

Linfoma del manto

P. KHOSRAVI SHAHI, A. DEL CASTILLO RUEDA, G. PÉREZ MANGA

Servicio de Oncología Médica. Servicio de Medicina Interna II. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

MANTLE CELL LYMPHOMA

RESUMEN

El linfoma del manto representa el 7% de los linfomas no Hodgkin del adulto. Se trata de una neoplasia de células B monomorfas de talla pequeña o mediana con núcleo irregular. Las células tumorales expresan fuertemente IgM e IgD, así como los antígenos de clase B. La proteína nuclear ciclina D1 está presente en todos los casos, y es el "gold estándar" para el diagnóstico. La traslocación t(11;14) (q13;q32) en la mayoría de los casos da lugar a un reordenamiento del locus BCL-1 y una sobreexpresión del gen de ciclina D1. La mayoría de los pacientes presentan estadios avanzados. El linfoma del manto es una neoplasia incurable, pero puede ser tratada con diferentes esquemas de quimioterapia (R-Hyper-CVAD, R-CHOP, bortezomib) y los pacientes jóvenes podrían ser sometidos a quimioterapia de alta dosis y trasplante de médula ósea autólogo o alogénico.

PALABRAS CLAVE: Manto. R-Hyper-CVAD. t(11;14). Ciclina D1.

ABSTRACT

Mantle cell lymphoma accounts for approximately 7% of adult Non-Hodgkin Lymphomas. It is a neoplasm of monomorphic small to medium-sized B cells with irregular nuclei. The tumor cells express strong IgM and IgD, and B-cell-associated antigens. Nuclear cyclin D1 protein is present in all cases and is the gold standard for the diagnosis. The t(11;14) (q13;q32) in the majority of the cases results in rearrangement of the BCL-1 locus and overexpression of the cyclin D1 gene. Most patients present with disseminated disease. Mantle cell lymphoma is an incurable neoplasm, but it may be treated with different chemotherapy regimen (R-Hyper-CVAD, R-CHOP, bortezomib) and young patients should be considered for high-dose therapy and autologous or allogeneic bone marrow transplantation.

KEY WORDS: Mantle. R-HyperCVAD. t(11;14). Ciclina D1.

Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Linfoma del manto. An Med Interna (Madrid) 2007; 24: 142-145.

INTRODUCCIÓN

El linfoma del manto (LM) es un linfoma no Hodgkin (LNH) de células B, de agresividad intermedia, que representa el 7-8% de todos los LNH del adulto en Estados Unidos y Europa (1). Se trata de una neoplasia incurable, con una mediana de supervivencia global de unos 3 años, con una supervivencia libre de enfermedad de aproximadamente un año con los tratamientos convencionales. Una variante rara del LM es la blastoide que en algunos estudios parece tener un comportamiento más agresivo, con una mediana de supervivencia de unos 18 meses (2).

Es una enfermedad propia de personas mayores, con una marcada predominancia en el sexo masculino (75% de los pacientes son varones). La mayoría de los pacientes (en un

70% de los casos) presentan en el momento del diagnóstico estadio IV, con afectación de diversos órganos como los ganglios linfáticos, bazo, anillo de Waldayer, médula ósea e incluso estructuras extraganglionares como el tracto gastrointestinal, dando lugar a la poliposis linfomatoidea (3).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se trata de una neoplasia de células neoplásicas monomorfas de fenotipo B y de talla pequeña o intermedia, de núcleo irregular, que remedan los centrocitos foliculares. Las células neoplásicas proceden de la zona del manto de los folículos linfoides (4).

Trabajo aceptado: 30 de octubre de 2006

Correspondencia: Parham Khosravi Shahi. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. e-mail: drkhosravi@hotmail.com

Desde el punto de vista histopatológico puede presentar un patrón de crecimiento difuso (lo más frecuente), nodular, mixto o bien un crecimiento limitado a la zona del manto folicular (en este último caso indica mejor pronóstico, con un curso clínico indolente). Está formado por células linfoides monomorfas de talla pequeña y/o intermedia, con núcleo irregular o hendido (remedan los centroцитos), y con ausencia o escasez de células grandes transformadas de tipo inmunoblasto o centroblasto. El índice mitótico puede ser elevado (5).

En algunos casos existe una variante de LM, denominado blastoide, que suele presentar diversas alteraciones genéticas (6) que le confiere un curso clínico más agresivo.

INMUNOFENOTIPO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS

Las células neoplásicas del LM expresan una serie de marcadores celulares detectables mediante las técnicas de inmunohistoquímica tal como se detalla en la tabla I.

TABLA I

INMUNOFENOTIPO DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS DEL LINFOMA DEL MANTO

Antígeno común leucocitario o CD45 +
Antígenos de la clase B (CD19/20/22/79a) +
CD5 +
CD10 -
CD 23 -
Inmunoglobulinas de superficie (Ig M/D, con restricción de cadenas Lambda) +
Ciclina D1 intranuclear + (clave para el diagnóstico)

Entre estos marcadores cabe destacar la expresión de los antígenos de la clase B, CD5 y la expresión de la proteína intranuclear ciclina D1, que es el *gold estándar* para establecer el diagnóstico del LM (4,5). Además las células neoplásicas expresan fuertemente las inmunoglobulinas de superficie (sIg) IgM e IgD, con restricción de las cadenas ligeras lambda. El antígeno CD23 habitualmente es negativo.

ALTERACIONES GENÉTICAS

La alteración genética característica del LM es la presencia de la traslocación t(11;14) (q13;q32), que da lugar a una sobreexpresión del gen de la ciclina D1, que es una proteína reguladora clave del ciclo celular. Otras alteraciones genéticas presentes en el LM se detalla en la tabla II (7). El LM es una neoplasia de células B, puesto que presenta un reordenamiento monoclonal de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (PCR IgH+). La ausencia de mutaciones hipersomáticas de los genes de las regiones variables de

TABLA II

ALTERACIONES GENÉTICAS DEL LINFOMA DEL MANTO

Traslocación t (11;14): sobreexpresión de ciclina D1
Mutaciones del gen supresor p53 (17p)
Tetraploidia
Trisomía del cromosoma 12
Reordenamiento clonal de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (PCR IgH+)
Ausencia de mutaciones hipersomáticas de los genes de las regiones variables de las cadenas pesadas (IgHV)

las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgHV), indican que el origen de las células del LM son pre-centrogerminal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICO

Suele tratarse de varones mayores con afectación multiorgánica, ya que en el 70% se presenta en estadio IV. Puede haber síndrome constitucional, y presencia de síntomas B. Puede haber poliadenopatías periféricas, hepatoesplenomegalia, poliposis linfomatoidea intestinal, y expresión leucémica con afectación de médula ósea hasta en un 60% de los casos (3-5).

El LM presenta un curso moderadamente agresivo con una mediana de supervivencia global de unos 36 meses, aunque la variante blastoide suele presentar un curso clínico más agresivo con una mediana de supervivencia de 18 meses.

TRATAMIENTO

El LM es una neoplasia incurable, aunque en las últimas dos décadas ha habido algunos avances en su tratamiento como la inclusión de nuevos esquemas de poliquimioterapia, la inclusión del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) (8) e incluso los trasplantes de médula ósea autólogo y alogénico tras quimioterapias de alta dosis como el esquema BEAM.

ESTADIOS LOCALIZADOS (ESTADIOS I Y II)

Los LM en estadios localizados son infrecuentes, y el tratamiento más óptimo para estos pacientes es desconocido. En estos raros casos existen dos posibilidades terapéuticas, sin que exista ningún ensayo clínico aleatorizado fase III que haya comparado la eficacia de estas dos opciones terapéuticas:

1. Radioterapia de campo afecto. Consiste en la utilización exclusiva de radioterapia externa, sin la adición de ningún fármaco quimioterápico.

2. Quimioterapia abreviada seguida de radioterapia de campo afecto. En esta opción combinada, se inicia por 3-4 ciclos de poliquimioterapia, por lo general con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona), para continuar con la radioterapia externa de campo afecto (9).

ESTADIOS AVANZADOS (ESTADIOS III Y IV)

La mayoría de los pacientes presentan estadios diseminados en el momento del diagnóstico. El tratamiento de los LM avanzados es también convertido. Los pacientes con LM avanzado debería de clasificarse en dos grandes grupos (10,11):

1. No candidatos al trasplante de médula ósea autólogo: Se trata de la mayoría de los pacientes con LM avanzado, con una edad mayor de 65 años y/o presencia de comorbilidad severa que contraindique el trasplante de médula ósea. En estos pacientes la única opción de tratamiento son los regímenes de poliquimioterapia que incluyan el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) (12). Los esquemas más usados son R-CVP (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona) (13), R-CHOP quincenal, R-CHOP trisemanal (14), R-FC (Rituximab, Fludarabina, Ciclofosfamida) y el esquema de R-Hyper-CVAD/MTX-HIDAC (que incluye ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, dexametasona, dosis altas de metotrexate y ARA-C).

El esquema de Hyper-CVAD no se ha comparado con el esquema CHOP en ningún ensayo randomizado fase III, sin embargo consigue una alta tasa de respuesta completa (15), y en una comparación indirecta con controles históricos tratados con CHOP en un estudio de la institución MD Anderson Cancer Center obtuvo una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de 72% en comparación con el 28% obtenido con CHOP. Sin embargo, la toxicidad propia del Hyper-CVAD es mucho mayor si la comparamos con el CHOP, por lo que en muchos casos los pacientes no candidatos al trasplante tampoco son candidatos al Hyper-CVAD.

2. Candidatos al trasplante autólogo de médula ósea (16): los pacientes candidatos al trasplante son pacientes jóvenes (menores de 65 años), con buen estado general (PS menor de 2) y ausencia de comorbilidad importante.

En este grupo de pacientes se puede recurrir a dos opciones de tratamiento:

—Quimioterapia de inducción con R-CHOP, seguido de quimioterapia de alta dosis y trasplante de médula ósea autólogo en primera línea de tratamiento. Se iniciaría el tratamiento con quimioterapia de inducción con esquema R-CHOP (quincenal o trisemanal) (17), y en caso de obtener una remisión parcial o completa, se seguiría de quimioterapia de alta dosis con esquema generalmente BEAM, y la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas autólogas previamente movilizadas (10).

—Poliquimioterapia con esquema R-Hyper-CVAD, seguido o no de trasplante de médula ósea autólogo (11). Se iniciaría el tratamiento con el régimen de R-Hyper-CVAD, y en caso de no obtener una remisión completa se recurriría al trasplante de médula ósea autólogo (10).

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

En los casos de los pacientes no candidatos al trasplante de médula ósea se puede emplear una segunda línea de tratamiento con otro esquema de poliquimioterapia diferente al empleado en primera línea. Cabe mencionar, que el bortezo-mib, un inhibidor del proteosoma 26S, podría ser eficaz en el tratamiento de las recidivas del LM según demuestran algunos estudios (18). Otros fármacos que se están investigando en los casos de recidiva son la talidomida (en combinación con rituximab) y temsirolimus.

En los candidatos a trasplante de médula ósea se debe valorar dicha opción en segunda línea si no fue realizada en la primera línea de tratamiento (19), y en los casos seleccionados se podría valorar el empleo de trasplante alogénico de médula ósea (20).

Bibliografía

- Armitage JO, Weisenburger DD. 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: 2780-89.
- Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998; 82: 567-73.
- Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97: 586-92.
- Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: S8-S12.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumors: Pathology and Genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001.
- Greiner TC, Moynihan MJ, Chan WC, et al. p53 mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood* 1996; 87: 4302-8.
- Onciu M, Schlette E, Medeiros LJ, et al. Cytogenetic findings in mantle cell lymphoma cases with a high level of peripheral blood involvement have a distinct pattern of abnormalities. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 886-95.
- Coiffier B, Haioun C, Kettere N, Engert A, Tilly H, Ma D et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92: 1927-1932.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-6.

10. Witzig TE. Current treatment approaches for mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6409-14.
11. Coiffier B. Treatment of aggressive lymphomas: Disseminated cases. *Am Soc Clin Oncol Ed Book*; 2003. p. 606-11.
12. Vose JM, Link BK, Grossbard ML. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 389-397.
13. Meusers P, Englehard M, Bartels H, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol* 1989; 7: 365-71.
14. Howard OM, Gribben JG, Neuberger D, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1288-93.
15. Khouri IF, Romaguera JE, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3803-9.
16. Freedman AS, Neuberger D, Gribben JG, et al. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* 1998; 16: 13-18.
17. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rübner C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 634-41.
18. Goy A, Hart S, Pro B, et al. Report of a phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent or aggressive lymphomas. *Blood* 2003; 102: 180a.
19. 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: 1540-5.
20. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4407-11.