

Biología y terapéutica del linfoma difuso de células grandes

COORDINADORES: J. BRIONES. *Barcelona*
L. PALOMERA. *Zaragoza*

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA-NOVEL INSIGHTS

I.S. LOSSOS

*Division of Hematology and Oncology.
Department of Molecular and Cellular Pharmacology.
Sylvester Comprehensive Cancer Center.
University of Miami. Florida (USA)*

The most common sub-type of non-Hodgkin lymphomas (NHL) is diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), a genetically and clinically heterogeneous disease. The standard treatment has now evolved to include the anti-CD20 B-cell antibody rituximab in addition to CHOP (R-CHOP-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone), curing about 50-60% of patients, while the remaining 40-50% of DLBCL patients (~15000 patients/year) still succumb to the disease⁽¹⁾. Therefore, novel molecular targets and therapeutic approaches are urgently needed to improve outcome and cure these patients. Achievement of these goals will only be possible by better understanding DLBCL pathogenesis.

Marked advances in understanding DLBCL pathobiology have been made by applying standard and novel biological methodologies such as cytogenetic analyses, evaluation of genes involved in chromosomal translocations, epigenetic studies, mice modeling, gene expression arrays, comparative genomic hybridization and single nucleotide polymorphisms arrays, siRNA library screens and “next” generation sequencing. These studies demonstrated that the pathogenesis of DLBCL represents an intricate multi-step process that involves collaboration between biological programs of normal B cells utilized by transformed malignant cells and multiple acquired genetic and molecular lesions (e.g. chromosomal translocations, somatic mutations and gene amplifications and deletions). Application of gene expression arrays has led to identification of previously unrecognized DLBCL subtypes - germinal center B cell-like (GCB) and activated B cell-like (ABC) DLBCL, characterized by different outcomes⁽²⁾. This DLBCL tumor classification has also demonstrated that while some genetic and molecular lesions occur in both GCB-like and ABC-like DLBCL subtypes (e.g. TP53 mutations), many oncogenic pathways are predominantly or exclusively used by only one subtype. For example, constitutive activation of the STAT3 and NF- κ B and signaling pathways and mutations affecting proteins regulating the latter pathway are more common in the ABC-like DLBCL, while mutations in proteins controlling genes’ transcription and expression (e.g. EZH2, CREBBP and EP300) are more common in the GCB-like DLBCL. Several recent

reviews have summarized the reported acquired genetic and molecular lesions in DLBCL⁽³⁻⁵⁾.

In my laboratory, we took different methodological approaches to better understand the pathobiology of DLBCL. We have hypothesized that identifying molecular biomarkers associated with improved outcome of DLBCL patients may not only be clinically useful for patients’ outcome prediction and facilitation of patient stratification for enrollment into clinical trials, but may also contribute to identifying novel pathogenetic mechanisms. Furthermore, it is currently clear that microRNAs serve important functions in post-transcriptional regulation of gene expression and thus may play important roles in the regulation of key genes involved in DLBCL pathogenesis. Finally, biological events transforming normal cells are frequently executed by kinases, that may also contribute to drug resistance. Consequently, comprehensive analysis of DLBCL kinome may unveil novel DLBCL pathogenetic mechanisms. Herein, I will briefly summarize and give examples of the results obtained by using each of these approaches.

From prognostic biomarkers to novel functions - The story of HGAL

A search of gene expression data for expression sequence tags (ESTs) that correlated with DLBCL patient outcomes identified UniGene cluster 49614 -Clone 814622,GI: 2210537 as one of the best predictors of overall survival. We have cloned the full-length cDNA of this EST from both sorted germinal center (GC) lymphocytes and from the Ramos cell line and termed the gene, Human Germinal Center Associated Lymphoma (HGAL)⁽⁶⁾. HGAL is located on chromosome 3q13 and encodes a 178 amino acid (aa) protein, with 51% identity to the murine M17 protein expressed in GC lymphocytes. The HGAL gene product had a hydrophilic profile with no predicted transmembrane domain and lacked a nuclear localization sequence. A potential contact site to SH2 domains is present at aa positions 102 to 105 (YENV) which may mediate HGAL interactions with other proteins. HGAL contains a modified immunoreceptor tyrosine-based activation motif termed ITAM (D/EX7D/EX2YX2LX7YX2L), that plays a role in signal transduction in B and T lymphocytes. Indeed, we demonstrated that HGAL may be phosphorylated following stimulation with IL-6⁽⁷⁾. Studies in M17 knockout mice revealed that this protein is dispensable for GC formation, immunoglobulin somatic hypermutation, class-switch recombination and for mounting T-cell-dependent antibody responses. However, in contrast to its wild-type littermates, M17 deficient mice exhibited reduced-sized Peyer’s patches⁽⁸⁾.

HGAL is expressed at high levels only in GC lymphocytes and in GC-derived lymphomas, such as follicular lymphoma, lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (HL), 70% of classic HL; meanwhile, its expression is heterogeneous in DLBCL specimens⁽⁹⁾. The correlation between high expression of *HGAL* mRNA and protein and prolonged OS and progression free survival was confirmed in independent cohorts of DLBCL patients and demonstrated in multivariate analysis to be independent of the international prognostic index (IPI)^(6,10). High *HGAL* expression also correlated with improved HL patient prognosis in two independent cohorts^(11,12). In DLBCL patients, *HGAL* protein expression correlated with limited disease stage and less frequent extranodal involvement, suggesting it may play a role in tumor spreading⁽¹⁰⁾. Our studies indeed demonstrated that *HGAL* decreases in vitro spontaneous and chemotaxis-induced motility of normal and lymphoma lymphocytes⁽⁷⁾. *HGAL* affects lymphocyte motility by at least two distinct molecular mechanisms^(7,13,14). *HGAL* directly and independently binds to both actin and myosin II proteins, increasing binding between F-actin and myosin II and inhibiting the ability of myosin to translocate actin by reducing the maximal velocity of myosin head/actin movement. *HGAL* does not affect actomyosin ATPase activity and the rate of actin polymerization from G-actin to F-actin. In addition, *HGAL* inhibits migration of GC B-cells and *HGAL*-expressing lymphoma cells by activating the RhoA signaling pathway (Figure 1). *HGAL*'s effect on RhoA is mediated by its direct interaction with RhoA-specific guanine nucleotide exchange factors (RhoGEFs) PDZ-RhoGEF and LARG that stimulate the GDP-GTP exchange rate⁽¹³⁾. Interestingly, *HGAL* induces RhoA effects not only on cell migration but also on gene expression as well as its ability to induce transformed foci formation in NIH 3T3 cells⁽¹³⁾. This observation may suggest that *HGAL* may also have a role in cell transformation. Transgenic *HGAL* mice studies are presently ongoing in collaboration with Dr. Isidro Sanchez-Garcia.

microRNAs in DLBCL

microRNAs are short (21-24 nucleotides) non coding RNA sequences able to bind to partially complementary sequences in the 3' UTR of mRNAs, preventing protein translation or leading to accelerated mRNAs degradation. microRNAs are thought to post-transcriptionally regulate expression of at least one third of human genes and are thus implicated in multiple processes, including oncogenesis. For example, overexpression of miR-155 in murine B cell precursors leads to B cell leukemic malignancy and this microRNA is frequently expressed in ABC-like DLBCL^(15,16).

In contrast, the miR-17-92 cluster, located at 13q31-q32, is frequently amplified in the GCB-like DLBCL⁽¹⁷⁾. We have shown that this cluster is also highly expressed in normal GC lymphocytes⁽¹⁸⁾. Selective overexpression of cluster miR-17-92 in mouse lymphocytes leads to lymphoproliferative disease and autoimmunity⁽¹⁹⁾. The miR-17-92 cluster may cooperate with *MYC* in lymphomagenesis, since lymphoid malignancy development in *Ep-myc* mice which overexpress *MYC* from B cell precursor stages was accelerated when cluster miR-17-92 was also overexpressed⁽²⁰⁾. It was demonstrated that *MYC* can induce E2F1, contributing to its effects on the enhancement of transcription of cluster miR-17-92⁽²¹⁾. However, at large the role of microRNAs in lymphomas is unknown.

To better understand miRNAs' potential role in DLBCL pathogenesis, we initially examined microRNA expression during normal peripheral differentiation of B lymphocytes⁽¹⁸⁾. We have demonstrated that the global miRNA expression pattern changes remarkably between successive stages of peripheral B cell differentiation particularly due to the highly specific microRNA expression pattern of the GC cells. The specificity of microRNA expression in the GC cells allowed us to find a signature of 39 microRNAs whose expression was able to differentiate these cells from naïve and memory B cells. Distinct expression patterns of specific microRNAs between GCB-like and ABC-like cell lines were also demonstrated. We next examined whether expression of specific microRNAs can correlate with outcomes of DLBCL patients treated with R-CHOP⁽²²⁾. The expression of miR-18a correlated with OS, with increased expression of this microRNA was associated with a shorter OS. The expression of miR-181a and miR-222 correlated with PFS, with increased expression of miR-181a and decreased expression of miR-222 associated with longer PFS, respectively. A multivariate Cox regression analysis including the IPI, the 6-gene model-derived Mortality Predictor Score⁽²³⁾ and expression of miR-18a, miR-181a, and miR-222, revealed that all variables were independent predictors of survival except the expression of miR-222 for OS and the expression of miR-18a for PFS. These observations suggest that these and other microRNAs may have important functions in normal and lymphoma B cells. We have demonstrated that miR-181a directly regulates expression of *FOXP1* and indirectly regulates expression of *MGMT* – two proteins implicated in DLBCL pathogenesis and drug resistance to alkylating agents, respectively⁽²²⁾. We also demonstrated that miR-125b down-regulates the expression of *IRF4* and *PRDM1/BLIMP1* – transcriptional factors that play important roles in B cell differentiation and DLBCL oncogenesis⁽¹⁸⁾. Furthermore, we showed that miR-223 down-regulates the expression of *LMO2*⁽¹⁸⁾ – an important DLBCL prognostic factor implicated in

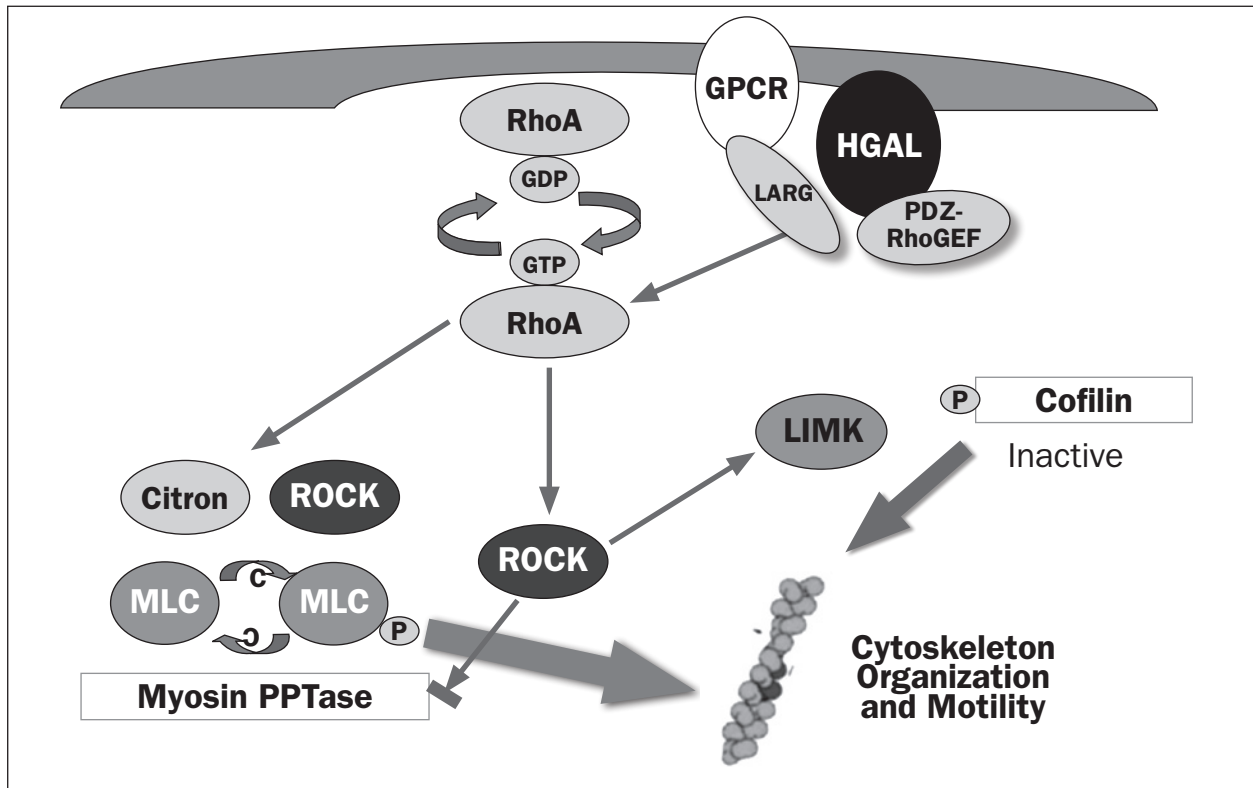


Figure 1. HGAL-induced activation of RhoA signaling pathway. Exposure of lymphoid cells to LPA or fibronectin leads to activation of RhoA-specific GEFs: PDZ-RhoGEF and LARG, resulting in formation of activated GTP-bound RhoA. HGAL binds to PDZ-RhoGEF and LARG, enhancing activation of RhoA and its downstream effectors. RhoA activates its downstream effectors, such as ROCK and others (not shown), leading to phosphorylation of myosin light chain (MLC) and inhibitory phosphorylation of myosin PPTase, resulting in increased myosin contractility. It also leads to phosphorylation of cofilin, inhibiting its function and contributing to actin polymerization. These effects result in reorganization of myosin-actin cytoskeleton, contributing to increase myosin contraction and cell attachment. GPCR-G protein coupled receptor.

DLBCL pathogenesis (unpublished observations). Further studies on the roles of these and other microRNAs in DLBCL are ongoing.

DLBCL kinome studies

Protein phosphorylation is a fundamental mechanism for numerous important aspects of cell physiology in both healthy and disease states. Indeed, many critical events transforming normal cells are executed by kinases. To examine the potential role of the kinome in DLBCL pathogenesis, we collaborated with ActivX Biosciences. This company developed a chemical proteomics platform “KiNativ” that enables quantitative assessment of ATP binding site affinity/occupancy across the majority of kinases present in cellular or tissue lysates⁽²⁴⁾. Chemical probes comprised of ATP and ADP linked to desthio-biotin through an acyl-phosphate bond were developed (Figure 2). The probes covalently modify conserved lysine residues in the ATP binding site of protein and lipid kinases and can be used to isolate essentially all kinases in any proteome

for subsequent analysis by mass spectrometry (MS). Only kinases that are expressed in a specific specimen and are active (harbor open, unoccupied ATP binding site) will be measured by this methodology as an integrated MS signal. Measurement of the integrated MS signal for each kinase between two or more specimens allows comparison of the kinase activity/expression across the analyzed specimens. The quantitative accuracy of the KiNativ platform has been extensively validated by ActivX Biosciences and us by comparing the results with standard immunoprecipitated-based kinase assays and through the profiling of known kinase inhibitors and comparisons with RNA microarray and western blots across cell and tissues types. We utilized this methodology to globally profile kinases in GCB-like and ABC-like DLBCL cell lines and normal lymphocytes obtained from tonsils. Cellular lysates were generated, labeled with the ATP and ADP probes, and the probe-labeled peptides exhaustively analyzed by liquid chromatography-tandem MS (LC-MS/MS) using custom software. Briefly, runs to be analyzed were aligned and normalized in both time and intensity dimensions using MS data

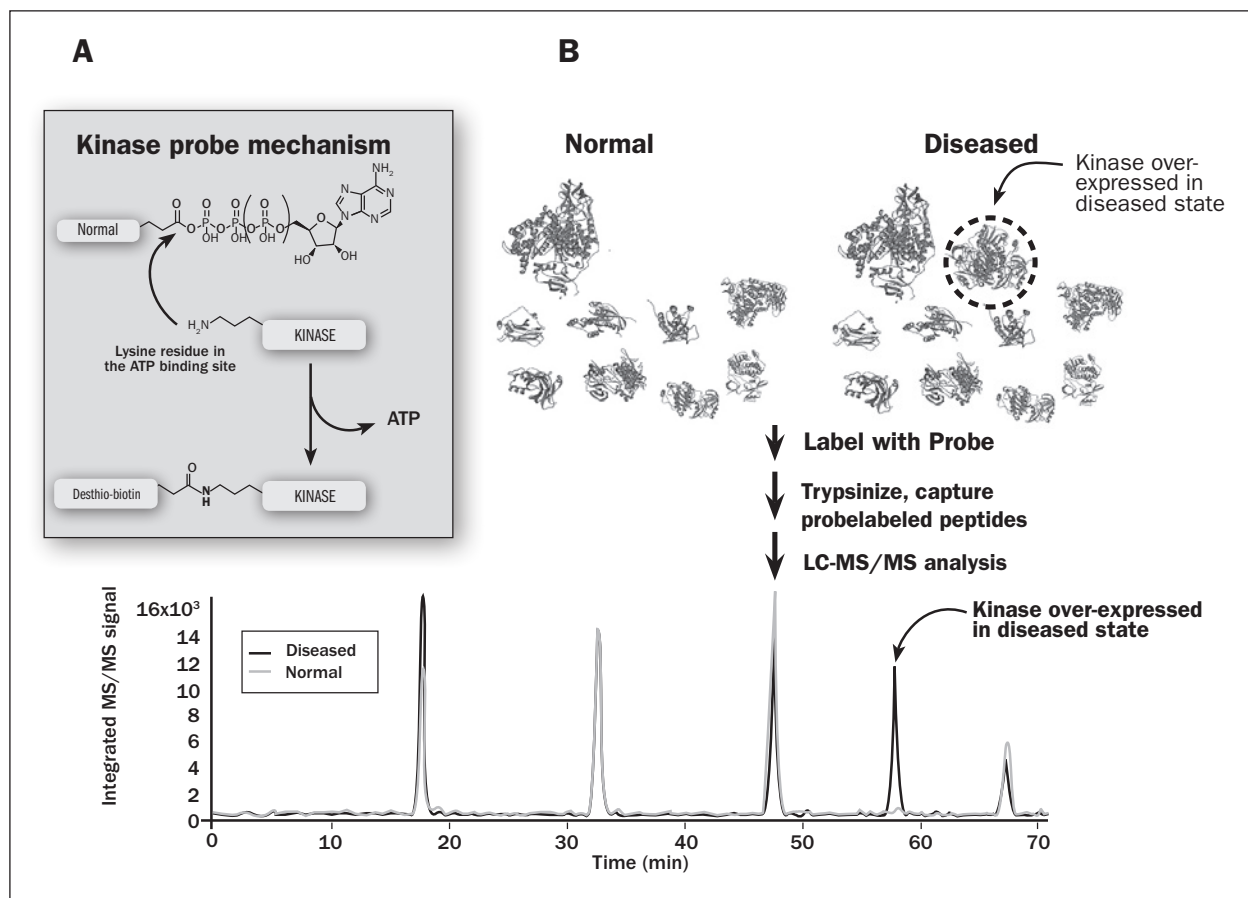


Figure 2. Profiling kinases in normal versus diseased tissues with the ATP and ADP acyl phosphate probes (KiNativ). (A) Kinase probe mechanism. The probes contain an ATP or ADP binding group linked to desthio-biotin through an acyl-phosphate bond. Upon binding to a protein kinase, the acyl phosphate reactive group of the probe is placed in the proximity of a conserved lysine residue in the kinase active site. The ϵ -amino group of the lysine attacks the carbonyl carbon of the probe, releasing ATP (or ADP) and covalently attaching the biotin moiety to the kinase. (B) Schematic representation of the Kinativ methodology. Lymphoma (Diseased) and tonsil (Normal) B lymphocytes cell suspensions are lysed and labeled with the probe. The samples are trypsinized and the probe-labeled peptides are captured and analyzed by liquid chromatography-tandem MS (LC-MS/MS). Probe-labeled kinase peptides were quantitated by integrating fragment peaks from the MS/MS spectra. The resulting chromatographic peaks from representative kinases are shown.

obtained from each sample. For ion selection, a “reference spectrum” concept was used. Aggregate reference spectra were generated by extracting and averaging the highest scoring spectra (up to 20) for each peptide to be analyzed from the ActivX historical database. Fragment peaks with variable signals across the reference spectrum set were flagged to prevent their use in matching and signal extraction functions. These reference spectra allow for peak assignment based on both the presence and intensity of expected ions. Typically, up to four ions were selected for signal extraction/quantitation based on their presence, intensity, and correlation to the reference spectrum. The resulting chromatographic peaks from each run were then integrated, and the integrated peak areas used to quantify the relative abundance of targeted kinase peptides in the different cell lines and normal B lymphocytes. This approach allows identification of kinases distinctively active in GCB versus ABC-like

cell lines as well as identification of kinase cascades distinctively activated in DLBCL tumors compared to normal lymphocyte counterparts. These findings identified novel targets for small molecule, which are currently developed and studied.

Conclusion

Marked technological advances have contributed to elucidating DLBCL pathogenesis in the last decade. These studies demonstrated that clinical heterogeneity of DLBCL patients is underlied by profound complexity and variability in pathogenetic mechanisms. The combination of conceptual and technical progress will further contribute to improved understanding of DLBCL pathogenesis and will lead to novel therapeutic approaches that hopefully will further improve patients' survival.

References

- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling [see comments]. *Nature*. 2000;403(6769):503-11.
- Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1417-29.
- Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6351-7.
- Lossos IS. BLIMP1 against lymphoma: The verdict is reached. *Cancer Cell*. 2010 Dec 14;18(6):537-9.
- Lossos IS, Alizadeh AA, Rajapaksa R, Tibshirani R, Levy R. HGAL is a novel interleukin-4-inducible gene that strongly predicts survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003 Jan 15;101(2):433-40.
- Lu X, Chen J, Malumbres R, Cubedo Gil E, Helfman DM, Lossos IS. HGAL, a lymphoma prognostic biomarker, interacts with the cytoskeleton and mediates the effects of IL-6 on cell migration. *Blood*. 2007 Dec 15;110(13):4268-77.
- Schenten D, Egert A, Pasparakis M, Rajewsky K. M17, a gene specific for germinal center (GC) B cells and a prognostic marker for GC B-cell lymphomas, is dispensable for the GC reaction in mice. *Blood*. 2006 Jun 15;107(12):4849-56.
- Natkunam Y, Lossos IS, Taidi B, Zhao S, Lu X, Ding F, et al. Expression of the human germinal center-associated lymphoma (HGAL) protein, a new marker of germinal center B-cell derivation. *Blood*. 2005;105(10):3979-86.
- Baecklund E, Natkunam Y, Backlin C, Iliadou A, Askling J, Ekbohm A, et al. Expression of the human germinal-center-associated lymphoma (HGAL) protein in diffuse large B-cell lymphomas in patients with rheumatoid arthritis. *British Journal of Hematology* 2008;141(1):69-72.
- Azambuja D, Lossos IS, Biasoli I, Morais JC, Britto L, Scheliga A, et al. Human germinal center-associated lymphoma protein expression is associated with improved failure-free survival in Brazilian patients with classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Nov;50(11):1830-6.
- Natkunam Y, Hsi ED, Aoun P, Zhao S, Elson P, Pohlman B, et al. Expression of the human germinal center-associated lymphoma (HGAL) protein identifies a subset of classic Hodgkin lymphoma of germinal center derivation and improved survival. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):298-305.
- Jiang X, Lu X, McNamara G, Liu X, Cubedo E, Sarosiek KA, et al. HGAL, a germinal center specific protein, decreases lymphoma cell motility by modulation of the RhoA signaling pathway. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5217-27.
- Lu X, Kazmierczak K, Jiang X, Jones M, Watt J, Helfman DM, et al. Germinal center-specific protein human germinal center associated lymphoma directly interacts with both myosin and actin and increases the binding of myosin to actin. *FEBS J*. 2010 Mar 29.
- Costinean S, Zanasi N, Pekarsky Y, Tili E, Volinia S, Heerema N, et al. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 2;103(18):7024-9.
- Kluiver J, Poppema S, de Jong D, Blokzijl T, Harms G, Jacobs S, et al. BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. *J Pathol*. 2005 Oct;207(2):243-9.
- Lenz G, Wright GW, Emre NC, Kohlhammer H, Dave SS, Davis RE, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 9;105(36):13520-5.
- Malumbres R, Sarosiek KA, Cubedo E, Ruiz JW, Jiang X, Gascoyne RD, et al. Differentiation stage-specific expression of microRNAs in B lymphocytes and diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2009 Apr 16;113(16):3754-64.
- Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, Patterson HC, Zhang B, Wang J, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol*. 2008 Apr;9(4):405-14.
- He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature*. 2005 Jun 9;435(7043):828-33.
- Tagawa H, Karube K, Tsuzuki S, Ohshima K, Seto M. Synergistic action of the microRNA-17 polycistron and Myc in aggressive cancer development. *Cancer Sci*. 2007 Sep;98(9):1482-90.
- Alencar A, Malumbres R, Kozloski G, Advani R, Talreja N, Chinichian S, et al. MicroRNAs are Independent Predictors of Outcome in Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Treated with R-CHOP. *Clinical Cancer Research*. 2011;In press.
- Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechsler MA, Tibshirani R, Botstein D, et al. Prediction of Survival in Diffuse Large-B-Cell Lymphoma Based on the Expression of Six Genes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 29;350(18):1828-37.
- Patricelli MP, Szardenings AK, Liyanage M, Nomanbhoy TK, Wu M, Weissig H, et al. Functional interrogation of the kinome using nucleotide acyl phosphates. *Biochemistry*. 2007 Jan 16;46(2):350-8.

PAPEL ACTUAL DE LA PET-TAC EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

R.C. DELGADO-BOLTON, J.L. CARRERAS

*Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

Introducción

La PET ¹⁸F-FDG tiene un papel fundamental en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas en pacientes con linfoma. Ha demostrado una eficacia mayor que los métodos diagnósticos convencionales aportando una diferenciación más precisa entre tejido cicatricial y tejido tumoral activo. Múltiples estudios han evaluado el rendimiento de la PET ¹⁸F-FDG en la estadificación pretratamiento y en la monitorización de la respuesta; en esta última indicación tiene un papel clave y ha permitido introducir el concepto de terapia adaptada al riesgo. La terapia adaptada e individualizada para cada paciente según sus necesidades es una opción terapéutica que quizá pronto se convierta en el estándar de tratamiento^(1,2).

Estadificación inicial

Basado en el hecho de que la mayoría de los linfomas muestran una elevada captación de ¹⁸F-FDG, numerosos estudios que han analizado el rendimiento de

la PET en la estadificación de linfomas ha demostrado una sensibilidad muy alta en pacientes con linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH) de alto grado. La PET ^{18}F -FDG mejoró el rendimiento diagnóstico de los métodos convencionales en la detección de afectación ganglionar y extraganglionar, así como en la caracterización de lesiones consideradas indeterminadas por otros métodos⁽¹⁾. La información adicional suministrada por la PET mejora la precisión en la estadificación, resultando en un aumento o disminución del estadio^(1,3). Por ello, la PET tiene un impacto potencial en las decisiones, ya que la terapia se basa en el estadio. En este sentido, la llegada de los equipos multimodalidad con la PET-TAC ^{18}F -FDG ha mejorado aún más el rendimiento diagnóstico de la PET ^{18}F -FDG aislada, como han demostrado estudios recientes al evidenciar una mayor especificidad de la técnica combinada⁽¹⁾.

Un tema interesante es si debe utilizarse contraste intravenoso en la PET-TAC. Estudios preliminares sugieren que el contraste intravenoso permite una valoración más precisa del hígado y del bazo en comparación con el TAC sin contraste⁽⁴⁾. Una revisión de la literatura concluye que una PET-TAC realizado con un TAC de baja dosis con contraste intravenoso podría ser una opción razonable como única modalidad de imagen para la estadificación de linfomas con avidez por la FDG⁽⁵⁾.

Estudios de eficacia han evidenciado un rendimiento superior de la PET ^{18}F -FDG en la estadificación inicial de linfomas, aunque existe poca evidencia en cuanto a su impacto sobre la evolución. A pesar de ello, la PET-TAC ^{18}F -FDG se ha convertido en la piedra angular de las técnicas de imagen de estadificación en el estado-del-arte del manejo de linfomas con avidez por la FDG (LH y LNH agresivos)⁽¹⁾.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Concepto de terapia adaptada al riesgo

Sin duda, la aplicación clínica más novedosa y prometedora ha sido la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento que ha proporcionado nuevas posibilidades para la estratificación del riesgo y la individualización del tratamiento basado en los resultados de una PET ^{18}F -FDG temprana^(1,2). El concepto de terapia adaptada al riesgo en linfoma está cada vez más aceptado como medio para obtener altas tasas de curación con una morbimortalidad mínima a largo plazo. La terapia adaptada e individualizada para cada paciente según sus necesidades es una opción terapéutica que quizá pronto se convierta en el estándar de tratamiento. No obstante, todavía no existe evidencia que demuestre que la modificación del tratamiento basado en la respuesta temprana en la PET mejore la evolu-

ción de los pacientes. Por ello, se recomienda que este concepto se aplique sólo en ensayos clínicos. La información funcional de la PET con ^{18}F -FDG permite evaluar los cambios metabólicos tempranos en lugar de los cambios morfológicos que ocurren más tarde. En linfoma estos cambios metabólicos tempranos tienen un alto valor predictivo para la respuesta al final del tratamiento. La PET realizada tras unos pocos ciclos de quimioterapia estándar era una herramienta pronóstica fiable para identificar a pacientes con mala respuesta al tratamiento. La PET temprana es un herramienta pronóstica potente cuando se compara con otros parámetros clínicos bien establecidos en linfoma^(1,2).

Estratificación del riesgo y evaluación de la respuesta al tratamiento: Índices pronósticos y métodos de imagen

Tanto en el linfoma Hodgkin (LH) como en el linfoma no Hodgkin (LNH) existen factores pronósticos pretratamiento ya establecidos que han demostrado tener un valor pronóstico y predecir la supervivencia en estudios prospectivos⁽¹⁾. La estrategia terapéutica viene determinada fundamentalmente por el estadio clínico y estos factores pronósticos. Sin embargo, la respuesta del tumor al tratamiento es un importante sustituto para otras medidas del beneficio clínico del tratamiento, incluyendo la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG)^(1,2).

Se han desarrollado varios índices pronósticos para LH y LNH⁽⁶⁾. Todos estos índices tienen en cuenta diferentes factores de riesgo para establecer el pronóstico y el riesgo de recidiva. Sin embargo, los valores obtenidos se basan en el grupo de pacientes que fue analizado retrospectivamente. Por ello, puede que no refleje necesariamente el riesgo en el paciente individual. Recientemente se ha propuesto el concepto de terapia adaptada al riesgo individual, basado en que el grado de quimiosensibilidad del tumor o respuesta temprana al tratamiento en el paciente individual permitiría estratificar el riesgo y, posiblemente, ayudar a la toma de decisiones terapéuticas al predecir la probabilidad de conseguir el control de la enfermedad^(1,2,6).

En los últimos años la PET ^{18}F -FDG ha demostrado una eficacia superior en comparación con las técnicas convencionales en la evaluación de la enfermedad oncológica y, sobre todo, en la valoración de la respuesta al tratamiento^(1,2). Múltiples estudios en los que se realizó la PET ^{18}F -FDG tras 1,3 ciclos de quimioterapia en LNH agresivo y LH⁽⁷⁾ han mostrado que los cambios metabólicos tempranos tienen un alto valor predictivo para la respuesta al final del tratamiento y la SLP⁽¹⁾. En un metaanálisis de Terasawa *et al.* que analizó el valor pronóstico de la PET ^{18}F -FDG en la valoración de la respuesta temprana al tratamiento en pacientes con

LH y LBDCG, la PET presentó una sensibilidad del 78% y especificidad del 87% en LBDCG. En LBDCG no se pudieron obtener conclusiones debido a la heterogeneidad⁽⁸⁾.

Diferencias entre LH y LNH: Repercusión sobre la evaluación de la respuesta con PET-TAC ¹⁸F-FDG

Las características anatomopatológicas y fisiopatológicas del tejido neoplásico son diferentes para LH y LNH. En el LH las células de Reed-Sternberg (RS) constituyen menos del 1% de las células del tejido neoplásico, mientras que en el LBDCG constituyen más del 90% de la población celular total⁽⁹⁾. En el LH, las células acompañantes no neoplásicas linfomononucleares producen una red interconectada que funciona como un amplificador de la capacidad de la PET para detectar la respuesta^(2,10,11). Este compartimento celular no neoplásico es desconectado muy temprano por la quimioterapia, dando lugar a un fenómeno conocido como “remisión completa metabólica”^(2,9,12-14). En cambio, en el LBDCG la quimioterapia destruye progresivamente una fracción de las células neoplásicas, siendo el porcentaje de destrucción celular predictivo de la respuesta final a la quimioterapia⁽⁹⁾. En el LBDCG las células no neoplásicas acompañantes no parecen tener un papel en la captación de ¹⁸F-FDG^(9,15). En este caso la captación de ¹⁸F-FDG refleja un estado metabólico que es el balance entre la muerte celular de los componentes quimiosensibles y el crecimiento de los componentes resistentes⁽¹⁶⁾. Debido a su carácter progresivo es probable que el significado y valor predictivo de la evaluación temprana de la respuesta sea diferente en función del momento en el que se realiza la PET⁽¹⁶⁾. Tras uno o dos ciclos la PET evalúa la quimiosensibilidad, ya que predomina la destrucción de las células más quimiosensibles. Sin embargo, tras tres o cuatro ciclos, la PET evalúa la resistencia al tratamiento debido a que la captación de FDG depende en mayor medida del crecimiento tumoral de los componentes resistentes^(2,16).

Evaluación de la PET-TAC ¹⁸F-FDG: ¿visual o semicuantitativa?

Si nos basamos en las diferencias entre LH y LBDCG expuestas en el apartado anterior parece preferible una valoración visual en el LH (dada su respuesta dicotómica “sí/no”), mientras que el LBDCG parece más apropiado una valoración semicuantitativa empleando el SUVmax (dada su respuesta progresiva)^(2,9). Sin embargo, cuando se aplica un análisis semicuantitativo debe tenerse en cuenta que el SUV depende de muchos factores (protocolo, equipo, etc.). Por ello, es necesario es-

tandarizar el procedimiento PET ¹⁸F-FDG para que sea comparable^(1,19).

Consideraciones sobre el concepto de enfermedad mínima residual

El concepto de enfermedad mínima residual se ha definido como la presencia de una captación leve de ¹⁸F-FDG en una localización donde previamente existía enfermedad. Este concepto fue descrito por primera vez en el 2005⁽⁷⁾ y ha evolucionado hasta que se alcanzó un consenso en 2009. La evolución ha sido revisada por Gallamini *et al.*⁽¹⁴⁾ y se puede resumir en tres puntos:

a) En 2005 Hutchings *et al.* consideraron que la EMR probablemente era una consecuencia de una reacción inflamatoria inespecífica^(7,14,17).

b) En 2007 Gallamini *et al.*⁽⁶⁾ definieron EMR como una captación leve de ¹⁸F-FDG con una intensidad igual o ligeramente superior al mediastino⁽¹⁴⁾.

c) En 2008 Barrington *et al.*^(18,19) definieron EMR como una captación de ¹⁸F-FDG con una intensidad inferior o igual al hígado⁽¹⁴⁾.

La evolución de la definición de EMR ha significado una ampliación de los límites de lo que se considera EMR para aumentar la especificidad y reducir la incidencia de falsos positivos en la valoración temprana de la respuesta^(2,14). Sin embargo, estas modificaciones han tenido consecuencias, siendo una de las principales que varios ensayos clínicos estaban en marcha con diferentes criterios para la interpretación de la PET en la valoración temprana de la respuesta⁽¹⁴⁾.

Evaluación de la respuesta al tratamiento con PET-TAC ¹⁸F-FDG en linfoma ¿Existe consenso?

Los criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento con PET-TAC ¹⁸F-FDG son diferentes según el momento en el que se realiza la PET.

Evaluación de la respuesta temprana

Cuando se ha aplicado la PET en la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento, el problema fundamental era la ausencia en la literatura de criterios uniformes para la interpretación de la PET temprana. La relativamente amplia variabilidad en la sensibilidad y especificidad en la literatura parece deberse a los diferentes criterios utilizados⁽⁹⁾. En algunos estudios se aplicaron los criterios sugeridos por el Internacional Harmonization Project, aunque estos criterios fueron propuestos para la valoración de la respuesta al final del tratamiento^(4,20). Recientemente se habían puesto en marcha múltiples ensayos clínicos en LH y LBDCG para evaluar el

impacto clínico de la terapia adaptada al riesgo, basado en los resultados de la PET realizada temprano en el tratamiento. Los investigadores estaban de acuerdo en que debían estandarizarse los criterios de interpretación de la PET para que los resultados de estos estudios fueran reproducibles en todo el mundo⁽⁹⁾. Por todo ello, en 2009 se celebró la primera reunión internacional sobre la interpretación de la PET temprana para establecer unos criterios consensuados.

Las conclusiones de esta reunión celebrada en Deauville (Francia) en abril de 2009 en el First International Workshop on Interim PET in Lymphoma se publicaron recientemente⁽⁹⁾. Gallamini *et al.*⁽¹⁴⁾ revisan las conclusiones de esta reunión e indican que los criterios para la interpretación de la PET temprana en el tratamiento se pueden resumir en tres declaraciones principales: a) es preferible la valoración visual, aunque en algunos casos se puede utilizar la medida del SUVmax; b) la PET temprana debe realizarse comparando el foco de captación de ¹⁸F-FDG con los que se describieron en el estudio basal; y c) la intensidad de la captación de ¹⁸F-FDG debe categorizarse de acuerdo con una escala de 5 puntos donde el órgano de referencia es el hígado, que es utilizado para definir diferentes grados de captación^(2,14).

La escala de 5 puntos propuesta:

1. Ausencia de captación.
2. Captación ≤ mediastino.
3. Captación > mediastino pero ≤ hígado.
4. Captación moderadamente superior a la captación hepática, en cualquier localización.
5. Marcado incremento de captación en cualquier localización y nuevos focos de enfermedad.

Evaluación de la respuesta al final del tratamiento

El International Harmonization Project (IHP) estableció unos criterios de respuesta estándar para la valoración de la respuesta con PET al finalizar el tratamiento. Las conclusiones del IHP^(4,20) se resumen en las siguientes declaraciones:

- 1) Utilización de la PET en la valoración de la respuesta en linfoma al finalizar el tratamiento: numerosos estudios han demostrado el valor de la PET en esta indicación en LH y LBDCG⁽⁴⁾.
- 2) Requerimientos para el estudio PET basal: La PET basal pretratamiento no es obligatoria para la valoración de la respuesta al final de tratamiento en pacientes con LH, LBDCG, y linfomas con avidéz por la FDG⁽⁴⁾.
- 3) Intervalos de tiempo para la realización del estudio PET: se recomienda que la PET se realice 3 semanas después de terminar la quimioterapia y 8 a 12 semanas después de completar la radioterapia⁽⁴⁾.
- 4) Interpretación del estudio PET: la valoración visual parece adecuada para determinar si una PET es

positiva o negativa al finalizar el tratamiento y la valoración semicuantitativa no parece necesaria⁽⁴⁾.

Seguimiento y detección precoz de recidiva

La evidencia es muy limitada en cuanto al valor de la PET en el seguimiento. Por ello, el papel de la PET en la detección de una recaída preclínica no está claro, aunque podría plantearse que la PET ¹⁸F-FDG quizá podría permitir a los pacientes recibir un tratamiento de rescate cuando presentan enfermedad mínima en lugar de una recaída evidente. Se necesitan más estudios para valorar esta indicación⁽¹⁾.

Predicción de la respuesta antes de quimioterapia de intensificación y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO)

La evidencia disponible indica que la PET realizada tras la quimioterapia de inducción e inmediatamente antes del TAMO puede predecir qué pacientes alcanzarán una remisión completa duradera. No obstante, se describe una mayor tasa de falsos positivos en comparación con cuando la PET es realizada durante el tratamiento de primera línea. El papel de la PET en esta indicación no está claro y la evidencia disponible no apoya un cambio en la intención de tratamiento a pesar de una respuesta metabólica subóptima al tratamiento de inducción⁽¹⁾.

Conclusiones

La PET ¹⁸F-FDG tiene un papel fundamental en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas en pacientes con linfoma y se ha convertido en la piedra angular de las técnicas de imagen de estadificación en el estado-del-arte del manejo de linfomas con avidéz por la FDG, entre ellos el LBDCG.

La PET tiene un papel fundamental en la monitorización de la respuesta y ha permitido introducir el concepto de terapia adaptada al riesgo. El concepto de terapia adaptada al riesgo en linfoma está cada vez más aceptado como medio para obtener altas tasas de curación con una morbimortalidad mínima a largo plazo. La terapia adaptada e individualizada para cada paciente según sus necesidades es una opción terapéutica que quizá pronto se convierta en el estándar de tratamiento. No obstante, todavía no existe evidencia que demuestre que la modificación del tratamiento basado en la respuesta temprana en la PET mejore la evolución de los pacientes. Por ello, se recomienda que este concepto se aplique sólo en ensayos clínicos.

Referencias bibliográficas

- Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med*. 2009; 50:21S–30S.
- Delgado-Bolton RC, Carreras Delgado JL. Évaluation de la réponse au traitement du lymphome avec la TEP 18F-FDG: existe-t-il un consensus dans l'évaluation de la réponse? [18F-FDG PET-CT for therapy response evaluation in lymphoma: Is there a consensus regarding evaluation of response?] *Médecine Nucléaire*. 2011;35:29–37. [French]
- Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*. 2005;104:1066–74.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:571–8.
- Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007; 110:3507–16.
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian–Danish study. *J Clin Oncol*. 2007;25:3746–52.
- Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1160–8.
- Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nihashi T, Nagai H. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009;27:1906–14.
- Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1257–60.
- Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol*. 1988;6:931–933.
- Skinninger BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2002;99:4283–97.
- Kostakoglu L. Early prediction of response to therapy: the clinical implications in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1413–20.
- MacManus MP, Seymour JF, Hicks RJ. Overview of early response assessment in lymphoma with FDG-PET. *Cancer Imaging*. 2007;7:10–8.
- Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1761–4.
- Gallamini A. The prognostic role of positron emission tomography scan in Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2009;3:144–50.
- Meignan M, Itti E, Gallamini A, Haioun C. Interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation where do we stand? *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1753–6.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. [¹⁸F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [¹⁸F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:682–8.
- Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36 (Suppl.2):S252.
- Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1824–33.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579–86.

PAPEL DEL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

M.^ªD. CABALLERO BARRIGÓN, A. MARTÍN GARCÍA-SANCHO, A. REDONDO GUIJO

Servicio de Hematología.

Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH), comprendiendo aproximadamente el 30% de los casos nuevos⁽¹⁾. La incorporación del rituximab (R) a los esquemas de quimioterapia tipo CHOP ha supuesto una mejoría significativa en los resultados del tratamiento^(2,3), considerándose hoy día el tratamiento estándar. A pesar de ello, un 40% de pacientes tratados con la combinación R-CHOP o similar presentarán recaída o progresión de la enfermedad. En la presente ponencia analizaremos el papel del trasplante autólogo y alogénico en esta enfermedad.

Trasplante autólogo como terapia de rescate

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) continúa siendo el tratamiento de elección para pacientes con linfoma B agresivo refractario o en recaída quimiosensible. La ventaja de las altas dosis de quimioterapia seguidas de infusión de progenitores autólogos sobre la quimioterapia a dosis estándar fue demostrada por Philip y colaboradores en el ensayo aleatorizado de Parma⁽⁴⁾. Con esta estrategia, el 30-40% de los pacientes consiguen supervivencias prolongadas.

Hoy día, el empleo de regímenes de primera línea altamente efectivos que combinan rituximab y quimioterapia hace que el retratamiento con rituximab como parte de la terapia de rescate de pacientes con LDCGB refractario o en recaída sea menos eficaz que en los pacientes que lo reciben por primera vez. En un reciente estudio retrospectivo multicéntrico, el grupo español GELTAMO analizó la in-

fluencia de la exposición previa a rituximab en las tasas de respuesta y la supervivencia en 163 pacientes con LDCGB refractario o en recaída tratados con R-ESHAP con fines curativos⁽⁵⁾. En este estudio, la exposición previa a rituximab no tuvo un efecto independiente sobre las tasas de respuesta a R-ESHAP. Sin embargo, una elevada proporción (57,4%) de pacientes que habían recibido previamente tratamiento con rituximab presentaron recaída o progresión de la enfermedad, lo cual se tradujo en una supervivencia libre de progresión (17 *versus* 57% a los 3 años) y una supervivencia global (SG) (38% *versus* 67% a los 3 años) significativamente peores que las de los pacientes no tratados previamente con rituximab. Esta observación fue independiente de otros factores pronósticos con impacto en la supervivencia, como el estado de la enfermedad previo a R-ESHAP, el índice pronóstico internacional (IPI) ajustado a la edad o la respuesta al R-ESHAP.

Los resultados del ensayo aleatorizado CORAL indican también que la exposición a rituximab antes del tratamiento de rescate se asocia con peores resultados. Este estudio compara R-ICE con R-DHAP seguido de TAPH con BEAM como acondicionamiento, y seguido de una segunda aleatorización entre rituximab de mantenimiento *versus* abstención, en pacientes con LDCGB refractario o en recaída. Recientemente se han publicado los resultados del análisis de 396 pacientes incluidos en el estudio, de los que 206 fueron trasplantados. La primera conclusión del estudio es que no existen diferencias significativas en cuanto a eficacia entre los dos esquemas de rescate. Respecto al impacto de haber recibido o no rituximab, los pacientes no expuestos previamente tuvieron una tasa de respuestas globales del 83% y una supervivencia libre de eventos (SLE) a los 3 años del 47%, en comparación con 51% de respuestas y 21% de SLE en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con rituximab⁽⁶⁾. La SLE a los 3 años para aquellos pacientes que habían recibido rituximab en la inducción y finalmente son trasplantados es del 26%. Aunque en el análisis multivariante el rituximab previo fue una de las variables que influyeron en la respuesta al trasplante y en la supervivencia, cuando se analiza si la recaída o progresión ha sido antes o después de los 12 meses, los pacientes que progresan precozmente tienen una tasa de respuesta y una SLE (50% y 20%, respectivamente) significativamente peores que los pacientes que recaen tardíamente (80% y 40%, respectivamente).

En comparación con estos estudios, otros que analizan los resultados del trasplante en la era pre- y post-rituximab (es decir, comparan los resultados del trasplante en pacientes que en algún momento han recibido rituximab frente a aquellos que nunca lo han recibido) muestran resultados similares a los de la era

del rituximab⁽⁷⁾ o incluso mejores⁽⁸⁾. En nuestro centro, hemos analizado los 106 pacientes con LDCGB o transformado que consecutivamente han recibido un autotrasplante como parte de la terapia de rescate desde 1990; de ellos, 55 eran rituximab “naive” y 51 habían recibido rituximab en algún momento antes del trasplante. Como hallazgo interesante, encontramos que los pacientes que habían recibido rituximab pretrasplante tuvieron una mejor SLP (72% *versus* 52%, $p < 0,05$) y SG (85% *versus* 61%, $p < 0,05$) estimadas a los 5 años que aquellos que no lo habían recibido (datos no publicados, fueron presentados como póster en la 11th International Conference on Malignant Lymphoma).

Factores pronósticos al trasplante y nuevos fármacos

Los principales factores pronósticos que condicionan la evolución postrasplante son el IPI ajustado a la recaída, el tiempo de la recaída (menor o mayor de 12 meses) y el rituximab previo. Además, la persistencia de positividad en la PET/CT efectuada antes del trasplante conlleva pobres resultados⁽⁹⁾, por lo que para pacientes con estas características son necesarias otras estrategias terapéuticas.

Entre los nuevos fármacos, destaca la radioinmunoterapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®])⁽¹⁰⁾. En el Grupo GELTAMO hemos realizado un ensayo fase II con Zevalin[®]-BEAM en 30 pacientes con LBDCG refractarios primarios o en recaída quimiorrefractaria; 21 de los 30 alcanzaron remisión completa (RC) en el día +100 y, aunque el seguimiento es aún corto (18 meses de mediana), la SG es del 59%, resultados muy esperanzadores teniendo en cuenta el mal pronóstico de los pacientes incluidos (datos no publicados).

Trasplante autólogo como parte de la terapia de primera línea

El papel del trasplante autólogo como parte del tratamiento de primera línea en pacientes con LDCGB de alto riesgo no está definido. Los estudios aleatorizados publicados se realizaron en la era pre-rituximab e incluyeron series de paciente muy heterogéneas en la histología, en la terapia de primera línea y en la situación al trasplante; además, dos metaanálisis no consiguieron demostrar un beneficio significativo del TAPH^(11,12). Sin embargo, en los estudios que incluyeron sólo pacientes de alto riesgo y en los que el TAPH se realizó tras una terapia de inducción adecuada sí se observaron ventajas en la rama del trasplante⁽¹³⁾.

En la era del rituximab, a pesar de los buenos resultados que se obtienen con R-CHOP, éstos deben

ser mejorados aún en los pacientes con IPI elevado, que muestran una SG del 53% solamente⁽¹⁴⁾. Recientemente han sido publicados varios estudios fase II en pacientes de alto riesgo tratados con R-quimioterapia seguido de TAPH como terapia de primera línea y, al realizar una comparación histórica con pacientes trasplantados en la era pre-rituximab, se observa una clara mejoría en los resultados⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. El grupo GELA acaba de publicar un estudio con 209 pacientes que reciben R-ACVBP seguido de TAPH y realiza una comparación histórica con un grupo de 181 pacientes que no recibieron rituximab; con una mediana de seguimiento de 48 meses, la SLP (74% vs 58%; $p = 0,0005$) y la SG (76% vs 68%; $p = 0,0494$) estimadas a los 4 años son significativamente mejores en el grupo que recibe rituximab⁽¹⁸⁾.

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el tratamiento de elección en diferentes enfermedades malignas y no malignas, pero no es una indicación mayor en pacientes con linfoma debido, entre otras razones, a que muchos pacientes se curan con quimioterapia, a que el trasplante autólogo es el tratamiento de elección como rescate y a que la mediana de edad de los pacientes es elevada, lo que contraindica el trasplante mieloablatoivo en la mayoría de ellos. Además, este tipo de trasplante se asoció con una elevada toxicidad y mortalidad en las primeras series publicadas, por lo que, hoy día, la mayoría de trasplantes alogénicos en pacientes con linfoma se realizan con acondicionamientos de intensidad reducida.

Los excelentes resultados comunicados en 17 pacientes en recaída quimiosensible tras trasplante autólogo a los que se realizó trasplante alogénico (SLP del 95%), sugieren la existencia de un efecto injerto contra linfoma⁽¹⁹⁾. En otras series publicadas sobre trasplante alogénico en pacientes con LDCGB, la SLP está en torno al 30-40% y la toxicidad no es desdeñable, ya que la mortalidad no debida a progresión del linfoma está por encima del 20%⁽²⁰⁾. Estos resultados poco satisfactorios se deben tanto a la elevada tasa de progresión postrasplante como a la elevada incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH). Es interesante reseñar que, mientras la positividad de la PET pretrasplante autólogo es un factor pronóstico desfavorable, este efecto adverso no ha sido observado antes del trasplante alogénico⁽⁹⁾. No existen estudios comparativos que ayuden a determinar cuál es el mejor régimen de acondicionamiento ni la mejor profilaxis de EICH. En este sentido, la utilización de sirolimus podría mejorar la supervivencia en pacientes con linfoma sometidos a trasplante alogénico⁽²¹⁾.

Conclusiones

En resumen, el trasplante autólogo sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes en recaída quimiosensible tras R-CHOP; para aquellos que recaen precozmente o con IPI elevado, así como para los que muestran persistencia de enfermedad determinada por PET tras el régimen de rescate, son necesarias otras opciones terapéuticas. Si la edad del paciente y el estado general son adecuados, el trasplante alogénico debe ser considerado; si no existe un donante familiar idóneo, deben buscarse otras fuentes alternativas, incluido el cordón umbilical⁽²¹⁾. Para los pacientes quimiorrefractarios, son necesarios nuevos fármacos para intentar revertir la quimiorresistencia del tumor antes del trasplante alogénico.

En cuanto al papel del trasplante autólogo como parte de la terapia de primera línea, a pesar de que su uso es controvertido, su utilización en la era del rituximab ofrece mejores resultados a los obtenidos hasta la fecha en pacientes con IPI elevado.

Referencias bibliográficas

1. Armitage JO, Weisenburger D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16 (8): 2780-95.
2. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 235-42.
3. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7 (5): 379-91.
4. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333 (23): 1540-5.
5. Martín A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, et al. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea (GEL/TAMO Cooperative Group). R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. *A GEL/TAMO study. Haematologica* 2008; 93 (12): 1829-36. Epub 2008 Oct 22.
6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28 (27): 4184-90. Epub 2010 Jul 26.
7. Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA, Kang T, Dean R, Advani A, et al. Comparison of outcomes after auto-SCT for patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma according to previous therapy with rituximab. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (2): 262-6. Epub 2010 May 17.
8. Fenske TS, Hari PN, Carreras J, Zhang MJ, Kamble RT, Bolwell BJ, et al. Impact of pre-transplant rituximab on survival

- after autologous hematopoietic stem cell transplantation for Diffuse large B Cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (11): 1455-64.
9. Cheson B. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. *Clin Oncol* 2011; 29 (14): 1844-54. Epub 2011 Apr 11.
 10. Gisselbrecht C, Bethge W, Duarte RF, Gianni AM, Glass B, Haioun C, et al. Current status and future perspectives for yttrium-90 (⁹⁰Y)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 1007-17. Epub 2007 Oct 8.
 11. Strehl J, Mey U, Glasmacher A, Djulbegovic B, Mayr C, Gorschlüter M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica* 2003; 88: 1304-15.
 12. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. Results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 338-46. Epub 2007 Apr 2.
 13. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang: Initial Treatment of Aggressive Lymphoma with High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem-Cell Support. *N Engl J Med* 2004; 350: 1287-95.
 14. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857-61. Epub 2006 Nov 14.
 15. Dilhuydy MS, Lamy T, Foussard C, Gressin R, Casassus P, Deconinck E, et al. Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Front-line high-dose chemotherapy with rituximab showed excellent long-term survival in adults with aggressive large b-cell lymphoma: final results of a Phase II GOELAMS Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (5): 672-7. Epub 2010 Jan 4.
 16. Glass B, Ziepert M, Reiser M, Freund M, Trümper L, Metzner B, et al.; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). High-dose therapy followed by autologous stem-cell transplantation with and without rituximab for primary treatment of high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010; 21 (11): 2255-61. Epub 2010 May 5.
 17. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E, Rossi G, Liberati AM, Cabras MG, et al.; Gruppo Italiano Multiregionale Linfomi e Leucemie (GIMURELL). Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica* 2009; 94 (9): 1250-8. Epub 2009 Jul 7.
 18. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, Parrens M, Tilly H, Sallès G, Feugier P, Ferme' C, Ysebaert L, Gabarre J, Herbrecht R, Janvier M, Van Den Neste E, Morschhauser F, Casasnovas O, Ghesquieres H, Anglaret B, Brechignac S, Haioun C, Gisselbrecht C. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidative autotransplantation in high risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica*. 2011 May 5. [Epub ahead of print]
 19. Escalón MP, Champlin RE, Saliba RM, Acholonu SA, Hosing C, Fayad L, et al. Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Transplantation: A Promising Salvage Therapy for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Whose Disease Has Failed a Prior Autologous Transplantation. *J Clin Oncol* 2004; 22 (12): 2419-23.
 20. Chakraverty R Mackinnon S. Allogeneic Transplantation for Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29 (14): 1855-63. Epub 2011 Apr 11.
 21. Armand P, Gannamaneni S, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, et al. Improved Survival in Lymphoma Patients Receiving Sirolimus for Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation With Reduced-Intensity Conditioning. *J Clin Oncol* 2008; 26 (35): 5767-74. Epub 2008 Nov 10.