

Linfomas no Hodgkin sin tratamiento estándar: linfomas T periféricos y linfomas del manto

COORDINADORES: D. CABALLERO. *Salamanca*
A. LÓPEZ GUILLERMO. *Barcelona*

Resumen del simposio

El linfoma de células del manto (LM) es una entidad reconocida hace una década gracias a la combinación de técnicas inmunológicas, citogenéticas y moleculares cuya supervivencia oscila entre 3 y 5 años. Es un linfoma infrecuente que representa el 7% de los linfomas no Hodgkin (LNH) diagnosticados en la actualidad. Desde su definición en 1993, son muchos los tratamientos que se han ensayado. Hasta la fecha no existe ninguna estrategia curativa, por lo no existe aproximación terapéutica estándar. Dada la infrecuencia de este linfoma, la mayoría de las publicaciones son revisiones retrospectivas o estudios fase II. Con la quimioterapia estándar se obtiene entre 10 y 60% de RC, generalmente de corta duración, oscilando la SLP entre 10 y 28 meses y la SG raramente supera los 4 años, debido fundamentalmente a la refractariedad de la enfermedad en la recaída a todo tipo de retratamiento, incluyendo el trasplante autólogo. Con regímenes más intensivos como el Hyper-CVAD, desarrollado para leucemias agudas linfoblásticas, los porcentajes de respuesta comunicados han sido superiores. En un estudio de Romaguera *et al.*, en el cual se utiliza esta estrategia terapéutica en mayores de 65 años, obtienen una tasa de respuestas superior al 90%, alcanzando una tasa de respuesta completa del 70%, aunque con medianas de supervivencia libre de progresión de corta duración.

Dados estos resultados, la mayoría de los grupos que tratan inicialmente a los pacientes con regímenes menos intensivos han ensayado el papel de las altas dosis con rescate autólogo de progenitores como tratamiento de consolidación de la respuesta en pacientes jóvenes. La mayoría adolecen de ser series cortas y en general con escaso seguimiento. Los resultados son también difíciles de comparar, porque incluyen mayoritariamente una mezcla de pacientes tratados o refractarios con pacientes no tratados y diferentes esquemas de inducción a la remisión. Los porcentajes de supervivencia libre de progresión oscilan entre el 30 y 75%, y la supervivencia global entre el 30 y 90%. La tasa de RC se ha incrementado con el uso de rituximab y el trasplante alogénico está siendo ensayado como posible opción curativa por algunos grupos.

Los linfomas periféricos constituyen un grupo heterogéneo dentro de los linfomas agresivos que incluye distintas entidades biológicas y clínicas. El pronóstico es pobre, no existiendo un tratamiento estándar eficaz; en general, los regímenes incluyen antraciclinas en la inducción y el trasplante autólogo es una estrategia utilizada en la inducción, aunque hasta un 30-40% de los pacientes no llegan a recibirlo por refractariedad inicial. La experiencia con trasplante alogénico con acondicionamiento no mieloablativo sugiere la existencia de un efecto injerto contra tumor con un buen número de pacientes.

En este simposio se analizarán diferentes aspectos diagnósticos, pronósticos y del tratamiento de ambas entidades.

OVERVIEW OF MANTLE CELL LYMPHOMA

F. CABANILLAS
Puerto Rico

Mantle cell lymphoma (MCL) is a malignant lymphoma composed of cells whose normal counterparts are found in the mantle zone of the lymph node. It was initially thought to be an indolent disorder, but its natural history appears to fall in between that of aggressive and indolent lymphomas.

Pathologically, MCL has three recognizable architectural forms: mantle zone, nodular, and diffuse. In the mantle zone pattern, the malignant cells are limited to the zone surrounding normal follicular centers. Residual germinal centers can still be recognized. Its behavior appears to be similar to that of an indolent lymphoma, in contrast to the other architectural variants. In addition, a well established cytological variant is the blastoid type. This latter variant is usually more aggressive, and frequently is associated with a leukemic phase and sometimes with central nervous system (CNS) relapse^{1,2}.

There is a marked male predominance with the male to female ratio varying between 2:1 to 6:1³. Clinically, MCL typically presents with multiple enlarged non-bulky (2-5cm) nodes. Up to half of the patients have constitutional symptoms, of which weight loss is the most common; night sweats occur in fewer cases. Enlargement of the spleen is common. Gastrointestinal involvement is frequent and the disease tends to occur in multiple sites especially in the colon and stomach⁴. Colon involvement, which may be present in up to 80% of the cases, could easily be missed unless a routine colonoscopy with blind biopsies is performed, since disease in this site may be asymptomatic and not grossly visible. Likewise, upper endoscopy should also be an integral part of pretreatment work-up, as gastric involvement may occur in up to 60% cases. CNS involvement has been reported in 4% and 22% of the patients in two series^{1,2}, after a median follow-up of 51 and 18 months, respectively. In the latter series, CNS disease was associated with the blastic variant. Bone marrow involvement is common.

Chemotherapy

In contrast to large cell lymphoma, the CHOP regimen has not been successful in inducing a meaningful or durable complete responses or in curing this disorder⁵. Although many patients respond to it, most of these responses are partial, and even in

those cases where the response is complete, the remission duration and overall survival is usually short. A review of the published literature on chemotherapy of MCL reveals a striking homogeneity in the outcome⁶. These data reveal that the overall survival ranges from 32-57 months and the average median survival is 42 months. The average response duration is only 1.5 years and no plateau in the failure free survival curve which would suggest a potential for cure is evident.

Hyper-CVAD regimen

Newer chemotherapy combinations have been explored in conjunction with high doses of chemotherapy and transplant. The most successful of these new regimens is the Hyper-CVAD protocol developed at MD Anderson Cancer Center⁷. The first HyperCVAD regimen included hyperfractionated Cytosan (cyclophosphamide), Oncovin (Vincristine), Adriamycin (Doxorubicin) and Decadron (Dexamethasone) which is given in alternating fashion with high doses of Ara-C and Methotrexate and Leucovorin rescue. After 4-6 courses, this was followed by consolidation with high dose cyclophosphamide and total body irradiation in patients younger than 65 years.

A total of 25 cases of previously untreated MCL 65 years or younger, which was the age cut-off used for bone marrow transplant, were entered on this trial. An overall response rate of 94% with a CR rate of 38% and PR of 56% was seen after four cycles of pretransplantation induction chemotherapy⁷. All patients who went on to undergo transplantation achieved CR. The overall survival and event-free survival rates at 3 years were 92% and 72%. HyperCVAD treated patients had a 3-year event free survival rate of 72% versus 28% for a historical control group who received CHOP or a CHOP-like regimen ($p = 0.0001$). A superior overall survival rate of 92% was also observed contrasted with 56% for CHOP ($p = 0.05$). The HyperCVAD/MTX-Ara-C program followed by stem-cell transplantation was the first regimen reported to have an outcome superior to CHOP in previously untreated patients with MCL.

These results were updated in 1999 and 12 more cases of previously untreated MCL younger than 66 years were added for a total of 37 cases⁸. After 4 courses the CR rate was 46% CR and the PR rate was 49%. Seven patients could not be transplanted due to either insurance refusal in 5, progression 1 and death in 1. In total, 26 had a transplant (22 autologous and 4 allogeneic), and all achieved CR. At a median follow up of 34 months, projected 4 yrs survival was 90% while only 30% of CHOP treated patients were alive

at that point. The 4 yrs event free survival was 79% in contrast with only 10% of those treated with CHOP. These data were statistically significant and suggest a superiority for HyperCVAD.

The HyperCVAD regimen has also been used in patients older than 65 years⁹. Twenty five consecutive previously untreated patients 65 years or older with MCL were enrolled. The overall response rate was 92% and the complete remission (CR) rate was 68%. With a median follow-up of 17 months, the median FFS for the entire group is 15 months. In spite of its antitumor activity, the responses are not as long lasting as in the younger patients.

Rituximab combinations

As a single agent, Rituximab has shown evidence of significant anti-tumor activity in this disorder. More recently, it was explored at Dana Farber Cancer Center in combination with CHOP as initial treatment for 40 patients with MCL¹⁰. Although there was an encouraging CR rate of 48%, 28 of the 40 patients, including the ones with a molecular response, have subsequently relapsed. The median progression free survival was 16 months which is identical to CHOP without Rituxan.

The Hyper-CVAD regimen has recently been modified at MD Anderson to include Rituximab¹¹. The hypothesis was that with the addition of Rituximab, high dose chemotherapy with stem cell transplant consolidation might not be necessary. That led to a major change in strategy: patients who attain a complete remission during the first 6 cycles of therapy were no longer transplanted. In a recent update, 87% of 97 patients achieved a CR and 11% a PR. At a median follow up of 40 months, 60% were projected to remain failure free and the median failure free survival was projected to be 55 months. When the group was divided according to age, those younger than 66 had a significantly superior FFS. The HyperCVAD-Rituximab data in patients ≤ 65 years, compare favorably with that achieved in a similar population treated with autologous bone marrow transplant following induction with HyperCVAD.

Although the superior activity of Hyper-CVAD is seldom questioned, doubts remain as to whether Hyper-CVAD can actually cure MCL. In a recent analysis, Romaguera et al from MDACC, identified an interesting new finding: 50% of patients with the blastoid variant appear to reach a plateau in the failure free survival curve at two years in contrast to those with other histologic variants who continue to relapse with time. This suggests that the blastoid variant might actually be curable with Rituxan HyperCVAD.

New therapies

Because of the success of purine nucleoside analogs, fludarabine, has been used these drugs to treat patients with relapsed as well as previously untreated MCL. The overall response (CR+PR) rates ranged between 33% for relapsed MCL, and 62% for previously untreated cases^{12,13}. Fifty-eight percent of patients responded to a salvage combination of fludarabine and cyclophosphamide in the relapse setting, but duration of response has not yet been reported¹⁴.

Because of the excellent activity observed in pre-clinical studies in an MCL mouse model at MDACC, phase II studies were conducted with Bortezomib in relapsed patients^{15,16}. These confirmed the high response rate observed in that model. Subsequently, a multi-institutional study was conducted which confirmed the results observed at MD Anderson and Memorial Sloan Kettering. This study revealed a CR rate of 8% and a PR rate of 32% with a median duration of response of 14 months which led to the FDA approval of this drug in the USA¹⁷.

Kaufman et al have reported in a small series of 13 patients a response rate of 81% with 31% CR rate using Thalidomide plus Rituximab in patients with relapsed MCL¹⁸. Their median FFS was 20 months. This encouraging finding has not yet been confirmed.

The use of non-myeloablative ("mini" allogeneic) transplants has been used in 18 patients with relapsed MCL. With a median follow-up period of 26 months, the actuarial probability of current-event-free-survival at 3 years was 82%¹⁹. These data suggest that nonablative allogeneic transplantation is a safe and potentially effective strategy for patients with relapsed and chemosensitive mantle-cell lymphoma.

Summary

With standard CHOP therapy, the median survival for patients with MCL is in the range of 2 to 5 years. Intensive therapies, including Hyper-CVAD and autologous transplant, represent significant advances over CHOP in the management of this disease, but newer treatments for patients over 65, and newer drugs are needed before more patients with this disease can enjoy a longer disease-free interval. The addition of Rituximab to Hyper-CVAD has allowed us to circumvent the use of autologous transplantation in front line therapy. For patients who fail Hyper-CVAD, non-myeloablative SCT is a viable option.

References

- Oinonen R, Franssila K, Elonen E. Central nervous system involvement in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 1999; 78 (3): 145-9. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10211757>.
- Montserrat E, Bosch F, López-Guillermo A, Graus F, Terol MJ, Campo E, et al. CNS involvement in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 941-44.
- Decaudin D, Bosq J, Munck JN, Bayle C, Koscielny S, Boudjemaa S, et al. Mantle cell lymphoma: Characteristics, natural history and prognostic factors of 45 cases. *Leuk Lym* 1997; 26: 539-49.
- Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemaster FB, Fayad LE, Rodríguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97 (3): 586-91.
- Fisher RI, Dahlborg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma (Including the Mucosa Associated Lymphoid Tissue and Monocytoid B Cell Subcategories): A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1995; 85: 1075-82.
- Barista I, Romaguera J, Cabanillas F. Mantle cell lymphoma. *Lancet Oncology* 2001; 2: 141-48.
- Khoury I, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. HyperCVAD 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.
- Khoury I, Romaguera J, Kantarjian H, Korbling M, Younes A, Giralt S, et al. Update of the HCVAD regimen followed by stem cell transplantation in mantle cell lymphoma American Society of Hematology 1999; 94: 610 (abstr 2713).
- Romaguera J, Khoury I, Kantarjian H, Hagemaster FB, Rodríguez MA, McLaughlin P, et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: Results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 77-86.
- Howard O, Gribben J, Neuberg D. Rituxan/CHOP induction therapy in 39 newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 1999; 94 (abstr 2804).
- Romaguera J, Cabanillas F, Dang N, Goy A, Hagemaster FB, Fayad L, et al. Mantle cell lymphoma- High rates of complete remission and prolonged failure free survival with Rituxan-HyperCVAD without stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98 (Suppl 1): 631a (abstr 2804).
- Decaudin D, Bosq J, Tertian G, Nedellec G, Bennaceur A, Venuat AM, et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate in patients with mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 579-83.
- Foran JM, Rohatiner AZS, Coiffier B, Barbui T, Johnson SA, Hiddemann W, et al. Multicenter phase ii study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 546-53.
- Cohen B, Hedrick E, Moskowitz C, Straus D, Zelenetz AT. The cyclophosphamide/fludarabine (CF) regimen in mantle cell lymphoma (MCL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19 (abstr 50).
- Goy A, Younes A, McLaughlin P, Pro B, Romaguera JE, Hagemaster F, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 667-75. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15613697.
- O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, Muzzy J, MacGregor-Cortelli B, Stubblefield M, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 676-84. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15613699.
- Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(30): 4867-74. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17001068.
- Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S, Puspok A, Bankier A, Zielinski C, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104(8): 2269-71. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15166030.
- Khoury IF, Lee MS, Saliba RM, Jun G, Fayad L, Younes A, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4407-12. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14645431.

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LOS LINFOMAS T PERIFÉRICOS

J. RODRÍGUEZ DÍAZ-PAVÓN

Servicio de Oncología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Los llamados *linfomas T periféricos* constituyen un grupo heterogéneo de linfomas agresivos de peor pronóstico que los correspondientes linfomas agresivos B¹.

En la mayor parte de las series, el inmunofenotipo T constituye un factor pronóstico independiente asociado a un peor pronóstico dentro de los linfomas agresivos^{2,3}.

Sin embargo, dentro del grupo de linfomas T periféricos, no todas las entidades entrañan mal pronóstico. En efecto, el grupo de linfomas T anaplásico ALK+ presenta un mejor pronóstico, no sólo dentro del grupo de linfomas T agresivos sino incluso en relación con los linfomas B agresivos⁴.

El tratamiento de este grupo de linfomas es controvertido, pues no existe un tratamiento estándar en estos linfomas. El tratamiento hasta el momento ha sido el mismo que para el gran grupo de linfomas B agresivos y se basa en CHOP en sus diferentes formulaciones.

Sin embargo, debido a los pobres resultados con este tipo de tratamiento, diversas modalidades terapéuticas, incluyendo altas dosis de quimioterapia con res-

cate de progenitores hematopoyéticos (TAPH), están siendo ensayadas con resultados prometedores.

Seguidamente, revisaremos la experiencia con esta última modalidad terapéutica en primera línea de tratamiento y en terapia de rescate tras recaída o fallo terapéutico a la primera línea de tratamiento.

TAPH en primera línea de tratamiento

Como se ha mencionado, debido a los pobres resultados con la terapia estándar, diversos estudios han ensayado la intensificación de dosis con TAPH en un intento de mejorar estos resultados.

La serie de mayor número de enfermos y con un seguimiento más largo es un estudio retrospectivo del GELTAMO⁵, que describe los resultados en 74 pacientes de alto riesgo al diagnóstico que fueron consolidados con trasplante tras haber alcanzado una remisión completa a la primera línea de tratamiento. Tras una mediana de seguimiento superior a los 5 años, la supervivencia global (SG) de estos pacientes fue del 68% y la supervivencia libre de progresión (SLP) fue del 63%. En este estudio sólo el sistema de riesgo descrito por Gallamini *et al.*⁶ fue capaz de proporcionar información pronóstica.

Sin embargo, esta información proviene de un estudio retrospectivo donde el típico sesgo de selección de pacientes para el estudio no permite concluir con seguridad si esta estrategia supone una mejora de resultados sobre el estándar de tratamiento, aunque las cifras sugieren que en realidad éste puede ser el caso.

Afortunadamente existen ya datos de 5 series prospectivas con TAPH que ofrecen datos esperanzadores en este grupo de linfomas (Tabla 1).

Reimer *et al.*⁷ documentan datos de 75 pacientes trasplantados en primera línea de tratamiento. En este estudio de corto seguimiento, 10 meses, la SLP es del 42%. Un hecho de interés es que, de los 75 pacientes inicialmente elegibles para el trasplante, sólo un 62% de ellos finalmente fueron sometidos a trasplante debido principalmente a progresión durante el tratamiento.

Recientemente d'Amore *et al.*⁸, en el grupo Nórdico presentó datos en la reunión del ASH-2006 de la serie más numerosa hasta el momento de 121 pacientes que recibieron un TAPH como consolidación de un régimen de inducción basado en CHOEP administrado en ciclos de 14 días con soporte de factores de crecimiento. En este estudio, con un seguimiento de 2 años, el 73% de los pacientes planeados para recibir el trasplante, recibieron en efecto éste. Antes del trasplante, un 85% de los pacientes que fueron al trasplante estaban en remisión completa (RC) o respuesta parcial (RP).

Los resultados, sin excluir los pacientes que no fueron trasplantados por progresión precoz o toxicidad en pleno tratamiento, fueron muy prometedores, con una SG a los 3 años del 67%. Es de remarcar que, igual que ocurrió en el estudio de Reimer *et al.*, alrededor de un 30% de los pacientes no fueron trasplantados por diversas razones, principalmente relacionadas con progresión precoz de la enfermedad.

Lopez-Guillermo *et al.* en el grupo GELCAB⁹, en un estudio de 41 pacientes planeados para recibir un TAPH como consolidación de un régimen que incorpora CHOP y ESHAP, documenta un 86% de SLP en los pacientes que en efecto recibieron el trasplante, con una mediana de seguimiento de 4 años. Sin embargo, en este estudio sólo un 41% de los pacientes fueron consolidados con el trasplante por toxicidad o progresión precoz de la enfermedad durante el tratamiento.

Otro estudio de largo seguimiento publicado por investigadores italianos¹⁰ refleja un 34% de SG y un 30% de SLP a los 5 años. En similitud con los estudios anteriores, un 26% de los pacientes no pudieron ser consolidados con el trasplante debido a las mismas causas reseñadas anteriormente, progresión y toxicidad.

En una estrategia basada en la toma de decisión terapéutica a la mitad del tratamiento en base a la respuesta evaluada con gammagrafía con galio, el grupo GELTAMO ha publicado los resultados en 26 pacientes que siguieron esta estrategia.

Los resultados son prometedores, con un 72% de S y un 53% SLP y un seguimiento medio de 3 años⁵. En esta pequeña serie de 26 pacientes, 19% de ellos no pudieron tampoco recibir el trasplante principalmente por progresión de enfermedad.

En resumen, lo que tienen de común estas series es que si los pacientes pueden ser trasplantados, los resultados de la SG y de la SLP son muy esperanzadores y claramente superiores a los obtenidos con la terapia estándar. Sin embargo, un detalle a tener en cuenta es que entre 30-60% de los pacientes no pueden llegar al trasplante, pues progresan durante el tratamiento o experimentan una invalidante toxicidad que imposibilita este procedimiento.

En cualquier caso, es necesario un estudio aleatorizado que pruebe de modo fidedigno estos resultados preliminares en estudios fase-II.

Tratamiento de rescate con TAPH

Varias series con datos bastante consistentes han sido publicados en relación con el tratamiento de rescate de estos linfomas¹¹⁻¹⁴. En todas ellas se prueba que los resultados con TAPH como rescate en pacientes que recaen de su enfermedad y que están en situación de

Tabla 1. Series prospectivas con TAPH en primera línea de tratamiento

	Corradini et al. Leukemia 2006	Lopez-Guillermo et al. ASH 2006	Reimer et al. ASH 2005	D'Amore et al. ASH 2006	Rodríguez et al. GELTAMO ASH 2006
Pacientes (n)	62	41	65	121	26
Edad mediana (años)	43	47	49	55	44
Régimen	BEAM	BEAM	HD Cy-TBI	BEAM	BEAM
CR pretrasplante (%)	56	49	65	73	77
Supervivencia (%)	34	39	50	67	75
SLP (%)	30	30	ND	ND	53
Seguimiento (meses)	76	45	10 (tras TAPH)	24	36
Trasplantados (%)	74	41	65	73	77

Tabla 2. TAPH en linfoma T periférico en recaída o refractarios

Autor y año	Pacientes (n)	SLP (%)	SG (%)
Rodríguez et al. MDACC 2001	36	28 (3 a)	36 (3a)
Blystad et al. Norway 2001	40	48 (4 a)	58 (4a)
Kewaralmini et al. MSKCC 2002	21	22 (4 a)	34 (4a)
Song et al. Toronto 2002	36	37 (3 a)	48 (4a)
Jagasia et al. Vanderbilt 2002	26	48 (3 a)	NR
Rodríguez et al. GELTAMO-2006	123	33 (5 a)	46 (5a)

quimiosensibilidad pretrasplante son similares a los obtenidos en los linfomas agresivos B en la misma situación de rescate.

Blystad *et al.*¹⁵, en una de las primeras series publicadas, demostraron un 58% y un 48% de SG y SLP, respectivamente, en 40 pacientes en recaída o enfermedad refractaria a la primera línea. En la Tabla 2 se muestran otras series que informan de resultados análogos.

Con todo, la serie más numerosa y de mayor seguimiento ha sido publicada recientemente por el grupo GELTAMO¹⁶. En este estudio se aportan datos sobre 123 pacientes en situación de refractariedad o recaída de la enfermedad que recibieron el trasplante como terapia de rescate. Con una mediana de seguimiento superior a 5 años, se documenta una SG del 45% y una SLP del 33%. Este estudio retrospectivo demuestra una vez más que los resultados en este grupo de linfomas en pacientes en recaída de su enfermedad o refractarios a la primera línea del tratamiento ofrece idénticos resultados que los ofrecidos en linfomas B en la misma situación.

Los factores pronósticos en esta situación de rescate en pacientes tratados con TAPH no son suficientemente conocidos, debido principalmente a que las series publicadas hasta el presente están constituidas por un

número pequeño de pacientes con un corto seguimiento, por lo que los estudios no tienen potencia estadística suficiente para extraer información pronóstica.

Sin embargo, en la serie de GELTAMO de 123 pacientes con un largo seguimiento ha sido posible extraer información pronóstica basada en un análisis multivariable.

Basándose en las variables pronósticas independientes en dicho análisis, en ese estudio se propone un sistema pronóstico centrado en la presencia de dos variables: la primera, asociada con un pobre pronóstico es la presencia de dos o más factores del IPI ajustado a la edad; la segunda es la presencia pretrasplante de una B2m elevada. Con estos dos factores es posible dividir la población en tres grupos con clara diferencia en la S y en la SLP.

En efecto, mientras el grupo de pacientes que no presentan ninguno de estos factores tiene una S del 60% a los 5 años, ningún paciente que presentaba los dos factores sobrevivió. Este grupo lo constituye un 8% de la población.

En cualquier caso, en todas las series se constata que los pacientes en situación de refractariedad antes del trasplante no se benefician de forma sustancial con este procedimiento. Por tanto, en este grupo de pacientes deben ser investigados nuevos tratamientos.

Resultados con trasplante en diversos subtipos de LTP

Los resultados en las entidades más relevantes dentro del grupo de los linfomas T periféricos: linfomas T anaplásicos ALK-, AILD, o el propio LTP, son análogos en la mayor parte de las series.

En concreto, el grupo de pacientes con linfomas T anaplásicos que no expresan ALK obtienen idénticos resultados que los otros grupos. Sin embargo –y no es una sorpresa–, los resultados en pacientes con linfomas T anaplásicos ALK+ que reciben el trasplante

como consolidación de respuesta a la primera inducción son excelentes y claramente superiores a los de otros tipos de linfomas T periféricos¹⁷.

Una observación interesante publicada por el grupo GELTAMO es que los resultados con trasplante de estos pacientes con linfoma anaplásico T ALK+ en situación de recaída o refractariedad no difieren de los otros grupos. Es decir: si bien el pronóstico de estos pacientes es claramente superior al diagnóstico, cuando recaen o no responden a la primera línea, tienen el mismo pronóstico que los pacientes de los otros subgrupos de linfomas T agresivos cuando se someten a un trasplante como terapia de rescate.

Los resultados con trasplante en el grupo de linfomas T extranodales son muy poco conocidos. En efecto, sólo existen en la literatura publicaciones de casos individuales o series de un número muy pequeño de pacientes^{18,19}.

Este hecho, unido al típico sesgo de publicación prioritaria de resultados positivos, no permite conocer realmente el papel de esta modalidad terapéutica en estos linfomas. Lo que sí sabemos es que el pronóstico de estos linfomas con el tratamiento estándar en torno a regímenes basados en antraciclinas es muy pobre, con medianas de supervivencia de 10-24 meses en la mayoría de las entidades.

Trasplante alogénico

Actualmente la experiencia con trasplante en LTP es muy limitada. Sólo han sido publicados casos individuales, y –como corresponde– los casos publicados son casos muy seleccionados.

Quizá la pregunta más relevante es saber si de la información existente se puede inferir convincentemente que existe un efecto injerto contra linfoma en este grupo de linfomas T. A pesar de la limitada información, como se ha comentado, la experiencia más convincente la aportan Corradini *et al.*²⁰, en un estudio que ofrece unos resultados espectaculares en un grupo pequeño de pacientes con diversos subtipos dentro del grupo de LTP en situación de recaída y que fueron tratados con trasplante alogénico no mieloablato.

Estos excelentes resultados preliminares deben ser confirmados antes de definir el papel de esta modalidad terapéutica en el tratamiento de estos linfomas.

Nuevos fármacos en LTP

De entre los análogos de los nucleósidos de importante actividad en linfomas B, clorodeoxiadenosina, ara-

C, fludarabina y deoxicoformicina, sólo esta última tiene una actividad relevante en los linfomas T²¹.

Sin embargo, la mayoría de los estudios se ha realizado en pacientes con linfomas T cutáneos, de forma que los datos en los LTP son muy escasos, por lo que no se conoce con exactitud su relevancia como terapia individual o en combinación.

Recientemente nuevos análogos han suscitado un mayor interés basado en estudios *in vitro* o resultados preliminares prometedores. Entre éstos se encuentran la gemcitabina, nelarabina y la clofarabina.

La nelarabina²² en experiencia preclínica ha mostrado una toxicidad selectiva en varias líneas de linfomas T. Posteriormente, en un estudio en fase I ha confirmado una excelente actividad en linfoma linfoblástico T en pacientes pediátricos.

Los datos con gemcitabina en estos linfomas son más maduros. Zinzani *et al.* documentan un 80% de respuestas con un 11% de RC en 44 pacientes con varios tipos de linfomas T²³. Aunque la mayoría eran pacientes con micosis fungoides, los resultados en 14 pacientes, de esos 44, con LTP fueron similares a los de los pacientes con micosis fungoide.

Otros datos de casos individuales o pequeñas series de linfomas T periféricos confirman la importante actividad de gemcitabina en este grupo de linfomas.

Otros fármacos con actividad en este grupo de linfomas son la forodesina, un inhibidor de la fosforilasa de nucleósidos de purina y que, basándose en la típica y específica linfopenia T en pacientes con mutaciones en esta enzima, hicieron ensayar fármacos que inhiben la actividad de este enzima. De entre todos los fármacos que inhiben este enzima, la forodesina es el mejor posicionado según diversos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos²⁴.

Sin embargo, los fármacos que suscitan mayor interés por su excelente actividad en estos linfomas quizá sean los inhibidores de las deacetilasas de histonas, sobre todo el SAHA y el depsipéptido que, tras demostrar gran actividad en linfomas T cutáneos, arrojan unos resultados preliminares en LTP muy prometedores que van en la misma dirección a la excelente actividad observada frente a linfomas T cutáneos²⁵.

Otro fármaco con especificidad para linfomas T y que en experiencia preliminar en el Memorial Sloan Kettering arroja una actividad extraordinaria es el pralatrexato.

El pralatrexato²⁴ es un antifólico con gran afinidad por el *carrier* de compuestos de folatos reducidos que, en un estudio en 16 pacientes con diversos tipos de LTP, produjo un 63% de respuestas, de las que –de forma remarcable– todas menos una fueron RC.

De confirmarse estos datos en el estudio en marcha en esa institución, significarían el descubrimiento de un fármaco específico de linfomas T con una extraordinaria actividad.

Otros fármacos en estudio en etapas muy iniciales de su desarrollo son el bortezomib^{26,27} y temsirolimus²⁴, que actúan sobre dos proteínas intrínsecamente activadas en estos linfomas: NF- κ B y AKT, y que constituyen mecanismos intrínsecos de resistencia a la apoptosis.

Finalmente, en cuanto a la terapia inmunológica basada en anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales presentes en estos linfomas, tres de ellos se encuentran en fases más avanzadas en su desarrollo: anti-CD30, Ontak[®]^[28] y el alemtuzumab (anti-CD52). La experiencia con anti-CD30 en este grupo de linfomas es muy escasa y la experiencia con ONTAK es extensa en linfomas T cutáneos pero la experiencia en los LTP es mínima.

Sin embargo, la experiencia con alemtuzumab es mayor²⁹. Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el antígeno CD52 que es expresado en gran proporción de células normales y tumorales B y T.

La aprobación de este monoclonal actualmente es en la LLC, donde ha demostrado en múltiples estudios una actividad muy importante.

La actividad en linfomas T es mucho menos conocida pero prometedora en los estudios en fase II disponibles. Como con casi todos los fármacos, la experiencia inicial es mayor en linfomas T cutáneos, pero ya hay datos preliminares tanto de su actividad individual como asociado en combinación con otros fármacos en LTP.

El problema más importante con este fármaco es su toxicidad, que fundamentalmente se debe al elenco de complicaciones infecciosas que se observan en los diferentes estudios y que dificulta su administración.

En efecto la depleción de linfocitos T produce la activación del CMV (citomegalovirus) en la mayoría de los casos. Afortunadamente, en la mayor parte de los casos no pasa de activación y ésta no se traduce en enfermedad activa. Este hecho hace obligatorio la monitorización del CMV durante el tratamiento con este fármaco y la introducción de profilaxis contra éste y contra otras infecciones que se han notificado en los diversos estudios disponibles con este fármaco.

En algunas ocasiones se han observado casos fatales de infección por *Aspergillus*, *Mycobacterium*, herpes simplex, etc., por lo que la administración del tratamiento con este fármaco requiere experiencia.

Admitiendo este problema, hemos de mencionar que la mayoría de las complicaciones, y sobre todo las más graves, se han dado en pacientes que habían sido tratados previamente con múltiples líneas de tratamiento. Por ello, su uso terapéutico en los menos tratados, implementando las medidas profilácticas apropiadas y administrando dosis del fármaco más apropiadas—sobre todo cuando se administra en combinación con otros fármacos—, probablemente será más factible.

Están marcha estudios aleatorizados multicéntricos que sin duda establecerán la eficacia y seguridad de

este fármaco en combinación con quimioterapia en el tratamiento de estos linfomas.

Conclusiones y perspectivas

Aunque los linfomas T periféricos constituyen sólo un 10% de los linfomas, tanto el conocimiento biológico de las diversas entidades que lo constituyen como los resultados terapéuticos van claramente por detrás del conocimiento y resultados en los otros linfomas agresivos B.

Solamente estudios biológicos recientes están empezando a proporcionar datos de las alteraciones genéticas y moleculares que ponen en marcha o sostienen estas neoplasias.

Los escasos datos de que disponemos nos aportan información de dianas terapéuticas cuya neutralización con los correspondientes fármacos puede proporcionar terapias específicas más eficaces.

Con todo, en el momento presente, el que seguimos pendientes de estudios aleatorizados que están en marcha, el TAPH ofrece los mejores resultados, ya sea: a) en primera línea como consolidación de la respuesta obtenida con un régimen de inducción estándar para linfomas agresivos; o b) como terapia de rescate.

Nuevos fármacos que incluyen análogos de los nucleósidos específicos para estos linfomas T y anticuerpos monoclonales sobre todo el alemtuzumab arrojan resultados preliminares prometedores que, si se confirman en estudios a gran escala, pueden establecer nuevos paradigmas terapéuticos en este grupo tan desconocido de linfomas.

Bibliografía

1. Armitage JO, Vose JM, Weisenburger DD. Towards understanding the peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2004; 15 (10): 1447-9.
2. Gisselbrecht C, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92 (1): 76-82.
3. Melnyk A, et al. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89 (12): 4514-20.
4. Falini B, et al., ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcomes. *Blood* 1999; 93 (8): 2697-706.
5. Rodríguez J, et al. Front-line consolidation with autologous stem cell transplantation in patients with nodal aggressive peripheral T cell lymphoma (PTCL). A prospective Study of the GEL-TAMO. *Blood* 2006; 108 (11): 641a.
6. Gallamini A, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103 (7): 2474-9.

7. Reimer P, et al. Autologous stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas. A prospective multicenter study. *Blood* 2005; 106: 2074.
8. D'Amore F, et al. Dose-dense induction followed by autologous stem cell transplant (ASCT) as 1st line treatment in peripheral T cell lymphoma (PTCL)-A phase II Study of the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood* 2006; 108 (11): 401a.
9. López-Guillermo A, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT) in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Results of a prospective phase II study from the GELCAB. *Blood* 2005; 106: 2077.
10. Corradini P, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20 (9): 1533-8.
11. Rodríguez J, et al. High-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (Suppl 1): P668.
12. Rodríguez J, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19 (17): 3766-70.
13. Rodríguez J, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. *Ann Oncol* 2003; 14 (12): 1768-75.
14. Kewalramani T, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 134 (2): 202-7.
15. Blystad AK, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(7): 711-6.
16. Rodríguez J, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): the Spanish Lymphoma Cooperative Group (GEL-TAMO) experience. *Ann Oncol* 2005; 16: v56.
17. Jantunen E, d'Amore F. Stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2004; 45 (3): 441-6.
18. Mukai HY, et al. Successful treatment of a patient with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with high-dose chemotherapy and total body irradiation. *Eur J Haematol* 2003; 70 (6): 413-6.
19. Taguchi A, et al. Gamma/delta T cell lymphoma. *Intern Med* 2004; 43 (2): 120-5.
20. Corradini P, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2172-6.
21. Kurzrock R, Ravandi F. Purine analogues in advanced T-cell lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2006; 43 (2 Suppl 2): S27-34.
22. Gandhi V, et al. Compound GW506U78 in refractory hematologic malignancies: relationship between cellular pharmacokinetics and clinical response. *J Clin Oncol* 1998; 16 (11): 3607-15.
23. Zinzani PL, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000; 18 (13): 2603-6.
24. O'Connor OA. Developing new drugs for the treatment of lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* 2005; (66): 150-8.
25. Piekarczyk RL, et al. T-cell lymphoma as a model for the use of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsipeptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance. *Blood* 2004; 103 (12): 4636-43.
26. Nasr R, et al. Efficacy and mechanism of action of the proteasome inhibitor PS-341 in T-cell lymphomas and HTLV-I associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene* 2005; 24 (3): 419-30.
27. Orłowski RZ, et al. Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005; 105 (8): 3058-65.
28. Talpur R, et al. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox (ONTAK). *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (1): 121-6.
29. Lundin J, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101 (11): 4267-72.

ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR AGGRESSIVE LYMPHOMAS

P. CORRADINI, A. DODERO

*Dept. of Hematology. Istituto Nazionale dei Tumori.
University of Milano (Italy)*

Allogeneic stem cell transplantation (SCT) has been extensively investigated in low grade NHL, but less data are available for aggressive NHL. Allografting provides two main advantages: the infusion of lymphoma-free graft and the postulated graft-versus-lymphoma effect. The few comparative trials of allogeneic versus autologous SCT present some selection bias because usually patients enrolled in allograft cohort had more advanced disease, more lines of prior therapy and/or bone marrow involvement. These studies showed that allografting had a lower relapse risk as compared to autologous SCT, but the high NRM offset any advantage in overall survival¹.

Although the role of myeloablative SCT in relapsed aggressive NHL is still unclear, the results of majority of the studies, reported so far, showed: i) high non-relapse mortality ranging from 25% to 40%; ii) an overall survival of 35-40% at 5 year; iii) no definitive conclusions about the effect of chronic GVHD on relapse incidence²⁻⁴. In 2006, Sung Won K. et al. described in a retrospective analysis the outcome of a large number of patients affected by aggressive lymphomas (n = 44 DLBCL, n = 51 PTCL) receiving allogeneic SCT from related or unrelated donor: the 5-year overall survival was 70%, 40%, 35% for PTCL unspecified, DLCL-B and NK/T lymphomas, respectively⁴.

Unlike myeloablative conditioning which relies upon high dose chemotherapy or radiotherapy to eradicate malignant cells, reduced-intensity conditioning (RIC) regimens found their activity on the immune-mediated graft-versus-tumor effect. The majority of the studies have demonstrated that RIC

regimens are associated with a lower NRM than this strategy could be suitable for elderly or heavily pre-treated patients, or in case of serious comorbidities. Although RIC allografting have expanded the role of allogeneic SCT in lymphomas, GVHD and relapse remain the main obstacles to overcome.

Several reports on allogeneic SCT for refractory or advanced lymphoma following reduced intensity conditioning (RIC) regimens have been published in the last 5 years⁵⁻⁷. The results of these studies are quite difficult to compare for a variety of factors (inclusion of patients with heterogeneous backgrounds, different conditioning regimens and GVHD prophylaxis, short follow-up, retrospective studies). All these studies have shown a substantial decrease of NRM as compared to myeloablative SCT. However, the role of allogeneic SCT in each histological subtype has not been fully determined.

From march 2001, we conducted a multicenter prospective study. One-hundred and seventy patients with relapsed/refractory lymphomas received a RIC regimen (consisting in thiotepa, cyclophosphamide and fludarabine) followed by allogeneic transplantation (SCT) from HLA identical or one antigen-mismatched sibling donors. Histologies were: non-Hodgkin's lymphomas (NHL) [n = 63 indolent (LG-NHL), (FL, n = 27; CLL/SLL, n = 32; others, n = 4), n = 61 had aggressive lymphomas (HG-NHL) (DLBCL, n = 31; T-lineage lymphomas: n = 23; transformed LG-NHL n = 7), n = 14 mantle cell lymphoma (MCL)] and 32 had Hodgkin's disease (HD). The median age was 51 years (range 20-69) and the median follow-up is 33 months (range 12 -82). The median number of previous lines of therapy was 3 with 119 (70%) patients who had chemo-sensitive disease. The cumulative non-relapse mortality (NRM) at 3 years is 14%. Acute GVHD developed in 36% of patients, whereas the overall 3-year cumulative incidence of chronic GVHD was 49%. The cumulative incidence of relapse at 3 years was 40% [29% for LG-NHL, 31% for HG-NHL, 35% for MCL, 81% for HD (p < 0.001)]. HD and HG-NHL had a higher cumulative risk of relapse when they underwent transplantation with refractory disease. The 3-year actuarial overall survival (OS) was 69% for LG-NHL, 69% for HG-NHL, 45% for MCL and 32% for HD (p = 0.058). Of note, we observed a significant difference in survival between patients affected by FL versus CLL/SLL, but not between aggressive lymphoma of B or T-cell lineage. In multivariable analysis, OS was influenced by chemorefractory disease (relative risk [RR], 3.6), diagnosis of HD (RR, 3.5) and occurrence of aGVHD (RR, 5.9). Patients in PR before transplantation had an approximately 2-fold increased rate of death or progression as compared to those in CR.

In the last 3 years we have also investigated the role of T-cell depleted haploidentical SCT in patients with relapsed lymphomas lacking HLA identical or unrelated donor. In this pilot trial, 17 patients with relapsed lymphomas were enrolled (n = 5 CLL, n = 5 aggressive NHL, n = 7 HD). Pts were conditioned with a RIC regimen and ex-vivo and in-vivo TCD were carried out by CD34+ cell selection and low dose alemtuzumab, respectively. All these patients were transplanted with advanced disease (median of previous lines of therapy was 4): fifteen (88%) failed a previous autograft and 11 (65%) had refractory disease.

All patients engrafted with full donor chimerism from day + 90. At a median follow-up of 16 months (range, 6-44 months), 9 pts are alive (5 CR, 1 PR and 3 PD) and 8 died (n = 2 infection, n = 6 disease). The estimated 2-year overall survival was 55%.

In conclusion, RIC allogeneic SCT is feasible with a low NRM; the relapse rate in indolent and aggressive NHLs is relatively low. However, the role of allogeneic SCT in HD is certainly unclear.

References

1. Mollee P, Lazarus HM, Lipton J. Why aren't we performing more allografts for aggressive non-Hodgkin's lymphoma? Bone Marrow Transplant 2003; 31: 953-60.
2. Dhedin N, Giraudier S, Gaulard P, Esperou H, Ifrah N, Michallet M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database. Société Française de Grefe de Moelle. Br J Haematol 1999; 107: 154-61.
3. Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2005; 131: 223-30.
4. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. Blood 2006; 108: 382-9.
5. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Blood 2002; 100: 4310-6.
6. Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL, et al. BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. Blood 2004; 103: 428-34.
7. Morris E, Thomson K, Craddock C, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004; 104: 3865-71.

BIOLOGÍA DEL LINFOMA DEL MANTO: DESDE LA PATOGÉNESIS MOLECULAR A NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

D. COLOMER, P. PÉREZ-GALÁN, G. ROUÉ,
M. LÓPEZ-GUERRA, R. ALONSO, S. MARCÉ
*Unitat d'Hematopatologia. Hospital Clínic-IDIBAPS.
Barcelona*

Resumen

El linfoma de células del manto es una entidad bien definida caracterizada por una progresión muy rápida y una pobre respuesta a los tratamientos convencionales. Los mecanismos moleculares y genéticos implicados en la patogénesis combinan la desregulación del ciclo celular y una alta inestabilidad cromosómica. Gracias al conocimiento de estos mecanismos y a su influencia en el comportamiento del tumor están apareciendo nuevos marcadores predictivos y nuevas estrategias terapéuticas.

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) supone el 5-10% del total de linfomas, y se caracteriza por ser una expansión clonal de linfocitos B, que expresan CD19, CD22 y CD5 y suelen ser CD10 y CD23 negativos. Genéticamente presenta la translocación t(11;14)(q13;q32), que yuxtapone la ciclina D1 con el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, dando lugar a la sobreexpresión de ciclina D1 con la consecuente desregulación del ciclo celular en la transición G₁-S^{1,2}. Se han identificado dos variantes citológicas, la típica y la blastoide. La variante blastoide presenta un alto índice proliferativo y un curso clínico mucho más agresivo. El pronóstico de esta entidad es malo, con una mediana de supervivencia de 3 a 4 años, si bien presenta evoluciones clínicas muy dispares, con supervivencias que varían desde menos de 1-2 años a más de 6 años. Aunque se van definiendo parámetros pronósticos en base a características clínico-patológicas, las alteraciones moleculares globales implicadas en esta heterogeneidad biológica están lejos de ser comprendidas y no existen tratamientos quimioterapéuticos curativos para estas entidades¹.

La mayoría de las terapias utilizadas en la actualidad (quimioterapia, radiación e incluso terapia con anticuerpos monoclonales) inducen apoptosis directa o indirectamente³. La apoptosis o muerte celular progra-

mada converge en la activación de una familia de cistein-aspartato-proteasas denominadas caspasas. Un preciso control entre proteínas apoptóticas y antiapoptóticas es el que regula la homeostasis de una célula normal. En la actualidad se conocen muchísimas proteínas implicadas en la inducción de apoptosis. La respuesta de las células de LCM frente a estos tratamientos, y las alteraciones en las vías de apoptosis no son bien conocidas y pueden tener una importancia clave en el reconocimiento de las resistencias a fármacos y en el diseño de nuevas terapias. Además, gran parte de las nuevas terapias aplicadas al tratamiento en el LCM no han mejorado la supervivencia global de estos pacientes y no existe ningún fármaco que cure estas enfermedades. Por ello, la búsqueda de nuevas terapias es básica e imprescindible. En los últimos años han surgido nuevas terapias dirigidas contra procesos biológicos clave e implicando la inducción de apoptosis⁴.

Inhibidores de proteasoma

El inhibidor de proteosoma Velcade™ (Millenium Pharmaceuticals), también conocido como PS-341 o bortezomib, es un excelente ejemplo de esta nueva clase de agentes en que los estudios generados *in vitro* se han aplicado inmediatamente a la clínica. Su remarkable actividad antitumoral ha sido descrita en casos refractarios y en recaída de mieloma múltiple (MM), validando el proteosoma como una diana atractiva en el tratamiento del cáncer. Recientemente, se ha descrito que el Velcade induce una elevada tasa de respuesta en el LCM^{5,6}, por lo que este compuesto ha sido también aprobado por la FDA americana para el tratamiento de los pacientes de LCM que han recibido al menos un tratamiento previo.

El proteosoma participa en el control de una serie de proteínas que regulan importantes procesos celulares, como son la ciclina D1, p53 y NF-κB. La presencia de alteraciones en estas proteínas en el LCM justifica la inhibición del proteosoma como una diana terapéutica en el tratamiento de esta enfermedad⁷. Nuestro grupo ha analizado el efecto de bortezomib en las células del LCM y hemos demostrado que el bortezomib ejerce su efecto citotóxico mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la inducción de la proteína proapoptótica de la familia BH-3 *only* Noxa (Figura 1). Así, aunque la inhibición del proteosoma induce la acumulación de la proteína antiapoptótica Mcl-1, debido a que esta proteína es degradada por el proteosoma, la activación de Noxa podría funcionar antagonizando la acumulación de Mcl-1 y promoviendo la liberación de Bak y, por tanto, la inducción de la apoptosis⁸.

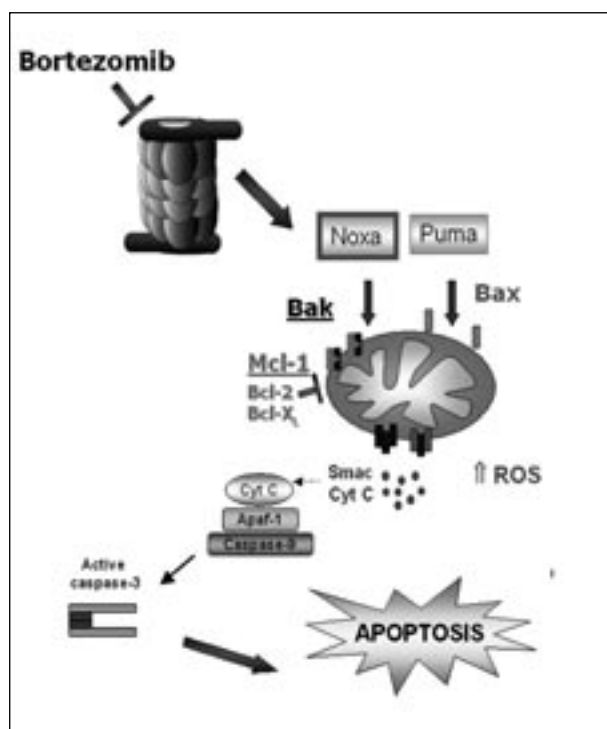


Figura 1. Mecanismo de acción del bortezomib en LCM. El bortezomib induce la apoptosis de forma independiente del p53 mediante la activación de Noxa y producción de radicales oxígeno (ROS) y activando toda la vía de apoptosis mitocondrial.

Inhibición de las proteínas de la familia Bcl-2

Las proteínas de la familia Bcl-2 son las principales reguladoras de la vía apoptótica intrínseca. Esta familia la forman 25 miembros, clasificados según su estructura y su función, entre proteínas antiapoptóticas (tipo Bcl-2) y pro-apoptóticas (multidominio tipo Bax y de dominio único BH3 tipo Bid)⁹.

La sobreexpresión de las proteínas *Bcl-2-like* en las neoplasias linfoides se correlaciona con una peor respuesta al tratamiento con quimioterapia.

Se han diseñado nuevos fármacos antitumorales que pretenden superar el efecto adverso de estas proteínas, como son la utilización de oligonucleótidos antisentido para inducir la degradación del RNA mensajero, su inhibición transcripcional mediante el uso de derivados de retinoides sintéticos o de compuestos que inhiben las histonadeacetilasas (HDAC), o mediante la inhibición directa de las proteínas con péptidos que mimetizan la acción de los miembros proapoptóticos¹⁰. Nuestro grupo ha trabajado con una molécula sintética inhibidora de estas proteínas antiapoptóticas, el GX15-070 (Obatoclax, GeminX, Montreal, Canadá) que mimetiza a las proteínas *BH3-only* mediante su unión a diferentes miembros de las proteínas antiapoptóticas de Bcl-2.

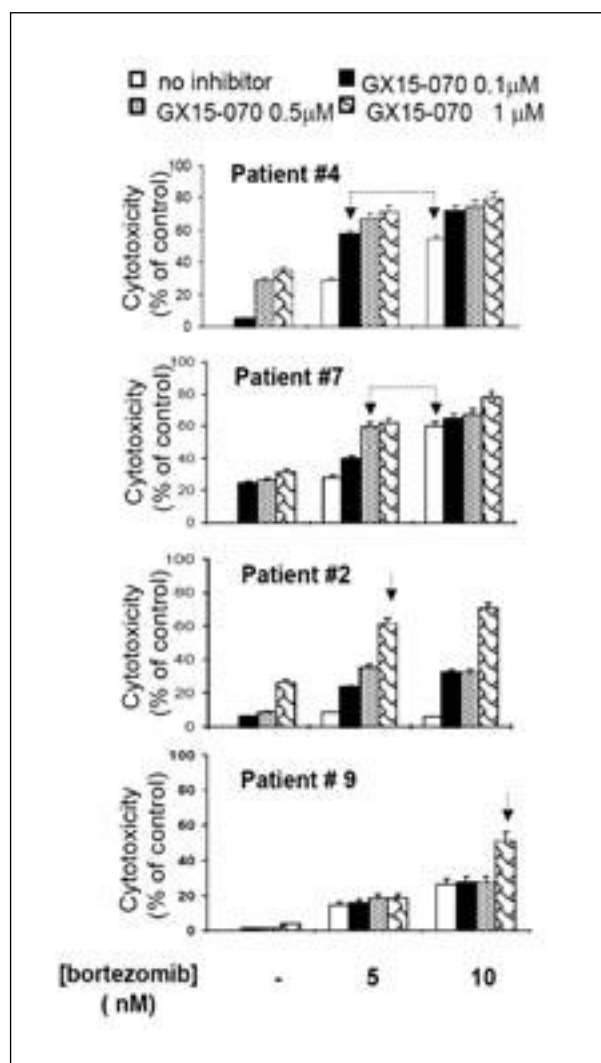


Figura 2. Efecto sinérgico de GX15-070 y bortezomib en células primarias de LCM. Células de 4 pacientes de LCM fueron tratadas con bortezomib 5 o 10 nM y diferentes dosis de GX15-070 (0,1 a 1 μM) durante 18 h. La citotoxicidad se analizó mediante marcaje con anexina V-APC y utilizando citometría de flujo. Las flechas en los pacientes 4 y 7 indican citotoxicidades equivalentes. Las flechas en los pacientes 2 y 9 indican la dosis de GX15-070 necesaria para inducir citotoxicidad en pacientes resistentes a bortezomib.

GX15-070 induce apoptosis *in vitro* en las células de LCM mediante la liberación de Bak de la unión de Mcl-1 y Bcl-X_L, y la inducción de los típicos eventos de la apoptosis mitocondrial. Además, GX15-070 es efectivo en células que presentan alteraciones en genes sensores de daño a DNA o reguladores del ciclo celular y, lo más importante, GX15-070 actúa sinérgicamente con bortezomib, de manera que es posible obtener un mayor efecto citotóxico utilizando dosis más bajas de bortezomib (Figura 2). La hipótesis es que neutraliza la acumulación de Mcl-1 inducida por bortezomib y co-opera con Noxa para inducir el desplazamiento de Bak y amplificar la señal de inducción de apoptosis¹¹. Estos

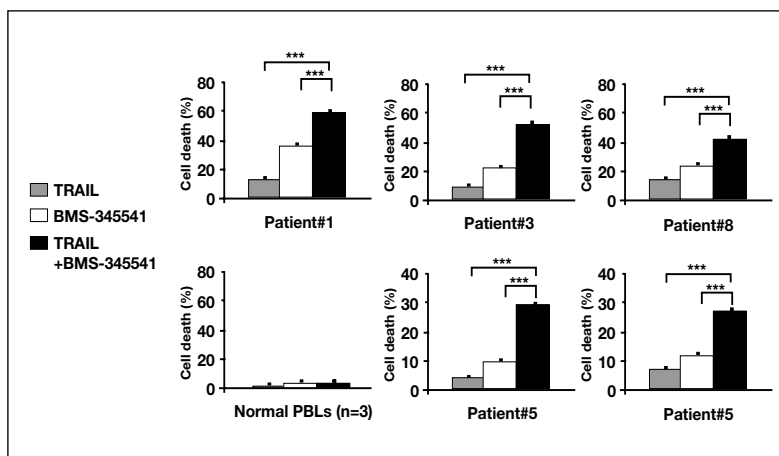


Figura 3. La inhibición de I κ B sensibiliza las células de LCM a TRAIL. Células normales (PBLs) y células de tres casos sensibles a TRAIL (1, 3 y 8) y dos casos resistentes a TRAIL (6 y 5) se preincubaron durante 3 horas con 2 μ M BMS-345541 y posteriormente durante 16 horas con 100 ng/mL TRAIL, y se analizó la citotoxicidad mediante marcaje con anexina V-FITC y yoduro de propidio por citometría de flujo. *** $p < 0,001$, distribución t de Student.

resultados sugieren que GX15-070 solo o en combinación con bortezomib representa una nueva y atractiva aproximación terapéutica en el LCM. Su eficacia *in vivo* se está ensayando en la actualidad.

Activación de la vía extrínseca

La vía extrínseca ha surgido también como una posible diana terapéutica, ya que se han descrito alteraciones en la vía intrínseca en células refractarias a diversos tratamientos. La vía extrínseca o vía de los receptores de muerte se centra en la inducción de apoptosis vía activación de la familia de receptores de muerte de la familia TNF (*tumor necrosis factor*). Estos receptores presentan dominios citosólicos que se unen a la proteína adaptadora FADD (*Fas associated protein with death domain*). FADD contiene un dominio de muerte DD (*death domain*) y un dominio efector de muerte DED (*death effector domain*). El dominio DED de FADD se enlaza al dominio DED de las caspasas (caspasa-8 o 10) formando el DISC (*death-inducing signaling complex*) y dando lugar a la activación de las caspasas iniciadoras –mayoritariamente, caspasa-8– y, posteriormente, de las efectoras³. TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*), pertenece a la superfamilia del TNF, e induce citotoxicidad de modo selectivo en células tumorales, sin afectar a las células sanas y sin inducir efectos proinflamatorios típicos de otros receptores de esta familia. TRAIL es capaz de inducir selectivamente la muerte de las células tumorales vía activación de sus receptores DR4 y DR5, sin afectar a las células sanas que sobreexpresan los receptores inhibidores decoy DcR1 y DcR2¹². Se ha demostrado recientemente que el uso de agentes como TRAIL o los anticuerpos humanizados anti-DR4/5, que actúan específicamente en las células tumorales, pueden ser de gran interés en el tratamiento de las neoplasias linfoides. Nuestro grupo ha analizado el efecto de TRAIL en las células de

LCM. Aunque por sí solo TRAIL es poco efectivo a la hora de inducir apoptosis en estas células, es posible sensibilizar estas células al efecto citotóxico de TRAIL, mediante la utilización de agentes que modulen ciertas proteínas que participan en la vía de inducción de apoptosis. Así, hemos demostrado que se puede sensibilizar las células de LCM a TRAIL mediante la disminución de los niveles de c-FLIP utilizando un inhibidor de NF- κ B (Figura 3)¹³.

Inhibición de vías de supervivencia

Las proteínas de la familia de NF- κ B son un grupo de factores de transcripción conocidos fundamentalmente por su papel central en la regulación de las respuestas inmunes, inflamatorias y de fase aguda. Sin embargo, también desempeñan una función crucial en el control de la proliferación celular, la apoptosis y la oncogénesis¹⁴. En la mayoría de las células, las subunidades de NF- κ B están secuestradas en el citoplasma como homo o heterodímeros inactivos, unidos a uno o varios factores denominados I κ B. La activación de estos complejos en respuesta a diversos estímulos implica la fosforilación de I κ B por el complejo de quinasas denominado IKK y su degradación vía ubiquitinación-proteosoma. Este proceso culmina con la translocación al núcleo de NF- κ B, la unión al DNA y la activación de genes implicados en la respuesta inmune, inflamación, proliferación celular y supervivencia. Así, entre los genes activados por NF- κ B, se encuentran algunos miembros antiapoptóticos de la familia de Bcl-2 (Bcl-X_L, Bfl-1), proteínas de la familia de los IAPs (c-IAP1, c-IAP2, XIAP, survivina) y el inhibidor de la vía de los receptores de muerte c-FLIP. Asimismo, se ha descrito también la regulación de la expresión de las ciclinas D1, D2, D3 y, más recientemente, de la ciclina E. Existen diversos inhibidores de NF- κ B que pueden ser de utilidad en el LCM¹⁵.

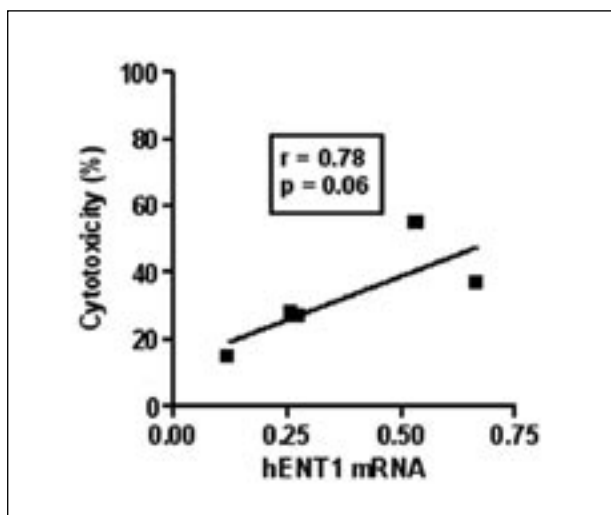


Figura 4. Correlación entre niveles de hENT1 y sensibilidad *ex vivo* a gemcitabina en células de LCM. La citotoxicidad se expresa como porcentaje de células no viables después de tratamiento con 5 µg/mL de gemcitabina durante 48 horas.

Los inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) han surgido como una nueva diana terapéutica en muchos tumores ya que las proteínas de la vía de mTOR controlan la proliferación y el crecimiento de la célula. La quinasa mTOR regula la traducción de mRNA de las proteínas que controlan el ciclo celular, como es la ciclina D1¹⁶. Ya que las células del LCM presentan una sobreexpresión de ciclina D1, se cree que los inhibidores de mTOR pueden ser una buena estrategia terapéutica. Los resultados clínicos en fase II utilizando el inhibidor sintético de mTOR, el temsirolimus/CCI-779, un análogo de la rapamicina, el inhibidor natural de mTOR, han mostrado actividad antitumoral en pacientes con LCM¹⁷. Ensayos en líneas celulares de LCM han demostrado que la rapamicina induce parada de ciclo, pero sin inducción de apoptosis¹⁸. Estos resultados sugieren el uso potencial de estos fármacos en combinación con otros agentes citotóxicos.

Las proteínas de choque térmico (HSP: *heat-shock proteins*) son chaperonas que controlan el plegamiento, la disposición intracelular y el recambio proteolítico de muchas de las proteínas que regulan el ciclo celular y la supervivencia. Los niveles de expresión de estas proteínas aumentan en respuesta a situaciones de estrés de la célula. Las HSP funcionan como tampones biológicos de numerosas lesiones genéticas presentes en las células tumorales¹⁹. Así, la HSP90 permite que la célula tumoral retenga e incluso incremente su potencial oncogénico. Se han estudiado diferentes inhibidores de las HSP90 que dan lugar a una disminución de muchas de las proteínas que éstas regulan; uno de los primeros descritos ha sido el 17-AAG (17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina)²⁰, pero se están ensayando otros.

Transportadores de nucleósidos

Muchas de las terapias utilizadas en el tratamiento de las neoplasias linfoides se basa en el empleo de análogos a las purinas, siendo la fludarabina, sola o combinada uno de los tratamientos más utilizados. Existe poca información de cómo se transportan los análogos de purinas y pirimidinas en la célula, pero en la actualidad se sabe que los transportadores de membrana de purinas y pirimidinas se clasifican en concentrativos y dependientes de sodio (CNT1, CNT2 y CNT3) y equilibrativos e independientes de este catión (ENT1 y ENT2)²¹. Hemos analizado el papel y la expresión de los transportadores de nucleósidos en el LCM. Los estudios realizados demuestran que las células del LCM, a diferencia de las células de la LLC que presentan mayoritariamente el transportador de tipo ENT2, muestran preferencia por los transportadores de tipo ENT1, y se observa una correlación entre los transportadores de tipo ENT1 y citotoxicidad a gemcitabina, fármaco trasladado mayoritariamente por los transportadores de tipo ENT1 (Figura 4)²².

Conclusiones

El mejor conocimiento de esta entidad, el desarrollo de nuevos modelos preclínicos y la existencia de una nueva generación de fármacos pueden facilitar el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la calidad de vida de pacientes afectados de LCM.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado mediante ayudas del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF 06/8885), Fondo Investigaciones Sanitarias (FIS 03/0398), contrato de la Unión Europea LSHC-CT 2004-503351; Lymphoma Research Foundation y RTICCC RD06/0020/0014.

Bibliografía

1. Campo E, Raffeld M, Jaffe ES. Mantle-cell lymphoma. *Semin Hematol* 1999; 36: 115-27.
2. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Hum Pathol* 2002; 33: 7-20.
3. Reed JC, Pellecchia M. Apoptosis-based therapies for hematologic malignancies. *Blood* 2005; 106: 408-18.
4. Goy A. New directions in the treatment of mantle cell lymphoma: an overview. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7 (Suppl 1): S24-32.
5. Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refracto-

- ry B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 667-75.
6. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 676-84.
7. Witzig TE. Current treatment approaches for mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6409-14.
8. Pérez-Galán P, Roue G, Villamor N, et al. The proteasome inhibitor bortezomib induces apoptosis in mantle-cell lymphoma through generation of ROS and Noxa activation independent of p53 status. *Blood* 2006; 107: 257-64.
9. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 2007; 26: 1324-37.
10. Reed JC. Proapoptotic multidomain Bcl-2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ* 2006; 13: 1378-16.
11. Pérez-Galán P, Roue G, Villamor N, Campo E, Colomer D. The BH3-mimetic GX15-070 synergizes with bortezomib in mantle cell lymphoma by enhancing Noxa-mediated activation of Bak. *Blood* 2007; 109: 4441-9.
12. Boehrer S, Nowak D, Hoelzer D, Mitrou PS, Chow KU. The molecular biology of TRAIL-mediated signaling and its potential therapeutic exploitation in hematopoietic malignancies. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2091-100.
13. Roue G, Pérez-Galán P, López-Guerra M, et al. Selective inhibition of IkappaB kinase sensitizes mantle cell lymphoma B cells to TRAIL by decreasing cellular FLIP level. *J Immunol* 2007; 178: 1923-30.
14. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 49-62.
15. Calzado MA, Bacher S, Schmitz ML. NF-kappaB inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer. *Curr Med Chem* 2007; 14: 367-76.
16. Chan S. Targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR): a new approach to treating cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1420-4.
17. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I, et al. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5347-56.
18. Peponi E, Drakos E, Reyes G, et al. Activation of mammalian target of rapamycin signaling promotes cell cycle progression and protects cells from apoptosis in mantle cell lymphoma. *Am J Pathol* 2006; 169: 2171-80.
19. Whitesell L, Lindquist SL. HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 761-72.
20. Georgakis GV, Li Y, Younes A. The heat shock protein 90 inhibitor 17-AAG induces cell cycle arrest and apoptosis in mantle cell lymphoma cell lines by depleting cyclin D1, Akt, Bid and activating caspase 9. *Br J Haematol* 2006; 135: 68-71.
21. Pastor-Anglada M, Molina-Arcas M, Casado FJ, et al. Nucleoside transporters in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 2004; 18: 385-93.
22. Marce S, Molina-Arcas M, Villamor N, et al. Expression of human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) and its correlation with gemcitabine uptake and cytotoxicity in mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 895-902.