

Nuevos horizontes y direcciones futuras en la teranóstica del linfoma difuso de células grandes B

New horizons and future directions in the theranostics of diffuse lymphoma of large B cells

Dra. Johanna Cevallos E.¹, Dr. Nelson Montalvo F²

*Posgrado de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador¹; Quito-Ecuador;
Jefe de Servicio de Patología del Hospital Metropolitano, Quito - Ecuador².*

Recibido: 18/01/2017 Aceptado: 28/02/2017

Resumen:

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) abarca 25 a 40% del total de los linfomas no Hodgkin (LNH) y es el subtipo histológico más frecuente en el mundo. En Ecuador, el LDCGB corresponde al 49% del total de los casos de LNH. La Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó, en 2008, una clasificación que incluye variantes morfológicas y subtipos moleculares e inmunofenotípicos. Los subtipos inmunofenotípicos se identifican según el algoritmo de Hans (CD10, Bcl-6 y MUM-1) y se clasifican, con fines pronósticos en: centro germinal (CG) y no-centro germinal (NCG).

Los nuevos hallazgos de caracterización molecular del LDCGB (como traslocaciones cromosómicas recurrentes del myc, Bcl2 y Bcl-6) permiten desarrollar terapias blanco.

Palabras clave: linfoma difuso de células grandes B, centro germinal, no centro germinal, Hans, c- myc, Ecuador.

Abstract:

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) makes up from 25% to 40% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL) and is the most common histologic subtype worldwide. In Ecuador, DLBCL amounts to 49% of all NHL cases. In 2008, the World Health Organization (WHO) put forth a classification that includes morphological variants and molecular and immunophenotypic subtypes.

The immunophenotypic subtypes are identified by the Hans algorithm (CD10, Bcl-6, MUM-1) and are classified as germinal center (GC) and non-germinal center (NGC).

The new molecular characterization findings of LDCGB as recurrent chromosomal translocations of myc, Bcl2 and Bcl-6, allow the development of target therapies.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, germinal center, non-germinal center, Hans algorithm, c- Myc, Ecuador

Correspondencia: Dra. Johanna Cevallos E.
Teléfonos: (593) 984 585 449
e-mail: johannacevallospinel@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los linfomas se definen como una proliferación maligna de linfocitos, generalmente dentro de los ganglios linfáticos, pero que pueden afectar a otros órganos. Se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfoide (linfocitos B o T y más raro NK). Los linfomas se dividen en 2 grandes grupos:¹

- Linfoma de Hodgkin clásico.
- Linfoma no Hodgkin (LNH): es un grupo de enfermedades relacionadas entre sí. Cada variedad histológica se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoides, con morfología, inmunofenotipo, genética y manifestaciones clínicas diferentes. Entre los LNH, los LDCGB son los más comunes (30 a 40%) seguidos del linfoma de células B folicular (22%); los restantes tipos de LNH tienen una frecuencia menor (10%)².

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

Definición

El LDCGB se considera un grupo de neoplasias malignas cuyo comportamiento es esencialmente similar; su común denominador es un patrón de crecimiento difuso sin formación de folículos, constituido por una proliferación de linfocitos B grandes, de tamaño igual o mayor a un macrófago o más de 2 veces el tamaño de un linfocito normal^{3,4,5,6}.

Epidemiología

El LNH es el quinto cáncer más frecuente en el mundo: constituye 25 a 40% del total de los LNH y, de éstos, el LDCGB es el subtipo histológico más común. Generalmente se presenta en pacientes que cursan la séptima década de la vida, aunque también se ha reportado en jóvenes y niños. Es levemente más frecuente en hombres que en mujeres (relación de 1:2 a 1:3)⁷.

En Ecuador, el LDCGB corresponde al 49% del total de linfomas diagnosticados entre los años 2006 y 2010. De éstos, el 40% son extranodales; su ubicación más frecuente es el tracto gastrointestinal (estómago y región ileocecal). Según el “Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) – Quito”, el promedio de casos de LNH por año en el período comprendido entre 2006 y 2010 fue de 88 casos en hombres y 90 en mujeres. El promedio anual de muertes según el sexo fue de 43 y 40, respectivamente^{8,9}.

Etiología

Es aún desconocida pero la mayoría de pacientes presentan factores de riesgo que incluyen: inmunodeficiencia (virus de inmunodeficiencia humana), enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), desórdenes autoinmunitarios (infección por virus de Epstein-Barr) e historia de consumo de ciertos medicamentos (metotrexato)^{3,10}.

El LDCGB puede surgir de novo (primario) aproximadamente en el 80 al 90% de los casos pero puede progresar o transformarse (secundario) de un linfoma menos agresivo; v.gr.: leucemia

linfocítica crónica, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal y linfoma Hodgkin variante linfocítica nodular^{11,3}.

Cuadro clínico

Los pacientes exhiben una masa solitaria nodal o extranodal. Hasta el 40% de los casos inician con masas extranodales, siendo el sitio más frecuente el tracto gastrointestinal (estómago y región ileocal) seguido de piel, sistema nervioso central, mediastino y hueso^{3,7}.

Aproximadamente 50 a 60% de pacientes con LDCGB debutan en estadio I o II de la enfermedad; 30 a 40% tienen síntomas B (pérdida de peso inexplicable, fiebre y sudoración excesiva) y 15 a 20% tienen compromiso de la médula ósea^{1,12,3}.

Sistemas de clasificación de los linfomas no-Hodgkin

El primer sistema fue diseñado por Rappaport en 1966; se basaba en el aspecto morfológico dividiendo al LDCGB en 3 categorías: centroblastico, inmunoblástico y anaplásico. En el año 1988 se propone una nueva clasificación “Updated Kiel classification of lymphomas non-Hodgkin” que rompe paradigmas, implementando el diagnóstico molecular e inmunofenotipos^{4,13}.

En 2008, la OMS propone una nueva clasificación que se basa en la identificación de los eventos tempranos de la linfomagénesis y los diferentes pasos de transformación linfoide neoplásica.

En relación al LDCGB la OMS mantiene como una entidad específica y debido a los nuevos hallazgos genéticos y de caracterización molecular se definen 3 nuevos grupos: el derivado del centro germinal (GC) asociado con la traslocación 8; 13 del MYC, el tipo células B activo (ABC) que tienen una respuesta clínica más agresiva y un tercer grupo, el linfoma B mediastinal. Esta clasificación se fundamentó en el algoritmo inmunohistoquímico de Hans que es el más utilizado y se basa en 3 anticuerpos (CD10, Bcl-6 y MUM-1) el cual tiene una alta concordancia (80% al 88%) con el perfil de expresión genética realizado a través de microarreglos de ADN^{14,15,16,3}.

ALGORITMO DE HANS

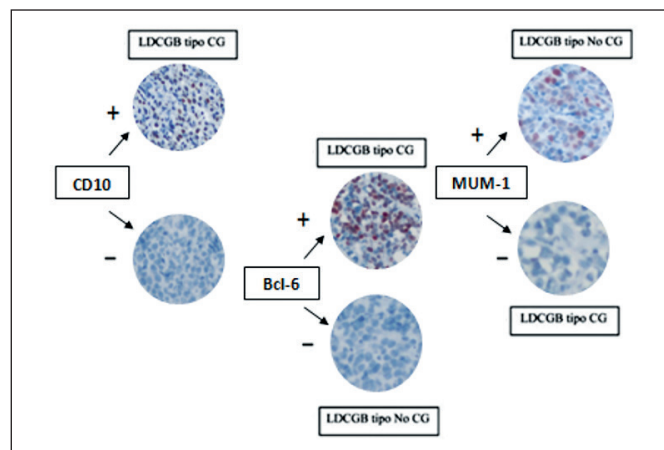


Figura 1. Algoritmo de Hans

En diciembre de 2014, el Colegio Americano de Patólogos (CAP) –en su protocolo de biomarcadores para el estudio del LDCGB– recomendó usar 3 algoritmos inmunohistoquímicos: Hans, Choi y Tally que son algoritmos que sustituyen a los arreglos de expresión genética considerados como el “gold standard”. De éstos, el más utilizado y citado es el de Hans et al^{17,3,18}. En poblaciones similares al Ecuador, como Colombia y Brasil, se ha realizado muy escasos estudios de diferenciación inmunofenotípica en LBDCG y se ha concluido que el CG es el subtipo más frecuente vs. el no-NCG, en cambio, en la población estadounidense predominó el subtipo centro germinal activado^{19,20,15,21}.

Perfil de expresión genética

Los hallazgos de caracterización molecular del LDCGB incluyen las translocaciones cromosómicas recurrentes; v.gr.: c-MYC, BCL2 y BCL6, de los cuales el BCL6 es la anomalía citogenética más común (30% a 35% de los casos) seguida del reordenamiento del Bcl2 (20% a 30%) y re-arreglos del oncogén MYC (5 a 10% de los casos de LDCBG)^{22,23}.

La familia de protooncogenes MYC (c-Myc, N-Myc y L-Myc) actúa como factor de transcripción regulando el ciclo celular y se relaciona con el origen de diversas neoplasias. El gen más estudiado de esta familia es el c-Myc, localizado en el cromosoma 8q24 que codifica la proteína cuya función es la transcripción nuclear que se refleja en las células que tienen una mayor tasa de proliferación y se expresa en los linfocitos B del centro germinal. La proteína c-Myc muta en el LDCGB mediante amplificaciones, translocaciones y/o reordenamientos cromosómicos²⁴.

La translocación del gen MYC es un evento citogenético característico del linfoma de Burkitt, aunque también se ha reportado en 3% a 16% de LDCGB, y es de peor pronóstico, quimiorresistente, supervivencia más corta y tamaño tumoral mayor. Además, se asocia con translocaciones de BCL2 y/o BCL6, conocidos como "doble hit" o "triple hit" (MYC, BCL2, BCL6) con pronóstico indefinido. Recientes estudios sugieren que la sobreexpresión de la proteína c-MYC mayor o igual a 40% de células por inmunohistoquímica (IHC) se asocia con translocaciones del MYC^{13,25,26}.

TRATAMIENTO

Quimioterapia

El tratamiento de primera línea convencional con esquemas de quimioterapia son las antraciclinas; no obstante, en los últimos años la asociación especialmente con anticuerpos monoclonales ha conseguido mejorar los resultados. Actualmente, se utiliza el régimen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) que es el estándar de tratamiento⁵.

Relevancia terapéutica de la sobreexpresión de la proteína c-Myc

El tratamiento actual consiste en CHOP + rituximab. El rituximab es un anticuerpo dirigido contra el antígeno CD20

presente en los linfocitos B normales y en la mayoría de los linfomas B. Se administra con más frecuencia en 4 ciclos cada 3 semanas²⁷.

Varios estudios demuestran que los pacientes con LDCGB que expresan Bcl6 y Bcl2, tienen mejor pronóstico con R-CHOP, a diferencia de los pacientes con LDCGB que tienen reordenamientos del gen MYC en los que hay un impacto positivo en el pronóstico. La supervivencia a 5 años en pacientes con reordenamiento del gen MYC es de 44%, mientras que la supervivencia en pacientes con LDCGB que expresan Bcl6 y Bcl2 es de 67%^{28,22}.

La sobreexpresión de la proteína c-MYC se considera un factor pronóstico actual independiente del índice de factor pronóstico (IPI) para la supervivencia libre de enfermedad (EFS)^{22,21} y la supervivencia global (OS)^{22,13}. Además, los pacientes con sobreexpresión del c-MYC no responden adecuadamente al tratamiento con R-CHOP y tienen un OS de 1.93. La sobreexpresión de c-Myc se asocia con el subtipo NCG y, por tanto, con peor pronóstico^{28,22,29}.

Nuevos horizontes y direcciones futuras

Debido a los avances moleculares en el LDCGB, se considera que tiene un genoma complejo y una alta frecuencia de mutaciones somáticas. Por ejemplo, la mutación en el exón 15 del gen EZH2 –que codifica la N-metiltransferasa histona-lisina– es detectada en aproximadamente 20% de los LDCGB de tipo CG y también en el 7% de los linfomas foliculares. La inhibición del EZH2 produce apoptosis de las líneas celulares involucradas en el linfoma³⁰.

Además, se han descrito varias vías de activación mutacional, como la NF-κB que actúa mediante los genes: CARD11, MALT1, MYD88, CD79B y TNFAIP3 que juegan un rol importante en la patogenia del LDCGB tipo ABC. Varias asociaciones de estos genes, como TNFAIP3 o del MYD88, se relacionan con una falla a la respuesta terapéutica conibrutinib³¹.

Tabla 1. Alteraciones más frecuentes en los subtipos de LDCGB

GEN	FRECUENCIA (%)	FUNCIÓN DEL GEN/ MECANISMO DE TRANSFORMACIÓN
LDCGB subtipo GBC		Nefrectomía laparoscópica derecha
Translocaciones de BCL-2	30-40	Mayor resistencia a la apoptosis
Translocaciones del MYC	10	Mayor proliferación y crecimiento, replicación de DNA
Mutaciones del EZH2	22	Metiltransferasa H3k27/ reprogramación epigenética
Mutaciones de BCL-6	20	Mayor proliferación/ respuesta al daño de ADN
LDCGB subtipo ABC		
Amplificación de BCL-2	30	Mayor resistencia a la apoptosis

Mutaciones PRDM1	25	Diferenciación terminal de células B
Mutaciones de MYD88	29	Activación en la señalización de la vía NK-Kb y JAK-STAT
Mutaciones TNFAIP3/delecciones	20	Activación de la vía NK-Kb
Mutaciones CD79A/CD79B	20	Activación de la vía NK-Kb y BCR
Mutaciones de CARD11	9	Activación de la vía NK-Kb y BCR

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

- American Cancer Society.** Linfoma no Hodgkin. *Cancer Facts & Figures.* 2014;p.p.1-87.
- Antonio de Jesús Guerra-Soto ERZ.** Linfoma no Hodgkin. *Conceptos generales. el Residente.* 2013;p.p.23-24.
- Swerdlow SH .** WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.2008;p.p.228-232.
- Harry L, Ioachim JM.** *lymphoma diffuse B. In Harry L. Ioachim JM.* Lymph Node Pathology. Quito: Wolters Kluwer; 2009;p.p. 296-305.
- García C.** Actualización en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B. *Cuadernos de Hematología.* 2012;p.p.1-15.
- Kirk Heriot MP.** Nomenclature and Classification of Lymphomas. En: Kirk Heriot MP. *Practical Surgical Pathology.* Hong Kong: American Society for Clinical Pathology; 2013;p.p.295.
- Ken H. Young.** Diffuse Large B-cell Lymphoma. In Attilio Orazi LMWFDmK. *Neoplastic Hematopathology.* Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins, as a Wolters Kluwer business; 2014.
- GLOBOCAN.** International Agency for research on cancer. [Online]; 2012 [cited 2014 octubre 6. Available from: <http://www.globocan.iarc.fr>.
- SOLCA.** Registro Nacional de Tumores Quito: Dra. Patricia Cueva Ayala, José Yezpez; 2014.
- Javier DIS.** Linfoma B Difuso de Células Grandes. *AEAL.* 2011;p.p.1-78.
- Said JW.** Aggressive B-cell lymphomas: how many. *Modern Pathology.* 2013;: p. S42-S56.
- Arismendy Guevara Natalia María P.** Linfoma B difuso de células grandes: factores pronosticos de la era de rituximab. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.* 2013;p.p.1-12.
- Dabss DJ.** Diagnostic Immunohistochemistry , Theranostic and Genomic application. In Dabss DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry , Theranostic and Genomic application.:* elsevier; 2014. p.p.148-168.
- William W.L. Choi D.** A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell Lymphoma into Molecular subtypes with high accuracy. *American Journal of cancer.* 2009;p.p.15,17.
- Christine P. Hans D.** Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by. *blood.* 2004;p.p.275-262.
- Brady Ernesto Beltrán P Linfoma de Celulas Grandes B Difuso. *Revista de Gastroenterología de Perú.* 2011;p.p.285-288.
- Duarte. Prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma. *Actas Médicas de Colombia.* 2014;p.p.112-117.
- College of American Pathologists. *Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS).* In ; 2014; Estados Unidos: CAP. p.p.1-8.
- Olarte W. Acuerdo intraobservador en estudios de inmunohistoquímica para Linfoma B difuso de célula grande según protocolo de Hans. *TESIS.* 2012;p.p.1-62.
- Idárraga J.** Caracterización de los pacientes con. tesis de investigación. 2015;p.p.-83.
- Ferreira C.** Valor pronóstico del perfil inmunotípico en linfoma difuso de células grandes B. Instituto de ciencias biomédicas Abel Salazar Universidad de Puerto. 2010;p.p.1-18.
- Nalan Akyurek M, Aysegul Uner MP, Mustafa Benekli M, and Ibrahim Barista M.** Prognostic Significance of MYC, BCL2, and BCL6. Rearrangements in Patients With Diffuse Large B-Cell. *Cancer* 2012;p.p.4173-4183.
- key J. Savage N.** MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B.cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *BLOOD* 2009;p.p.3553-3537.
- Pereza MO, Peña CM.** Alteraciones del gen de c-myc en la oncogénesis. *Iatreia, Scielo.* 2011;p.p.389-401.
- Xiaoxiao Xu 1L.** Double-hit and triple-hit lymphomas arising from follicular lymphoma following acquisition of MYC: report of two cases and literature review. *International Journal of clinic and experimental pathology.* 2013;p.p.788-794.
- Amer Z Mahmoud.** Scoring of MYC Protein Expression in Diffuse Large B-cell Lymphomas Concordance Rate Among Hematopathologists. *Modern Pathology.* 2015;p.p.545-551.
- American Cancer Society.** Tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B. *Guide to Cancer Drugs.* 2014;p.p.1-92.
- Heike Horn M.** MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *blood journal.* 2013;p.p.2253-2563.
- Carlo Valentino M.** colorimetric in situ hybridization Identifies MYC gen signal clusters correlation with increased copy number, mRNA, and protein in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematopathology.* 2013;p.p.139,254.
- Amir Behdad. M** Comprehensive Assesement and classification of High-Grade B-cell Lymphomas. In Hornick JL. *Hematopathology (Surgical pathology clinics).* United States of America: Elsevier; 2016;p.p.41-49.
- Coupland SE, Farinha P.** Hematological malignancies of the lymph nodes. In Bartlett Johnm SASF. *Molecular Pathology (A practical guide for the Surgical Pathologist and Citopathologist).* United Kingdom: Cambridge. 2015;p.p.301-315.
- Pawlina R.** Sistema linfático. In Ross P. *Histología. España: panamericana;* 2011. p. 430-478.
- Geneser F.** Sistema inmunológico, tejido y órganos linfoides. In Geneser F. *Histología. España: Panamericana.* 2005;p.p.401-444.
- Natasha Rekhman J.** Hematopoietic System. In Natasha Rekhman JAB. *Quick Reference Handbook for Surgical Pathologist.* New York: Springer. 2011;p.p.48.