oncology Group*, el *Cancer and Acute Leukemia Group B* y el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá. Los pacientes serán aleatorizados para recibir bien un tratamiento convencional (ocho ciclos de CHOP seguidos de ASCT de rescate cuando exista recaída) o bien seis ciclos de CHOP seguidos de ASCT inmediato.

LINFOMAS NO-HODGKIN DE CÉLULAS B GRANDES PRIMARIOS DEL MEDIASTINO (PMBL)

Esta entidad es un DLCL difuso que surge en el timo y se ve frecuentemente en mujeres jóvenes. La baja tasa de afectación de la médula ósea facilita la realización de un tratamiento HDT + ASCT en este tipo de linfomas. Popat y cols. estudiaron 29 casos de pacientes sometidos a ASCT y observaron una tasa de PFS del 51% en los casos con fracaso de la inducción, y del 75 y el 33% en los pacientes con recaídas sensibles y refractarias, respectivamente (64). Sehn y cols. observaron una DFS del 83% en un grupo de 12 pacientes, con rasgos de mal pronóstico, que fueron sometidos a ASCT mientras se encontraban en la primera respuesta. Doce pacientes con enfermedad primariamente refractaria alcanzaron una PFS estimada a 5 años del 58%, y once con recaída de la enfermedad lograron una DFS estimada a 5 años del 27% (65).

LINFOMAS DE CÉLULAS T PERIFÉRICOS

Vose y cols. revisaron las respuestas y los resultados de 41 pacientes sometidos a ASCT a causa de linfomas no-Hodgkin recurrentes de grado intermedio y alto. El análisis de las respuestas mostró que la tasa de RC era ligeramente mejor en los pacientes con linfoma de células T (59 frente a 42%). La supervivencia actuarial a 2 años era del 35% en el grupo de células T y del 30% en el grupo de células B, lo que indica un resultado similar (66). Rodríguez y cols. mostraron una probabilidad de supervivencia a 3 años del 39% y una PFS del 32% en 41 pacientes intensamente pretratados (67).

Se ha sugerido que el fenotipo pierde su impacto negativo en los pacientes que son sometidos a HDT + ASCT y que, probablemente, este abordaje podría implantarse para el PTCL en primera remisión.

LINFOMA ANAPLÁSICO PRIMARIO DE CÉLULAS GRANDES

Fanin y cols. trataron a dieciséis pacientes mediante un programa terapéutico intensivo secuencial con quimioterapia, radioterapia y ASCT. Con esta pauta combinada, todos los pacientes alcanzaron la RC. La supervivencia global actuarial fue del 100% tras una media de 45,5 meses, y la DFS fue del 100% con un seguimiento de 33,5 meses. La sugerencia final fue que el tratamiento intensivo secuencial podría prevenir las recaídas precoces (68).

En un análisis del estudio LNH-87 del grupo GELA, se determinó que 146 pacientes (8%) tenían ALCL. Estos pacientes recibieron quimioterapia. El 75% de los pacientes alcanzaron la RC, y la OS a 5 años fue del 66%. En comparación con los resultados obtenidos por sus homólogos no anaplásicos, los pacientes con ALCL

respondieron mejor. La opinión de este grupo de estudio fue que, dada la mejor evolución de estos pacientes, el empleo de HDT + ASCT como tratamiento de primera línea no se sostenía (69).

COMPLICACIONES DEL ASCT

El principal problema del ASCT es la aparición de s-MDS (mielodisplasia secundaria), s-AML (leucemia mieloide aguda secundaria) y tumores sólidos de órganos. Stone y cols. publicaron que el riesgo actuarial de que apareciese una s-MDS en los pacientes que habían sido sometidos a HDT + ASCT como tratamiento de un LNH era del 18% ± 9%. Encontraron que las variables que predecían la aparición de una MDS en el análisis univariado eran: el intervalo prolongado entre el tratamiento inicial y el trasplante, la exposición de larga duración a la quimioterapia o los agentes alquilantes, y el uso de radioterapia o radioterapia pélvica antes del ASCT (70%).

Darrington y cols. publicaron que la edad superior a cuarenta años en el momento del trasplante y la recepción de pautas que contuviesen TBI pronosticaban la aparición de la s-MDS en los pacientes con LNH sometidos a ASCT (71). El estudio de Micaleff y cols. concluyó que la s-MDS y la s-AML son complicaciones graves del ASCT empleado como tratamiento del LNH, y que se asocian a un mal pronóstico. Además de la edad y el intervalo entre el diagnóstico y el HDT, se identificó el tratamiento previo con fludarabina como factor de riesgo (72).

Hosing y cols. confirmaron estos hallazgos y observaron un riesgo del 14,2% a los 5 años del ASCT, con un tiempo medio de 30 meses hasta la aparición de la complicación (73). Krishnan y cols. publicaron un estudio de seguimiento con pacientes trasplantados a causa de LNH y enfermedad de Hodgkin. El riesgo actuarial de presentar s-MDS y s-AML fue del 8,6% a los 6 años. La imprimación con VP-16 se identificó como un factor riesgo (74).

Los esfuerzos por disminuir el riesgo de s-MDS y s-AML son importantes. Entre las alternativas a tener en cuenta están: el trasplante al comienzo de la primera respuesta o remisión completa, el uso restrictivo de la TBI en las pautas de acondicionamiento, las modificaciones de los procedimientos de imprimación (sustitución de los inhibidores de topoisomerasa II por fármacos citostáticos sin potencial leucemogénico, como los antimetabolitos), y la mejora de los métodos de detección de poblaciones clonales durante la recolección, asociada a purgado si se requiere (75).

CALIDAD DE VIDA

Se reconoce la importancia que tienen las variables de medición secundarias, como el impacto del tratamiento sobre el estado funcional y la calidad de vida (CDV). La CDV podría contribuir al proceso de toma

de decisiones terapéuticas. Las comparaciones entre estudios de CDV son difíciles, por sus diferencias en cuanto a definiciones y métodos de valoración. Incluso teniendo esto en cuenta, los resultados de estos estudios resultan interesantes. Chao y cols. han mostrado que, durante el primer año después de un ASCT, el 90% de los supervivientes a largo plazo señalan resultados por encima de la media o excelentes en los cuestionarios de CDV (76).

El estudio de Mournier y cols., realizado con pacientes del ensayo LNH-87-2, demostró que los pacientes con LNH agresivo trasplantados durante la primera remisión podrían resultar beneficiados en términos de CDV (77).

Estos hallazgos fueron confirmados por Hensel y cols. Estos autores encontraron que la CDV mejoraba al cabo de un cierto tiempo después del ASCT. Los pacientes que contestaron a los cuestionarios de CDV durante el primer año después del ASCT señalaron una disminución de su salud física y su CDV, mientras que los pacientes con intervalos mayores desde el trasplante dieron puntuaciones comparables a las de la población general. Los déficits que aparecen en las escalas funcionales (sociales, de rol, físicos, cognitivos) pueden persistir, incluso después de cuatro años (78).

Como cada vez más pacientes resultan beneficiados con el trasplante, se necesita prestar más atención a las secuelas psicosociales de esta intervención a largo plazo, siendo preciso adoptar planteamientos eficaces para ayudarles a regresar a la vida normal, social y productiva.

CONCLUSIONES

El ASCT sigue teniendo un importante papel en el tratamiento de los pacientes con LNH. Es el tratamiento de elección para los pacientes con recaída de un linfoma agresivo difuso sensible a quimioterapia y puede beneficiar a algunos pacientes con recaída de un linfoma folicular. Se han publicado resultados alentadores respecto al ASCT como tratamiento primario de subconjuntos de pacientes con linfoma agresivo difuso y folicular, pero su lugar exacto en el tratamiento de estos trastornos está aún por determinar.

CORRESPONDENCIA:

Carlos Montero
University of Nebraska Medical Center
Section of Hematology/Oncology
Box 98-7680
Omaha, Nebraska 68198-7680 - USA
Tel.: (402) 559-3803
Fax: (402) 559-6520
e-mail: cmonterosoorio@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Facts and Figures. American Cancer Society 2002.
2. Carde P, Burgers J, van Glabbeke M, et al. Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: the 1975 -1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radio-ther Oncol* 1984; 2 (4): 301-12.
3. Miller T, Dhalberg S, Cassady R, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high- grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1998; 339: 21-6.
4. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin lymphoma. *N Eng J Med* 1995; 333: 1540-5.
5. Hunault Berger M, Ifrah N, Solal-Celigny P. Intensive therapies in follicular non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2002; 100: 1141-8.
6. Voso MT, Martin S, Abdallah H, et al. Prognostic factors for the clinical outcome of patients with follicular lymphoma following high dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 957-64.
7. Apostolidis J, Gupta R, Grenzeliis D, et al. High dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: Long-term clinical and molecular follow-up. *J Clin Oncol* 2000; 18: 527-36.
8. Verdonck L, Dekker A, Lokhorst H, et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low grade non- Hodgkin lymphoma. *Blood* 1997; 90: 4201-1.
9. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol* 2000; 11: 1585-90.
10. Freedman A, Neuberg D, Mauch P, et al. Long term follow up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 1999; 94: 3325-33.
11. Cervantes F, Shu X, Mc Glave, et al. Autologous bone marrow transplantation for non-transformed low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 387-92.
12. Bastion Y, Brice P, Haioun C, et al. Intensive therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in 60 patients with poor prognosis follicular lymphoma. *Blood* 1995; 86: 3257-62.
13. Weaver C, L Schwartzberg, Rhinehart S, et al. High dose chemotherapy with BUCY or BEAC and unpurged peripheral blood stem cell infusion in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 383-9.
14. Bierman P, Vose J, Bishop M, et al. High dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 445-50.
15. Colombat P, Cornillet P, Dedoninck E, et al. Value of autologous stem cell transplantation with purged bone marrow as first line therapy for follicular lymphoma with high tumor burden: a GOELAMS phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 971-7.
16. Chouten H, Qian W, Sydes M, et al. High dose therapy improves progression free survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results from the randomized European CUP trial. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 2): S77.
17. Schouten H, Bierman P, Vaughan W, et al. Autologous bone marrow transplantation in follicular non-Hodgkin's lymphoma before and after histologic transformation. *Blood* 1989; 74: 2579-84.
18. Williams C, Harrison C, Lister T, et al. High dose therapy and autologous stem cell support for chemosensitive transformed low grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: A case matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001; 19: 727-35.
19. Freedman A, Gribben J, Neuberg D. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood* 1996; 88: 2780-6.
20. Horning S, Negrin R, Hoppe R, et al. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. *Blood* 2001; 97: 404-9 .
21. Colombat P, Cornillet P, Deconinck E, et al. Value of autologous stem cell transplantation with purged bone marrow as first-line therapy for follicular lymphoma with high tumor burden: a GOELAMS phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 971-7.
22. Ladetto M, Corradini P, Ballet S. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis; a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2002; 100: 1559-64.
23. Gonzalez-Barca E, Fernandez de Sevilla A, Domingo- Claros A, et al. Autologous stem cell transplantations (ASCT) with immunologically purged progenitor cells in patients with advanced stage follicular lymphoma after early partial or complete remission: toxicity, follow up of minimal residual disease and survival. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1051-6.
24. Bociek R, Bierman P, Vose J, Lynch J, et al. High dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma in first complete or partial remission (abstract). *Blood* 1999; 94: 170 a.
25. Hiddemann W, Unterhalt M, Wandt H, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by blood stem cell transplantation significantly prolongs the disease-free interval in patients with low-grade lymphomas as compared to standard maintenance with interferon alfa: results of a prospective randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group [abstract]. *Blood* 1999; 96: 610a.
26. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, Mc Donnell, et al. Correlation of Bcl-2 rearrangement with clinical characteristics and outcome in indolent follicular lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3081-7.
27. Price C, Meerebaux J, and Murtagh S, et al. The significance of circulating cells carrying t (14; 18) in long remission from follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1527.
28. Aster J, Longtine J. Detection of BCL2 rearrangements in follicular lymphoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 759-62.
29. Zwick C, Maddocks A, Andersen N, et al. Eradication of polymerase chain reaction detectable immunoglobulin gene rearrangement in non-Hodgkin's lymphoma is associated with decreased relapse after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 88: 3314-22.
30. Albinger-Hegy A, Hochreutener B, Abdou M, et al. High frequency of t (14; 18) translocation breakpoints outside of major breakpoint and minor cluster regions in follicular lymphomas: improved polymerase chain reaction protocols for their detection. *A J Pathol* 2002, 160: 823-32.
31. Rabinow S, Soiffer R, Gribben J, et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Preliminary results. *Blood* 1993; 82: 1366-76.
32. Khouri I, Keating M, Vriesendorp H, et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: Preliminary results. *J Clin Oncol* 1994; 12: 748-58.
33. Pavletic Z, Bierman P, Vose J, et al. High incidence of relapse after autologous stem-cell transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 1023-6 .
34. Dreger P, Stilgenbauer S, Benner A, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) prolongs survival of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL):

- A matched pair analysis. *Blood* 2002; 100: 813a.
35. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1052-6.
 36. Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, et al. High-dose chemoradiotherapy and anti-B cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence of long-term remission. *J Clin Oncol* 1998; 16: 13-8.
 37. Khouri I, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high dose methotrexate/cytarabine followed by stem cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3803-9.
 38. Khouri I, Saliba R, Hosing C, et al. Long term follow up of autologous stem cell transplantation in first remission in patients with diffuse mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 2): 78 [abstract 262].
 39. Hiddemann W, Unterhalt M, Herrmann R, et al. Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1922-30.
 40. Gopal A, Rajendran J, Petersdorf S, et al. High dose chemoradioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle-cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 3158-62.
 41. Harris N, Jaffe E, Stein H, et al. A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1993; 82: 3148-50.
 42. Mustafa M, Powles R, Treleaven J, et al. Total therapy with VAMP/CVAMP and high dose melphalan and autograft for IgM lymphoplasmacytoid disease. *Blood* 1998; 92: 281 b [abstract 4212].
 43. Martino R, Chah A, Romero P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for advanced Waldenström's macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 747-9.
 44. Dimopoulos M, Panayiotidis P, Mouloupoulos L, et al. Waldenström's macroglobulinemia: Clinical features, complications and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 214-26.
 45. Appelbaum FR, Sullivan KM, Buckner CD, et al. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemoradiotherapy, total body irradiation, and bone marrow transplantation *J Clin Oncol* 1987; 5: 1340-7.
 46. Bosly A, Coiffier B, Gisselbrecht C, et al. Bone marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive-lymphoma patients treated with the LNH-84 regimen. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1615-23.
 47. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1987; 316: 1493-8.
 48. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard generation combination (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 328: 1002-6.
 49. Kewalramani T, Zelenetz A, Hedrick E, et al. High dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention to treat analysis. *Blood* 2001; 96: 2399-404.
 50. Vose J, Zhang M, Rowledge P, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J Clin Oncol* 2001; 19: 406-13.
 51. Caballero MD, Perez-Simon JA, Iriondo A, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 140-51.
 52. Verdonck L, Van Putten W, Hagenbeek A, et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1995; 332: 1045-51.
 53. Cabanillas F, Hagemester FB, McLaughlin P, et al. Results of MIME salvage regimen for recurrent or refractory lymphoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 407-10.
 54. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1998; 71: 117-22.
 55. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP- An effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4 years follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1169-76.
 56. Vose JM. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma in relapse-What are the alternatives? *N Eng J Med* 1995; 333: 1565-6.
 57. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor risk-aggressive non-Hodgkin lymphoma: updated results of the prospective study LNH 87-2. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1131-7.
 58. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high dose therapy in poor risk aggressive non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol-A Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025-30.
 59. Antini G, Salvagno L, Leoni P, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796-802.
 60. Gianni A, Bregni M, Siena S, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 1997; 336: 1290-1297.
 61. Kluin-Nelemans H, Zagonel V, Anastopoulos A, et al. Standard chemotherapy with or without high -dose chemotherapy for aggressive Non-Hodgkin's lymphomas: Randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 22-30.
 62. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, et al. Randomized study to evaluate the use of high dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 22: 4413-9.
 63. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al. Shortened first line high dose chemotherapy for patients with poor prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 10: 2472-9.
 64. Popat U, Przepiorka D, Champlin R, et al. High dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: Mediastinal localization predicts for a favorable outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16: 63-9.
 65. Sehn LH, Antin JH, Shulman LN, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: Outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 1998; 91: 717-23.
 66. Vose JM, Peterson C, Bierman P, et al. Comparison of high dose therapy and autologous bone marrow-transplantation for T cell and B cell non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 1990; 76: 424-31.
 67. Rodriguez J, Munsell M, Yazj S, et al. Impact of high dose chemotherapy on peripheral T cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3766-70.
 68. Fanin R, Silvestri F, Geromin A, et al. Primary systemic CD 30 (Ki-1)-positive anaplastic large cell lymphoma of the adult: sequential intensive treatment with the F-MACHOP regimen (+/- radiotherapy) and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 1243-8.
 69. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood* 1997; 90: 3727-34.
 70. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, et al. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2535-42.
 71. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, et al. Incidence and

- characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2527-34.
72. Micaleff I, Lilington D, Apostolidis J, et al. Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 947-55.
 73. Hosing C, Munsell M, Yazji S, et al. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute leukemia following high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 450-9.
 74. Krishnan A, Bhatia S, Bathia R, et al. Risk factors for development of therapy-related leukemia (t-MDS/ t-AML) following autologous transplantation (ABMT) for lymphoma. *Blood* 1998; 92: 493a [abstract].
 75. Pedersen-Bjergaard J, Klarskov Andersen M, Christiansen D. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3273-9.
 76. Chao NJ, Tierney K, Bloom JR, et al. Dynamic assessment of quality of life after autologous bone-marrow transplantation. *Blood* 1992; 80: 825.
 77. Mounier N, Haioun C, Cole B, et al. Quality of life-adjusted survival analysis of high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation versus sequential chemotherapy for patients with aggressive lymphoma in first complete remission. *Blood* 2000; 95: 3687-92.
 78. Hensel M, Egerer G, Schneeweiss, et al. Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2002; 13: 209-7.

Tratamiento con rituximab de los linfomas no Hodgkin

J. LOSCERTALES PUEYO, A. ALEGRE AMOR, J. M^a. FERNÁNDEZ-RAÑADA

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

RESUMEN

El anticuerpo monoclonal humanizado anti CD20, rituximab, es un tratamiento eficaz en diferentes entidades, dentro de los linfomas no Hodgkin B. Su actividad en linfomas foliiculares refractarios o en recaída le valió la aprobación inicial; múltiples estudios exploran su valor usado en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en primera línea y como *purging in vivo*. En pacientes mayores con linfoma difuso de célula grande el grupo francés ha demostrado mejorar la supervivencia asociando rituximab a quimioterapia. Los resultados comunicados en linfomas del manto y macroglobulinemia de Waldeström son prometedores. En leucemia linfática crónica es eficaz usado en dosis altas o combinación con quimioterapia.

En la presente actualización se revisan los mecanismos de acción y de resistencia del rituximab, su perfil de toxicidad, y se comentan parte de los innumerables ensayos clínicos realizados o actualmente en marcha. Con el rituximab se ha abierto una nueva era en el tratamiento de las neoplasias linfoides B.

Palabras clave: Rituximab. Linfoma. Anticuerpo monoclonal. Quimioterapia.

ABSTRACT

Rituximab, a humanized monoclonal antibody targeting CD20, is an efficacious therapy in different entities among B-cell lymphomas. It was first approved after its activity in relapsed or refractory follicular lymphoma; a number of studies explore its value either alone or in combination with chemotherapy, also as frontline therapy and as in vivo purging. In elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma, the French group has shown improved survival adding rituximab to conventional chemotherapy. Results obtained in mantle cell lymphoma and in Waldeström's macroglobulinemia are promising. In chronic lymphocytic leukemia efficacy is shown either in high doses or in combination with chemotherapy.

In this update, mechanisms of action and resistance, and toxicity profile of rituximab are reviewed. Several of the many performed or ongoing clinical trials are discussed. With rituximab, a new era in treatment of B-cell malignancies has begun.

Key words: Rituximab. Lymphoma. Monoclonal antibody. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Rituximab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para tratamiento oncológico. Es un anticuerpo quimérico murino-humanizado, de isotipo IgG1 kappa (Fig. 1). Su diana es el antígeno CD20, presente en las células B, y su utilización produce una depleción de las mismas marcada, rápida y específica, gracias a la presencia exclusiva de CD20 en linfocitos B. Este antígeno se expresa a

partir del estadio de diferenciación preB, y persiste a lo largo de todos los estadios madurativos, a excepción de células plasmáticas. No se expresa en células progenitoras, tampoco en células pre-preB, ni en células dendríticas. Tanto las células B normales como las malignas expresan CD20, pero las normales podrán, tras ser replecionadas a partir del *pool* de células progenitoras mieloides, continuar produciendo anticuerpos (1,2).

El desarrollo de trabajos de investigación clínica a

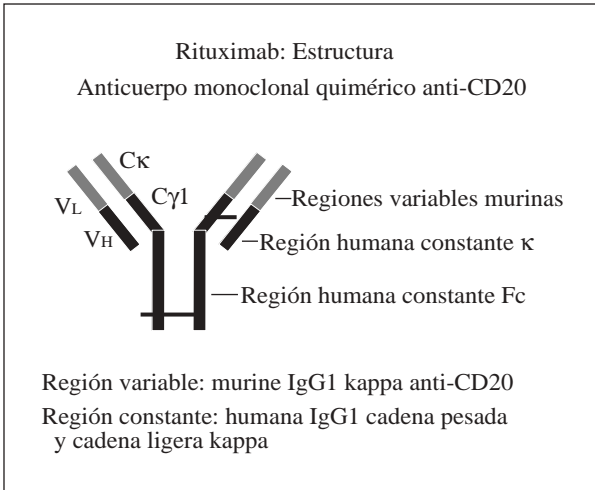


Fig. 1. Estructura de rituximab.

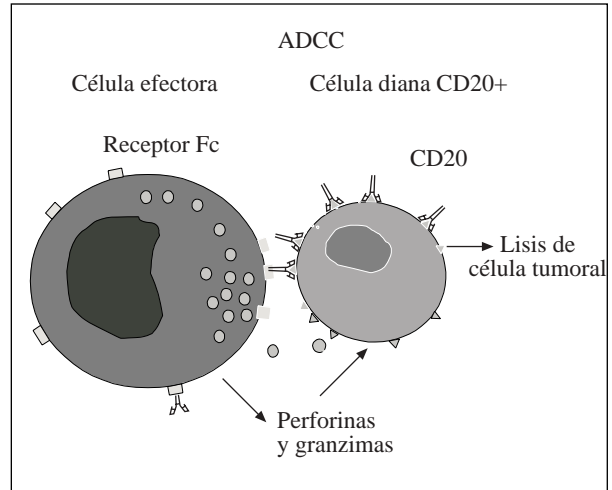


Fig. 2. Mecanismos de acción de rituximab: ADCC.

lo largo de relativamente pocos años, llevó a la evidencia clínica que permitió aprobar inicialmente el fármaco para pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado o folicular, en recaída o refractarios, en noviembre de 1997 en Estados Unidos y en junio de 1998 en la Unión Europea (en este caso, pacientes en estadios III/IV, refractarios o en segunda recaída o siguientes) (1).

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción que producen depleción B y efectos terapéuticos incluyen los siguientes: a) citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo (en inglés ADCC), donde las células tumorales recubiertas por el anticuerpo monoclonal son eliminadas por células efectoras que tienen receptores para la porción Fc del rituximab; posiblemente sea el efecto fundamental (Fig. 2); b) citólisis mediada por complemento (CDC), donde la activación de la cascada del complemento por la porción Fc del rituximab causa el acoplamiento del complejo de ataque de membrana sobre la superficie celular (Fig. 3); c) efectos directos a través de señales transmembrana (inducción de apoptosis, inhibición del crecimiento y maduración celular, y otras (2-6) (Tabla I). Estos mismos mecanismos pueden ser responsables de otros efectos biológicos como activación celular, liberación de citoquinas y otros, que pueden causar efectos adversos; y d) sensibilización a los efectos de agentes citotóxicos convencionales. En varios estudios *in vitro* se han evidenciado efectos aditivos y sinérgicos. Ensayos clínicos en marcha parecen conseguir una mayor actividad clínica con la administración simultánea de rituximab y diferentes citotóxicos.

La actividad clínica observada *in vivo* probablemente sea la suma de estos diferentes mecanismos de acción, cada uno de los cuales por separado puede contribuir en mayor o menor medida según la localiza-

ción tumoral. Así, el rápido aclaramiento apreciado en células circulantes en sangre periférica es probablemente debido a efectos ADCC y CDC, al tener alta exposición a proteínas del complemento y circular ampliamente a través de tejidos muy ricos en células efectoras ADCC, como hígado y bazo. Por el contrario, en masas tumorales, ganglios linfáticos y tejidos extranodales, el acceso a estos mecanismos inmunes será menor (7-9).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

No todos los pacientes responden a rituximab, y sólo un 40-50% de los respondedores lo volverán a hacer con nuevas tandas de tratamiento. Por lo tanto,

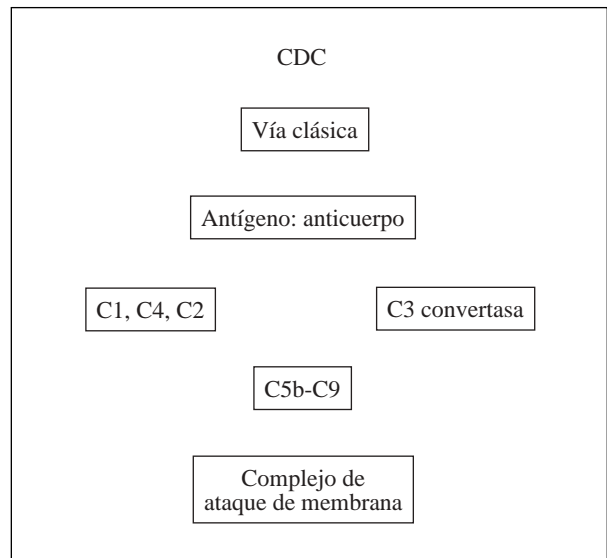


Fig. 3. Mecanismos de acción de rituximab: CDC.

TABLA I

EFECTOS DIRECTOS DE LA UNIÓN RITUXIMAB-CD20

Inhibición de síntesis de DNA
Detención del ciclo celular
Exposición de residuos fosfatidilserina en exterior de membrana celular
Inducción de apoptosis
Activación de tirosin quinasas
Activación de caspasas
Aumento del calcio intracelular
Inhibición de síntesis de proteínas antiapoptóticas

existen resistencias primarias y adquiridas. En cambio, los pacientes que responden ante retratamientos, con frecuencia consiguen una mayor duración de la segunda respuesta. Ocasionalmente la resistencia se puede explicar por una pérdida de la expresión antigénica del CD20, pero en la mayoría de los casos no se conocen las causas de resistencia o de sensibilización (2). Con una mayor comprensión en el futuro de estos mecanismos, se podrán encontrar caminos que permitan aumentar el efecto antitumoral con la adición de otros agentes, y permitir el tratamiento en otros momentos de la evolución de la enfermedad, optimizando las respuestas. Diferentes hipótesis, en relación con esto, sirven como bases racionales de ensayos clínicos que emplean rituximab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia, así como combinaciones con citoquinas como el factor estimulante de colonias granulomonocíticas (GM-CSF), interferón alfa (IFN), o interleukina-2 (IL-2), que podrían aumentar el efecto ADCC y con ello la eficacia terapéutica (1,2). En la misma línea, el bloqueo o modulación de proteínas reguladoras del complemento, como el CD55 y CD59, podrían aumentar el efecto CDC (7).

TOXICIDAD

Se trata de un tratamiento bien tolerado por la mayoría de los pacientes, apto para un uso ambulatorio. Aunque la dosis estándar establecida es de 375 mg/m² por cuatro dosis semanales, hay que decir que no se estableció por haber alcanzado en estudios fase I ninguna dosis máxima tolerable. Más bien se estableció en función de la limitada disponibilidad del producto en las primeras fases de desarrollo del fármaco (1,10). Los efectos adversos más frecuentemente encontrados son los que tienen lugar con la primera infusión: fiebre, escalofríos y ocasionalmente hipotensión y disnea, como parte del denominado "síndrome por liberación de citoquinas". El riesgo de muerte

por efectos relacionados con la infusión es de 0,04 - 0,07%. Posiblemente la incidencia de este síndrome sea mayor en casos con importante expresión leucémica en sangre periférica (SP), aunque en los últimos años esto es objeto de controversia. Otro efecto posible del rituximab es el ocasionar un síndrome de lisis tumoral agudo (comunicado en 0,1 - 0,15% de pacientes tratados). Dentro de los otros posibles efectos adversos descritos caben destacar las alteraciones mucocutáneas. A pesar de su rareza (20 casos comunicados entre más de 125.000 pacientes tratados, riesgo relativo 0,0008%, frente al 0,07% de los pacientes con linfoma en general), y de ser difícilmente atribuibles al fármaco (la mayoría fueron catalogables como pénfigo paraneoplásico) en casos aislados fueron posible causa de muerte (1,11).

RESULTADOS CLÍNICOS

LINFOMA FOLICULAR

El estudio piloto publicado por McLaughlin y cols. incluyó 166 pacientes con linfoma de bajo grado, en su mayoría folicular, en recaída o refractarios. Tras 375 mg/m² de rituximab, por cuatro dosis semanales, la tasa de respuestas globales (RG) fue de 48%, con 42% respuestas parciales (RP) y 6% completas (RC); la mediana de duración de la respuesta fue de 11,8 meses. La tasa de RG en los linfomas foliculares fue de 60%, en contraste con sólo un 13% de los pacientes con linfoma linfocítico bien diferenciado (*small lymphocytic lymphoma* o SLL, biológicamente identificable con la leucemia linfática crónica -LLC-). Como factores predictivos de mejor respuesta se encontraron la positividad de bcl-2 (marcador molecular correspondiente a la translocación (14;18), característica del linfoma folicular) en SP o médula ósea (MO) y la ausencia de infiltración medular (12,13). Otros hallazgos importantes de la actualización de este estudio es la correlación entre el aclaramiento de células bcl-2 positivas en SP (progresivo desde el inicio del tratamiento, llegando a un 60% de negativización tres meses después de la última dosis) y la frecuencia y calidad de las respuestas. Con un seguimiento largo, no se han visto complicaciones infecciosas inesperadas, ni mayor riesgo de segundas neoplasias.

Sobre el mismo tipo de pacientes, con el uso extendido de rituximab a ocho dosis semanales se ha comunicado un 57% de RG, con 14% RCs, y una duración de respuesta de 13,4 meses (14). Estudios farmacocinéticos muestran que los niveles séricos del fármaco siguen en aumento hasta un *plateau* después de la séptima u octava dosis. Hasta la fecha no hay estudios randomizados comparativos que demuestren si es superior esta estrategia, frente al esquema convencional de cuatro dosis.

Los pacientes con enfermedad voluminosa o "bulky" tienen peor pronóstico, como es esperable por traducir generalmente una enfermedad biológica-

mente más agresiva, clínicamente más avanzada, fuertemente tratada y con poca reserva medular. Sin embargo, en un estudio con pacientes con LNH de bajo grado o folicular, en recaída o refractario, con enfermedad *bulky* (al menos una lesión mayor de 10 cm), se obtuvo 36% RG con 3% RC, con 6,9 meses de duración de las respuestas (15).

En pacientes que hubieran respondido previamente a rituximab y ante una posterior recaída, el retratamiento consiguió 38% de RG con 10% RC, y llamativamente 15 meses de duración de respuesta (16).

Un ensayo fase II combinando rituximab con IFN α mostró un 45% de RG, no diferente a la conseguida como agente único, pero con una duración de la respuesta de 25,2 meses, casi el doble. Hay un estudio randomizado en marcha para comprobar la posible ventaja de añadir IFN (17,18). De forma similar, G-CSF añadido a rituximab parece aumentar la duración de la respuesta (19).

Hainsworth y cols., han investigado el posible papel de rituximab, utilizado en monoterapia en primera línea. Con las primeras cuatro dosis habituales, rituximab consigue un 47% de respuestas. A los pacientes con respuesta o enfermedad estable se les administraron nuevas tandas de 4 semanas cada 6 meses, observándose un incremento en la tasa de RG hasta 65% a los 15 meses de seguimiento, sin mayor toxicidad (20). En un ensayo similar de Colombat y cols., con 4 dosis semanales, pacientes con poca masa tumoral, la tasa de RG fue de 73% (21).

La combinación de CHOP (ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/predisona) o fludarabina con rituximab es muy activa según estudios fase II de pequeño tamaño, con pacientes previamente tratados o de nuevo diagnóstico (22-25). Actualmente hay un gran estudio multicéntrico en marcha que valorará el potencial de la combinación ciclofosfamida/vincristina/predisona (CVP) con rituximab, tanto en primera línea como en recaída. Un estudio randomizado alemán está comparando CHOP + rituximab con CVP + rituximab.

El *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) está realizando un ensayo randomizado con pacientes tratados en primera línea con CVP, seguido o no de mantenimiento con rituximab cada 6 meses por 2 años. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) está llevando a cabo un estudio con doble randomización entre CHOP vs CHOP + rituximab, seguido o no de mantenimiento.

Algunos estudios preliminares muestran la eficacia de rituximab como *purging in vivo* previo a intensificación con autotrasplante de progenitores hemopoyéticos (auto TPH) en esta enfermedad, consiguiendo la negativización de la PCR para bcl-2 en el producto recolectado. Por su parte, el *European Bone Marrow Transplantation Group* (EBMT) está valorando en un ensayo el posible valor como *purging in vivo*, así como el valor de mantenimiento post TPH. Los esquemas de mantenimiento en estos estudios son diferentes a los empleados previamente: en el estudio de la EORTC utilizan dosis cada tres meses, durante

dos años; en el del EBMT se emplean cuatro dosis únicas con un intervalo de 2 meses (1,25).

Otra estrategia que se está explorando es la de utilizar anticuerpos radiomarcados como consolidación. El *Southwest Oncology Group* (SWOG) está comparando, en un ensayo randomizado de tres brazos, CHOP, CHOP + R y CHOP + tositumomab (uno de los dos tratamientos radioinmunoconjugados -RIC- disponibles actualmente, junto con ibritumomab tiuxetan). Estudios futuros determinarán la actividad de CHOP + R seguido de RIC, así como las posibles diferencias entre ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Zevalin $^{\text{®}}$) y tositumomab (Bexxar $^{\text{®}}$) (1,25).

LNH B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

Como agente único, en un estudio con 54 pacientes con linfoma difuso de célula grande (LDCG) o linfoma del manto en recaída, consiguió 31% RG con 9% RC. Un estudio del SWOG está comparando el esquema de quimioterapia de rescate ICE (ifosfamida/carboplatino/etopósido) con o sin rituximab añadido (1).

Utilizado en primera línea en un estudio multicéntrico europeo fase II con 33 pacientes, CHOP + rituximab alcanzó 94% RG con 61% RC (26). Por su parte, otro fase II multicéntrico liderado por el *National Cancer Institute* (NCI) ha ensayado la combinación de quimioterapia tipo EPOCH (etopósido, vincristina y adriamicina en infusión continua junto con ciclofosfamida en bolo y prednisona) con rituximab en una serie de 38 pacientes con LNH B agresivo, en su mayoría LDCG; 23 no tratados previamente y 15 en recaída o refractarios. Alcanzaron RC un 85% de los pacientes tratados en primera línea, con 85% de supervivencia libre de evento (SLE) y 79% de supervivencia global (SG) tras un seguimiento de 12 meses (27).

El *Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) ha publicado recientemente los resultados de un ensayo randomizado con 397 pacientes mayores de 60 años con CHOP +/- R (8 ciclos +/- rituximab 375 mg/m 2 el mismo día de cada ciclo) (28). La tasa de RC fue significativamente mayor con la combinación (76 vs 63%), al igual que la SLE (57 vs 38% a 2 años) y SG (70 vs 57% a 2 años). Desde hace más de 20 años, ningún nuevo esquema de tratamiento había mostrado tal superioridad en cuanto a SG con respecto a CHOP como "gold standard".

Otro gran ensayo randomizado del ECOG/US intergroup está comparando CHOP vs CHOP + rituximab; el diseño es similar, con algunas diferencias (una segunda randomización con rituximab de mantenimiento o sin él; número variable de ciclos de CHOP -6 a 8-; menos infusiones de rituximab -4 a 5- e inclusión de LNH de grado intermedio). Un tercer ensayo randomizado está en marcha en Europa, Australia y Canadá, comparando también en primera línea quimioterapia tipo CHOP con o sin rituximab, incluyendo pacientes de bajo riesgo menores de 51 años (1,29).

LNH DEL MANTO

El *Dana Farber Cancer Institute* ha evaluado en un estudio fase II a 40 pacientes con linfoma del manto de nuevo diagnóstico, tratados con CHOP + rituximab, consiguiendo 98% RG, 33% RC, y 49% RP. Sin embargo, la SLE fue de 16 meses, similar a controles históricos con CHOP. A pesar de que cerca del 50% de pacientes evaluables negativizaron el bcl-1 (marcador molecular de la t(11;14), característica de la enfermedad), esto no se correlacionó con mejor respuesta (30,31). Por su parte, una serie de 92 pacientes del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) tratada con rituximab en combinación con quimioterapia tipo Hyper-CVAD (ciclos de ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, adriamicina y dexametasona, alternando con metotrexato y citarabina en dosis altas, hasta 6 ciclos totales) consiguió 92% RC, con 70% SLE y 90% SG a 2 años, sin realizar autoTPH de consolidación. Comparado con su serie anterior de HCVAD + autoTPH, los resultados son similares; incluso aparentemente superiores en los pacientes mayores de 65 años (RC 90 vs 70%, SG a 2 años 96 vs 77%), aunque sin diferencias significativas y con un seguimiento corto (32).

MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTRÖM (MW)

La MW es un linfoma de bajo grado linfoplasmocitoide, también denominado inmunocitoma, que produce una paraproteína IgM, y que expresa en su mayoría CD20 (33,34). Algunos estudios de pequeño tamaño muestran actividad clínica del rituximab en esta enfermedad (35,36). Una serie de 27 pacientes (15 no tratados previamente), alcanza en monoterapia un 44% de RP. La mediana de tiempo para conseguir respuesta fue 3,3 meses. Dentro de los tratados en primera línea, respondieron 40%, mientras que de los tratados en rescate respondieron un 50%. Una cuantificación de IgM menor de 4 mg/dl fue predictiva de mejor respuesta. La mediana de tiempo para progresión fue de 16 meses (37). Estudios en marcha definirán el papel de rituximab a dosis extendidas, y asociado a quimioterapia –especialmente análogos de las purinas–, en esta enfermedad.

LLC/SLL

En los primeros años de su uso se pensó que el rituximab no iba a ser un fármaco útil en LLC/SLL, debido a la baja densidad antigénica con la que se expresa CD20 en las células de estas enfermedades. De hecho, tanto los pacientes incluidos en los ensayos iniciales con SLL, como una serie de LLC, utilizando el esque-

ma de administración habitual la actividad del rituximab fue limitada (13,38). Sin embargo, estudios recientes utilizando dosis más altas y en combinación con fludarabina +/- ciclofosfamida muestran una eficacia llamativa (39-42). En un estudio fase I escalando dosis en LLC, realizado en MDACC, la toxicidad limitante de dosis se alcanzó por encima de los 2.000 mg/m² (39). El esquema utilizado por MDACC fludarabina 25 mg/m² días 1 a 3 + ciclofosfamida 250 mg/m² días 1 a 3 + rituximab 500 mg/m² día 1 (excepto el primer ciclo, donde se emplea a 375 mg/m²) –FCR– consigue buenos resultados como segunda línea (RG 63%, RC 23%), y sus mejores resultados como primera línea hasta el momento (RG 95%, RC 66%, la mayoría de estas respuestas moleculares) (41). Por otra parte, un estudio del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) combinando rituximab con fludarabina como tratamiento inicial muestra un 90% de RG, con 47% de RC (42). Ensayos randomizados como el que está actualmente realizando el CALGB definirán la posible superioridad de esta combinación sobre fludarabina sola como tratamiento de primera línea en LLC/SLL.

CONCLUSIONES

El primer anticuerpo monoclonal aprobado para uso oncológico, rituximab, ha demostrado su valor bien en monoterapia o en combinación con quimioterapia en neoplasias linfoides B. El mayor nivel de evidencia hasta la fecha lo tiene la indicación de monoterapia en linfomas foliculares en recaída o refractarios, y la de combinación CHOP + R en pacientes mayores con LDCG de nuevo diagnóstico. Sin embargo, se está acumulando de forma importante experiencia e información en innumerables ensayos clínicos como los comentados en esta revisión. Por ello es esperable que se aprueben nuevas indicaciones estándar de esta modalidad de inmunoterapia, que sin duda ha abierto una nueva era en la terapéutica de la patología linfoide.

CORRESPONDENCIA:

Javier Loscertales Pueyo
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de La Princesa
C/ Diego de León, 62
28006 Madrid
e-mail: javlos@yahoo.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Grillo-López AJ, Hedrick E, Rashford M, et al. Rituximab: Ongoing and future clinical development. *Semin Oncol* 2002; (Supl. 2) 29: 105-12.
2. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Seminars Oncol* 2002; (Supl. 2) 29: 2-9.
3. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD 20. *Blood* 1994; 83: 435-45.
4. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6: 443-6.
5. Davis TA, Czerwinsky DK, Levy R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 611-5.
6. Harjunpaa A, Junnikkala S, Meri S. Rituximab (anti-CD20) therapy for B-cell lymphomas: Direct complement killing is superior to cellular effector mechanisms. *Scand J Immunol* 2000; 51: 634-41.
7. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000; 95: 3900-8.
8. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998; 91: 1644-52.
9. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B-cells. *Cancer Immunol Immunother* 2000; 48: 673-83.
10. Maloney DG, Liles TM, Czerwinsky DK, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-66.
11. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Eng J Med* 1990; 323: 1729-35.
12. Maloney D, Grillo-López A, White C, et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1997; 90: 2188-95.
13. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-33.
14. Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 655-61.
15. Davis TA, White CA, Grillo-López AJ, et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin lymphoma: Results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 1851-7.
16. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: Safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3135-43.
17. Kimby E. Beyond immunochemotherapy: combinations of rituximab with cytokines interferon- α 2a and granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Semin Oncol*, 2002 (Supl. 6); 29: 7-10.
18. Davis TA, Maloney DG, Grillo-López AJ, et al. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade non Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon-alpha-2a. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2644-52.
19. Van der Kolk LE, Grillo-López AJ, Baars JW, et al. Treatment of relapsed B-cell non Hodgkin's lymphoma with a combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) and G-CSF: Final report on safety and efficacy. *Blood* 2000; 96: 512a.
20. Hainsworth JD, Burris HA, Morrisey LH. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000; 95: 3052-6.
21. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97: 101-6.
22. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. 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: 268-76.
23. Czuczman MS, Fallon A, Scarpace A, et al. Phase II study of rituximab in combination with fludarabine in patients with low-grade or follicular B-cell lymphoma. *Blood*, 2001; 96: 729a.
24. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 36-40.
25. Solal-Céligny P. Increasing treatment options in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002 (Supl. 6); 29: 2-6.
26. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma. A multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92: 1927-32.
27. Wilson WH, Gutiérrez M, O'Connor P, et al. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Semin Oncol* 2002; 29: 41-7.
28. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2002; 346: 235-42.
29. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 389-97.
30. Foran JM, Rohatiner AZS, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 317-24.
31. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responders are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1288-94.
32. Romaguera J, Cabanillas F, Dang N, et al. Mantle cell lymphoma (MCL)-update on results after R-HCVAD without stem cell transplant (SCT). *Ann Oncol* 2002 (Supl. 2); 13: 8a.
33. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
34. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
35. Byrd JC, White CA, Link B, et al. Rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia: Preliminary evidence of clinical activity. *Ann Oncol* 1999; 10: 1525-7.
36. Treon SP, Agus DB, Link B, et al. CD20-directed antibody mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *J Immunother* 2001; 24: 272-9.
37. Dimopoulos ME, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2327-33.

38. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98 (5): 1326-31.
39. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2165-70.
40. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2153-64.
41. Wierda W, O'Brien S, Albitar M, et al. Combined fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab achieves a high remission rate as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 771a.
42. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101: 6-14.