

# Tratamiento del linfoma primario de mediastino (LPM). ¿Algo diferente del R-CHOP?

Tartas N.E.

Instituto A. Fleming  
ntartas@gmail.com



YO OPINO

Fecha de recepción: 10/11/2012  
Fecha de aprobación: 20/11/2012

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 3: 166-169  
Septiembre-Diciembre, 2012

## RESUMEN

El LPM es un linfoma difuso de células grandes B que se origina en los linfocitos B del timo. Afecta principalmente a adultos jóvenes, más frecuentemente mujeres y no tiene aún un estándar terapéutico. El tratamiento con R-CHOP ha mejorado el pronóstico y ha disminuido la frecuencia de casos con progresión refractaria inicial. El tratamiento radiante usualmente empleado en los pacientes con gran masa inicial es controvertido, el PET/TC podría distinguir a los pacientes con masa residual que se beneficiarían con el mismo.

**Palabras clave:** Linfoma, mediastino, R-CHOP, radioterapia.

## ABSTRACT

Primary mediastinal lymphoma is a diffuse large B cell lymphoma arising in the mediastinum from a thymic B-cell origin. It occurs in young adults mainly women and still does not have a therapeutic standard. Treatment with R-CHOP has improved its prognosis and has diminished the incidence of primary refractory disease. Although radiotherapy has been widely employed, currently its routine use in residual masses is controversial. PET/CT scans might be useful, in order to select patients who would benefit with this approach.

**Key words:** Lymphoma, mediastinum, R-CHOP, radiotherapy.

El LPM es un linfoma de células grandes originado en los linfocitos B del timo, constituye el 2-3% de

los linfomas no Hodgkin (LNH) del adulto<sup>1,2</sup>. Afecta principalmente a individuos adultos jóvenes de 25 a 40 años, mayormente del sexo femenino<sup>3</sup>.

La presentación clínica más frecuente es la de una gran masa mediastinal (Fig. 1), además pueden existir masas adenopáticas supraesternales, adenopatías hiliares pulmonares y supraclaviculares<sup>4</sup>. La progresión de la masa mediastinal produce infiltrados pulmonares, derrame pleural y/o pericárdico. Los síntomas como tos, disnea y dolor torácico dependen de la existencia del tumor mediastinal, el que puede dar un síndrome de compresión de la vena cava superior<sup>3,4</sup>.

En la presentación clínica inicial del LPM es sumamente infrecuente el compromiso de médula ósea y es raro el compromiso a distancia, éste es más frecuente durante las recaídas<sup>3-5</sup>. Una excepción clínica ocurre en la paciente gestante en quien se ha descrito infiltración tumoral inicial de mamas y anexos. Menos del 20% de los enfermos tienen síntomas B y un 80% tiene aumento de la láctica dehidrogenasa (LDH)<sup>3-6</sup>.

Histológicamente el tumor se caracteriza por una proliferación de células grandes B con grados variables de esclerosis y compartimentalización (Fig. 2).

El perfil inmunohistoquímico es CD19+ CD20+, CD22+, CD45+, CD21-, MUM1+, no expresa inmunoglobulinas de superficie ni antígenos de histocompatibilidad HLI y II<sup>1</sup>.

El CD79a es positivo y el CD30 es positivo débil, de expresión difusa y heterogénea.

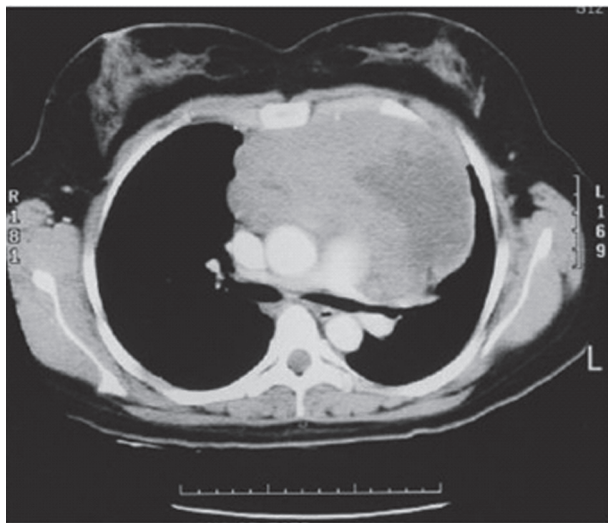


Fig. 1.- En la TC se observa una gran masa mediastinal de densidad heterogénea

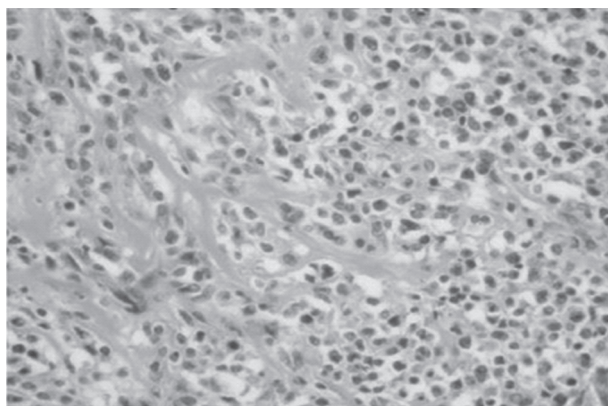


Fig. 2.- La histología del tumor muestra una proliferación linfoide difusa con fibrosis que delinea compartimentos.

El bcl 2 y el bcl 6 tienen expresión variable, menos del 10% es CD10+. Las características moleculares más sobresalientes del LPM son ganancias 9p 24, comprometiendo el JAK en 75% de los casos y 2p15 involucrando el c-rel miembro de la familia NF kappa B<sup>1,7</sup>.

Otras características moleculares son mutaciones del p53 y del gen SOCS (supresor de señales de citoquinas)<sup>1</sup>. Tiene expresión intacta de los genes de la maquinaria de transcripción OCT2 y BOB 1. Sobre expresa la proteína MAL y típicamente tiene activación constitutiva NF/kappa B<sup>1, 8</sup>. La firma de expresión génica del LPM es más cercana al linfoma de Hodgkin clásico (LHc) que a los otros LNH<sup>9</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad se hace por biopsia de la masa mediastinal por toracotomía mínima o mediastinoscopia, en ausencia de ganglios supraclaviculares o masa supraesternal, ya que éstas localizaciones de existir serían más accesibles<sup>10</sup>.

Es fundamental obtener material adecuado que permita un estudio histopatológico, inmunohistoquímico y de citometría de flujo. No recomiendo las biopsias por punción con control de imágenes, ya que generalmente proveen material insuficiente lo que impide un diagnóstico preciso. El diagnóstico diferencial más importante es con el LHc, los linfomas anaplásicos y los tumores germinales.

El LPM se presenta generalmente en estadio I-IIAX, el índice pronóstico internacional (IPI) tiene poca utilidad. El pronóstico depende fundamentalmente de la respuesta a la primer línea de tratamiento con combinaciones de drogas que incluyen antraciclinas y rituximab (anti CD-20). Yo recomiendo durante la evaluación inicial el estudio de imágenes de fusión PET/TC, el que repito después de tres cursos de inmuno-quimioterapia (IQT) y al finalizar el tratamiento. Considero que su negativización precoz tiene impacto pronóstico favorable y su positividad en la masa residual al completar la IQT sería indicación de radioterapia local<sup>10, 11</sup>.

Los estudios iniciales se completan con el laboratorio de rutina en pacientes con linfomas, sumado a la evaluación serológica viral (hepatitis B y C, HIV) y la biopsia de médula ósea. El nivel sérico de la LDH refleja la carga tumoral mientras que la beta 2 microglobulina sérica nunca está elevada, porque este tumor no expresa antígenos HLA I-II.

## TRATAMIENTO DEL LPM

Creo que en el tratamiento de éste linfoma hay que distinguir dos etapas:

a) **pre-Rituximab(R)** El tratamiento más frecuentemente empleado inicialmente en éste período fue la combinación de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, adriablastina, vincristina y prednisona) o CHOP símil, son los llamados regímenes de primera generación<sup>12</sup>.

Posteriormente se emplearon los de segunda generación tales como el PrOMACE/CytaBOM, con el añadido de citarabina, metotrexate, etopósido y bleomicina al esqueleto de drogas del CHOP. Finalmente surgieron los regímenes de tercera generación como el MACOP-B, su descendiente directo el F-MACHOD y otros similares, en los que se planteaba el uso secuencial intensivo de las mismas drogas en un total de 12 semanas<sup>12-16</sup>.

Todos éstos regímenes fueron impulsados por instituciones particulares, principalmente para el LNH difuso de células grandes y sus resultados no fueron validados por estudios multicéntricos randomizados<sup>13</sup>. En el LPM fueron utilizados todos estos esquemas con resultados sumamente variables con porcentajes de RC que oscilaron alrededor del 35 al 80%.

Es interesante señalar que usualmente se planeaba la adición de radioterapia local en el caso de gran masa inicial. Hablando en general después de la radioterapia 61% de los pacientes tratados con CHOP o similares obtenían una RC y 79% de los tratados con MACOP-B<sup>14, 16</sup>.

El trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (CPH) autólogas en la primera línea de tratamiento es una estrategia terapéutica abandonada en la actualidad.

#### b) pos-R

La aparición del R marcó un hito en el tratamiento de los LNH, tanto en los linfomas de células grandes como en los de células pequeñas B<sup>17</sup>. Su valor en el LPM quedó demostrado en estudios como el de Rieger y col. quienes en 87 pacientes compararon CHOP o similar con o sin R y hubo un franco aumento de RC 52 vs. 80%, favorable al RCHOP. Además virtualmente se eliminó la existencia de enfermedad progresiva, del 24% en la combinación sin R y sólo del 2.4% con R-quimio. Con una media de observación de 34 meses, la supervivencia libre de eventos a 3 años fue del 74% para la combinación con R vs. 52% cuando no se incluyó el anticuerpo monoclonal en el tratamiento. Como éste es un linfoma que por lo general cuando progresa después de haber obtenido la RC, lo hace dentro de los 12 a 15 meses los datos presentados por éste grupo alemán me parecen muy importantes<sup>18</sup>. En ésta comunicación los autores señalan que el añadido de radioterapia aumentó el porcentaje de RC en alrededor del 30% de los casos.

### RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON LPM

La decisión de irradiar no es simple, debido a la toxicidad alejada de la radioterapia vg; aumento de la incidencia de cáncer mama en mujeres jóvenes, hipotiroidismo, lesiones pulmonares y afectación coronaria. Éste problema ha sido encarado de manera diversa ya sea determinando la naturaleza de la masa residual, como modificando la R-quimio. Es también importante señalar que hubieron cambios significativos en la terapia radiante, vinculados a la modalidad

del tratamiento y a la extensión del campo irradiado. Entonces los interrogantes son:

- ¿Radioterapia a todos, sólo por haber tenido una gran masa inicial?
- ¿Radioterapia a todos los que tienen masa residual (MR)?

La MR se presenta en un 50% o más de los enfermos con gran masa inicial, el estudio PET/TC lo empleo para distinguir enfermedad linfomatosaresidual. A los pacientes con MR, PET+ les indico RT local.

Indudablemente existen casos de falsa positividad del PET, debido a la existencia de granulomas, de hiperplasia tímica verdadera (TTH) u otros fenómenos inflamatorios<sup>19, 20</sup>. Yo sólo indico una biopsia en las MR PET+, si se plantea un trasplante autólogo de CPH, como tratamiento de rescate. En caso contrario sólo irradio la MR en base a los hallazgos del PET y no efectuo estudios invasivos. Dunleavy y col. con el esquema R-DAEPOCH (dosis ajustadas de adriablastina, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida), disminuyeron sensiblemente la necesidad de radioterapia en el grupo de pacientes estudiado<sup>21</sup>.

Actualmente estoy utilizando éste protocolo terapéutico en el Instituto A.Fleming en la primera línea de tratamiento en los pacientes con LPM.

### TRATAMIENTO DE RESCATE

El trasplante autólogo de CPH es el tratamiento usual en los pacientes recaídos, que son quimiosensibles a R-DHAP,R-ICE o similares.

Nuestra experiencia trasplantando pacientes quimio-radioresistentes ha sido descorazonadora.

En conclusión el tratamiento estándar del LPM no está definido, el esquema más empleado es el R-CHOP. El pronóstico depende de un diagnóstico preciso y de la sensibilidad a la inmunoterapia inicial.

**Agradecimientos:** A la Lic M. L. Poljak por su colaboración en la investigación bibliográfica y a la Dra Anahi Vijnovich Barón por la imagen histológica del LPM.

### REFERENCIAS

1. Banks PM, Warnke RA. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. En Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds): World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: **IARC Press** 2001; 175-178.
2. Isaacson P, Norton A, Addis B. The human thymus contains a novel population of B-lymphocytes. *Lancet* 1987; ii: 1488-1490.
3. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2306-2313.

4. Jacobson JO, Aisenberg AC, Lamarre L, et al. Mediastinal large cell lymphoma: an uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. **Cancer** 1988; 62: 1893-8.
5. Abou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska lymphoma study group. **J Clin Oncol** 1999; 17: 784-90.
6. Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V et al. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. **J Clin Oncol** 1990; 8: 804-808.
7. Bentz M, Barth TF, Bruderlein S et al. Gain of chromosome arm 9p is characteristic of primary mediastinal B-cell lymphoma (MBL): comprehensive molecular cytogenetic analysis and presentation of a novel MBL cell line. **Genes Chromosomes Cancer** 2001; 30: 393-401.
8. Copie-Bergman C, Gaulard P, Maouche-Chretien L et al. The MAL gene is expressed in primary mediastinal large B-cell lymphoma. **Blood** 1999; 94: 3567-3575.
9. Savage KJ, Monti S, Kutok JL et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. **Blood** 2003; 102: 3871-3879.
10. Savage K. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. **The Oncologist** 2006; 11: 488-495
11. Juweid D et al. Use of positron emission tomography for response assesment of lymphoma: consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. **J Clin Oncol** 2007; 25: 571-578.
12. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: A multicenter study of 106 patients. **J Clin Oncol** 1997; 15:1646-53.
13. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. **N Engl J Med** 1993; 328: 1002-1006.
14. De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF, et al. MACOP-B and Involved-Field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 72: 1154-60.
15. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. **Br J Cancer** 2004; 90: 372-6.
16. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67) Gallium scan in 50 patients. **Blood** 1999; 94: 3289-3293.
17. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. **J Clin Oncol** 2005; 23: 5027-5033.
18. Rieger M, Österborg A, Pettengeli et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group Study. **Ann Oncol** 2011; 22: 664-670.
19. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. **J Clin Oncol** 1988; 6: 931-933.
20. Zinzani P. et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. **Hematologica** 2007; 92: 771-777.
21. Dunleavy K et al. The addition of rituximab to dose adjusted (DA)EPOCH obviates the need for radiation in the treatment of primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL). A prospective study of 58 patients. **Ann Oncol** 2008 suppl 4, abstract 043.