

Linfoma folicular. Síndrome linfoproliferativo asociado a una alteración de la apoptosis

Prof. Javier García-Conde

Departamento de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. España



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol. 1 N° 3: 135-140
Setiembre - Diciembre, 1997

1. BASES CONCEPTUALES Y PATOGENICAS

Los linfomas foliculares (LF) suponen el 35% de los LNH. Representan el linfoma del centro folicular y por ello su patrón es folicular, pero en parte puede ser también difuso. Las células representativas son los centrocitos y centroblastos, pequeñas y grandes respectivamente y hendidas. Según el predominio de estas células se subdividen en grados I, II y III¹ (WHO grados I y II). Al lado de estas células se encuentra una abundante red de células dendríticas (CDF) que desempeñan un papel importante en los procesos de inmunidad.

En los linfocitos B del centro folicular concretamente, en las células pre-B se produce una t(14; 18) reordenándose el gen BCL-2 que está presente en el 70-90% de los LF². La ruptura del cr18p21 se realiza en el 85% de los casos en la región mbr y en el 15% en la mcr (Figura 1). La proteína que se genera como consecuencia del reordenamiento del gen BCL-2 inhibe la apoptosis. Aproximadamente 10% de los LF reordenan el BCL-2 en la línea germinal (BCL-2-). La consecuencia de la acción del BCL-2 y su acción oncogénica es la prolongación de la supervivencia de las células B y como consecuencia el aumento de la masa tumoral. El inmunofenotipo de estas células es IgM+ (IgM ± IgD > IgG > IgA) CD10 ± CD5 - CD43-.

El BCL-2 tiene diversas acciones bioquímicas, entre ellas protege a las células frente a la oxidación por H₂O₂ y el t-butil hidroperóxido, proceso que destruye las células en apoptosis mediante la reducción del glutatión intracelular³. El BCL-2 se encuentra en la zona externa de la mitocondria, lo que le permite exponer la porción carboxiterminal con un amino-ácido hidrofóbico y una porción que se une al BAX que es

su heterodímero situado en la membrana, por lo que ésta debe estar íntegra. Por otra parte, el BCL-2 también está localizado en el RE, interviniendo en el flujo del Ca²⁺. Bloquea el paso de éste desde el RE al citosol, proceso que inhibe la apoptosis (Tabla 1).

El BAX es un heterodímero del BCL-2 que promueve apoptosis. Cuando aumenta la expresión de BCL-2 forma heterodímeros con BAX y se inhibe la apoptosis, así la relación BCL-2/BAX determina la cantidad de heterodímeros versus homodímeros BAX/BAX sistema que regulan la muerte celular (Figura 2).

El sistema BCL-2 está compuesto por una familia de proteínas, que tienen actividad represora o promotora de la apoptosis (Tabla 2).

BAD es un regulador negativo de la apoptosis que desplaza BAX del sistema BCL-2/BAX o BCL-X_L/BAX permitiendo la formación de más homodímeros BAX/BAX (Figura 3). La proteína BCL-X_L es similar a BCL-2 pero con diferencias en la actividad en diversas líneas celulares, así por ejemplo BCL-2 actúa en células B-memoria y BCL-X_L en la maduración de células B.

El BCL-2 coopera con otros genes oncogénicos, como el MYC⁴ inhibiendo la capacidad de éste de inducir apoptosis, lo que conduce a una inmortalización de las células pre-B (Figura 4). También puede inhibir la acción de la proteína p53 y el mecanismo de apoptosis dependiente de ella.

En el LF el estudio del sistema BCL-2/BAX ha permitido comprender el proceso patológico tumoral. La determinación de BCL-2 mediante PCR permite establecer su importancia pronóstica y su valor en el estudio de la EMR. Asimismo el estudio de la inhibi-

MECANISMOS DE RECOMBINACION EN LA t(14;18)

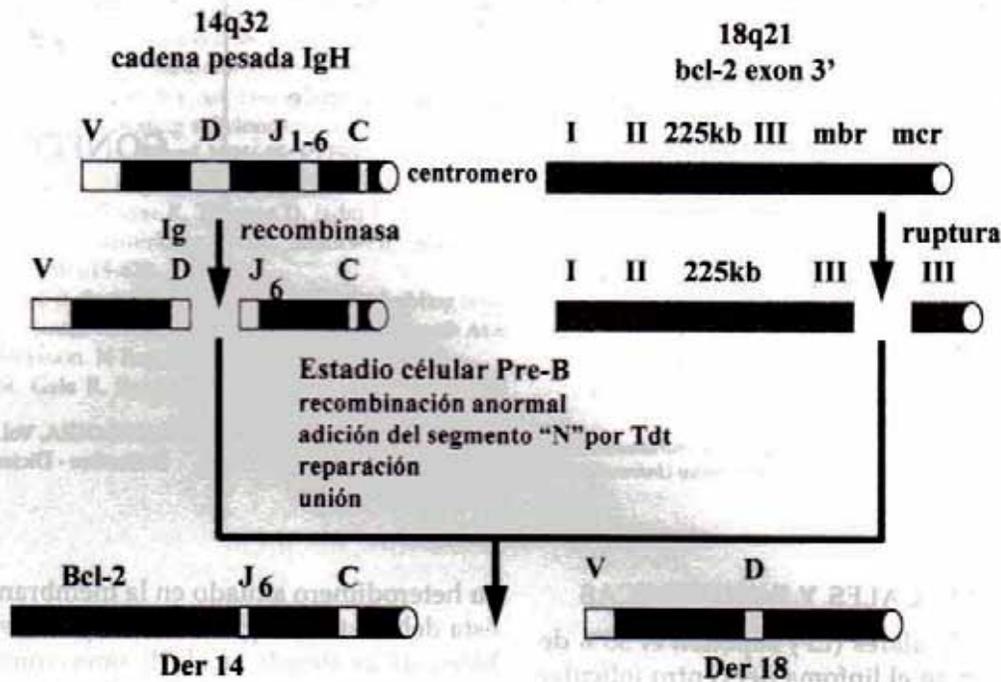


Figura 1.- Mecanismos de recombinación en la t(14; 18)

TABLA 1
BASES DE LA ACTIVIDAD BIOQUIMICA DEL BCL-2

1. La actividad del BCL-2 requiere una situación adecuada respecto a la membrana celular.
2. BCL-2 como inhibidor de la actividad oxidante inductora de apoptosis.
3. Actividad del BCL-2 en el flujo de calcio intracelular.

TABLA 2
FAMILIA DE PROTEINAS DEL BCL-2

Represoras apoptosis	Promotoras apoptosis
BCL-2	BAX
BCL-X _L	BCL-X _S
E1B-19K	BAK
CED-9	BAD

LINFOMA FOLICULAR MODELO INHIBICION APOPTOSIS

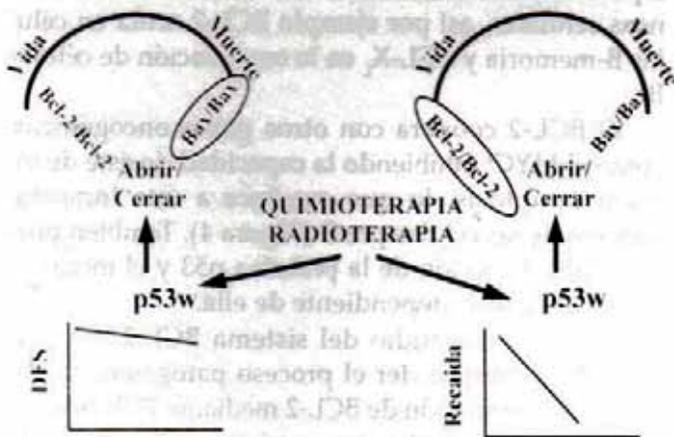


Figura 2.- Sistema Bcl-2/Bax

ción de la apoptosis por BCL-2 representa un campo de investigación en el análisis de la resistencia tumoral y de la obtención de fármacos específicos que controlen el mecanismo alterado de la muerte celular.

Las células tumorales de los LF tienen una deficiencia en la presentación de antígenos, ya que son incapaces de generar una respuesta citolítica tanto alogénica como autóloga⁵. Se debe a la ausencia en la superficie del linfocito neoplásico de moléculas coestimuladoras (B7-1, B7-2, ICAM-1) que son necesarias para la correcta activación y proliferación de los linfocitos citotóxicos, lo que conduce a un estado de anergia del linfocito T. Cuando se cultivan las células T neoplásicas en un sistema CD40L en presencia de IL-4, el cual contiene el ligando CD40, la activación CD40 presente en la célula tumoral produce una elevación de la regulación de las moléculas coestimuladoras y la respuesta citolítica se origina

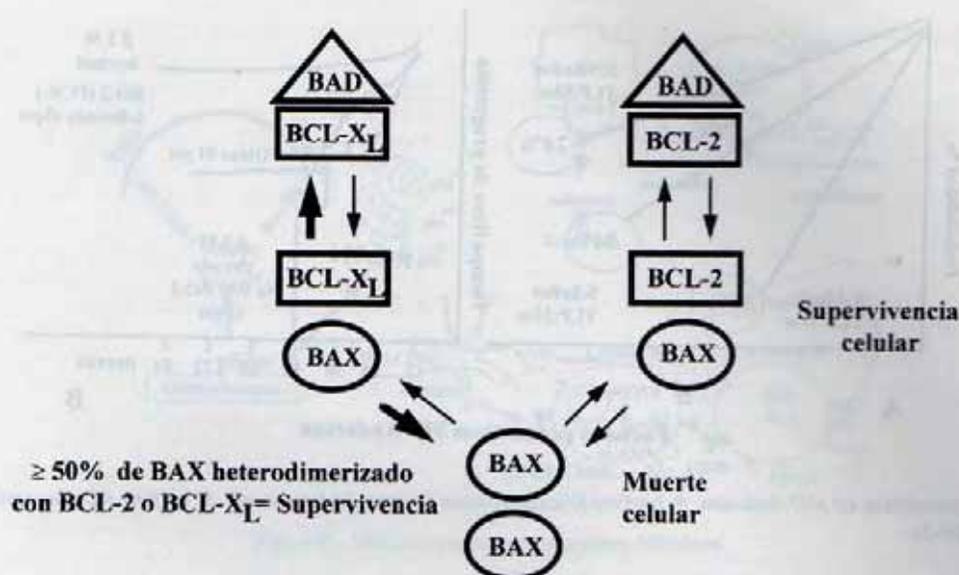
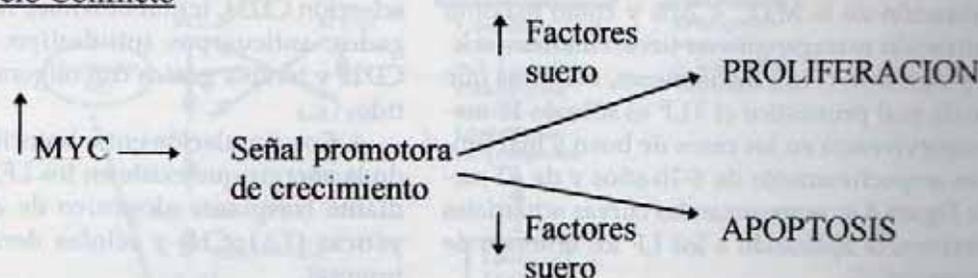


Figura 3.- Sistema BAD. Regulación negativa de la apoptosis por BAD. BAD favorece la formación de homodímeros BAX/BAX que promueven la muerte celular.

Modelo Conflicto



Modelo Doble Señal

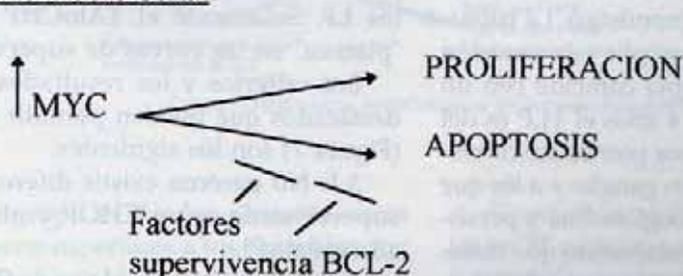


Figura 4.- Inducción de apoptosis por MYC y relación con BCL-2 (E Yang y SJ Korsmeyer. Blood 1996; 88: 386-401).

mediante la acción de la IL-2 cuando se adiciona en el medio de cultivo de IL-12 e interferón γ .

2. FACTORES PRONOSTICOS EN LOS LINFOMAS FOLICULARES

Las recaídas y la mortalidad progresiva así como la transformación histopatológica son las características más significativas de la historia natural de los LF⁶. La supervivencia oscila entre 8-10 años, no existen cura-

ciones con los tratamientos clásicos en estadios IV que representan aproximadamente el 80% de los pacientes. La duración de las respuestas son cada vez más breves tras las sucesivas recaídas y en términos de supervivencia la eficacia del tratamiento con 1 sólo agente alquilante o varios fármacos con o sin radioterapia es similar⁷. En un grupo de pacientes con reducida masa tumoral y sin progresión clínica, la actitud "watch and wait" versus tratamiento, no ofreció diferencias significativas en la experiencia de Stanford^{7,8}.

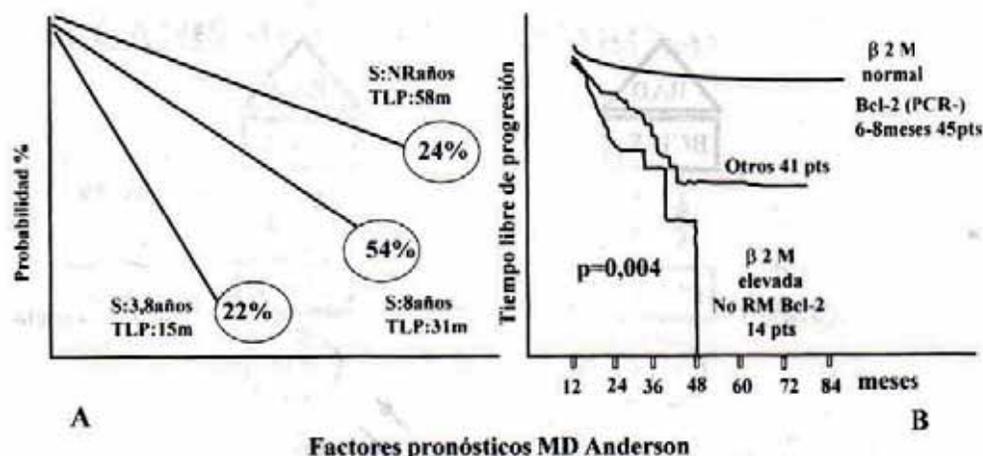


Figura 5.- Factores pronósticos del MD Anderson. A. Linfoma folicular estadios IV antes del tratamiento. B. Linfoma folicular post tratamiento, valoración de la EMR (Bcl-2).

La valoración de factores pronósticos previos al tratamiento en estadios IV⁹ muestra que la dimensión de la masa tumoral y el sexo masculino son factores de mal pronóstico. Los pacientes con adenopatías < 5 cm., infiltración de la M.O., < 20% y como máximo una localización extraganglionar tienen un tiempo libre a la progresión (TLP) de 58 meses, mientras que los casos de mal pronóstico el TLP es sólo de 15 meses. La supervivencia en los casos de buen y mal pronóstico es respectivamente de 8-10 años y de 42 meses. En la Figura 5 se representan las curvas actuariales de supervivencia aplicando a los LF los criterios de M.D. Anderson^{9, 10}.

El estudio del reordenamiento BCL-2 en sangre periférica y médula ósea sirve como marcador de respuesta molecular y como factor pronóstico. La ruptura mcr tiene mejor pronóstico que mbr y la remisión molecular (RM) con quimioterapia coincide con un pronóstico muy favorable. A los 4 años el TLP es del 86% en los pacientes en RM. El peor pronóstico corresponde a los LF BCL-2 negativos en ganglio y a los que presentan elevación de la $\beta 2$ -microglobulina y persistencia de BCL-2 después de un tratamiento que obtiene RC clínica; en ellos el TLP a 4 años es del 23%¹⁰.

3. NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO

La estrategia terapéutica de los LF se puede proyectar incidiendo sobre los mecanismos patogénicos de estos procesos y sobre aquellas características del linfoma en las que es posible actuar de forma específica. Los modelos terapéuticos mejor conocidos (Figura 6) son los siguientes:

1. Promoción de apoptosis: mecanismo de acción de la terapéutica inicial con quimioterapia o radioterapia.

2. Tratamiento citolítico con quimioterapia en las transformaciones de los LF con mutación de p53 o de otros genes supresores.

3. Erradicación de la población BCL-2 mediante: selección CD34, inmunotoxinas, radioinmunoconjugados, anticuerpos antiidiotipo, anticuerpos anti-CD20 y terapia génica con oligonucleótidos antisentido.

4. Coestimulación entre linfocitos B y T corrigiendo la anergia que existe en los LF, posiblemente mediante trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TAloCH) y células dendríticas e idiotipo tumoral.

Cada uno de los anteriores tratamientos por separado no tienen posiblemente capacidad curativa en los LF. Solamente el TAloCHP parece conseguir "plateau" en las curvas de supervivencia.

Los criterios y los resultados terapéuticos más destacados que pueden permitir nuevas estrategias (Figura 7) son los siguientes:

3.1. No parecen existir diferencias respecto a la supervivencia entre CHOP y otros programas sin adriamicina¹¹.

3.2. El interferón α alarga la SLR. Sólo en un ensayo, en el que se utilizó adriamicina previamente, aumenta la supervivencia¹².

3.3. Las RC clínicas con ATT (CHOP-Bleo ESHAP/NOPP) o FMD (fludarabina, mitoxantrona y dexametasona) se consiguen en el 90% de los casos y las RM BCL-2 negativas (PCR) en el 40-50%¹⁰.

3.4. Con quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de células hematopoyéticas no se consigue "plateau"^{13, 14}. Con este tratamiento el TLP es superior a los controles y cuando se trata la médula "ex vivo" con anticuerpos monoclonales el grupo en que se consigue depurar de BCL-2 (PCR) los resultados son

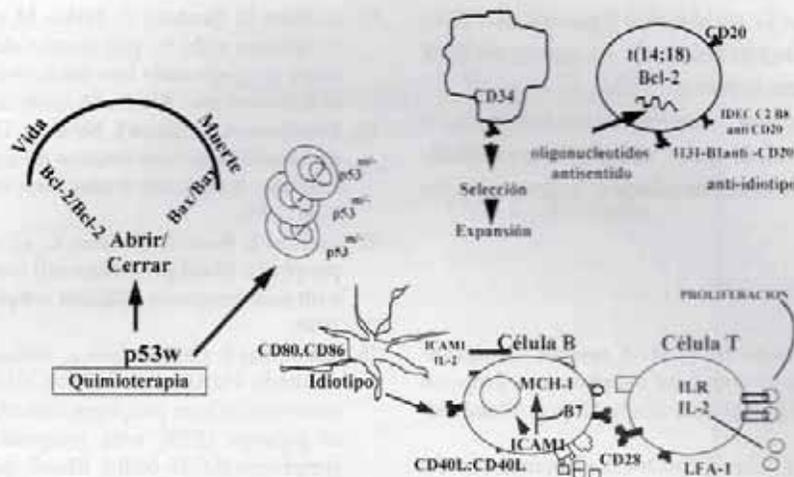


Figura 6.- Modelos terapéuticos en linfomas foliculares.

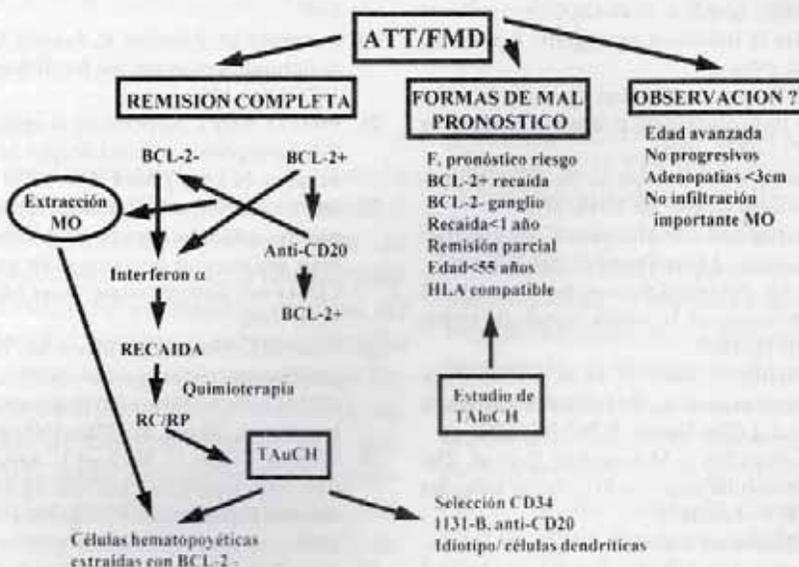


Figura 7.- Estrategias terapéuticas en los linfomas foliculares.

mejores que en el grupo PCR+. No obstante, estos resultados no parecen superiores a los obtenidos con fludarabina cuando se establece RM^{15, 16}.

En los LF transformados histopatológicamente los resultados con trasplante autólogo de célula hematopoyética (TauCHP) dependen del grado de respuesta al tratamiento previo¹⁷.

3.5. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20, aislados, con toxina o con radioyodo I¹³¹ tienen un efecto lítico sobre la célula linfoide CD20+.

El anticuerpo IDEC C2B8 anti-CD20 produce un clearance de BCL-2 en sangre periférica del 60% y en médula ósea del 50%. Las RC en ganglio son del 12,5%. Ello indica probablemente un diferente nivel de penetración del anti CD20 en sangre y ganglio linfático¹⁸.

El estudio con I¹³¹ anti-CD20 y TauCHP demuestra en 25 pacientes en recaída 18/21 respuestas objetivas, de las cuales 16 son RC. La SLR es del 62% con una media de seguimiento de 2 años^{19, 20, 21}.

3.6. La selección de células CD34 permite reducir el número de células BCL-2²², pero sólo en una parte de los casos, la eliminación de estas células parece completa²⁴. Los resultados con esta técnica tienen escaso seguimiento. La expansión de células CD34²⁵ seleccionadas parece eliminar una alta proporción de casos de células BCL-2. Esta técnica no tiene todavía aplicación clínica.

3.7. El TAlCH²⁵ en linfomas origina efecto del injerto frente al tumor. En los LF posiblemente este efecto se obtiene modificando la anergia entre células B y T, en el caso de los LF y permitiendo mediante

liberación de citocinas la unión del ligando al CD40 y con ello la coestimulación celular²⁶. La curva de SLR registra un "plateau" en torno al 50%²⁷.

La administración del idiotipo tumoral junto a células dendríticas²⁸ podría tener un efecto modificador de las relaciones de coestimulación linfocitaria en estos linfomas.

BIBLIOGRAFIA

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. **Blood**, 84: 1361-1392, 1994.
- Tsujimoto T, Cossman J, Jaffe E, Croce C. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. **Science**, 288: 1440-1143, 1985.
- Yang E, Korsmeyer SJ. Molecular thanatopsis: A discourse on the BCL2 family and cell death. **Blood**, 88: 386-401, 1996.
- Harrington EA, Bennet MR, Fanidi A, Evan GI. C-Myc-induced apoptosis in fibroblasts is inhibited by specific cytokines. **EMBO J**, 13: 3286-3289, 1994.
- Guinan EC, Gribben JG, Boussiotis VA, et al. Pivotal role of the B7: CD28 pathway in transplantation tolerance and tumor immunity. **Blood**, 84: 3261-3282, 1994.
- Hornig SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. **Semin Oncol**, 20: 75-88, 1993.
- Rosenberg SA. The low-grade non-Hodgkin's lymphomas: challenges and opportunities. **J Clin Oncol** 3: 299-310, 1985.
- Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. **Ann Intern med**, 90: 10-13, 1979.
- Romaguera JE, McLaughlin P, North L, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: A risk model. **J Clin Oncol**, 9: 762-769, 1991.
- López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. **blood**, 1997 (submitted).
- Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, et al. Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. **J Clin Oncol**, 11: 644-651, 1993.
- Solal-Geligny P, Lepage E, Brousse N, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. **N Engl J Med**, 1608-1614, 1993.
- Rohatiner AZS, Johnson PWM, Price CGA, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. **J Clin Oncol** 6: 1177-1184, 1994.
- Bierman P, Vose J, Anderson J, et al. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 2: 445-450, 1997.
- Gribben G, Neuberger D, Barber M, et al. Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. **Blood**, 83: 3800-3807, 1994.
- Freedman A, Gribben J, Neuberger D, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. **Blood**, 88: 2780-2786, 1996.
- Bastion Y, Brice P, Haioun C, et al. Intensive therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in 60 patients with poor-prognosis follicular lymphoma. **Blood** 86: 3257-3262, 1995.
- Cabanillas F, Grillo-López a, McLaughlin P, et al. Anti-CD20 antibody (MAB) IDEC-C2B8: Clearance of Bcl-2 t(14; 18) positive cells from peripheral blood (PB) and bone marrow (BM) in patients (PTS) with relapsed low-grade or follicular lymphoma (LG/F NHL). **Blood**, (suppl 1) 1996; 91a (abstract 351).
- Press W, Eary J, Appelbaum F, et al. Phase II trial of 131-Bj (antiCd20) antibody therapy with autologous stem cell transplantation for relapsed B cell lymphomas. **Lancet** 336: 346, 1995.
- Kaminski M, Zasadny K, Francis I, et al. Iodine-131-Anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. **J Clin Oncol**, 14: 1974-1981, 1996.
- Press O, Eary J, Appelbaum F, et al. Radiolabeled-antibody of B-cell lymphoma with autologous bone marrow transplantation support. **N Engl J Med**, 329: 1219-1224, 1993.
- Nicola M, Sinea S, Corradini P, et al. Elimination of bcl-2 positive follicular lymphoma cells from blood transplants with high recovery of hematopoietic progenitors by the Milteny CD34+ cell sorting system. **Bone Marrow Transplant**, 18: 1117-1121, 1996.
- Voso MT, Hohaus S, Moos M, Haas R. Lack of t(14; 18) polymerase chain reaction-positive cells in highly purified CD34+ cells and their CD19 subsets in patients with follicular lymphoma. **Blood**, 89: 3763-3768, 1997.
- Widmer, Picher G, Michael L, Arno R. Fate of contaminating t(14; 18)+ lymphoma cell during ex vivo expansion of Cd34-selected hematopoietic progenitor cells. **Blood**, 88: 3166-3175, 1996.
- Jones R, Ambinder R, Piantadosi, Santos GW. Evidence of graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. **Blood**, 77: 649-653, 1991.
- Schultze J, Cardoso A, Freeman G, et al. Follicular lymphomas can be induced to present alloantigen efficiently: A conceptual model to improve their tumor immunogenicity. **Proc Natl Acad Sci** 92: 8200-8204, 1995.
- Van Besien K, Mehra C, Giralt S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for poor-prognosis lymphoma: Response, toxicity, and survival depend on disease histology. **Am J Med** 100: 299.
- Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, et al. Vaccination of patients with B-Cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. **Nature Med** 2: 52, 1996.