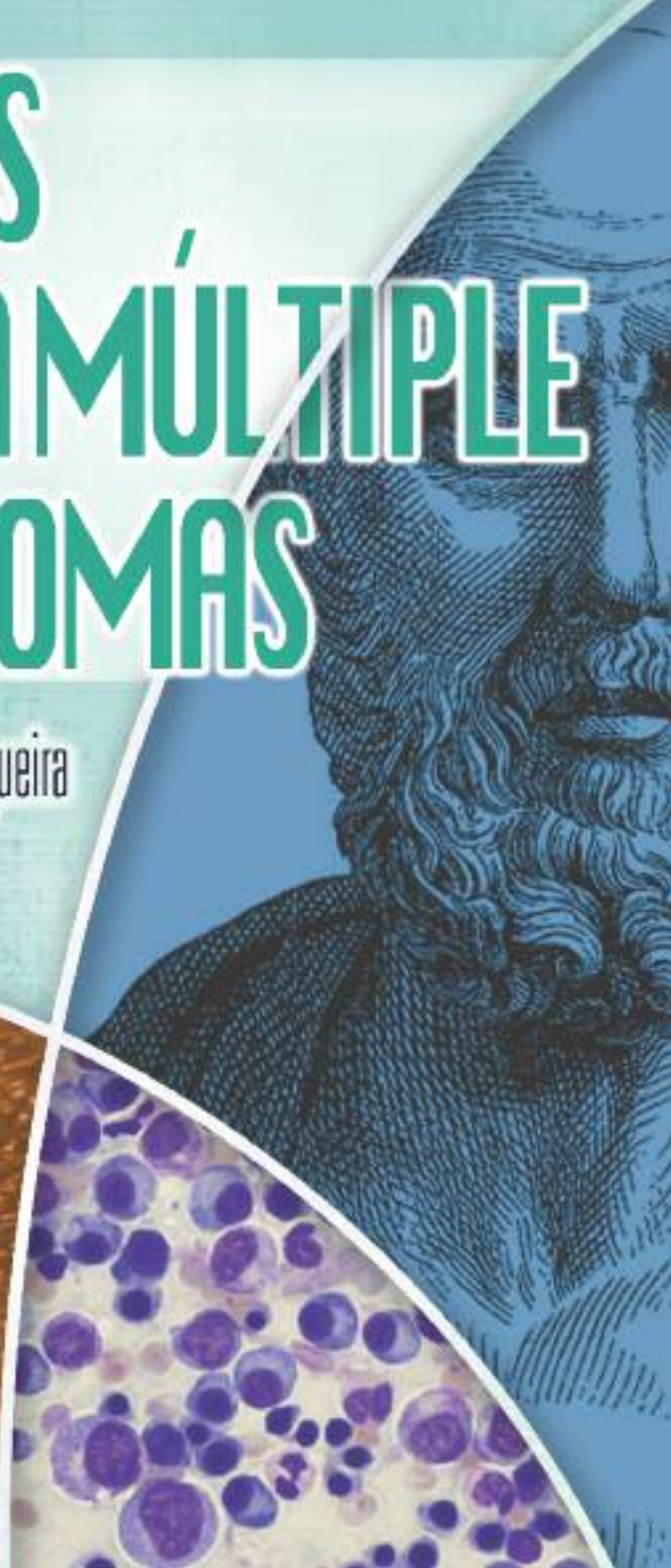


HITOS HISTÓRICOS EN LAS NEOPLASIAS MÁS COMUNES

# LINFOMAS MIELOMA MÚLTIPLE Y MELANOMAS

José Andrés Moreno Nogueira



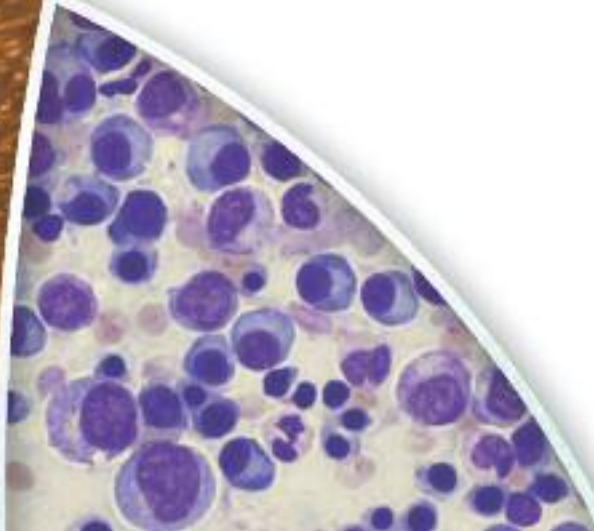


HITOS HISTÓRICOS EN LAS NEOPLASIAS MÁS COMUNES

# LINFOMAS MIELOMA MÚLTIPLE Y MELANOMAS

José Andrés Moreno Nogueira

*Expresidente de la Sociedad Española de Oncología Médica  
Exjefe de Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*



## Nota del autor

Tras la publicación del libro “El largo camino de la historia del cáncer” me parecía que estaba obligado a abordar los hitos que cambiaron la historia de las diversas neoplasias de una forma individualizada, especialmente de aquellas más comunes y que han aportado un enorme caudal de conocimiento para entender el cáncer en su conjunto. En el actual libro, que he titulado “Hitos históricos en las neoplasias más comunes”, he pretendido analizar todo su proceso histórico y los acontecimientos más actuales, porque estos ya son historia también.

En todo el proceso de elaboración de estos libros he podido llegar a comprender los enormes esfuerzos de muchos de sus protagonistas, en general en el anonimato, y esto es lo que les hace ser grandes, por eso he pretendido sacarlos a la luz. Las sociedades de las diferentes épocas están en deuda con ellos.

Sevilla, 13 de mayo de 2017

Patrocinado por:

**Asociación para el Progreso de la Oncología de Sevilla (APO).**



Diseño y edición:

YOU & US, S.A. 2017

Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta

Tel.: 91 804 63 33 - [www.youandussa.com](http://www.youandussa.com)

Tres Cantos. 28760 Madrid

ISBN: 978-84-946990-5-4

DL: 17902-2017

# ÍNDICE

<b>Prólogo .....</b>	<b>5</b>
<b>El nacimiento de la Oncología Médica en España .....</b>	<b>7</b>
Introducción .....	7
Nacimiento de la Oncología Médica .....	10
Panorama de la Oncología Médica en el siglo XXI .....	15
Bibliografía .....	17
<b>Hitos que cambiaron la historia de los LINFOMAS .....</b>	<b>19</b>
Introducción .....	19
Aspectos históricos de los linfomas .....	22
Historia de la estadificación de la enfermedad de Hodgkin .....	33
Historia de la clasificación de los linfomas no Hodgkin .....	40
Historia del tratamiento de los linfomas .....	66
<i>Linfoma de Hodgkin</i> .....	66
<i>Linfomas no Hodgkin</i> .....	81
Comentarios finales .....	112
Bibliografía .....	113



**Hitos que cambiaron la historia del MIELOMA MÚLTIPLE .... 119**

Introducción .....	119
Aspectos históricos del mieloma múltiple .....	121
Hitos patogenéticos del mieloma múltiple .....	135
Hitos en el diagnóstico y valoración pronóstica .....	140
Hitos en la valoración de la alteración de la función renal .....	150
Hitos en el tratamiento del mieloma múltiple .....	153
Hitos en la estrategia terapéutica del mieloma múltiple .....	180
Comentario final .....	187
Bibliografía .....	189

**Hitos que cambiaron la historia de los MELANOMAS ..... 193**

Introducción .....	193
Aspectos históricos generales .....	195
Hitos en la estadificación de los melanomas .....	200
<i>Microestadificación</i> .....	200
<i>Ganglio centinela</i> .....	200
<i>Ulceración</i> .....	203
<i>Hitos en la tipificación de estadios</i> .....	204
<i>Alteraciones genéticas en melanomas</i> .....	206
<i>Células circulantes del melanoma</i> .....	207
<i>PET-TAC</i> .....	209
Hitos en el tratamiento de los melanomas .....	211
<i>Cirugía</i> .....	211
<i>Tratamiento regional</i> .....	211
<i>Tratamiento adyuvante</i> .....	212
<i>Nuevos fármacos</i> .....	218
Comentarios finales .....	225
Bibliografía .....	227

# PRÓLOGO





# EL NACIMIENTO DE LA ONCOLOGÍA MÉDICA EN ESPAÑA

## Introducción

En España existen pocos datos relevantes en relación al desarrollo de la Oncología, probablemente la fase más destacable esté representada por la medicina árabe con la figura en primer lugar de Abulcasis, natural de Córdoba en el año 936, además de Abenzoar, natural de Peñaflor (Sevilla) en 1092; Muhammed-Al-Zafra, natural de Crevillente (Alicante), nacido posiblemente en el año 1270; Maimónides, conocido por los cristianos como Rabí Moisés el Egipcio, natural de Córdoba en 1135, y finalmente Abulvelid Majamed Ibn Roschal, natural de Córdoba en 1126. Existen pocos datos de aportaciones innovadoras en relación al cáncer durante en los siglos siguientes, continuándose prácticamente con la doctrina galénica e hipocrática. Posiblemente en este amplio periodo, la figura más destacable fue la de **Federico Rubio Gali (1827-1902)**, nacido en el Puerto de Santa María en 1827, médico, cirujano, sobresaliendo por sus técnicas quirúrgicas en cáncer. **Salvador Celedonio Calatayud Costa (1880-1931)**, nacido en Pedreguer, provincia de Alicante, fue el primer médico español en utilizar los rayos X en el tratamiento del cáncer, técnica que introdujo en el año 1906, en general en tumores superficiales. Reconociéndose el buen nivel quirúrgico de España en esta primera mitad del siglo XX, no se encuentran innovaciones destacables, siguiendo siempre las corrientes europeas.

Los movimientos sociales, más de tipo beneficencia, y los de tipo organizativo oficial, comenzaron en España en la primera mitad del siglo XX, pero siendo de operatividad escasa, nada que ver con los movimientos actuales, donde existen diversas asociaciones científicas y de pacientes y de estructuras en favor de la lucha contra el cáncer. Sin embargo, fueron una simiente en el desarrollo de un nuevo campo de la Medicina, la Oncología. Existía un gran obstáculo para su desarrollo: las estructuras sanitarias española a principios de dicho del siglo XX eran en general muy reducidas, y más en relación con el cáncer, existiendo una escasa relación de los profesionales con las instituciones a nivel nacional. La institución pionera en España fue el Instituto de Terapéutica Operatoria fundado por Federico Rubio en 1880, siendo uno de sus objetivos la formación de especialistas en la operatoria del cáncer. En 1909 fue creado allí el Laboratorio de Investigaciones Cancerológicas, lo que suponía un importante soporte al desarrollo oncológico. En ese mismo año, y por obra del creador del laboratorio, el **Dr. Eulogio Cervera**, se fundó el Comité Central para el Estudio del Cáncer y al final del mismo año se pudo crear; a pesar de las barreras localistas, la Asociación Nacional de Lucha Contra el Cáncer. Después de la Primera Guerra Mundial, la Corona española decidió iniciar una campaña de lucha contra el cáncer y así surge el Instituto Príncipe de Asturias, con fines asistenciales, que integraba el Pabellón de la Reina



Figura 1:

Instituto de Terapéutica Operatoria, fundado por Federico Rubio en 1880. Primera ubicación del Hospital de la Princesa (1880-1896) y posteriormente en la Moncloa (1896-1902).

Victoria Eugenia destinado a la investigación, lo que más tarde se convertiría en el Instituto Nacional de Oncología (INO). Un año después se creó la Liga Española Contra el Cáncer, fundada en 1923 por la Reina Doña Victoria Eugenia, cuya finalidad era socioasistencial, publicando además una revista titulada *Gaceta Oncológica* (Fig. 1).

En 1929, la Reina madre Doña María Cristina funda la Liga Anticancerosa en San Sebastián, lo que permitió crear el Instituto Radioquirúrgico de Guipúzcoa en 1933. El 13 de agosto de 1933, la Caja de Ahorros Provincial de Guipúzcoa inauguró el Instituto Anticanceroso, dirigido por el **Dr. Luis Ayestarán Gabarain (1888-1954)**, comenzando su andadura de trabajo y atendiendo enfermos en el mes de mayo de 1933 (Fig. 2). En Valencia fue creada la Liga Anticancerosa en 1929, presidida por el **Dr. Fernando Rodríguez Fornos (1883-1951)**, catedrático de Patología Médica de la Universidad de Valencia en 1911. La Liga influyó para la creación del Dispensario Municipal Anticanceroso en el antiguo lazareto de San Antonio en 1933.

En el mes de octubre de 1933, el Instituto Nacional de Oncología organizó el I Congreso Internacional de la Lucha Científica y Social Contra el Cáncer, lo que motivó la creación de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), probablemente uno de los logros más importantes del Congreso. Aunque fuese el congreso constituyente de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), en sus sesiones, presididas por el Dr. L. Cardenal y actuando como secretario el Dr. José Torre Blanco, no se presentó ninguna intervención dedicada a destacar que se precisaran estadísticas especiales sobre el cáncer.

Figura 2:

Instituto Radioquirúrgico de Guipúzcoa (1933). La Reina Doña María Cristina y el Dr. Luis Ayestarán.

En 1953 se funda la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer) por **José Biosca Torres**, siendo su actividad inicial la de propaganda y divulgación para que la Asociación fuera conocida en todo el país. A su vez, inicia una actividad asistencial, pero pensemos que la quimioterapia estaba en sus fases más iniciales y a pesar de ello en Madrid, en ese año, fueron tratados 220 pacientes. También inicialmente apoyó la investigación con ayudas al INO de Madrid y al Servicio de Cancerología Experimental de la Facultad de Medicina de Valencia, en colaboración con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Lo más destacado de la Asociación fue la creación de 12 Centros Monográficos del Cáncer en toda España, entre 1958 y 1965, de diferentes dimensiones. Todos fueron dotados de bombas de cobalto, como núcleo básico del tratamiento del cáncer; con una media asistencial de unos 12.000 pacientes por año, lo que nos indica la magnitud de la ayuda prestada por la AECC. A partir de 1965, cuando la Seguridad Social abarcaba ya una gran parte de la población española desde el punto de vista asistencial, la Asociación comenzó a dedicar recursos especialmente en prevención secundaria como el carcinoma de cérvix y el cáncer de mama. Todos estos hechos apoyan inequívocamente el comienzo de movimientos en favor de una asistencia especializada en relación al paciente con cáncer; en definitiva, se estaba abriendo paso muy lentamente este inmenso campo que constituye la Oncología, y en especial de la Oncología Médica (Fig. 3).



Figura 3: José Biosca Torres, fundador de la AECC en 1953. Inauguración de la bomba de cobalto en Sevilla. AECC, 1962.

## Nacimiento de la Oncología Médica

Posiblemente los primeros pasos para el nacimiento de la Oncología Médica podrían considerarse la aparición de la *Revista Española de Oncología* como sucesora de los *Archivos Españoles de Oncología* y como órgano de expresión del Instituto Nacional de Oncología (INO), fundada en 1952 por el **Dr. Julián Sanz Ibáñez (1904-1963)**, finalizando su publicación en 1982. Otra referencia es la Sociedad Andaluza de Cancerología (SAC), fundada por el **Dr. E. Stiefel Barba** en 1961, con su publicación denominada *Archivos de Cancerología* en 1962, que pasó por diversas etapas difíciles, no editándose en la actualidad. En 1970 se crea la Sociedad Española de Oncología (SEO), con un carácter multidisciplinario y cuyo primer presidente fue el **Dr. Die y Mas**, desapareciendo esta sociedad en 1978-79, coincidiendo con el reconocimiento oficial de la Oncología como Especialidad Médica. En 1976, un grupo de médicos procedentes de la Medicina Interna, otros de la Hematología y algunos de la Radioterapia, que se dedicaban al cuidado y tratamiento de los enfermos con neoplasias de forma exclusiva o casi exclusiva, fundaron una nueva sociedad científica, siendo la asamblea fundacional el 18 de diciembre 1976 en el Concejo General de Colegios Médicos de Madrid, denominada Sociedad Española de Quimioterapia Oncológica (SEQUIO), siendo el **Dr. Jesús Vicente Fernández** su primer presidente. En sus estatutos se definió el contenido de la especialización de Oncología Médica y como objetivo su reconocimiento oficial, y como órgano de expresión, la revista *Oncología 80*. El reconocimiento oficial de la Oncología como Especialidad Médica fue por el Real Decreto 2015/1978, poniéndose en marcha todo el proceso de organización con la creación de la primera Comisión Nacional de la especialidad en 1979. La SEQUIO se registró en el Gobierno Civil de Madrid, libro 10 de actas, el 25 de junio de 1977. Esta sociedad, en 1981 se transformó en Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), con un desarrollo hasta la fecha incuestionable en apoyo de la especialidad.

La Oncología Médica surge realmente con el progreso de la quimioterapia antineoplásica; con anterioridad a esta etapa, el tratamiento del cáncer estaba exclusivamente en manos de cirujanos y radio-terapeutas, pero además surgió la necesidad de cubrir aspectos médicos diferentes de los quirúrgicos y radioterápicos. El nuevo protagonista aparece en los años 50 y 60 del siglo XX, en general procedente de los Servicios de Medicina Interna y/o Hematología y Radioterapia, abriendo nuevas posibilidades en tumores malignos no curables y posteriormente en sus etapas tempranas, apoyado además con la aparición de nuevos fármacos. Este nuevo protagonista se transformaría en menos de 20 años, en una de las piezas claves de la asistencia integral y multidisciplinaria de los pacientes con cáncer.

El nacimiento de la quimioterapia lo podríamos remontar a 1919, cuando el **Dr. Edward Bell Krumbhaar (1882-1966)**, un patólogo del Ejército de Estados Unidos, y su esposa, la **Dra. Helen Dixon Krumbhaar**, también patólogo, señalaron que los soldados que sobrevivieron durante varios días al envenenamiento por gas mostaza durante la Primera Guerra Mundial desarrollaban profundas leucopenias. El descubrimiento, registrado en "Sangre y médula ósea en envenenamiento con gas mostaza", escrito por la pareja, fue una base de las investigaciones sobre la quimioterapia contra el cáncer; desarrolladas posteriormente. El 2 de diciembre de 1943, numerosos mercantes aliados estaban amarrados en el puerto de Bari (Italia), donde fueron bombardeados por la Luftwaffe; el *SS John Harvey* voló por los aires al estallar las municiones que llevaba a bordo, pero un extraño olor se extendió por las ins-

talaciones portuarias. Algunos de los supervivientes recordarían que comenzaron a tener problemas para respirar y que notaban un "olor a ajo". La realidad era que, entre su carga bélica, el buque llevaba también 2.000 bombas de 1.000 libras de gas mostaza. Esta carga química acabó en mar abierto en su mayor parte por la brisa, pero una indeterminada cantidad afectó a militares y civiles. Un mes después habían muerto 83 hombres; de los 800 hospitalizados, 628 lo eran por la exposición al gas mostaza, un arma química que produce ampollas e irritaciones por el contacto, afectando a los ojos, mucosas y vías respiratorias. El teniente coronel **Dr. Stewart Francis Alexander**, un médico estadounidense de Nueva Jersey y un experto en guerra química, fue enviado por el Diputado General de Salud Pública del Ejército de Estados Unidos para averiguar lo que había sucedido. Después de ejecutar numerosas pruebas, incluido autopsias y exámenes de supervivientes, sugirió que presentaban una profunda supresión linfoide y mieoide después de la exposición, lo que llevó al Dr. Alexander a preguntarse si también podría ser útil en matar células cancerosas que rápidamente se están dividiendo. Se estudiaron varios derivados, pero fue la mostaza nitrogenada o mecloretamina la que los farmacólogos **Dr. Louis S. Goodman (1908-1984)** y **Dr. Alfred Gilman (1906-2000)**, del Departamento de Defensa de EE.UU., se encargaron de investigar su potencial terapéutico, recomendando tras sus investigaciones su uso en linfomas, como un proyecto secreto durante la Segunda Guerra Mundial. La identidad del paciente se mantuvo en secreto hasta fechas recientes, que pudo ser identificado. Con su colega el **Dr. Gustav Lindskog (1903-2002)**, vieron como el primer paciente respondió al tratamiento en el Yale Cancer Center, presentando una espectacular respuesta en 48 horas y al décimo día había desaparecido totalmente la masa del linfoma, respuesta que solo duró unas semanas, pero solo había recibido tres dosis entre agosto y noviembre de 1942.

Otro acontecimiento clave y punto de partida de la investigación básica oncológica se debe fijar en la mitad del siglo XX con los descubrimientos de la estructura del ADN por el **Dr. James Watson (1928-)** y el **Dr. Francis Crick (1916-2004)** en 1953 (Premios Nobel de Medicina en 1962), pero fue necesario que pasaran más de cinco décadas para que los progresos derivados de este descubrimiento hayan sido trascendentales. Se puede afirmar que a partir de este descubrimiento, la Medicina Clásica pasó a ser una Medicina Molecular y ya nada sería igual. Los progresos en el desarrollo de instrumentos de análisis de la biología molecular han favorecido una explosión de conocimientos, permitiendo detectar y estudiar los genes defectuosos así como los errores de programación, responsables de las enfermedades genéticas. Ha hecho posible explorar los vínculos entre la genética y el cáncer y poner a punto métodos de diagnósticos, pronósticos y nuevas sustancias terapéuticas (Fig. 4).



Figura 4:  
James Watson y Francis Crick.  
Doble hélice ADN.

Históricamente, la Oncología Médica como especialidad actual se desarrolla gracias al impulso de tres clínicos norteamericanos, los **Dres. C. Higgins, S. Farver y D.A. Karnofsky**. El primero es pionero en tratamiento hormonal del cáncer de mama, al descubrir la eficacia terapéutica de los estrógenos (1940), la orquiectomía en el cáncer de próstata (1941) y la suprarrenalectomía en el carcinoma mamarario (1945). S. Farver demostró en 1948 por primera vez, que un fármaco como el metotrexato era capaz de producir una remisión en la LLA del niño. D. A. Karnofsky participó en el desarrollo de las mostazas nitrogenadas, pero personalmente destacó por ser el primer oncólogo que intentó organizar de forma sistemática el tratamiento médico de los tumores. Su formulación de la valoración del estado físico de los pacientes (1949), sus criterios de valoración objetiva de la respuesta clínica a la quimioterapia (1961) y el sistema de recogida en gráficos de los parámetros de la enfermedad (1962) constituyeron los primeros principios básicos para la valoración de la eficacia terapéutica médica.

En 1972, la American Board of Internal Medicine aceptó la creación de la especialidad en Oncología Médica. Formaban el Comité de la especialidad los **Dres. B. J. Kennedy, P. Calabresi, P. P. Carbone, M. Lane, A. H. Owens y S.A. Rosenberg**, que definieron la especialidad y las normas de formación, haciéndose una primera evaluación en 1976. Inmediatamente, en España se planteó la necesidad de definir una especialidad similar, por lo que en julio de 1977 la SEO y la SEQUIO solicitaron oficialmente el reconocimiento de la Oncología ante el Ministerio de Educación y Ciencia. En octubre de ese año dicho Ministerio requirió a ambas sociedades toda la documentación para justificar la creación de la especialidad, lo que fue presentado el 22 de noviembre de 1977. De forma simultánea, se informó al Ministerio de Sanidad, que solicitó urgentemente toda la documentación para informar favorablemente. En esos momentos jugaron un papel importante el Dr. J. Vicente Fernández, presidente de la SEQUIO y vicepresidente de la SEO, e igualmente el **Dr. A. Die Goyanes, Dr. J. Otero Luna y Dr. J. Ortiz Berrocal**, en el reconocimiento oficial de la especialidad.

Simultáneamente a estos acontecimientos, la SEQUIO organizó el Seminario Internacional de Oncología Clínica en el Palacio de Congresos de Torremolinos (Málaga), los días 7 a 10 de febrero de 1978, cuyo objetivo era la presentación científica a nivel de España de la Sociedad y como soporte real al reconocimiento de la Oncología Médica como especialidad. Contó con la participación de numerosos ponentes de diferentes países, en especial de EE.UU., siendo la conferencia de clausura "El papel de la Oncología Clínica en el hospital general", dada por el **Prof. K. Bagshawe**, padre de la Oncología Médica en el Reino Unido. Resultado de dicho Seminario fue la publicación de un libro titulado "Clinical Oncology" (ISBN 0-89352-083-7) en 1980, lo que representó una realidad del progreso existente ya de la Oncología (Fig. 5).

Figura 5: Seminario Internacional de Oncología Clínica.



El *Boletín Oficial del Estado* del 29 de agosto de 1978 publicó el Real Decreto 2015/1978, de la Presidencia del Gobierno, de 15 de julio, por el que regula la obtención de títulos de especialidades médicas. La Oncología Médica aparece solo como "Oncología", separada claramente de la Radioterapia, la otra especialidad oncológica que también era reconocida.

Para el desarrollo de la especialidad se nombró la primera Comisión Nacional, formada por 12 miembros de varias representaciones. Esta Comisión Nacional definió a la especialidad y desarrolló el programa de formación MIR, cuya primera promoción fue en 1979 (Fig. 6). Todo esto supuso que España fuera el primer país de Europa en fijar la formación de sus especialistas en Oncología por el sistema MIR, de manera similar al programa establecido en EE.UU.

Los primeros titulados fueron aquellos profesionales que demostraron su dedicación a la asistencia oncológica, presentando sus méritos a la Comisión Nacional, que decidía por votación la concesión o no del título, que en esos primeros años era solo de "Oncología", pero que correspondía en realidad a Oncología Médica. Para adaptarse a la realidad, la SEQUIO, en 1981, planteó un primer cambio en los estatutos y pasó a denominarse Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), celebrando su Primer Congreso Nacional en Barcelona en 1984, organizado y presidido por **Dr. J. J. López López**, siendo presidente de la Sociedad el **Dr. J.A. Moreno Nogueira**. El cambio de nombre de la especialidad de "Oncología" a Oncología Médica ocurrió también en 1984, siendo presidente de la Comisión Nacional el Dr. J. Vicente Fernández, lo cual fue posible con el apoyo del **Prof. J. García Conde**, subdirector general de Universidades en el Ministerio de Universidades (Fig. 7).

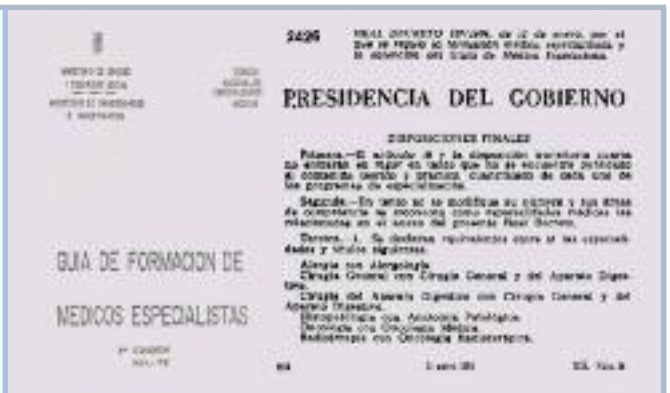
Otro paso importante fue la publicación en 1985 del procedimiento para el cambio de denominación de las plazas de los servicios jerarquizados de la Seguridad Social/Comunidades Autónomas, que se ocupaban de la asistencia médica de los pacientes con cáncer; que pasarían a denominarse Servicios, Secciones o Unidades de Oncología Médica, lo que se hizo efectivo en 1986.

Desde el primer momento, la Oncología Médica se define con una vocación por el tratamiento continuo del paciente con cáncer desde su diagnóstico hasta la epicrisis. Se define como primordialmente asistencial, aunque no olvida la investigación fundamentalmente clínica.

Figura 6: Primera Comisión Nacional de Oncología, que el 7 de abril de 1979 inició el desarrollo de la especialidad de Oncología Médica. Borrador de la propuesta estructural de la Oncología Médica.



Figura 7: Guía de formación de Médicos Especialistas. Noviembre de 1979. Cambio de denominación en 1984.



La especialidad, supuso un instrumento legal que permitió la implantación de la Oncología Médica en la mayor parte de los grandes hospitales de aquella época, hasta llegar a generalizarse, como ocurre actualmente, y a ocupar un lugar destacado en la formación universitaria.

Además, permitió que otras especialidades que habían tratado pacientes con quimioterapia como internistas, cirujanos, ginecólogos, neumólogos etc., dejaran paulatinamente de hacerlo y que el tratamiento médico de los pacientes con cáncer fuera hecho, prácticamente de forma exclusiva, por los oncólogos médicos.

La aprobación de la Oncología Médica como especialidad hizo que fuera necesario la creación de un modelo organizativo dentro de cada hospital, como unidades, secciones o servicios, que permitió una independencia que antes no había existido.

En 1984, la SEOM realizó la primera encuesta para conocer la situación de la Oncología Médica en los diferentes hospitales de España y sus resultados fueron publicados en el *Primer Libro Blanco de la Oncología*, editado en 1988, señalando que en el periodo 1984-85 se atendieron 25.348 casos de nuevos pacientes y se realizaron 216.807 consultas ambulatorias, por lo que solo una tercera parte de estos casos tuvieron la oportunidad de ser atendidos en una Unidad de Oncología Médica. Comparando los datos de 1984 con los de la encuesta de 1989, las cifras de casos nuevos pasaron de 25.859 a 33.574, lo que representa un aumento relativo del 30% en cinco años.

Finalmente, destacar que una de las grandes aportaciones de la Oncología Médica a la estructura asistencial y a la propia investigación oncológica fue la creación de los Hospitales de Día, que posteriormente se extendieron a otras especialidades. Los Hospitales de Día mejoran la calidad de vida de los pacientes con enfermedad avanzada, disminuyen la presión asistencial en la hospitalización, rebajan el gasto sanitario y minimizan el aislamiento social y familiar asociado a la hospitalización, y compatibilizan en bastantes ocasiones el estado de la enfermedad con la actividad laboral. El desarrollo de la Oncología Médica en las últimas décadas está vinculado a la historia de los Hospitales de Día. En la actualidad, no puede concebirse la Oncología Médica sin la existencia de los Hospitales de Día, estructura donde llegan a administrarse más del 85% de los tratamientos oncológicos. Este desarrollo va unido a la expansión de los ensayos clínicos, especialmente dentro de los grupos cooperativos y apoyados por la SEOM.

Todo esto sentó las bases del importante desarrollo posterior experimentado por la Oncología Médica, que cubre la práctica totalidad de España, si bien con diferencias estructurales y en recursos humanos.



## Panorama de la Oncología Médica en el siglo XXI

Los avances de las últimas décadas nos permiten ver algo de lo que será el futuro de la especialidad. El impresionante desarrollo de los conocimientos de la biología molecular del cáncer nos ha hecho cambiar nuestra manera de concebir la enfermedad, la forma de diagnosticarla, de tratarla y de medir nuestros resultados. Indudablemente esto ha hecho cambiar y cambiará aún más todo el programa de formación de los especialistas en Oncología Médica para adaptarse a los continuos nuevos descubrimientos sobre el cáncer.

Los grandes progresos médicos de las últimas décadas han permitido la selección de pacientes para tratamientos más específicos dentro de la propia enfermedad, y en nuestro caso concreto dentro de un mismo tipo de cáncer. La identificación de los receptores de estrógenos descubiertos por **Jensen** y **Gorski**, de la Universidad de Illinois (EE.UU.), en 1966 se trasladó rápidamente a la práctica clínica. Jensen, en el laboratorio, estableció que cierto número de cánceres de mama contienen estos receptores de estrógenos e inmediatamente se dedujo que podrían ser respondedores a tratamientos hormonales, y no aquellos que no los contienen. Nace así la primera individualización terapéutica en cáncer de mama, siendo hoy uno de los grandes pilares terapéuticos de este tipo de neoplasia. El conocimiento del gen HER 2-neu por parte de **Richard A. Weinberg** y **T. Yamamoto** puso en evidencia que este gen está sobreexpresado en el 20-30% de los cánceres de mama, lo que se asocia a una disminución de la supervivencia. Este descubrimiento fue investigado por **Dennis J. Slamon** y cols. en la UCLA (Universidad de California. Los Ángeles), al pensar que bloqueando este receptor HER 2-neu relacionado con la proliferación celular, podría ser muy importante en el tratamiento del cáncer de mama. Necesitó 12 años de intensos trabajos y de enormes dificultades para que fuera aceptada su hipótesis. Utilizó un anticuerpo monoclonal antiHER 2-neu, posteriormente denominado trastuzumab, el cual inhibía el crecimiento de ese tipo de cáncer de mama. Hoy se puede decir que es una de las mayores contribuciones en el tratamiento del cáncer de mama, como complemento de la cirugía o en el tratamiento de la enfermedad metastásica.

Otro ejemplo es el conocimiento del estado del gen K-RAS en cáncer de colon. Los pacientes que presentan mutación de este gen no se benefician del tratamiento con el anticuerpo monoclonal denominado cetuximab. En el cáncer de pulmón, las mutaciones del gen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) seleccionan pacientes que responden al tratamiento con erlotinib, incrementando la supervivencia de los mismos. En los linfomas no Hodgkin la positividad a CD20 (marcador específico de los linfocitos B) selecciona un importante tipo de pacientes que se beneficiarán de forma significativa del tratamiento con otro anticuerpo monoclonal denominado rituximab. Esta es también la aportación más importante de los últimos 15 años en el tratamiento de los linfomas. Por tanto, son genes o marcadores que seleccionan pacientes que pueden responder de forma significativa a un determinado tratamiento específico, de ahí la denominación de tratamiento individualizado (tabla I).

La investigación de nuevas dianas es uno de los grandes objetivos en el tratamiento del cáncer; nos permitirá seleccionar pacientes que respondan a un determinado fármaco con una mayor tasa de respuestas y, por supuesto, incrementando las posibilidades de curaciones. Un ejemplo más de ello reciente

**Tabla I. Ejemplos de dianas terapéuticas**

Vía de señalización	Nuevos agentes	Diana molecular
Señalización HER. Inhibidores de la tirosinquinasa	Erlotinib Gefitinib Lapatinib Sunitinib, sorafenib, crizotinib	HER 1 HER 2 HER 1 y 2 Inhibidor de la tirosinquinasa
Señalización HER (Antic. monoclonales)	Trastuzumab Pertuzumab Cetuximab	HER 1 HER 2 HER 1 y 2
Señalización RAS. Apoptosis	Tipifarnib Lonafarnib BMS 214662	Farnesiltransferasa
Señalización VEGF. Inhibidores de la tirosinquinasa	Vatalanib	VEGFR
Señalización VEGF (Antic. monoclonales)	Bevacizumab	VEGD
Apoptosis	Inhibidor proteasoma: bortezomib	26S proteasoma
Inhibidores de BRAF	Dafrafenib, vemurafenib o tramutinib	
Señalización mTOR	Temsirolimus Everolimus	mTOR mTOR
Proteína BCR-ABL	Imatinib	Proteína BCR-ABL

son las dianas CTLA-4 y DP-I como elementos básicos de la nueva inmunoterapia del cáncer. Todo ello llevará indudablemente a estudios moleculares complejos en cada enfermo para identificar la especificidad de un determinado tratamiento. Supondrá un encarecimiento diagnóstico-terapéutico, dado los costes de la metodología diagnóstica y, sobre todo, de los nuevos fármacos. Pero la identificación de pacientes con determinado subtipo de tumor y su fármaco específico evitará el uso indiscriminado en muchos enfermos donde no serían eficaces, lo que condicionará un ahorro económico importante, y además se evitarán los efectos secundarios en los pacientes en los que no están indicados. Tenemos así, que lo denominado en los últimos tiempos como “tratamiento individualizado”, en realidad es una “individualización terapéutica” o “terapéutica de precisión”, dentro del contexto de atención global del paciente, lo que nos obliga a seguir considerando que cada enfermo es único con todas sus circunstancias. La “individualización terapéutica” es esencial en la medicina moderna, pero el médico en formación, el especialista, no puede olvidar la importancia de la persona afectada y del entorno de la misma.

En el momento actual, los pacientes exigen una mayor información. En los últimos años hemos venido asistiendo a una mayor implicación de los enfermos en el conocimiento de los medios diagnósticos a utilizar y en el tratamiento. Ello es bueno, hace que aumente el conocimiento sobre la enfermedad y su pronóstico y para que las decisiones sean compartidas, lo que aumenta la confianza en el médico. También son cada día más frecuentes las segundas opiniones, máxime cuando están contempladas como un derecho de los pacientes. Sin embargo, en estos últimos años hemos visto cómo los pacientes y sus familias no aceptan lo inevitable y cómo demandan nuevos tratamientos, por lo que la terapéutica pueda prolongarse hasta límites que rayan el encarnizamiento terapéutico. Creemos que esta tendencia se incrementará en

el futuro, sustentada en buena parte por informaciones constante de los medios de comunicación sobre los avances en el tratamiento y la curación del cáncer; muchas veces inexactas o no bien contrastadas.

Se irán produciendo cambios en el perfil de los profesionales con la creación de equipos multidisciplinares bien coordinados y con áreas de superespecialización que contribuyen a la mejoría de la asistencia. En definitiva, el médico continúa y continuará incrementando sus conocimientos, seleccionando cada vez más una terapia específica e individualizada, pero lo que siempre permanecerá, y no deberán olvidar; es el reconocimiento del paciente como un todo y de forma individualizada, como ya señaló hace mil años Abulcasis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Díaz-Rubio E. Creación de la Especialidad de la Oncología Médica en España. Historia de la Oncología Médica en España. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ISBN: 978-84-692-6440-9. 2009, pp. 28-54.
- Moreno Nogueira JA. Aspectos históricos de la Oncología en España. El largo camino de la historia del cáncer. Ed. YOU&US S.A. 2015, pp. 187-201.
- Pérez Manga G y Moreno Nogueira JA. Marco actual y futuro de la Oncología Médica en España. Libro Blanco. Dossier 2006. ISBN: 978-84-691-7873-7. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2007;41-53.
- Rivera F, Andrés R, Felip E et al. Medical oncology future plan of the Spanish Society of Medical Oncology; challenges and future needs of the Spanish oncologists. *Clinical and Translational Oncology*. 2017;19(4):508-18
- Vázquez de Quevedo F. Instituto de Terapéutica Operatoria (1880-1939). Instituto Rubio y Gali, Instituto Moncloa. Contribution to medical specialties and nursing in Spain. *An R Acad Nac Med (Madr)*. 2005;122(3):411-26.



# HITOS QUE CAMBIARON LA HISTORIA DE LOS LINFOMAS

## Introducción

Los linfomas son un grupo de tumores malignos del tejido linfático que se originan generalmente en los ganglios linfáticos, pero a veces pueden tener un origen extraganglionar, como el tubo digestivo, pulmón, piel, bazo etc., y donde quiera que se encuentre tejido linfoide asociado a las mucosas. La célula tumoral del linfoma prolifera, determinando un borramiento de la arquitectura del ganglio, que aparece macroscópicamente aumentado de tamaño, blando o a veces firme al corte, de color rosado y consistencia mediana. El linfoma se va extendiendo a otros grupos ganglionares vecinos, y después a los más alejados. Luego se extiende al bazo, hígado, médula ósea y otros órganos, en forma de tumores metastásicos.

Hay dos grupos principales de linfoma: el linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). El mieloma múltiple (MM) será considerado de forma independiente. La incidencia de **LH** en EE.UU. en 2015, según datos de la SEER, fue de unos 9.050 casos nuevos (0,5% de todos los tumores) y la mortalidad en 2013 fue de 1.150 (0,2% de mortalidad de todos los tumores). La incidencia en relación a la población es de 2,7 por 100.000 habitantes. Las tasas de mortalidad se han reducido en un promedio de 2,5% cada año durante 2003-2012. La supervivencia a cinco años en el periodo 2005-2011 fue del 85,9%, por lo que muchos de estos pacientes pueden estar curados. Sin embargo, el estudio EUROCARE-5 muestra que la supervivencia relativa a cinco años del linfoma de Hodgkin era del 80,8% (IC del 95%: 80,2-81,4), existiendo, por tanto, diferencias regionales (Fig. 1).

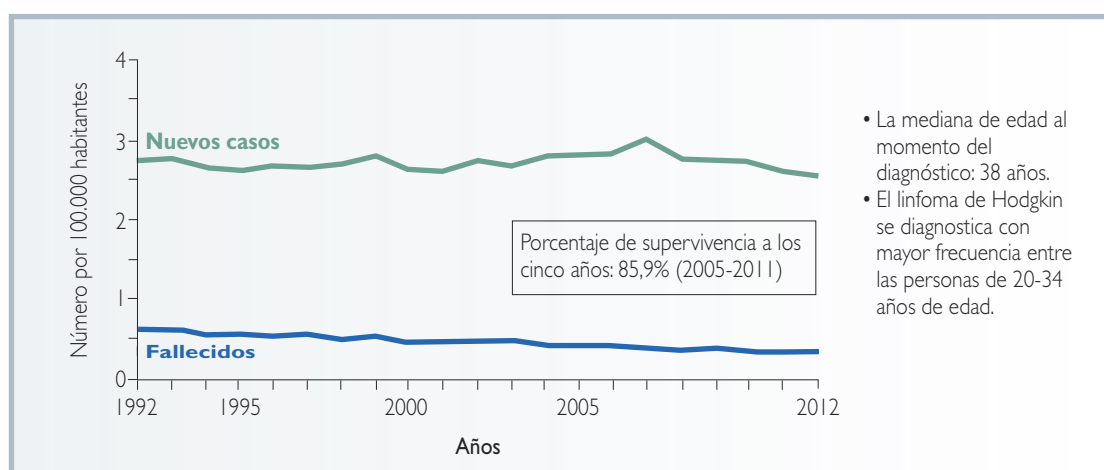


Figura 1: Incidencia y mortalidad del linfoma de Hodgkin. Edad de diagnóstico. Datos SEER, 2015.

La incidencia en España, según datos de GLOBOCAN 2012, señala que se diagnosticaron de LH 1.150 casos ese año (0,5% del total de casos de cáncer) y murieron 212 (0,2% del total de casos). La prevalencia en adultos a cinco años fue de 3.644. La incidencia por 100.000 habitantes fue de 2,3 y la mortalidad de 0,3.

La incidencia de **LNH** en EE.UU. en 2015, según datos de la SEER, fue de unos 71.850 casos nuevos (4,3% de todos los tumores) y la mortalidad en 2013 de 19.790 (3,4% de mortalidad de todos los tumores). La incidencia en relación a la población es de 19,7 por 100.000 habitantes. La supervivencia a cinco años en el periodo 2005-2011 fue del 70,0%, por lo que también muchos de estos pacientes pueden estar curados, pero en una proporción significativamente menor que de LH. La incidencia del linfoma de Hodgkin ha disminuido ligera pero significativamente a lo largo de los 20 últimos años, con una tasa del 0,9% anual, pero las tasas de nuevos casos de linfoma no Hodgkin se han mantenido estables durante los últimos 10 años.

La incidencia en España en 2012 de LNH fue de 6.130 (2,8% del total de casos), y murieron 2.337 (2,3% del total de casos). La prevalencia en adultos a cinco años fue de 16.342. La incidencia por 100.000 habitantes fue de 7,5 y la mortalidad de 2,2. Se estima a nivel mundial que unos 385.700 nuevos casos de linfoma no Hodgkin (LNH) fueron diagnosticados y 199.700 muertes se produjeron en 2012 (Fig. 2).

La casuística de NHL aumentó en la mayoría de los países más desarrollados hasta alrededor de 1990 y se niveló después. Aunque el aumento puede ser debido en parte a las mejoras en los procedimientos de diagnóstico y cambios en la clasificación, gran parte de la tendencia puede reflejar un verdadero aumento de la aparición de la enfermedad en Estados Unidos; parte del aumento se observó en la década de 1980, en particular entre los hombres blancos, y se atribuyó a la aparición de

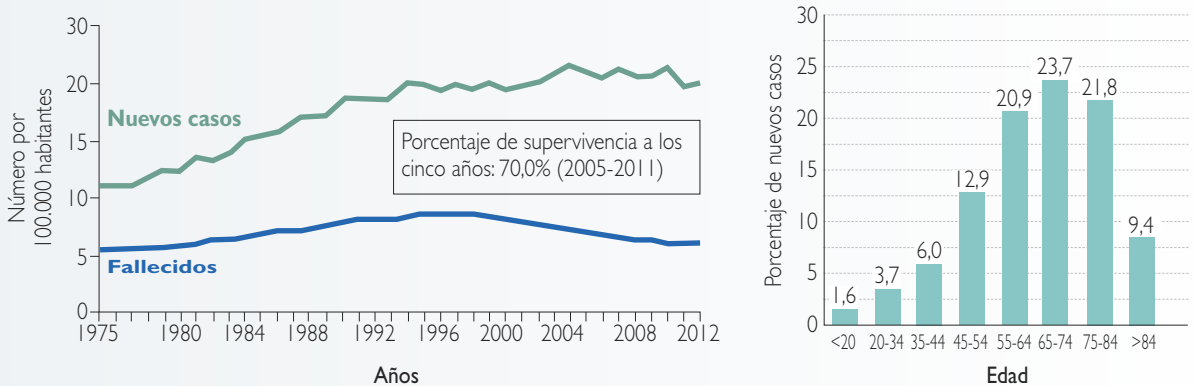


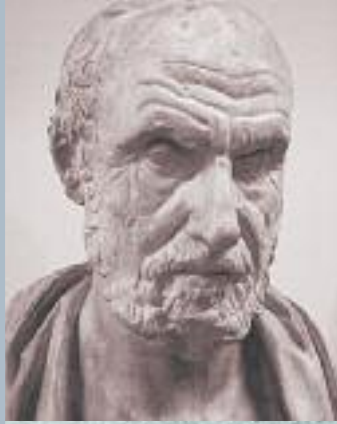
Figura 2: Incidencia y mortalidad del linfoma no Hodgkin. Incidencia según edad.

la epidemia del SIDA, mientras que el descenso después de 1990 probablemente refleja el declive por la incidencia de la infección porVIH y al éxito de las terapias antirretrovirales. Los subtipos de LNH no asociados al SIDA siguieron aumentando o se estabilizaron durante este periodo. En los países menos desarrollados, la incidencia del LNH está aumentando en algunas poblaciones, probablemente también debido en parte a la epidemia del SIDA. Disminuciones recientes entre los adultos jóvenes en estas mismas poblaciones también pueden reflejar el uso de antirretrovirales.

LNH abarca una amplia variedad de subtipos con patrones de incidencia diferentes. Los LNH son más comunes en las zonas más desarrolladas, con las tasas de incidencia más altas en Australia, norte de Europa y América del Norte. Las tasas más bajas se encuentran en Asia y Europa del Este. En general, la incidencia de LNH es baja en África, con la excepción de algunas zonas del África subsahariana (en particular de África Oriental) debido a la alta incidencia de linfoma de Burkitt entre los niños. La mayoría de los pocos factores de riesgo conocidos para el linfoma se asocian con la función inmunológica alterada. En la tabla I figuran las posibles etiologías de diferentes tipos de linfomas (1, 2).

**Tabla I. Posibles etiologías de las neoplasias linfoides LH y LNH**

Linfoma Hodgkin	EBV		CM/DL
LNH	VIH/inmunodeficiencia		Diversos Alto grado
LNH	Agentes infecciosos	EBV HHV-8 HTLV-I HCV <i>H. pilory</i> <i>C. jejuni</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia psittaci</i>	Burkitt L. cavidades L.T adulto L. esplénico marginal L MALT gástrico L MALT intestinal L MALT cutáneo L MALT anejos oculares
LNH	Autoinmunes/ inflamaciones crónicas	S. Sjögren Tiroiditis Hashimoto Lupus, A. reumatoide	L MALT parotídeo L MALT tiroides Diversos



## Aspectos históricos de los linfomas

Para abordar el tema histórico de los linfomas parece oportuno reconocer los avances en el conocimiento del sistema linfático, donde destaca la figura de **Hipócrates** en el siglo V a.C. como el primero en hablar de este sistema. En su obra "Sobre las articulaciones" menciona brevemente los ganglios linfáticos. **Rufo de Éfeso**, médico romano, identificó los ganglios linfáticos axilares, inguinales y mesentéricos, así como el timo, a principios del siglo II d.C. La primera mención de los vasos linfáticos se produjo en el siglo III a.C. por **Herófilo de Calcedonia**, un anatomista griego que vivía en Alejandría. Herófilo llegó a la conclusión incorrecta de que "las venas absorptivas de los vasos linfáticos", con las que se refería a los vasos linfáticos de los intestinos que vertían su contenido en las venas portales hepáticas, y por tanto en el hígado (Fig. 3).

Los resultados y conclusiones de Rufus y Herófilo fueron propagados aún más por **Galeno**, que describió los linfáticos y ganglios linfáticos mesentéricos al observarlos en su disección de monos y cerdos en el siglo II d.C. Hasta el siglo XVII, las ideas de Galeno fueron las que más prevalecieron. En consecuencia, se creía que la sangre era producida por el hígado a partir del quilo, y que esta sangre era consumida por todos los órganos del cuerpo. Esta teoría exigía que la sangre se consumiera y produjera muchas veces. Sus ideas quedaron sin respuesta hasta el siglo XVII, aunque incluso entonces eran defendidas por algunos médicos, con las aportaciones de **Gaspar Aselli (1581-1626)** (3, 4) (Fig. 4).

A mediados del siglo XVI, **Gabriel Falopio (1523-1562)** describió lo que ahora se conocen como lactíferos "recorriendo los intestinos llenos de materia amarilla." Aproximadamente en 1563, **Bartolomeo Eustachio (1500 o 1514-1574)**, un profesor de anatomía, describió el conducto torácico en caballos como "vena alba thoracis". El siguiente avance se produjo cuando en 1622, Gaspar Aselli también identificó el conducto torácico, pero no se percató de sus conexiones. Esta conexión fue establecida por **Jean**

Figura 3:  
Hipócrates.  
Rufo de Éfeso.  
Obra de Rufo de Éfeso.  
Herófilo de Calcedonia.



Figura 4: Galeno. Gaspar Aselli.



**Pecquet (1622-1674)** en 1651, al encontrar un líquido blanco mezclado con sangre en el corazón de un perro. Sospechaba que el líquido podía ser el quilo, ya que su flujo aumentaba cuando se aplicaba presión abdominal. Trazó este líquido hasta el conducto torácico, y observó que llegaba a un saco lleno de quilo, que llamó "receptáculo del quilo" (conocido ahora como "cisternas del quilo"). También descubrió ya en un cadáver humano que existía este conducto torácico que se unía a la vena subclavia izquierda, con un receptáculo situado en la zona lumbo-abdominal y que terminaría conociéndose como "cisterna de Pecquet" (Fig. 5).

**Pedro Gassendi (1592-1655)**, en 1628, realizó la autopsia de un cuerpo de un hombre ejecutado por un delito, al que previamente habían dado una copiosa comida. Una hora y media después de la ejecución del condenado, abrió su abdomen y estudió los vasos mesentéricos llenos de quimo, de color blanco, aportando un paso más en el estudio del sistema linfático.

Nuevas investigaciones llevaron a encontrar que los contenidos quilíferos entraban en el sistema venoso a través del conducto torácico. Así se demostró de manera convincente que los "lactíferos" no terminan en el hígado, por lo que se refutaba la idea de Galeno de que el quilo fluía hacia el hígado. En 1647, **Johann Veslingius Mindanus (1598-1649)** dibujó los primeros bocetos de los "lactíferos". Fue pionero además en describir el círculo arterial del cerebro (polígono de Willis). Su obra "Syntagma Anatomicum"



Figura 5:  
Gabriel Falopio.  
Bartolomeo Eustachio.  
Jean Pecquet.  
Conducto torácico.





Figura 6:  
Pedro Gassendi.  
Johann Veslingius Mindanus.  
"Syntagma Anatomicum".

(1641) fue el texto anatómico más utilizado en Europa hasta hace casi un siglo y fue reeditado varias veces con ediciones en latín, alemán, holandés e inglés. "Syntagma" fue el primer texto anatómico occidental ilustrado en llegar a Japón y sentó las bases para el desarrollo de la medicina europea en dicho país (Fig. 6).

La idea de que la sangre circula a través del cuerpo, en lugar de ser generada *de novo* por el hígado y el corazón, fue aceptada por primera vez como consecuencia de las obras de **William Harvey** en 1628. En 1652, el sueco **Olaus Rudbeck (1630-1702)** descubrió ciertos vasos transparentes en el hígado que contenían un líquido claro, por lo que los nombró como vasos hepático-acuosos. También aprendió que desembocaban en el conducto torácico, y que no tenían válvulas, pero no publicó sus resultados durante un año, y en ese intervalo fueron publicadas conclusiones provisionales similares por **Thomas Bartholin (1616-1680)**, quien además concretó que tales vasos están presentes en todas las partes del cuerpo y no solo en el hígado. Rudbeck fue también quien los denominó "vasos linfáticos". Esto dio lugar a una agria disputa entre uno de los alumnos de Bartholin, **Martin Bogdan**, y Rudbeck, a quien acusó de plagio. Thomas Bartholin fue el primero en "unir" todos estos elementos y considerarlos un mismo sistema funcional, dándole el nombre de "vasos linfáticos" a esos conductos y "linfa" al líquido que transportaban, debido a su aspecto transparente. En 1690, **Antoine Nuck (1650-1692)**, profesor de cirugía y anatomía, con un aparato realizó la inyección de mercurio en el vaso linfático para visualizarlos bien. Los grabados de Nuck fueron una excelente representación de los vasos linfáticos de los órganos estudiados y conductos secretores, especialmente salivales (5) (Fig. 7). Con todo ello se estaban sentando las bases de la distribución del sistema linfático en el cuerpo tan importante en patología neoplásica.

En el campo de la medicina y en concreto en el estudio del sistema linfático, pero ya en el siglo XVIII, podría destacarse inicialmente a **Petru Camper (1722 -1789)**, que descubre los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, y **Paolo Mascagni (1752-1815)**, que asimismo describió el drenaje linfático pectoral. Solo la mitad de los vasos linfáticos se conocían; se le atribuye el descubrimiento de la otra mitad. Mascagni inyectaba mercurio como un medio de contraste en los vasos de cadáveres muertos de anasarca, para hacerlos más visibles, y con cuidado disecaba

Figura 7:  
Olaus Rudbeck.  
Thomas Bartholin.  
Obra de Antoine Nuck.

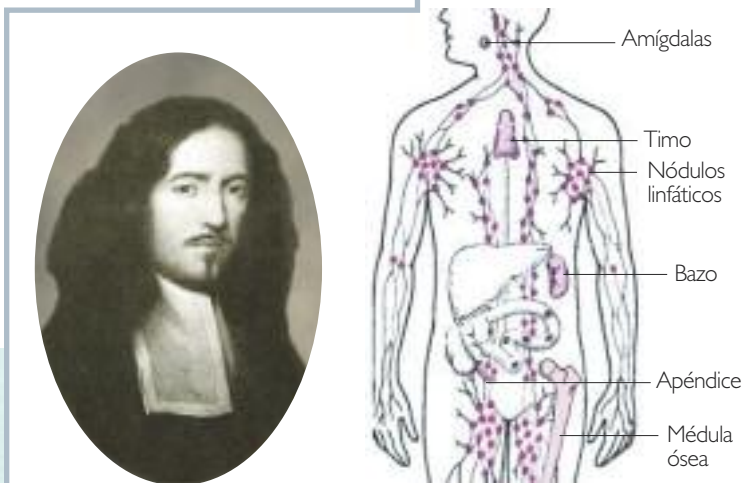


alrededor de ellos para trazar sus cursos. Observó por primera vez el fenómeno de la diapédesis en la inflamación, demostrando la existencia de comunicaciones directas entre la serosa y vasos linfáticos y la falta de vasos linfáticos de comunicación entre las arterias y las venas. También observó que todos los vasos linfáticos a través de su curso siempre tenían uno o más ganglios linfáticos, lo que fue publicado con el título "Vasorum lymphaticorum corporis humani ichonographia et historia", libro rico en ilustraciones y pinturas (6) (Fig. 8).

En todo el trayecto histórico que se ha recorrido hasta ahora no hay ninguna referencia a la patología linfoproliferativa, salvo en 1666. **Marcell Malpighi (1628-1694)** fue uno de los primeros médicos al que se le atribuye describir un proceso similar a la enfermedad de Hodgkin, observada durante la autopsia de un joven de 18 años de edad, en su publicación "De viscerum structura Exercitatio anatomica". Sin embargo, los primeros datos reales son los aportados por **Thomas Hodgkin (1798-1866)**. Hodgkin describió siete casos caracterizados por adenopatías y esplenomegalia. El trabajo se titula: "On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen". Fue presentado por el **Dr. Robert Lee** (T. Hodgkin no era miembro) a la Sociedad Médica y Quirúrgica en dos sesiones separadas, el 10 y 24 de enero de 1832, y luego publicado en *Transaction*. La afectación de los ganglios linfáticos se acompañaba de alteraciones en el bazo, pero como estas formaciones esplénicas eran más pequeñas y menos conformadas, el compromiso esplénico probablemente era un efecto *post mortem*. T. Hodgkin notó y reconoció caracteres anatómicos similares, acumulados durante años, y tuvo la



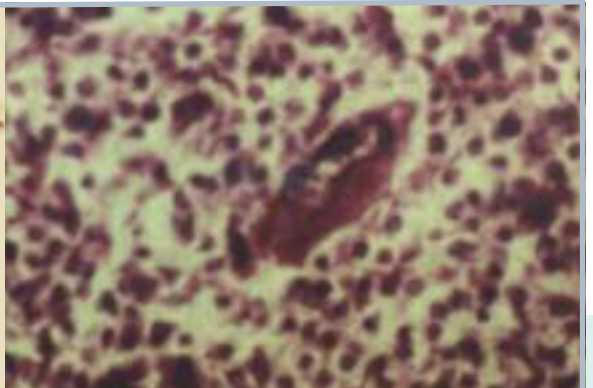
Figura 8:  
Petrus Camper.  
Paolo Mascagni.  
Marcell Malpighi.  
Áreas linfáticas.





experiencia y habilidad para darse cuenta de que eran diferentes de cualquier cosa previamente descrita. Él no reclamó para sí esta primera descripción de una enfermedad nueva. Su trabajo comenzaba: "Las alteraciones morbosas de la estructura que estoy a punto de describir son probablemente familiares para muchos anatomistas mórbidos prácticos" (Fig. 9). No es posible descartar completamente que otros ya lo hubieran descrito, pero nadie antes que él lo hizo con tanto detalle, con correlación clínica y con la relación al compromiso esplénico. El concepto de cáncer no estaba suficientemente desarrollado y definido en el año en que T. Hodgkin describió este linfoma. Él estaba convencido de que se trataba de una enfermedad primaria y no secundaria como respuesta a una inflamación desconocida, porque no había signos inflamatorios. El trabajo no atrajo la atención del ambiente médico de su época y solo seis años después, en 1838, **Richard Bright (1789-1859)** lo mencionó como una nueva enfermedad de naturaleza maligna. No citaba la referencia, de tal manera que tampoco contribuyó significativamente a difundir el trabajo. Como T. Hodgkin, R. Bright había ingresado en 1820 en el Guy's Hospital y guiado siempre por la correlación clínico-patológica de los hallazgos de autopsia, describió la glomerulonefritis, que llegó a llamarse enfermedad de Bright. En 1856, **Samuel Wilks (1824-1911)**, que tenía el mismo cargo que Hodgkin en el Guy's Hospital, "curador del museo y profesor de patología en la escuela de Medicina", publicó un artículo titulado: "Cases of a peculiar enlargement of the lymphatic glands frequently associated with disease of the spleen" (Fig. 10). Thomas Hodgkin, tal vez no fue consciente del hecho de que, por su trabajo sobre las glándulas absorbentes y el bazo, quedaría asociado en forma permanente a los linfomas, a todos los linfomas en general. Tam-

Figura 9: Publicación. T. Hodgkin. Un caso n° 7 de T. Hodgkin (acuarela). Microscopia de uno de los primeros casos de T. Hodgkin (agradecimiento al Prof. Horacio Oliva).



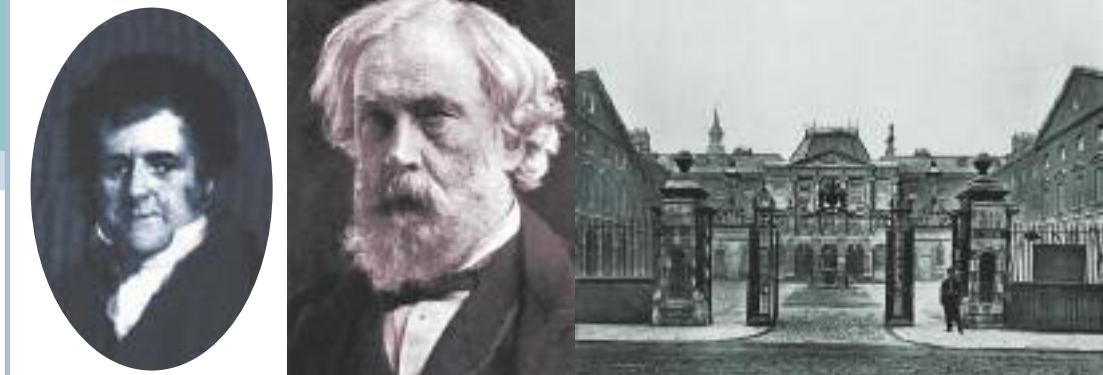


Figura 10: Richard Bright. Samuel Wilks. Guy's Hospital.

poco, probablemente, sería consciente de que abría la puerta de un profundo misterio en el estudio de la patología humana, el cual habría de durar por más de 150 años.

S. Wilks, en su trabajo, presentó 10 casos, cuatro de los cuales eran del museo y resultaron ser casos de Hodgkin no claramente identificados en el catálogo como pertenecientes a él. Wilks estaba convencido de que era una entidad no descrita hasta que leyó el artículo de Bright y luego revisó el trabajo de Hodgkin, y se dio cuenta de que había redescubierto la enfermedad descrita en 1832. Agregó al final de su trabajo: "Had I known this earlier I should have altered many expressions **chicho** I have used with respect to any originalities of observation on my part... ..It is only to be lamented that Dr. Hodgkin did not affix a distinct name to the disease, for by so doing I should have not experienced so long an ignorance... of a very remarkable class of cases". Este trabajo de Wilks tampoco contribuyó al reconocimiento de Hodgkin. Wilks describió otro caso en 1859 y luego en 1865 un tercero con el título: "Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (Hodgkin's disease) with remarks" (*Guy's Hospital Reports*. 1865; 11:56-67).

Sin embargo, este trabajo sí estableció definitivamente la enfermedad como descrita por primera vez por Hodgkin y como una entidad clínica definida y distintiva. Wilks describió más casos y más detalladamente, pero sin estudio microscópico. Se ha establecido que tampoco todos sus casos eran lo que hoy conocemos como enfermedad de Hodgkin. Igual que ocurría con la serie inicial de Hodgkin. Otros autores comenzaron a publicar casos similares con distintos nombres, tales como linfadenoma, linfogranuloma, linfoblastoma, linfomatosis granulomatosa y granuloma maligno. En 1866 apareció en alemán un trabajo con el epónimo "Hodgkins Krankheit o linfadenoma múltiple" (7, 8).

Thomas Hodgkin, en 1826, fue ascendido a primer profesor de patología e inspector de muertos y curador del Museo de Anatomía Mórbida del Hospital de Guy, que se convirtió y sigue siendo uno de los museos médicos más avanzados del mundo, y donde él realizó la mayor parte de los descubrimientos que le dieron a conocer como uno de "los tres grandes hombres de Guy", junto con Richard Bright y **Thomas Addison (1793-1860)**: los tres han descubierto una enfermedad que ahora lleva su nombre, pero el linfoma de Hodgkin es sin duda la más conocida.

A pesar de que el microscopio ya era utilizado en la época de T. Hodgkin, no fue una de las herramientas preferidas para los estudios anatomopatológicos, por la falta de técnicas histológicas. T. Hodgkin trabajó con **Joseph Lister (1827-1912)** y sus lentes acromáticas describieron células bicóncavas en la sangre y células musculares, pero curiosamente no abordaron el estudio de los linfomas. Los primeros estudios modernos de **Herbert Fox (1880-1942)** en 1926, que realizó cortes histológicos de los casos originales de Hodgkin del St. Guy Hospital, demostraron que los casos números



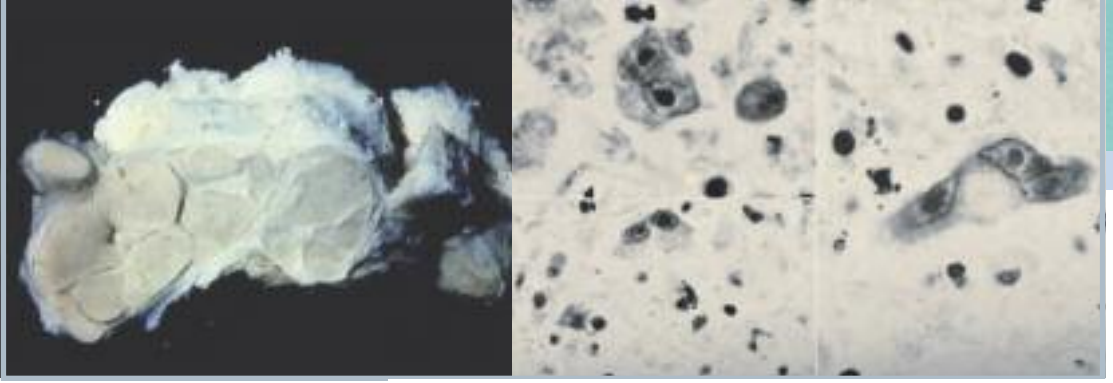
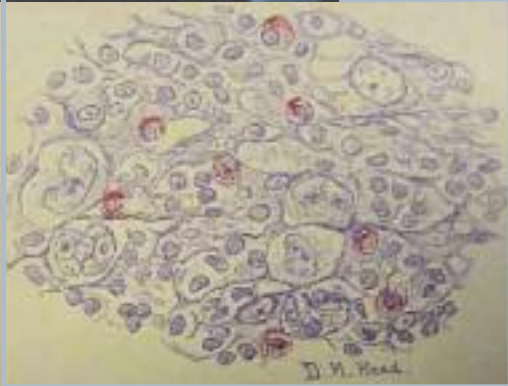


Figura 11: Caso de Hodgkin original 2. Ganglios abdominales. Preparación histológica.



2, 4, 6 y 7 eran linfomas de Hodgkin; el caso 1, tuberculosis; el caso 3, sífilis, y el caso 5, leucemia. En 1970, los estudios citogenéticos mostraron que la célula de Reed-Sternberg era aneuploide y de origen clonal, siendo la célula neoplásica de esta enfermedad. En cuanto a la causa, desde 1700 se pensaba que muchas enfermedades eran infecciosas, pero no podía probarse. **J. C. Sternberg** vio que muchos casos de enfermedad de Hodgkin coexistían con tuberculosis y pensó que era una variante de tuberculosis. **Dorothy Reed** pensaba que era un proceso inflamatorio crónico (Fig. 11).

En la década de 1860, numerosos autores en Francia, Alemania e Inglaterra describieron al microscopio una o dos células grandes en pacientes con linfadenopatías y esplenomegalia sin leucemia. Fue **Theodor Langhans** quien en 1872 describió con detalle los hallazgos anatomopatológicos de la enfermedad de Hodgkin, haciendo por vez primera una clara alusión a la presencia de unas llamativas células gigantes inmersas en un contexto histológico aparentemente inflamatorio y desorganizado, con abundantes células linfoides, células reticulares, células plasmáticas, eosinófilos y eventualmente, en algunos casos, con bandas de tejido conectivo que circunscribían aparentes nódulos. Muy poco después, **William Smith Greenfield**, en 1878, reconoció células gigantes multinucleadas y las dibujó, considerando que el linfadenoma y LH eran sinónimos. En Francia, **Armand Trousseau (1801-1867)** reclamó, en 1886, un lugar aparte para una enfermedad autónoma y bien delimitada, a la que llamó "adenia", resaltando sus manifestaciones cutáneas, las adenopatías, los sudores profusos y la fiebre evolutiva conducente a la caquexia. En 1897, **Richard Paltauf (1858-1924)** describió el peculiar cuadro histopatológico de la enfermedad y consiguió desglosarla por pri-

Figura 12:  
Dorothy Reed.  
Jonh Carl Sternberg.  
Esquema célula de Reed-Sternberg (dibujo de D. Reed).

mera vez del confuso grupo de las “seudoleucemias” establecido por **Julius Cohnheim (1839-1884)** en 1865. La descripción histopatológica definitiva fue hecha en 1898 por **Jonh Carl Sternberg (1839-1921)** y en 1903 por **Dorothy Reed (1874-1964)**. Las células de Reed-Sternberg son muy grandes y, por lo general, son multinucleadas o tienen un núcleo bilobulado, dando la apariencia de los “ojos de búho”, con nucleolos prominentes en forma de inclusiones (9) (Figs. 12, 13, 14).

En los años 60, el estudio de **G. S. Seif** y **A. I. Spriggs** estableció el carácter neoplásico del linfoma de Hodgkin al demostrar que las células de Reed-Sternberg cumplían los atributos fundamentales de las células tumorales, ya que presentaban alteraciones citogenéticas y tenían un origen clonal. Un artículo posterior de **W. R. Boecker** confirmaba el origen clonal de la célula, pero, sin duda, uno de los trabajos fundamentales para la comprensión del origen de la célula de Reed-Sternberg fue el realizado por **R. Kopeks** en 1994. Mediante técnicas de microdissección de célula única y métodos de PCR demostró la procedencia de estas células a partir de linfocitos B clonales del centro germinal con reordenamientos específicos del gen variable de las inmunoglobulinas. Estudios posteriores han mostrado la inhibición de la apoptosis en estas células por factores de transcripción expresados constitutivamente, como el factor nuclear B, Stat3, Notch 1, etc. Por tanto, las células de Reed-Sternberg son de origen en los linfocitos B y tienden a ser CD30 y CD15 positivas y usualmente CD20 y CD45 negativas (Figs. 10, 11, 12 y 13).

La célula de Reed-Sternberg o una de sus variantes (célula de Hodgkin, célula lacunar y célula L&H, linfocítica y/o histiocítica o “en palomita de maíz”) deben estar presentes para realizar el diagnóstico de la enfermedad. Representan solo alrededor del 2% de la celularidad de la infiltración, pero son las células realmente neoplásicas del tejido, siendo el resto la celularidad acompañante: linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos.

Durante la primera mitad del siglo XX continuó existiendo un importante grado de confusión de términos en relación a esta patología. **Giovanni di Paolo Introzzi (1898-1990)**, en el libro

Figura 13:  
Theodor Langhans.  
William S. Greenfield.  
Armand Trousseau.  
Richard Paltauf.

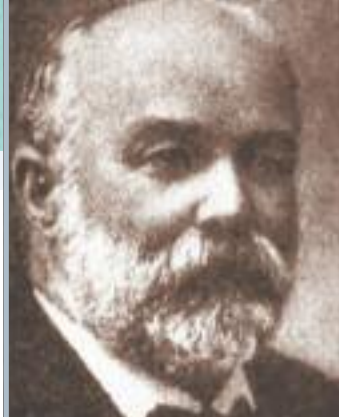




Figura 14: Célula de Reed-Stenberg y sus variantes. Niño con adenopatías en cuello (Dorothy Reed)

de **Adolfo Ferrata (1880-1946)** "Le Emopatie, Parte speciale, Vol II, 1935", señaló que en el complejo entramado de las afecciones de los ganglios linfáticos con carácter aleucémico se podía distinguir una enfermedad que indicó con el término de linfogranuloma maligno, y en el texto se muestran ilustraciones que se corresponden claramente con la histología del linfoma Hodgkin. Destacó la escasa presencia de células que él cita como de Sternberg dispuestas en un contexto de otras células inflamatorias en lo que llamó la fase celular de la enfermedad. Entre las células inflamatorias menciona la presencia de numerosos eosinófilos y planteó la discusión sobre el origen de los mismos: el desarrollo *in situ* o la atracción quimiotáctica positiva por alguna sustancia particular de la enfermedad (14) (Fig. 15).

Durante muchos años se ha considerado que el linfogranuloma o EH era una neoplasia sistematizada del sistema reticuloendotelial, sobre todo desarrollada a partir del retículo de la zona medular de los ganglios linfáticos. La estructura normal del ganglio era borrada por la proliferación reticular. Por ello se creía que la enfermedad se desarrollaba a partir de los elementos

fijos que integran el tejido de sostén del ganglio linfático y no de sus células libres o linfocitos. Las células de Reed-Sternberg procederían de ese sistema de células reticulares. Otras células, como las plasmáticas e histiocitos del litoral de los senos linfáticos, procederían del retotelio que, junto a los fibroblastos proliferantes, leucocitos neutrófilos y eosinófilos emigrados de los capilares, integrarían la estructura hodgkiniana. En relación a su etiopatogenia, se valoró la teoría infeccioso-inflamatoria, barajándose diferentes gérmenes. En primer lugar, el origen tuberculoso. **H. Jackson** y **F. Parker** hallaron la coexistencia de tuberculosis en el 15-25% de los hodgkinianos. También se publicaron casos de coexistencia con infección brucelar. En 1933, Gordon publicó unas experiencias encaminadas a demostrar la etiología vírica, pero nunca se pudo evidenciar (15).

Lo que sí conocemos es el posible papel del virus de Epstein-Barr (VEB) aislado por **Sir Anthony Epstein (1921-)** en colaboración con uno de sus estudiantes de doctorado, **Yvonne Barr**, que le ayudó a preparar las muestras del tumor de Burkitt africano. El virus está muy extendido por todo el mundo, pero la coexistencia podría ser un hecho casual. Se ha demostrado que el VEB tiene la



Figura 15: Giovanni di Paolo Introzzi. Publicación.



capacidad de infectar las células B a través de la unión a su receptor CD21. El VEB, al menos en los casos positivos de la presencia del virus, otorgaría a las células una señal de supervivencia adicional capaz de sobrepasar a la orden para la apoptosis. Se reconoce que al menos en un 50% de los casos, el VEB juega un papel en la patogenia de la enfermedad y esto lo logra a través de la expresión de sus proteínas de membrana LMP-1, LMP-2 y EBNA-1; factores transcripcionales y dos pequeños ARN designados como EBER-1 y EBER-2. Sería entonces posible que la infección por VEB, que se acepta como un acontecimiento temprano en la transformación neoplásica, otorgue las señales de supervivencia necesarias para las células de Hodgkin/Reed-Sternberg, constituyendo una alternativa a las señales que normalmente tienen las células B en el centro germinativo (16) (Fig. 16).

Debe señalarse también que Thomas Hodgkin hizo además otras contribuciones a la medicina, fue el primero en describir la insuficiencia aórtica o enfermedad de Corrigan en un trabajo presentado a la Hunterian Society el 21 de febrero de 1827 bajo la denominación de "Retroversion of the valves of the aorta". Este trabajo también fue redescubierto por Wilks en 1871, pero la enfermedad ya había sido atribuida a Corrigan en 1860 por Trousseau. En 1836 se inició la publicación del *Guy's Hospital Reports* bajo la atenta crítica de *The Lancet*. Hodgkin publicó cuatro trabajos en el primer número. También en ese año editó el primer volumen de "Lectures on Morbid Anatomy".

Aparte de su actividad científica, Thomas Hodgkin participó de forma destacable en los movimientos de reforma social y humanitaria de la época, que lucharon por un empleo y vivienda dignos y por la asistencia médica para los pobres. También hizo oír sus inquietudes y opiniones en temas de antropología, política exterior, colonización y abolición de la esclavitud.

En 1966 se realizó un simposio en memoria de Hodgkin, conjuntamente con un número conmemorativo del *Guy's Hospital Reports*. En noviembre de 1980 se le dio el nombre de Hodgkin a una sala de seminario en la Escuela de Medicina del Guy's Hospital en Londres (17, 18).

Pese a la confusión de nomenclatura y clasificaciones, la enfermedad de Hodgkin ha permanecido como entidad clínico-

Figura 16:  
Sir Anthony Epstein.  
Yvonne Barr.  
Patogenia del VEB/EH.



Patogenia del VEB	
Inhibición de apoptosis	BHRF 1 y LMP-1
Inducción de proliferación celular	LMP-1, EBNA-2, BCRF 1, EBNA-LP
Inducción de traslocaciones	EBNA-1
Escape a la respuesta inmune	BCRF 1, mutantes deletionados de LMP-1

patológica independiente. Todavía hay problemas de clasificación, estadificación y diagnóstico diferencial, ya que la histopatología de lesiones reactivas y neoplásicas en ganglios linfáticos puede simular al linfoma de Hodgkin. Desde la descripción de la célula de Reed-Sternberg pasa casi medio siglo hasta que se produce el primer intento serio de establecer una clasificación histopatológica por **H. Jackson y F. Parker** en 1947 (19, 20). Establecen tres tipos histológicos: el granuloma, el paragranuloma y el sarcoma de Hodgkin. La mayor parte de casos se encuadraban en la primera variante y se corresponderían con la actual variante de celularidad mixta. El paragranuloma que se caracterizaba por la escasez de células de Reed-Sternberg y la gran abundancia de linfocitos, correspondería a las formas de predominio linfocítico. La tercera variante se presenta en un escaso número de casos, tiene un comportamiento más agresivo y se caracteriza por la abundancia de células de Reed-Sternberg anaplásicas y pleomórficas; se correlaciona con la variante de depleción linfocítica. Tendrán que pasar veinte años más para que en 1963-1966, **R. J. Lukes, J. Butler y E. B. Hicks** establezcan el subtipo de esclerosis nodular. No obstante, en una reunión multidisciplinaria celebrada en Rye, Nueva York, en 1965, clínicos y patólogos acordaron reducirla a cuatro tipos: predominio linfocitario, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocitaria; **clasificación conocida como de Rye**, cuya utilidad y beneficio para los pacientes ha sido demostrada en estudios de diferentes instituciones y países, clasificación que ha llegado prácticamente hasta nuestros días. En la actualidad, el linfoma de Hodgkin debe ser clasificado de acuerdo a las recomendaciones más recientes de la OMS de 1999 (21-23) (Fig 17).

Los estudios inmunofenotípicos y genotípicos han permitido en la actualidad identificar al linfoma de Hodgkin en la mayoría de los casos como una neoplasia maligna cuyo origen es de linfocitos B. Es importante saber que el subtipo predominio linfocítico nodular, con frecuencia corresponde a un linfoma no Hodgkin de linfocitos B, con la potencialidad de transformación a uno difuso de células grandes. Por otro lado, muchos de los casos con depleción linfocitaria son linfomas no Hodgkin de células grandes anaplásicas (Fig 18).

La historia de los linfomas no Hodgkin va unida al desarrollo de la clasificación de los mismos, por lo que se comenta en ese apartado para darle un sentido unificado.

Linfoma de Hodgkin: clasificación	Clasificación de la OMS (1999)
<b>1. Jackson y Parker 1947:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paragranuloma</li> <li>• Granuloma</li> <li>• Sarcoma</li> </ul>	<b>1. Nodular con predominio linfocítico</b>
<b>2. Lukes, Butler y Hicks 1966:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominio linfocítico (10-15%)</li> <li>• Esclerosis nodular (20-40%)</li> <li>• Celularidad mixta (20-50%)</li> <li>• Depleción linfocítica (5-15%)</li> </ul>	<b>2. Formas clásicas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rica en linfocítico</li> <li>• Esclerosis nodular</li> <li>• Celularidad mixta</li> <li>• Depleción linfocítica</li> </ul>

Figura 17: Clasificaciones de la enfermedad de Hodgkin.

Figura 18: Inmunofenotipo.

Inmunofenotipo de la enfermedad de Hodgkin	
Característico	CD45-; CD15 +; CD30 +; p53 +
Ocasional	CD45 + (raro); CD20 +; CD15 -; CD3 +; CD30 -

## Historia de la estadificación de la enfermedad de Hodgkin

La distribución de la enfermedad sigue un cierto orden, lo que ya había sido abordado por T. Hodgkin inicialmente y años más tarde por **William Smith Greenfield (1846-1919)**, si bien el comportamiento metastásico en fase avanzada era imprevisible. Con la llegada de la linfografía en la década de 1950, mejoró el conocimiento de la diseminación ordenada de un área linfática a otra. Indudablemente, un paso clave en el conocimiento y control de la enfermedad de Hodgkin era la estratificación por estadios de extensión. Por ello, a mediados del siglo XX se prestó una especial atención a la evaluación completa de los pacientes, pero salvo la exploración física de estos, la radiografía/tomografía de tórax y el estudio de la médula ósea, no se disponía de otros medios de exploración fáciles de realizar e interpretar. La introducción de la linfografía por **J. B. Kinmonth (1916-1982)** fue en 1951, y su técnica consiste en identificar los vasos linfáticos después de la inyección subcutánea de un colorante difusible como el "azul patente", que se difunde rápidamente, borrándose pronto. Se inyecta en los espacios entre los dedos de los pies, el colorante es captado por los linfáticos y estos se colorean, siendo visibles a través de la piel. Se hace una incisión en el dorso del pie o en el tobillo sobre un vaso linfático, que luego se disecciona cuidadosamente. Esta operación, cuando se hace con microscopio, facilita en gran medida el procedimiento. Posteriormente se inyecta el contraste a través de una aguja muy fina y lentamente, aproximadamente 1 ml cada 8 a 10 minutos. Se podían estudiar los ganglios inguinales, pélvicos y paraaórtica, y a menudo el conducto torácico podría verse también. Las radiografías se tomaban al final de la inyección para mostrar los vasos periféricos, y 24 horas más tarde para distinguir los ganglios anteriormente mencionados (24) (Fig. 19).

Figura 19:  
William S. Greenfield.  
J. B. Kinmonth.  
Técnica linfográfica.  
Imagen de linfografía.





Figura 20:  
Eli Glatstein.  
Henry Seymour Kaplan.

Sin embargo, la linfografía tenía evidentes limitaciones, la imposibilidad para determinar la afectación de hígado, bazo e hilio esplénico, y no siempre era concordante con la extensión real, pero es indudable que profundizó un poco más en el concepto de la diseminación del linfoma de Hodgkin de una forma ordenada, siguiendo las distintas estaciones ganglionares. La extensión real intraabdominal fue comprobada por **Eli Glatstein (1938-)** y **Henry Seymour Kaplan (1918-1984)** en la Universidad de Stanford, centro donde se inició el procedimiento de la laparotomía en 1962, como exploración de la afectación abdominal, lo que permitió confirmar cómo era la afectación ganglionar retroperitoneal, de los ganglios esplénicos, bazo e hígado. En esta laparotomía se procedía a la esplenectomía, toma de muestras de cadenas ganglionares abdominales, biopsia hepática de ambos lóbulos, de ambas crestas ilíacas y de aquellos tejidos potencialmente afectados. En el mismo acto quirúrgico se procedía a la ovariopexia para proteger a los ovarios de la radioterapia. Esta técnica, conocida como laparotomía de Kaplan, fue seguida por muchos centros de EE.UU. y Europa durante unos años, para estadificar a los pacientes con LH, permitió incrementar los conocimientos sobre esta patología, pero afortunadamente tras esos años la laparotomía exploradora fue abandonada, siendo sustituida por técnicas por imagen no invasivas como la TAC, lo que supuso un auténtico hito de progreso en esta enfermedad, especialmente en la estadificación y control terapéutico (25) (Fig. 20).

La TAC permitió abandonar la linfografía y la laparotomía exploradora en el conocimiento de la extensión tumoral inicial y su valor es indudable en la medición de la respuesta terapéutica y en el seguimiento. La TAC fue creada por **Sir Godfrey Hounsfield (1919-2004)** y **Alan Cormack**, lo que les valió el Premio Nobel de Medicina en 1979. **Robert S. Ledley (1926-2012)**, basándose en trabajos anteriores del ingeniero británico y ganador del Premio Nobel Sir Godfrey Hounsfield, cuyo escáner podría ser utilizado solo para la cabeza de los pacientes, reunió a un grupo en la Universidad de Georgetown, donde fue profesor de Fisiología y Biofísica en 1970, para construir un prototipo que podría escanear todo el cuerpo. Tres años más tarde presentó su escáner automático axial transversal computarizado (1973), lo que revolucionó la práctica clínica y de una manera muy especial la Oncología (26) (Figs. 21, 22).

Numerosos investigadores, durante años, hicieron posible la llegada de la RMN a la clínica solo aquí me inclino a destacar a **Paul Lauterbur (1929-2007)** y **Sir Peter Mansfield (1933-)**. Premios Nobel de Medicina de 2003 por la invención y el desarrollo de la resonancia magnética nuclear. La RMN es un fenómeno físico basado en propiedades de mecánica cuántica de los núcleos atómicos; la respuesta de los átomos a las acciones de los campos magnéticos permite identificar la estructura de muchos órganos. Así, la RMN se ha convertido en uno de los más sofisticados medios de diagnóstico.

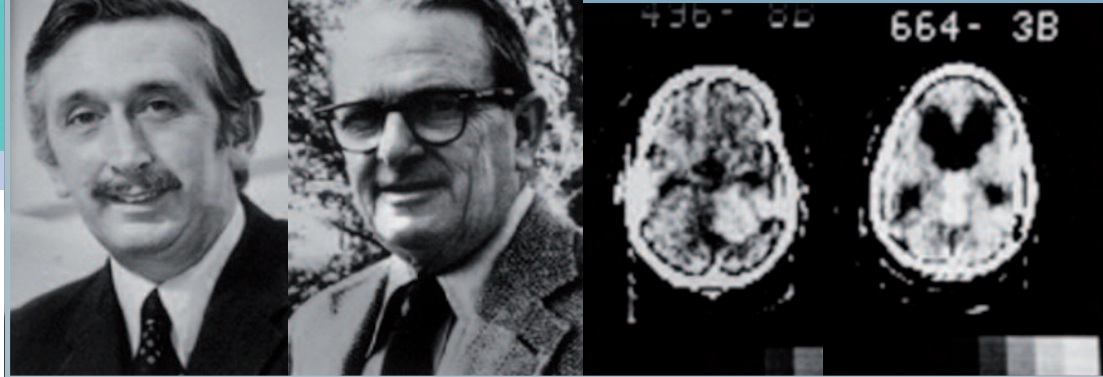


Figura 21: Sir Godfrey N. Hounsfield. Alan M. Cormack. Primeras imágenes de TC craneal.

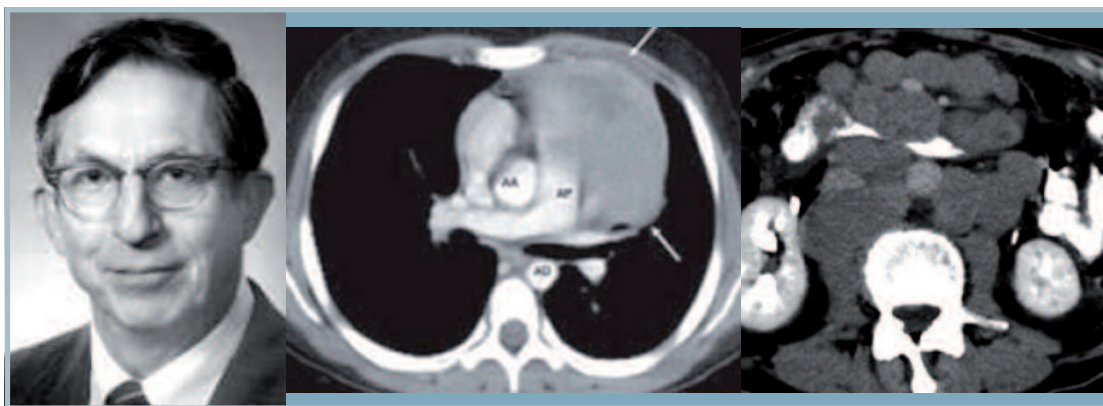


Figura 22: Robert S. Ledley. TAC de tórax y abdomen en linfoma de Hodgkin.

Las imágenes de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) se usan pocas veces en los casos de enfermedad de Hodgkin; solo se valora cuando se sospecha propagación a la médula espinal o al cerebro, siendo muy útil para estudiar estas áreas. En la enfermedad de Hodgkin, la afectación del SNC es tardía, pudiendo aparecer como siembra meníngea al entrar al espacio subaracnoideo desde la duramadre o como múltiples infartos por lesión vascular tras diseminación hematológica, y finalmente por la compresión radicular o medular desde ganglios paravertebrales. Las afectaciones neurológicas son más frecuentes en los linfomas no Hodgkin, e incluso en la forma de presentación primaria en SNC (27, 28) (Fig. 23).

La historia de la PET se remonta a la década de los sesenta con el **Dr. Louis Sokoloff (1921-2014)**, un bioquímico del Instituto Nacional de la Salud en Bethesda (EE.UU.), que está considerado como el padre de la PET porque fue el primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón utilizando autorradiografía con 2-desoxi-D-glucosa (2-DG). Su trabajo allanó el camino para la tomografía por emisión de positrones (PET), haciéndose la primera exploración en el hombre en 1978. **Michel M. Ter-Pogossian (1925-1996)** desempeñó un importante papel en el desarrollo del concepto de isótopos de corta duración e intervino en el diseño y construcción de la primera PET. **David Edmund Kuhl (1929-)** es bien conocido por sus trabajos pioneros en la PET en cáncer, demostrando su utilidad (Fig. 24).

La PET ha aportado grandes avances tanto en el estadiaje como en la valoración de la respuesta al tratamiento en los pacientes con linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. En la práctica clínica, una indicación



Figura 23: Paul Lauterbur. Sir Peter Mansfield. RMN: Metástasis vertebrales múltiples (D10-D11-L1-L2-L3) con invasión de canal. L. H. de celularidad mixta. RMN: Lesión hiperintensa a nivel talámico derecho por LNH difuso de células grandes B primario del SNC.



Figura 24: Louis Sokoloff. Michel M. Ter-Pogossian. David Edmund Kuhl.

era también la valoración de tejido viable tumoral en la masa residual detectada por TAC tras tratamiento, con una alta sensibilidad comparable o superior a la TAC, pero con una especificidad muy superior a esta. En este sentido, la PET juega un papel en la estrategia terapéutica de pacientes con linfomas al identificar aquellos que requieren tratamiento adicional. Se ha comprobado una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior en pacientes con PET negativas, lo que implica un valor tanto diagnóstico como pronóstico en relación a la TAC. Otra indicación tan importante como la anterior es la estadificación inicial y re-estadificación, para valorar afectación ganglionar y extraganglionar e infiltración de médula ósea, siendo especialmente útil en los linfomas de alto grado de agresividad, superior en esto a la TAC (Fig. 25).

La creación de la tomografía por emisión de positrones híbrida con tomografía computarizada (PET/TC) por **Ronald Nutt** y **David W. Townsend** revolucionó el diagnóstico por imagen y ha permitido la detección temprana del cáncer y un mejor seguimiento de la eficacia del tratamiento. Introducida en 1999, la PET-TC incorpora las fortalezas individuales de TC existente y la tecnología PET. La idea original se produjo cuando los Dres. Nutt y Townsend trabajando juntos en un diseño de PET, reconocieron la oportunidad para la integración de componentes de TC en el pórtico de un diseño de PET existente. Townsend aportó los esfuerzos académicos para desarrollar métodos de PET-TC y llevar a cabo los primeros estudios en humanos. Nutt fue fundamental en la construcción del primer prototipo del sistema PET-TC, así como en el desarrollo de las primeras versiones comerciales. El escáner PET-TC fue nombrado "Invento Médico del Año" en la revista *Time* en el año 2000.

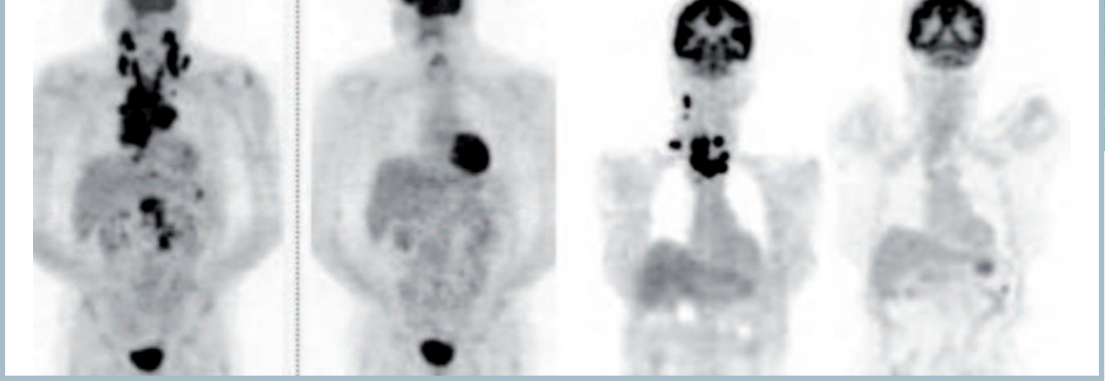


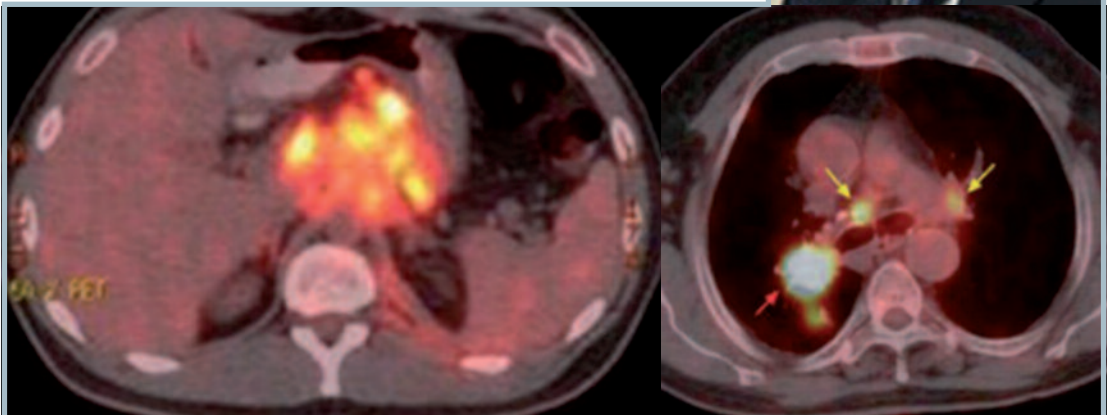
Figura 25: Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin antes y después del tratamiento con quimioterapia.

La utilización de PET-TC ha modificado significativamente el manejo de los pacientes con los linfomas en general. La información proporcionada por esta técnica permite mejorar la estadificación inicial, realizar una aproximación pronóstica y planificar un tratamiento adecuado, monitorizar la respuesta a las terapias instauradas y hacer un seguimiento para el diagnóstico de recidiva y reestadificación de los linfomas. En la enfermedad de Hodgkin tiene mayor valor en las formas clásicas. PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG ha demostrado una mejor rentabilidad diagnóstica para detectar la afectación ganglionar y extraganglionar previa al tratamiento, permitiendo una estadificación más correcta. Existen publicaciones en las que la utilización de PET-TC modifica la estadificación realizada solo con TAC. PET-TC es superior a TC para identificar pacientes libres de enfermedad residual que habrían sido catalogados en el 63,6% de los casos como patológicos o dudosos, empleando solo TC. La TC no puede diferenciar de manera fiable tumor activo de fibrosis o necrosis (29, 30) (Fig. 26).

A partir de 1965 comenzaron a tener lugar una serie de encuentros internacionales mantenidos por expertos de diversas disciplinas, poniendo en común los conocimientos que se iban obteniendo en cuanto a etiología, clínica y formas de progresión de la enfermedad de



Figura 26: Ronald Nutt. David Townsend. PET-TAC en enfermedad de Hodgkin.



Hodgkin, métodos de estadiaje y avances terapéuticos. Alguna de estas reuniones ha pasado a la historia, como es el caso de la de **Ann Arbor** (Michigan, EE.UU.) en 1971, donde se elaboró la **clasificación por estadios** que todavía hoy utilizamos, con algunas mejoras introducidas en 1988 en la reunión de Cotswolds (Reino Unido) al incorporar la valoración por TAC. La clasificación de Ann Arbor define los dos grandes grupos pronósticos del LH: 1) estadios localizados (estadios I y II), y 2) estadios avanzados (estadios III y IV). Posteriormente se recomienda seguir los criterios de la estadificación de Lugano de 2014. También existe acuerdo de todos los grupos internacionales en reconocer dentro de los estadios localizados un grupo favorable y otro desfavorable. Sin embargo, no existe un acuerdo universal sobre cuáles son los factores de riesgo desfavorable en estos estadios precoces. La enfermedad voluminosa, la elevación de la velocidad de sedimentación, el número de áreas ganglionares afectas y la enfermedad extraganglionar parecen repetirse en todas las escalas pronósticas (Fig. 27).

En los estadios avanzados, el proyecto capitaneado por **Dirk Hasenclever** (University of Leipzig, Leipzig) con la colaboración de los principales grupos de tratamiento de pacientes americanos y europeos, reunió más de 5.000 pacientes y fructificó en un índice pronóstico internacional. Este índice contempla la edad, el sexo, la cifra de albúmina, la concentración de hemoglobina, el estadio IV, la cifra de leucocitos y de linfocitos. La existencia de cuatro o más factores adversos en esta escala determina un grupo de pacientes de especial mal pronóstico, considerados por algunos grupos candidatos a terapias más agresivas. Datos que serán comentados más adelante (31) (Fig. 28).


Posteriormente se han publicado valoraciones pronósticas de la enfermedad de Hodgkin en estadios localizados y avanzados, con indudable impacto en el conocimiento y manejo del paciente con enfermedad de Hodgkin, lo que permite una mejor planificación de la estrategia terapéutica. La indicación de la biopsia de la médula ósea se aconseja seguir por la existencia (B) o no (A) de síntomas generales (Fig. 29).

Este análisis para la estadificación es igual para los linfomas no Hodgkin en cuanto a pruebas de estudio de extensión y estadios. Son diferentes los índices pronósticos, que serán comentados posteriormente.

Clasificación por estadios de Ann Arbor	Estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Lugano		
	Estadio	Afectación	Afectación extra-nodal
Estadio I: Afectación de una única región ganglionar (I) o de una región extraganglionar (IE)	I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Una sola lesión extra-nodal
Estadio II: Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II), una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (IIE).	II	Dos o más grupos nodales, del mismo lado del diafragma	Estadios ganglionares I y II con compromiso contiguo extra-nodal ilimitado
Estadio III: Afectación de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III) que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (HIE), esplénica (HIS), o ambas.	III	Ganglios a ambos lados del diafragma; ganglios sobre el diafragma más compromiso esplénico	No aplica
Estadio IV: Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos asociada o no a ganglios linfáticos.	IV	Compromiso extra-linfático no contiguo	No aplica
Síntomas: A: Asintomáticos. B: Fiebre, sudoración, pérdida de peso >10% del peso corporal previo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran como tejido nodal.</li> <li>La ausencia o presencia de síntomas B, subdivide a los pacientes en dos grupos (sufijos A ó B).</li> <li>El sufijo E se asignara de acuerdo a los criterios de la columna de afectación extra-nodal.</li> <li>El sufijo X para el compromiso "bultoso" no es indispensable, se recomienda consignar el mayor diámetro de la lesión dominante.</li> </ul>		

Figura 27: Estadificación de Ann Arbor y de Lugano (1914).





<b>Índice Pronóstico Internacional: asignación de un punto por cada una de las siguientes variables (factores pronósticos)</b>	
<i>Factor pronóstico</i>	<i>Índice de riesgo</i>
Bajo: score 0-1 Intermedio-bajo: score 2 Intermedio-bajo: score 3 Alto: score 4-5 Edad (>60 años) LDH elevada	Índice de Karnofsky (>1) Estadio ANN Arbor III-IV Afectación extranodal (>1)
LDH: deshidrogenasa láctica sérica	

Figura 28: Dirk Hasenclever. Índice Pronóstico Internacional.

<b>Características de riesgo desfavorable para pacientes con linfoma Hodgkin en estadios tempranos*</b>	
<b>Según EORTC</b>	<b>Según GHSG</b>
Adenomegalla mediastinal grande (>0,35 del diámetro torácico en T5-T6)	Adenomegalia mediastinal grande (> 1/3 del diámetro torácico)
VSG ≥50 sin síntomas B	VSG ≥50 sin síntomas B
VSG ≥30 con síntomas B	VSG ≥30 con síntomas B
Edad >50 años	Afectación extra-nodal
Afectación ≥4 regiones nodales	Afectación ≥4 regiones nodales
<i>EORTC; European Organization for the Research and Treatment of Cancer. GHSG; German Hodgkin Study Group. VSG; Velocidad de sedimentación globular.</i>	
*La presencia de al menos uno de los criterios confiere un riesgo desfavorable	
<b>Índice Pronóstico Internacional para pacientes con linfoma Hodgkin en estadios avanzados*</b>	
Edad >45 años	
Sexo masculino	
Albumina sérica <4 g/dl	
Hemoglobina <10,5 g/dl	
Enfermedad estadio IV	
Leucocitosis (≥15.000/mm <sup>3</sup> )	
Linfopenia (<600/mm <sup>3</sup> o <8% del recuento total de glóbulos blancos)	
*La presencia de cada uno de ellos suma una unidad al puntaje final. La supervivencia libre de progresión a 5 años según el puntaje es la siguiente: 0 (84%), 1 (77%), 2 (67%), 3 (60%), 4 (51%), 5 ó más puntos (42%).	

Figura 29: Índice Pronóstico Internacional para estadios localizados y avanzados.



## Historia de la clasificación de los linfomas no Hodgkin

Paralelamente, transcurriendo también la segunda mitad del siglo XIX, se iban reconociendo **otras patologías del tejido linfoide**, de características variables según los casos, pero con la diferencia en que la masa tumoral se hallaba constituida mayoritariamente por células linfoides, con variantes más o menos diferenciadas.

**Rudolph Virchow (1821-1902)** hizo mención a un caso de un paciente derivado en consulta y fallecido con múltiples ganglios en el cuello que mostraban una proliferación de células similares a las que él mismo había descrito en la leucemia (1845), pero que, llamativamente, no se encontraban en la sangre periférica. Propuso entonces para este caso la denominación de "linfoma" (1859) y posteriormente también el nombre de "linfosarcoma" (1863). Como ya se iba observando que había pacientes que tenían afectación tumoral en los ganglios y otros que la tenían en la sangre, y algunos en ambos, **Julius Cohnheim (1839-1884)**, discípulo de Virchow, introdujo el término de "pseudoleucemia" para designar la afectación tumoral ganglionar por proliferación de células linfoides malignas cuando se hallaba ausente la expresión de las células anormales en la sangre circulante. Durante todo ese tiempo reinó una cierta confusión en la designación de las patologías, variando con el autor que hacía la descripción de los casos que pudiera haber encontrado, confusión que se acentuaba más aún, ante la falta de concordancia en el pensamiento sobre la causa determinante de la patología descrita (Fig. 30).

**Theodor Billroth (1829-1894)**, cirujano de la época con una calidad excepcional, que convirtió al médico austriaco en el modelo de la nueva cirugía científica, introdujo los métodos histológicos, bacteriológicos, experimentales y estadísticos en su actividad, cumpliéndose con él de la forma más brillante el proceso de conversión de la cirugía en ciencia. Nos habla de "linfoma maligno", pero no hay referencias de su auténtico significado.

Figura 30:  
Rudolph Virchow.  
Julius Cohnheim.  
Theodor Billroth.  
Johann Kundrat.

En 1893, **Johann Kundrat (1845-1893)** y **Dreschfeld** publican las diferencias entre la enfermedad de Hodgkin y el “linfosarcoma” y la “pseudoleucemia” según la definición de J. Cohnheim. El denominado linfosarcoma de Kundrat señala el autor que tendría un mayor crecimiento agresivo, con invasión constante de la cápsula de los ganglios; normalmente sin expresión leucémica, crecimientos ganglionares importantes y la afectación de la medula ósea cuanto está presente no era difusa.

A principios del siglo XX, **James Ewing (1866-1943)** y **Charles Oberling (1895-1960)** distinguen dos grupos de “linfosarcomas”, unos constituidos por células pequeñas y otros por células grandes. A los últimos se les considera originados en las células reticuloendoteliales de los ganglios linfáticos y los denominan “reticulosarcomas”.

En 1927, **Nathan Edwin Brill (1879-1952)** y **Douglas Symmers (1860-1925)**, como resultado de sus trabajos, individualizan del grupo genérico de los linfosarcomas una entidad anatomoclínica que cursa de forma diseminada y con una lenta evolución, a la que denominaron “linfoma gigantomocelular” (enfermedad de Brill-Symmers), o linfoma folicular (nodular). En 1930, **Roulet** y **C. Oberling** separan al “reticulosarcoma” del linfosarcoma. El sarcoma histiocítico, previamente designado linfoma histiocítico verdadero, es una neoplasia maligna, de etiología desconocida, cuyas células presentan características morfológicas e inmunofenotípicas de macrófagos maduros (histiocitos), representando estos tumores menos del 1% de todas las neoplasias hematológicas (32, 33) (Fig. 31). Históricamente, estos tumores se han incluido bajo diferentes términos, como el de reticulosarcoma de Roulet, reticulosis medular histiocitaria/histiocitosis maligna de Scott y Robb Smith, o “linfomas histiocíticos verdaderos”, como fueron designados por **Henry Rappaport (1918-2002)** en 1966. El término “sarcoma histiocítico” fue propuesto originalmente por **Georges Mathé (1922-2010)** y cols. del Instituto Gustave-Roussy, en París, en el año 1970 (34, 35) (Fig. 32).

La Organización Mundial de la Salud, en su clasificación de 2008 define al “sarcoma histiocítico” como una neoplasia maligna



Figura 31:  
James Ewing.  
Charles Oberling.  
Douglas Symmers.  
Nathan Edwin Brill.

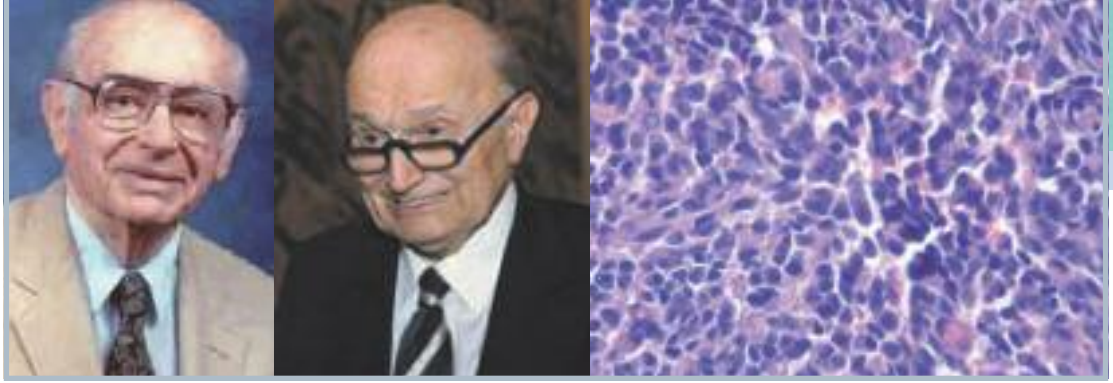


Figura 32: Henry Rappaport. Georges Mathé. Sarcoma histiocítico.

con características morfológicas e inmunofenóticas, semejantes a los histiocitos maduros. Aproximadamente un 50% de los casos se presenta en ganglios linfáticos, el resto en sitios extraganglionares, afectando principalmente el aparato digestivo, la piel y el Sistema Nervioso Central.

En 1942, **Gall y Mallory** introdujeron una clasificación de los linfomas basada en criterios clínico-patológicos, que, con todos sus defectos, era el primer intento sistemático para poner orden en la situación caótica de los linfomas no Hodgkin. Hasta entonces, un número de patólogos influyentes todavía defendían un punto de vista que sostenía que los linfomas malignos no son un grupo de enfermedades separadas, sino más bien un trastorno único capaz de cambiar libremente su apariencia microscópica.

En 1947, **Jackson y Parker**, en el Hospital de la Universidad de Boston, publicaron una comprensiva clasificación de los linfomas, con un enfoque principal en la enfermedad de Hodgkin. Su clasificación de la enfermedad de Hodgkin se convirtió rápidamente en el estándar en los Estados Unidos y fue útil hasta la década de 1960 (Fig. 33).

En 1956, **H. Rappaport** publicó la primera clasificación moderna de los linfomas no Hodgkin basada en la citología y en la presencia o ausencia de estructura folicular. Esta clasificación fue posteriormente modificada por el autor, incluyendo en el grupo de linfomas indiferenciados a los linfomas tipo Burkitt y no Burkitt. El linfoma de Burkitt fue descrito en 1958 por **Denis Parsons Burkitt (1911-1993)** como un linfoma de origen africano que cursa especialmente en niños, localizándose preferentemente en mandíbula, órbita y gonadas. Se trata de un linfoma de rápido crecimiento y que se encuentra en áreas epidemiológicamente relacionadas con malaria y con el virus de Epstein-Barr. Posteriormente se describieron formas no africanas de este linfoma (36).

Figura 33: Clasificación de linfomas. Tracy B. Mallory (1896-1951).

Clasificación de Gall y Mallory de los linfomas (1942)	Clasificación de Jackson Parker 1939-1947	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reticulum cell sarcoma                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stem cell lymphoma</li> <li>- Lymphoblastic lymphoma</li> </ul> </li> <li>• Lymphocytic lymphoma</li> <li>• Follicular lymphoma</li> <li>• Hodgkin's lymphoma</li> <li>• Hodgkin's sarcoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reticulum cell sarcoma</li> <li>• Linfosarcoma</li> <li>• Linfoma gigante folicular</li> <li>• Linfocitoma</li> <li>• Linfoblastoma</li> <li>• Plasmocitoma</li> <li>• Enfermedad de Hodgkin:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paragranuloma</li> <li>- Granuloma</li> <li>- Sarcoma</li> </ul> </li> </ul>	

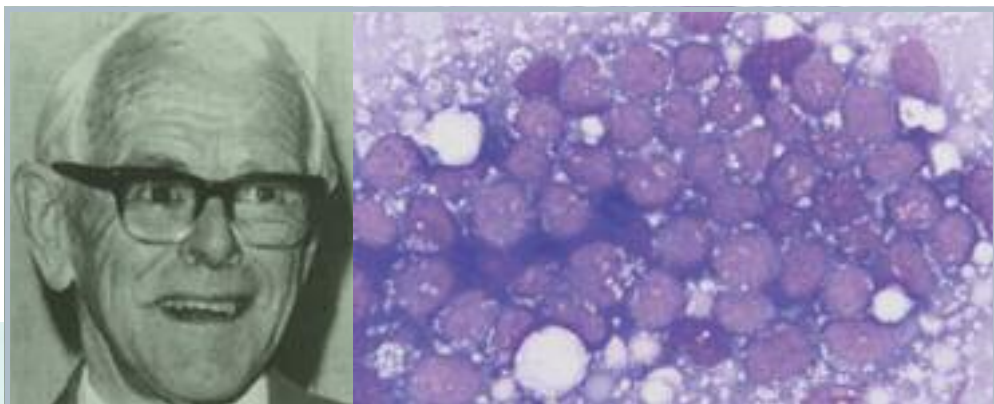
La separación de los linfomas en estos sencillos patrones morfológicos era también fundamentada por el importante hecho de que el comportamiento clínico era diferente para los diversos subgrupos de linfomas. Así, se pudo afirmar que las formas nodulares tienen un comportamiento clínico menos agresivo que los difusos, y también que los linfomas formados por linfocitos bien diferenciados son de mejor pronóstico que los constituidos por linfocitos pobremente diferenciados, y estos mejor que los formados por histiocitos. Esta clasificación de Rappaport fue ampliamente aceptada, transformándose en un lenguaje común de comunicación de los diferentes centros tanto para patólogos como para clínicos. En 1966, Rappaport modificó nuevamente la clasificación, basándose en origen celular y en el patrón nodular o difuso. También fue ampliamente aceptada por su reproductibilidad y aplicación pronóstica (Figs. 34, 35).

En el último cuarto del siglo XIX, con los trabajos histológicos del francés **Louis-Antoine Ranvier (1835-1922)**, comenzó el estudio detallado de los “corpúsculos linfáticos” presentes en la sangre, pero especialmente abundantes en la linfa y en los órganos linfáticos. Poco después, el alemán **Paul**

Figura 34: Clasificación de Rappaport, 1956.

Clasificación histopatológica de los linfomas “no hodgkinianos”. H rappaport 1956 8*)	Clasificación de los linfomas según Rappaport (1966)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• L. Linfocítico bien diferenciado = LLBD</li> <li>• L. Linfocítico pobremente diferenciado = LLPD</li> <li>• L. Mixto (linfocítico-histiocítico) = L. Mx L.H.</li> <li>• L. Histiocítico = LH</li> <li>• L. Indiferenciado = L. In. (*)</li> </ul>	<p><b>I. Linfomas nodulares</b></p> <p>A. Linfomas linfocítico</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pobremente diferenciado</li> <li>2. Moderadamente diferenciado</li> <li>3. Bien diferenciado</li> </ol> <p>B. Linfoma de tipo celular mixto</p> <p>C. Sarcoma de células reticulares (linfoma histiocítico) (Gall, 1958)</p> <p>D. Enfermedad de Hodgkin</p> <p><b>II. Linfomas difusos</b></p> <p>A. Linfoma linfocítico</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pobremente diferenciado</li> <li>2. Moderadamente diferenciado</li> <li>3. Bien diferenciado</li> </ol> <p>B. Linfoma de tipo celular mixto</p> <p>C. Sarcoma de células reticulares (linfoma histiocítico) (Gall, 1958)</p> <p>D. Enfermedad de Hodgkin</p>
<p>(*) Todos estos linfomas pueden presentarse con patrón histológico nodular o difuso a excepción del LLBD que es solo difuso</p> <p>(**) En los linfomas indiferenciados serias posteriormente incluidos los linfomas tipo Burkitt y no Burkitt</p>	

Figura 35: Denis Parsons Burkitt. Linfoma de Burkitt.





**Ehrlich (1854-1915)**, Premio Nobel en 1908, consiguió caracterizar morfológicamente los distintos tipos de leucocitos, para los que acuñó términos basados en su afinidad cromática, como “neutrófilo”, “eosinófilo” y “basófilo”, que aún hoy seguimos utilizando. Caracterizó también esos misteriosos “corpúsculos linfáticos” de antaño, que Ehrlich consideró ya claramente como otro tipo más de leucocito, con el nombre de linfocitos o células linfáticas.

En la década de 1960, partiendo de los estudios de **Bruce Glick (1927-2009)**, se demostró que la bolsa de Fabricio juega un papel importante en la producción de anticuerpos. Su constatación de que las respuestas de anticuerpos se suprimen en la mayoría de los pollos “bursectomizados” se convirtió en la piedra angular de la inmunología moderna. Este descubrimiento, seguido de otros muchos, revolucionó no solo el sistema inmune sino también la patología neoplásica linfoproliferativa. Se trataba de la existencia de varios linajes de linfocitos (T, B y NK), que no podían predecirse por la morfología, pero que tenían diferentes funciones. En la década de 1970 se descubrió que las células linfoides tenían antígenos de superficie o receptores que podrían ser explorados para identificar el linaje de células tanto normales como neoplásicas. En respuesta a esta nueva información, los patólogos, muy apropiadamente, comenzaron a tratar de aplicarlo a la clasificación de los linfomas (Fig. 36).

En 1972 se hizo posible el tipaje del inmunofenotipo B y T de los linfomas tras los trabajos, por un lado, de **A. C. Aisenberg (1927-2009)** y **Kurt J. Bloch** y, por otro, de **Jean-Louis Preud'homme** y **Máxime Seligmann, (1927-2010)**. M. Seligmann describió la enfermedad de las cadenas pesadas, que habitualmente afecta a pacientes niños o jóvenes (generalmente entre 20 y 30 años) del área mediterránea. El cuadro clínico es el de un síndrome de malabsorción que cursa con diarrea crónica y el dolor abdominal. La astenia y la pérdida de peso son habituales y en el 50% de

los casos existe acropaquia. Su diagnóstico se efectúa mediante una exploración y biopsia intestinal y mediante la detección de la inmunoglobulina patológica.

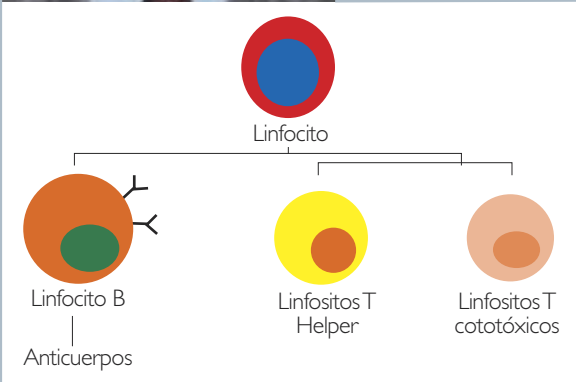


Figura 36:  
Louis-Antoine Ranvier.  
Paul Ehrlich.  
Bruce Glick.  
Tipos de linfocitos.



Figura 37: A. C. Aisenberg. M. Seligmann. Stanley J. Korsmeyer. Bharat N. Nathwani.

El reconocimiento del reordenamiento genético de las células B en 1981 fue realizado por **Stanley J. Korsmeyer (1950-2005)**. En 1983, **J. P. Allison** y **K. Haskins** aíslan el receptor para antígenos de los linfocitos T, y en 1984, **M. Davis** y **T. Wak Mak** caracterizan los genes de estos receptores y posteriormente se realizó la identificación del “reordenamiento” en el receptor de las células T por **A. C. Aisenberg en 1985**, y mediante el uso de anticuerpos monoclonales se pudo identificar los subtipos específicos de células B o T, lo que de manera sistemática se adoptó en 1992, como resultados del trabajo inicial de **D. M. Knowles**. Todos estos estudios sentaban las bases de la relación inmunidad y cáncer y se iniciaba el largo camino de la inmunoterapia, que en el siglo XXI constituirá ser uno de los pilares importantes del su tratamiento (Figs. 37, 38, 39).

Un hito fundamental de las últimas décadas ha sido la identificación del **antígeno CD20**, una fosfoproteína no glucosilada de aproximadamente 33 kD, que se expresa en linfocitos B normales y neoplásicos y que se cree que actúa como receptor durante la activación y diferenciación de los linfocitos B. Esta positividad de CD20 ha permitido desarrollar un anticuerpo monoclonal antiCD20 que identifica desde luego a los linfocitos tumorales, pero no por serlo, sino por ser linfocitos del linaje B. El anticuerpo monoclonal antiCD20 titulado rituximab fue desarrollado por IDEC Pharmaceuticals bajo el nombre de IDECC2B8 y aprobado por la FDA en 1997 para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de células B resistentes a otros regímenes de quimioterapia.

Figura 38: Marcadores de linfomas B.

Características moleculares de los principales linfomas B maduros.		
Linfoma	Inmunofenotipo	Alteración molecular
Folicular	CD20+; CD19+; BCL2 +; BCL6+; CD5-; CD5-; CD10+; Ciclina D1 (-)	t(14,18) (q32;q21)
L linfocitos pequeños/ leucemia linfocítica crónica	CD20+ CD19+, CD 10 +, BCL 6 +, CD 5 +, CD 3 -, Ciclina D1 -	+ 12, del 6q, del 11q, del 13 q
Linfoma B difuso de células grandes	CD 20 +, CD 19 +, CD 79a +, CD 5 + (5%), ciclina D1 -, CD 10 -/+, BCL 6 +/-, BCL 2 -, CD 3 -	
Linfoma de la zona marginal	CD 20 +, CD79a +, CD 5 -, CD 10 -, CD 23 -, Ciclina D1 -, BCL 2 -, BCL 5 -	t(11,18) (q21; q21)
Linfoma del manto	CD 20 +, CD 19 +, BCL 2 +, BCL 6 +, CD 5 +, CD 3 -, CICLINA D1 +, CD 10 -	t(11,14) (q13; q23)
Mieloma múltiple	CD 3 -, CD 79a +, CD 20 -, CD 5 -, CD 10 -, BCL 6 -, CD 3 -, CICLINA D1 -, IRF4/MUM1 +, CD 28 +	Translocación 19q32

PAX: paired box. CD: cluster of differentiation. Bcl: B cell lymphoma. Del: delección. IRF: interferon regulatory factor. MUM: multiple myeloma oncogene.

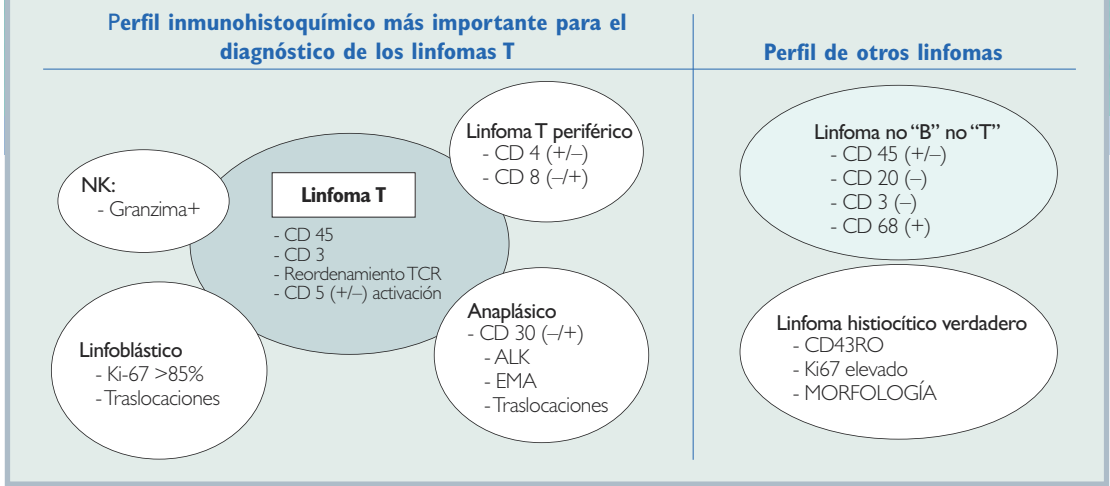


Figura 39: Marcadores de linfomas T y otros linfomas.

**Stanley J. Korsmeyer** ayudó a la demostración de que las células de linfomas de células B contenían una mutación genética que les permitía sobrevivir al proceso normal de la apoptosis. Este gen anormal que bloquea la apoptosis se denomina **Bcl-2**, y se convirtió así en el primero de una nueva clase de "oncogenes" que contribuyen al proceso neoplásico. Sus estudios ayudaron a establecer que muchos cánceres humanos, incluyendo linfomas y otras neoplasias, pueden ser causados por una desregulación de la apoptosis.

El **linfoma linfoblástico** se caracteriza por la morfología peculiar con núcleos de una apariencia "cerebriforme", siendo una identidad distinta a la leucemia de células T aguda y que afecta sobre todo a niños y adolescentes (**Barcos y Lukes, 1975**). El porcentaje de las células con los núcleos enrevesados varía considerablemente según los casos y disminuye en los pacientes más allá de la adolescencia. En ausencia de convolución nuclear, las células son altamente inmaduras en apariencia e indistinguibles de los linfoblastos de LLA (**Bharat N. Nathwani, 1976**).

Después de la **clasificación de Rappaport**, una nueva clasificación fue presentada en 1972 por **Lennert-Stem-Kaiserling**, permitiendo diagnosticar linfomas derivados de las células T o B. Introduce los términos como inmunocitomas, germinocitomas, germinoblastomas, etc. A partir de esta clasificación, al poco tiempo se presentaría la clasificación del Kiel.

La **clasificación de Kiel**, publicada inicialmente en 1973, es debida al trabajo de **Karl Lennert** y su grupo. El sistema ideado en la Universidad de Kiel ha sido ampliamente usado en Europa, pero prácticamente ignorado en EE.UU. y, al igual que la clasificación de Rappaport, se basa exclusivamente en criterios morfológicos, apoyada en la citología. Resultó ser una clasificación compleja, difícil de aprender e imperfecta, pero en muchos sentidos fue la más satisfactoria de cuantas clasificaciones existieron en el pasado. Utiliza términos como centrocítico y centrolástico, y en lugar de linfoma histiocítico lo denomina linfoma inmunoblástico. Esta clasificación aporta una valiosa información pronóstica, dividiendo los casos en bajo y alto grado de malignidad, con una buena correlación entre la histología y las curvas de supervivencia. También se preocupa de otros aspectos, como la diferenciación plasmacitoide de las células. Por contra, concede poca importancia a la subdivisión de los linfomas foliculares. En 1988 la clasificación de Kiel fue actualizada para incluir información derivada de las nuevas técnicas inmunológicas y de biología tumoral, estableciendo una división inicial entre linfomas B y linfomas T (Fig. 40).



Figura 40: Karl Lennert. Harald Stem.



En 1974, **Robert J. Lukes (1922-1995)** y **Robert D. Collins (1928-2013)** publicaron su clasificación inmunológica de los linfomas no Hodgkin basada en la tipificación de B o T según el linaje celular; lo que resultó una importante contribución al estudio de los LNH. Además, les dieron importancia a las células centrofoliulares, distinguiendo células pequeñas o grandes hendidas o no hendidas. Hay que reconocer, por tanto, a estos autores su relevante contribución al estudio de los LNH, al dar importancia a las células centrofoliulares y a la distinción entre los linfomas B y T (39-40) (Figs. 41, 42).

La **micosis fungoide** es el término que recibe un trastorno progresivo, crónico y no contagioso de la piel que forma parte de los linfomas no hodgkinianos, y que se caracteriza por una proliferación de células T CD4 a nivel cutáneo, siendo la expresión más frecuente del linfoma cutáneo de células T. Se presenta como una afectación de la piel en la que aparecen brotes de lesiones planas, en forma de placas delgadas, o pequeños tumores. La micosis fungoide está muy relacionada con el síndrome de Sézary, que es una forma más agresiva del linfoma cutáneo de células T en el que la piel se ve afectada de manera difusa con considerable asociación a nivel de la sangre periférica. A menudo, las lesiones pueden diseminarse a los ganglios linfáticos y otros órganos. La micosis fungoide fue descrita por primera vez en 1806 por el dermatólogo francés **Jean-Louis-Marc Aliber (1768-1837)**. Una de sus obras más importantes fue "Description des maladies de la peau observées à l'Hôpital Saint-Louis (1806-1814)", que contienen espléndidos grabados a color. Invertió muchos años en concluir la obra y la inclusión de imágenes fue fundamental. Llama la atención que estas no solo reflejan la lesión, sino el enfermo con su expresión y sus vestidos. En 1938, **Albert Jean Antoine Sézary (1880-1956)** e **Y. Bouvrain** describieron la tríada clínica de eritrodermia, linfadenopatías y células atípicas circulantes en sangre periférica, lo que hoy conocemos como síndrome de Sézary. Identificaron por primera vez células mononucleares atípicas ("células monstruosas") tanto en sangre como en piel de un paciente con eritrodermia crónica. En 1959, **Bureau, Barriere y Guénel** señalaron la posible partici-

Figura 41:  
Robert J. Lukes.  
Robert D. Collins.

Bajo grado de malignidad	Linfoma compuesto
Linfocítico, leucemia linfática crónica	Linfoma de células indefinidas
Linfocítico, otros	Linfoma de células tipo T. Linfocítico pequeño
Linfoplasmocitoide	Linfoma de células tipo T micosis fungoide y síndrome de Sezary
Centroclítico	Linfoma de células tipo T linfocítico convoluto
Centroblástico-centroclítico, folicular; sin esclerosis	Linfoma de células T sarcoma inmunoblástico
Centroblástico-centroclítico, folicular; con esclerosis	Linfoma de células tipo B, linfocítico pequeño
Centroblástico-centroclítico, folicular; y difuso sin esclerosis	Linfoma de células tipo B linfocítico plasmocitoide
Centroblástico-centroclítico, folicular; y difuso con esclerosis	Linfoma de células centrofoliculares, pequeñas hendidas
Centroblástico-centroclítico, folicular; difuso	Linfoma de células centrofoliculares, grandes hendidas
Linfoma de bajo grado de malignidad inclasificable	Linfoma de células centrofoliculares, pequeñas no hendidas
Alto grado de malignidad	Linfoma de células centrofoliculares, grandes no hendidas
Centroblástico	Sarcoma inmunoblástico (células B)
Linfoblástico tipo Burkitt	Subtipos de linfomas de células centrofoliculares:
Linfoblástico de células convolutas	1. Folicular
Linfoblástico, otros (inclasificable)	2. Folicular y diluso
Inmunoblástico	3. Diluso
Linfoma de alto grado de malignidad, inclasificable	4. Esclerótico con foliculos
Linfoma maligno inclasificable	5. Esclerótico sin foliculos
	Linfoma histiocítico
	Linfoma maligno inclasificable

Figura 42: Clasificación de Lukes y Collins. Clasificación de Kiel (Lennert).

pación de la médula ósea, hasta ese momento no mencionada. **Taswell** y **Winkelmann**, dos años más tarde, destacaron la naturaleza linfocitaria de las células. En 1975 culmina el estudio de **Richard L. Edelson**, que demuestra que las células de la MF y del SS tienen marcadores de superficie característicos de linfocito T, lo que lleva a considerar estos procesos como desórdenes proliferativos malignos de células T. En 1979, un seminario internacional patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. acuñó el término linfoma cutáneo de células T (LCCT) y que se emplea en el presente para describir un grupo heterogéneo de linfomas primarios compuestos por células T malignas con manifestaciones en la piel, como la micosis fungoide (41-44) (Fig. 43).

En 1977, **T. Uchiyama** describe una nueva entidad, el "linfoma-leucemia T del adulto (ATLL)", que aparece sobre todo en Japón y cuyo origen es presumiblemente vírico, atribuible al HTLV-I. Las manifestaciones clínicas del ATLL fueron bien caracterizadas desde su descripción original realizada por T. Uchiyama y cols., describiendo un síndrome proliferativo de linfocitos T definido por: leucemia-linfoma de células T con un curso rápidamente progresivo, resistencia al tratamiento con agentes antileucémicos; aparición de células leucémicas pleomórficas con núcleos deformados acompañadas de linfadenopatías, y hepatoesplenomegalia y ausencia de tumor mediastínico en casi todos los casos. Actualmente esta enfermedad está bien reconocida por la Organización Mundial de la Salud y existe consenso diagnóstico sobre sus características morfológicas, inmunofenotipo y alteraciones genéticas (45-48).

La identificación del cuadro histopatológico del linfoma del tejido linfoide de las mucosas, "**Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT)**", se lo debemos a **Peter G. Isaacson (1952-)** y **Dennis Wrigth**, que lo dieron a conocer en 1983. Los linfomas MALT se presentan especialmente en el estómago, aunque cualquier lugar de la mucosa puede estar involucrado. Están dentro de la categoría de los linfomas de células B de la zona marginal y son de particular interés debido a que parecen ser la conse-

Figura 43: Jean-Louis-Marc Aliber y una lámina de su libro sobre micosis fungoide, Albert Jean Antoine Sézary, Richard L. Edelson.



cuencia de la inflamación crónica causada por una bacteria, *Helicobacter pylori*. En 1991, en el University College of London (UCL), Peter G. Isaacson y su grupo informaron, en la revista *Lancet*, la presencia de *H. pylori* en casos de linfomas tipo MALT de estómago y dos años más tarde describieron la regresión de estos linfomas después de la erradicación del *H. pylori* por medio de antibióticos. La radiación o cirugía también pueden ser curativas en pacientes con enfermedad localizada. Si los tumores ya no están localizados, la quimioterapia puede ser eficaz, pero es menos probable que sea curativa. La translocación cromosómica t(11; 18) (p21; q21) está presente en muchos linfomas MALT, dando lugar a un gen de fusión conocido como API2-MLT, que se cree activa la vía de señalización NFκB y es predictivo de una mala respuesta a la terapia. Otras translocaciones involucran al locus IgG en el cromosoma 14q32 y se han descrito en lugar de la t(11; 18), a saber, t(1; 14) (p22; q32) y t(14; 18) (p22; q32), que se cree que activa la vía NFκB. También ellos describieron los linfomas similares asociados con tiroiditis de Hashimoto. Linfomas de la zona marginal en el bazo (linfoma esplénico de la zona marginal, o SMZL), en la piel, en anejos oculares o en los ganglios linfáticos. Curiosamente, cada una de estas localizaciones se asocia en una fracción de los casos con un agente infeccioso diferente: linfomas esplénicos de la zona nodal marginal pueden estar asociados con la infección por virus de la hepatitis C, los tumores anexiales oculares (una vez conocidos como pseudolinfomas) con *Chlamydia psittaci* y de la piel con *Borrelia burgdorferi*. El Dr. Isaacson también reconoció la existencia de la enteropatía asociada al linfoma de células T (49) (Fig. 44).

A la vez que se identificaban nuevas entidades de linfomas, muestra de su enorme heterogeneidad, diferentes grupos de investigadores fueron presentando nuevas clasificaciones que hacían difícil decidirse por cuál seguir, pero cada una de ellas iba aportando claridad en las diferentes entidades, por lo que eran prelude de una clasificación más definida. Entre estas clasificaciones tenemos la denominada Británica o clasificación de **M. H. Bennett, G. Farrer-Brown y K. Henry** en 1974. No fue aceptada de forma general y su uso se limitó durante un tiempo solo al Reino Unido (50).

En 1974, **Ronald F. Dorfman (1923-2012)** propuso una clasificación de los LNH, a la que denominó "Working Classification", que trató de ser una unión entre las clasificaciones de Rappaport, Lukes y Collins y la Británica. En palabras de su autor, esta nueva clasificación elimina la controversia terminológica, introduce nuevas designaciones basadas en determinados aspectos funcionales de las células y emplea términos que son aceptables para los patólogos en su trabajo diagnóstico diario. La clasificación de Dorfman

Figura 44: Peter G. Isaacson. Dennis Wrigth. Factores de riesgo en linfomas MALT.

Factores de riesgo en linfomas MALT	
Sitio afectado	Proceso infeccioso/factor de riesgo asociado
Estómago	<i>Helicobacter pylori</i>
Intestino	<i>Campylobacter jejuni</i>
Pulmón	Ninguno*
Órbita ocular	<i>Chlamydia psittaci</i>
Glándula salival	VHC., autoinmunidad (síndrome de Sjögren)
Tiroides	Autoinmunidad (tiroiditis de Hashimoto)
Piel	<i>Barrellia burgdorfen</i>

Ninguno identificado hasta el momento; VHC = virus de hepatitis C

nunca obtuvo un amplio reconocimiento en la práctica, siendo poco usada, si bien muchos de sus conceptos fueron de gran utilidad para el desarrollo de la “Formulación de Trabajo” promovida por el NCI (51).

La **Organización Mundial de la Salud**, en 1976, desarrolló bajo sus auspicios una nueva clasificación de los linfomas, también conocida por clasificación de **G. Mathé (1922-2010)**. En su introducción reconoce que no es actualmente posible proponer una clasificación y nomenclatura de los LNH científicamente correcta y clínicamente probada. La clasificación propuesta representa, por tanto, un compromiso y está sujeta a futuras modificaciones en la medida en que se acumulen nuevos conocimientos sobre el origen de las células tumorales. Esta clasificación propuesta por la OMS ha sido una de las menos usadas de cuantas se propusieron en aquellos años (52).

Los avances en el conocimiento de los linfomas continuaron, por ejemplo, la clonación del oncogén c-myc por la translocación t(8:14) del linfoma de Burkitt investigado por **R. Taub** y **R. Dalla-Favera** en 1982. El marcador genético característico del linfoma de Burkitt es precisamente una translocación recíproca entre el gen c-myc del cromosoma 8 y uno de los tres “loci” de los genes de las inmunoglobulinas, lo que causa un aumento notable de la expresión de C-myc. Sin embargo, diversos estudios han examinado el papel de c-myc en la patogénesis de estos linfomas y han concluido que la translocación de c-myc no es el único evento crítico (53, 54) (Figs. 45, 46, 47).

Otra aportación muy importante es el gen Bcl-2, que fue identificado por primera vez en 1984 por **Yoshida Tsujimoto** como translocación característica del linfoma folicular t(14-18), con producción de una proteína antiapoptótica. Hoy conocemos que la familia de proteínas Bcl-2 comprende moléculas antiapoptóticas y proapoptóticas (55, 56) (Fig. 48). En 1991 tiene lugar la clonación del oncogén Bcl-1 de la translocación t(11:14) de los linfomas del manto por **C. L. Rosenberg** y cols. También en 1991, se llevó a cabo la clonación del oncogén Bcl-6 en linfomas difusos de células grandes, por **B. H. Ye** y cols. (57) (Fig. 49).

A la vez que se incorporaban nuevos conocimientos sobre los linfomas, existía una necesidad imperiosa de tener una clasificación que sirviera de herramienta para todos aquellos grupos de trabajo e investigación, hablando un mismo lenguaje. Un intento fue la “Formulación de Trabajo” conocida comúnmente como **Working Formulation**. Esta propuesta estaba basada en el patrón histopatológico y en

Figura 45: Linfomas MALT. Mutaciones más frecuentes en LNH.

Alteraciones citogenéticas presentes en el linfoma MALT		Translocación	Proto-oncogén	Función del proto-oncogén	Linfoma
Alteración cromosómica (mecanismo molecular resultante)	Órgano relacionado	t(14:18)	BCL2	Supresor de apoptosis	Linfoma folicular
t(11;18)(q21;q21) Proteína API2-MALT1 (Localización nuclear de Bcl-10)	Estómago (20-30 %) Pulmón (40 %) Anexos oculares (0-15 %) Raro o ausente en: glándula salival, tiroides, piel, hígado o IPSID.	t(9:14)	PAX5	Factor de transcripción	Linfoma linfoplasmocitoide
t(14,18)(q32;q21) Igh-MALT1 (Sobreexpresión de MALT1)	Anexos oculares (12 %) Piel (8 %) Glándula salival (5%) Hígado. Raro en estómago.	t(11:14)	CCND1 (también llamado BCL1)	Regulador del ciclo celular	Linfoma del manto
t(1;14)(p22;q32) BCL-10-IgH (Sobreexpresión y localización nuclear de Bcl-10)	Estómago (5%) Pulmón (8%) Intestino (10%) Raro en piel, anexos oculares y glándula salival	t(11:18)	Fusión de las proteínas BIRC3/MALT1	Supresor de apoptosis	Linfoma MALT
t(3,14)(p14;q32) FOXP1-IgH (Sobreexpresión de FOXP1) Trisomía 3, 12, 18	Tiroides (50%) Anexos oculares (25%) Piel y otros (10%) Intestino Glándula salival	t(1:14)	BCL10	Regulador de apoptosis	Linfoma de Burkitt
		t(8:14)	MYC	Factor de transcripción	Linfoma (de células T)
		t(2:5)	Fusión de proteínas NPM1/ALK	Tirosinquinasa	células grandes

IPSID = Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado.  
MALT = tejido linfoide asociado a mucosa

Folicular	
Células linfoides pequeñas Mixto, células linfoides pequeñas y grandes Células linfoides grandes	Micosis fungoide Linfoma indiferenciado Linfoma asociado con esclerosis Linfoma maligno inclasificable Linfosarcoma nodular; prolinfocítico Linfosarcoma nodular; prolinfocítico-linfoblástico Linfosarcoma difuso, linfocítico Linfosarcoma difuso linfoplasmocítico Linfosarcoma difuso prolinfocítico Linfosarcoma difuso, prolinfocítico-linfoblástico Linfosarcoma difuso, linfoblástico Linfosarcoma difuso, inmunoblástico Linfosarcoma difuso, tumor de Burkitt
Difuso	
Linfocítico de células pequeñas, sin diferenciación plasmocitoide Linfocítico de células pequeñas, con diferenciación plasmocitoide Atípico de células pequeñas Linfoblástico, convoluto Linfoblástico, no convoluto Células linfoides grandes, sin diferenciación plasmocitoide Células linfoides grandes, con diferenciación plasmocitoide Mixto, células linfoides pequeñas y grandes Histiocítico Linfoma de Burkitt Linfoma de células linfocitales (linfoma de Lennert)	Micosis fungoide Plasmocitoma Reticulosarcoma Linfoma maligno inclasificable Linfoma compuesto

Figura 46: Clasificación de Dorfman. Clasificación de la OMS (G. Mathé).

el tamaño celular. Para sus trabajos, el comité de expertos usó como base las seis clasificaciones descritas anteriormente, aplicadas a 1.175 pacientes de cuatro importantes centros hospitalarios, de los que se conocían sus datos clínicos y evolutivos. Las conclusiones de este estudio estuvieron basadas primordialmente sobre correlaciones clínicas: curvas de supervivencia, edad, sexo, localizaciones anatómicas de presentación y extensión de la enfermedad. Por tanto, se trata de una formulación de base fundamentalmente pronóstica. El estudio histopatológico se llevó a cabo sobre secciones teñidas con hematoxilina-eosina, sin usarse métodos inmunológicos y siempre obtenidas de un ganglio linfático.

A partir de 1982 la gran mayoría de las publicaciones científicas sobre LNH utilizaron la Working Formulation como herramienta de trabajo. Por primera vez fue posible el intercambio fluido de información entre diferentes centros y distintos investigadores. A pesar de que también mereció críticas, nunca antes se había dispuesto de un sistema de clasificación con un reconocimiento prácticamente general y con una reproducibilidad, en términos generales, superior al 80%. Otro aspecto interesante es su valor pronóstico. El propio comité de la Working Formulation ha evaluado a largo plazo a los pacientes diagnosticados según dicha clasificación, demostrando su valor pronóstico, que se mantiene a lo largo del tiempo (Fig. 50).



Figura 47:  
Ronald F. Dorfman.  
Riccardo Dalla-Favera.

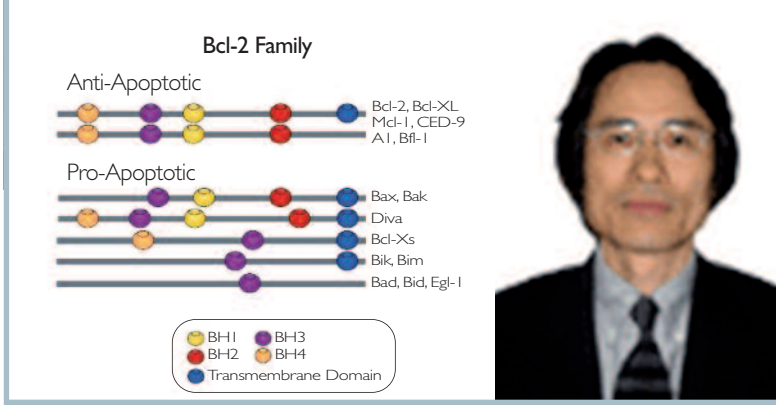


Figura 48:  
Yoshide Tsujimoto.  
Familia bcl-2.



Figura 49:  
B. H. Ye.  
Tipos de translocaciones.

t(11;14): Manto (bcl-1/ciclina D)  
t(14;18): Folicular (bcl-2)  
t(3, varios): LDCG (bcl-6)

Después de la publicación de la Working Formulation han aumentado considerablemente los conocimientos acerca de la biología de los linfomas y se han descrito nuevas entidades que no estaban contempladas en dicha clasificación. Cabe destacar el linfoma de células del manto, linfomas MALT y la clasificación de los linfomas de células T periféricas.

A pesar de todas las controversias en la clasificación de los linfomas, las investigaciones continuaron, lo que hizo que en 1994 se publicara una nueva clasificación de consenso denominada **REAL** (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms). Como representante español en el International Lymphoma Study Group figuró el **Dr. Miguel Ángel Piris**, en la actualidad director científico del Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (Ifimav), en Santander (Figs. 51, 52).

Figura 50: Clasificación Working Formulation.

Bajo grado de malignidad	
A	Linfoma maligno linfocítico de células pequeñas Consistente con LLC Plasmocitoide
B	Linfoma maligno folicular (predominantemente) de células grandes Áreas difusas Esclerosis
C	Linfoma maligno folicular mixto, de células pequeñas hendidas y células grandes. I Áreas difusas Esclerosis
Grado intermedio de malignidad	
D	Linfoma maligno folicular (predominantemente) de células grandes Áreas difusas Esclerosis
E	Linfoma maligno difuso de células pequeñas hendidas Esclerosis
F	Linfoma maligno difuso mixto de células pequeñas y grandes Esclerosis Componentes de células epiteloideas
G	Linfoma maligno difuso de células grandes Células hendidas Células no hendidas Esclerosis
Alto grado de malignidad	
H	Linfoma maligno células grandes inmunoblástico Plasmocitoide Células claras Polimorfo Componente de células epiteloideas
I	Linfoma maligno linfoblástico Células convolutas Células no convolutas
J	Linfoma maligno de células pequeñas no hendidas De Burkitt Áreas foliculares
Miscelánea	
	Linfoma compuesto Micosis fungoide Linfoma histiocítico Linfoma inclasificable Plasmocitoma extramedular Otros

Por otro lado, la incorporación de toda una serie de técnicas auxiliares de diagnóstico, como la inmunohistoquímica o la biología molecular, esenciales para la correcta tipificación de muchos LNH, dejaba inservible en la práctica a la Working Formulation, al no contemplar estas herramientas. El objetivo fue crear una nueva terminología y un listado de entidades nosológicas auténticas y diferenciadas, confirmando sus criterios diagnósticos por medios morfológicos, inmunológicos y genéticos. Se trata, por tanto, de una lista de enfermedades, pero no se buscó una clasificación de las mismas, en el sentido de ordenación con bases pronósticas. La clasificación REAL tuvo en muy poco tiempo una gran reso-



Figura 51:  
International Lymphoma Study Group,  
de la clasificación REAL.

Figura 52:  
Clasificación REAL.

### Neoplasias de células B:

- I. Neoplasias de los precursores de las células B:  
Leucemia/linfoma linfoblástico B.
- II. Neoplasias de células B periféricas:
  1. Leucemia linfática crónica B,  
Leucemia prolinfocítica,  
L. Linfocítico de células pequeñas.
  2. L. Linfoplasmocitoide/inmunocitoma.
  3. L. de las células del manto.
  4. L. Centrofoliculares, foliculares  
Grados Citológicos provisionales  
Grado I (células pequeñas)  
Grado II (Mixto, células pequeñas y grandes)  
Grado III (células grandes)  
(Provisional): L. Centrofolicular: difuso de células pequeñas.
  5. L. B de la zona marginal  
Extraganglionares: L. MALT (con o sin células monocitoides)  
Ganglionar: (provisional) L. Ganglionar de células B de la zona marginal.
  6. L. Esplénico de la zona marginal (con o sin linfocitos vellosos circulantes).
  7. Tricoleucemia.
  8. Mieloma/plasmocitoma
  9. L. Difuso de células grandes B  
Subtipo: L. de células B primitivo del mediastino (tímico)
  10. L. de Burkitt
  11. (Provisional). L. de células B de alto grado. tipo Burkitt

### Neoplasias de células T y de células NK

- I. Neoplasias de los precursores de las células T:  
Leucemia/Linfoma Linfoblástico T
- II. Neoplasias de células T Periféricas y de células NK:
  1. Leucemia Linfática Crónica T.  
Leucemia prolinfocítica T.
  2. Leucemia de linfocitos grandes granulosa  
Tipo T Tipo NK
  3. Micosis fungoide/síndrome de Sezary,
  4. L. de células T periféricas (sin especificar):  
Categorías citológicas provisionales:  
Células de tamaño medio.  
Mixto, células intermedias y grandes.  
Células grandes.  
Células linfocitoides.  
Subtipos provisionales:  
L. Hepato-esplénico de células T-gamma-delta.  
L. Panículo subcutáneo de células T.
  5. L. de células T Periféricas (variantes específicas):  
L. Angioinmunoblástico de células T.  
L. Angiocéntrico.  
L. Intestinal de células T (con o sin enteropatía).  
Leucemia/linfoma de células T del adulto.
  6. L. Anaplásico de células grandes CD30+:  
Tipo T Tipo Nulo
  7. (Provisional) Linfoma anaplásico de células grandes. Tipo Hodgkin.

### Enfermedad de Hodgkin:

- I Predominio linfocítico (Paraganuloma)
- II Esclerosis modular:
- III Celularidad mixta.
- IV Depleción linfocitaria.
- V (Provisional) E. de Hodgkin clásica, rica en linfocitos.

nancia internacional y puede afirmarse que es una clasificación de referencia para los patólogos, habiendo demostrado su utilidad práctica y su reproductibilidad.

La clasificación REAL dio paso a la actual de la Organización Mundial de la Salud, que está en su cuarta edición (Lyon, Francia, 2008), que define dos grandes grupos de linfomas, de células B y de células T/NK, considerando a la enfermedad de Hodgkin un grupo independiente (58-61) (Fig. 53).

La mayoría de los linfomas son de origen B (80-85%) y el resto de origen T, siendo de origen NK un número muy reducido. Las alteraciones genéticas más importantes que aparece en la figura 54 representan indudablemente la heterogeneidad de los linfomas y son esenciales a la hora del diagnóstico y valoración pronóstica. Los estudios inmunológicos demuestran las características inmunofenotípicas de las células neoplásicas B y T, como ya ha sido referido anteriormente (62).

Un hito esencial ha sido la **valoración pronóstica de los linfomas** tras los esfuerzos de **Dirk Hasenclever**, y ello hace referencia a los Índices Pronósticos Internacionales que nos orientan en la propuesta terapéutica y valoración de las posibilidades de supervivencia y respuesta.

Figura 53: Clasificación de la OMS (2008).

CLASIFICACION DE LA OMS DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES	
<p><b>I. Neoplasias de precursores de células B.</b> Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de células B.</p> <p><b>II. Neoplasias de células B periféricas.</b> Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas. Leucemia prolinfocítica de células B. Linfoma linfoplasmocítico. Linfomas de la zona marginal esplénica y ganglionar. Linfoma de la zona marginal extraganglionar. Linfoma de células del manto. Linfoma folicular. Linfoma de la zona marginal. Tricoleucemia. Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas. Linfoma B difuso de células grandes. Linfoma de Burkitt.</p> <p><b>III. Neoplasias de precursores de células T.</b> Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T.</p>	<p><b>IV. Neoplasias de células NK y células T periféricas.</b> Leucemia prolinfocítica de células T. Leucemia linfocítica de células grandes granulares. Micosis fungoides/ Sx de Sezary. Linfoma de células T periféricas, no especificado. Linfoma anaplásico de células grandes. Linfoma de células T angioinmunoblástico. Linfoma de células T asociado con enteropatía. Linfoma de células T asociado a paniculitis. Linfoma de células T <math>\beta</math> hepatoesplénico. Leucemia/linfoma de células T del adulto. Linfoma de células NK/T, tipo nasal. Leucemia de células NK.</p> <p><b>V. Linfoma de Hodgkin.</b> Subtipos clásicos: -Esclerosis nodular. -Celularidad mixta. -Rico en linfocitos. -Con depleción de linfocitos. Predominio linfocítico.</p>

Figura 54: Translocaciones cromosómicas más frecuentes.

Traslocaciones cromosomales más frecuentes en linfomas no Hodgkin			
Tumor	Translocación	Genes de fusión	Frecuencia estimada (96)
<b>Células B</b>			
Centro folicular	t(14;18)(q32;q31)	IgH-BCL2	90
Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	MYC-IgH	75
	t(2;8)(q12;q24)	Igk-MYC	16
	t(8;22)(q12;q24)	MYC-IgI	9
Células de manto	t(11;14)(q13;q32)	CCND1-IgH	70
Linfoplasmocítico	t(9;14)(p13;q32)	PAX5-IgH	50
Difuso de células grandes	t(3q27)	BCL6	40
Zona marginal	t(11;18)(q21;q21)	-	35
<b>Células T</b>			
Anaplásico de células grandes	t(2;5)(p23;q35)	NMP-ALK	35



En el IPI se hace un análisis diferencial en relación a los linfomas foliculares, existiendo una actualización conocida por FLIPI 2, incluyendo la valoración de la  $\beta 2$ -microglobulina e infiltración de la médula ósea. Se debe insistir en el conocimiento de los factores pronósticos en los pacientes con linfomas foliculares, ya que es muy importante; de esta manera permite realizar un tratamiento cada vez más individualizado, utilizando regímenes atenuados para aquellos pacientes de bajo riesgo y seleccionando otros más intensivos o experimentales para los que presenten características de peor pronóstico. Se ha identificado un gran número de factores pronósticos en pacientes con linfomas foliculares, como por ejemplo la edad, el estadio, la carga tumoral, la infiltración de la médula ósea, síntomas B, el estado general, LDH, valor de hemoglobina, velocidad de sedimentación globular y  $\beta 2$ -microglobulina. Basándose en estos factores, se han elaborado los índices pronósticos IPI e IPI-2 de evidente valor clínico y de planificación de la estrategia terapéutica (Figs. 55, 56, 57).

El IPI se determinó, como ya se ha comentado, en un estudio multicéntrico de pacientes con linfomas agresivos tratados con quimioterapia basada en antraciclinas; no obstante, en los últimos 10-13 años el tratamiento de elección incluye rituximab, un anticuerpo monoclonal que con regímenes de quimioterapia tipo CHOP mejora la tasa de remisiones completas de los pacientes y la supervivencia.

Índice Pronóstico Internacional (IPI)	
Se da un punto por cada una de las siguientes características de los pacientes con linfoma no Hodgkin	
Edad Performance status de la OMS Lactato deshidrogenasa Áreas extraganglionares afectas Estadio Ann-Arbor	Mayor de 60 Igual o mayor de 2 Elevada Igual o mayor a 2 estadio III-IV
Buen pronóstico: Pronóstico intermedio: Mal pronóstico	IPI con valores 0-1 IPI con valor 2-3 IPI con valores 4-5

Figura 55: Índice Pronóstico Internacional (IPI).

Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Difuso (IPI)			
Puntos	Grupo de riesgo	Supervivencia 5 años (%)	Tasa respuesta completa
0-1	Bajo	73%	87%
2	Bajo-intermedio	51%	67%
3	Alto-intermedio	43%	55%
4-5	Alto-riesgo	26%	44%

FLIPI. Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Foliculares		
Variables desfavorables Edad >60 años Estadio de Ann Arbor avanzado (III-IV) Afección ganglionar >4 territorios Hemoglobina <12 g/dl LDH sérica aumentada		
Nº variables desfavorables	Grupo de riesgo	Supervivencia a 10 años
0 o 1	Bajo	71%
2	Intermedio	51%
≥3	Alto	36%

Figura 56: Índice Pronóstico Internacional para linfomas foliculares (FLIPI).

Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular (FLIPI)			
Puntos	Grupo de riesgo	Supervivencia 5 años (%)	Supervivencia 10 años (%)
0-1	Bajo	91%	71%
2	Intermedio	78%	51%
3 o más	Alto	62%	36%

**FLIPI 2. Índice pronóstico Linfomas foliculares**Edad >60 años; infiltración de la médula ósea; hemoglobina <120 g/l; adenopatía >6 cm;  $\beta$ 2-microglobulina > normal

Grupo de riesgo	N° variables	Pacientes (%)	SLP 3 años (%)	SLP 5 años (%)
Bajo	0	20	90,9	79,5
Intermedio	1-2	53	69,3	51,2
Alto	3-5	27	51,3	18,8

Figura 57: FLIPI 2.

Cuando se aplica el IPI en pacientes tratados con rituximab más CHOP (R-CHOP) hay limitaciones para identificar los pacientes con menos de 50% de posibilidad de supervivencia y para discriminar los grupos de riesgo, por lo que **Laurie H. Sehn** y cols. (Blood, 2007) realizaron un análisis retrospectivo de los pacientes con DLBCL tratados con R-CHOP en la provincia de Columbia Británica para evaluar el valor del IPI en la era de la inmunoterapia. Tras ello han propuesto la redistribución del IPI en tres grupos de riesgo a través de un IPI revisado (R-IPI), por la identificación de nuevos factores pronósticos. Esto es una muestra de cómo la introducción de un nuevo fármaco puede alterar el significado de los factores pronósticos preestablecidos, por lo que se requiere la identificación de nuevos marcadores con potencial pronóstico en los pacientes con LBDCG que son tratados con rituximab. Tal es el caso de la  $\beta$ 2-microglobulina, una molécula con un papel pronóstico en varias neoplasias. Adicionalmente, se han identificado otros factores que tienen un efecto pronóstico en estos pacientes tratados con rituximab, como la infiltración de médula ósea y la presencia de masa voluminosa. La expresión elevada de Ki-67, la expresión de Bcl-2, Bcl-6 y CD5, y el perfil de expresión inmunohistoquímica, entre otros factores pronósticos. El perfil inmunohistoquímico, propuesto inicialmente por **Hans** y cols., se basa en la diferenciación de estos linfomas en dos grupos, origen en centro germinal y diferentes al centro germinal, teniendo en cuenta la expresión de CD10, Bcl-6 y MUM1. En resumen, el R-IPI identifica tres grupos de riesgo con pronósticos definidos como **muy bueno** (la supervivencia libre de progresión a cuatro años del 94% [SLP], la supervivencia global del 94% [SG]), **bueno** (SLP a cuatro años del 80%, SG del 79%), y **pobre** (SLP a cuatro años del 53%, SG del 55%), aportando resultados con significación estadística ( $p < 0,001$ ). El R-IPI ya no identifica un grupo de riesgo con menos de un 50% de posibilidades de sobrevivir. En la era del tratamiento con R-CHOP, el R-IPI es un índice pronóstico clínicamente útil que puede ayudar a la planificación del tratamiento y como guía e interpretación de los ensayos clínicos (Fig. 58).

Figura 58: Laurie H. Sehn. Comparación IPI vs. R-IPI en DLBCL.

<b>Supervivencia global a cuatro años por grupos de riesgo. IPI frente revisado en pacientes tratados con rituximab</b>					
<b>IPI</b>			<b>IPI revisado</b>		
Puntuación	Grupos de riesgo	0,5 a 4 años (%)	Puntuación	Grupos de riesgo	0,5 a 4 años (%)
0-1	Bajo	82	0	Muy bueno	94
2	Intermedio/bajo	81	1-2	Bueno	79
3	Intermedio/alto	49			
4-5	Alto	59	3-5	Pobre	55

Un análisis comparativo de los factores pronósticos en los linfomas en la era del rituximab nos indica la influencia de esta modalidad terapéutica. Desde la implantación del IPI se ha consolidado como el sistema estándar para definir la posible respuesta a la terapia y la supervivencia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes o con otros linfomas agresivos; sin embargo, la introducción del rituximab para el tratamiento de los linfomas de células B CD20 positivas ha provocado un cambio en la utilidad de este y de otros factores pronósticos que se evaluaron (63, 64) (Fig. 59).

Bajo los esquemas de tratamiento con R-CHOP, el IPI pierde poder para discriminar los cuatro grupos de riesgo en términos de supervivencia, mientras que al redistribuir a los pacientes bajo el esquema de IPI revisado propuesto por Sehn y cols., se observan diferencias significativas entre los tres grupos de riesgo respecto al desenlace: supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Para los linfomas de células del manto (LCM) también existe un índice pronóstico MIPI que valora la edad, ECOG, LDH y número de leucocitos, con una valoración de 0 a 3. Los pacientes de 0 a 3 puntos son clasificados de bajo riesgo; de 4 a 5, de riesgo intermedio, y los pacientes de 6 a 11, de alto riesgo (Fig. 60).

Figura 59: Análisis comparativo de factores pronóstico antes y después de rituximab.

Comportamiento de los factores pronósticos antes y después de la instauración del rituximab		
Factor pronóstico	Antes del rituximab	Con rituximab
IPI	Diferencia cuatro grupos de riesgo según la supervivencia	Controversial: pierde poder para discriminar los cuatro grupos de riesgo ; conserva la utilidad
IPI revisado	No se aplicaba	Diferencia tres grupos de riesgo
Infiltración de la médula ósea	Mal pronóstico	Mal pronóstico
Médula ósea concordante	Mal pronóstico	Mal pronóstico
Masa voluminosa	Mal pronóstico	Mal pronóstico
$\beta$ -2-microglobulina sérica aumentada	Mal pronóstico	Mal pronóstico
Perfiles inmunohistoquímicos	GCB: buen pronóstico; No-GCB: mal pronóstico Sin diferencias	Controversial: no se observan diferencias- mejor pronóstico para GCB
Expresión de Bcl-2	Mal pronóstico	Controversial: mal pronóstico ; pierde efecto
Expresión de Bcl-6	Buen pronóstico	Controversial: buen pronóstico ; pierde efecto
Expresión de CD5	Mal pronóstico	Mal pronóstico
Expresión de CD10	Controversial: buen pronóstico ; sin efecto	Pierde efecto pronóstico
Expresión alta de Ki-67	Mal pronóstico	Mal pronóstico
Expresión de CD40	Buen pronóstico	Buen pronóstico
Expresión de LMO2	Buen pronóstico	Buen pronóstico
Expresión de p53	Controversial: mal pronóstico ; sin efecto	Controversial: mal pronóstico ; sin efecto

LCM. Índice MIPI simplificado				
	Edad	ECOG	LDH (ULN)	Leucocitos, 10 <sup>9</sup> /L
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9.999
2	60-69	2-4	1-1,49	1-14.999
3	≥70	-	≥1,5	≥15.000

Figura 60: Índice pronóstico MIPI para los LCM.

En los linfomas T periféricos por análisis multivariable se han identificado cuatro factores pronósticos tales como la edad (mayores o menores de 60 años), LDH (normal o elevada), ECOG (menor o mayor de 2) y compromiso de la médula ósea. A este índice pronóstico se le ha **denominado PIT**. De acuerdo con la presencia de dichos factores pronósticos, se distinguen cuatro grupos con una relación directa con la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años (Fig. 61).

El PIT tiene poca utilidad en el linfoma T anaplásico de células grandes, dada la baja frecuencia de la afectación de la médula ósea. Cuando se aplica a este subtipo no logra identificar diferencias pronósticas entre ALK positivo y ALK negativo.

**Score Pronóstico de Bologna** toma en consideración factores como la edad, PS, LDH, fracción de crecimiento Ki-67 >80%, estatus de la infección del virus VEB, expresión de CD15, enfermedad voluminosa,  $\beta$ 2-microglobulina y síntomas B. Es aplicable al linfoma T NOS y a los angioinmunoblásticos, permitiendo distinguir tres grupos pronósticos con supervivencias globales del 37 vs. 23 vs. 6 meses (Fig. 62).

Las agrupaciones pronósticas de los linfomas representan un punto de partida para la homogeneización de grupos y, por tanto, para la validación de los resultados terapéuticos.

Otro hito esencial en los linfomas es la metódica de evaluación del **grado de extensión** tumoral, y para ello aplicamos, en general, los mismos parámetros que para la enfermedad de Hodgkin, lo que ya ha sido comentado, al igual que la estadificación basada en los criterios de Ann Arbor (Ann Arbor, 1974; Costwolds, 1989; Lugano, 2014). Sin embargo, se deben matizar toda una serie de aspectos de interés.

El diagnóstico vendrá dado por el estudio histológico del tumor. En general, el diagnóstico correcto será el resultado del estudio de un ganglio linfático completo, salvo en las localizaciones extranodales. El estudio clínico detallado, al igual que la exploración física, aportan datos muy importantes de la extensión tumoral. Estudios de laboratorio y de imagen, que comprenden, radiología de tórax; TAC de cuello, tórax y abdominopélvico, lo que puede ser sustituido por una PET/TAC si se dispone de ellas, pero esto requiere un comentario independiente.

Hay otros estudios que se podrán efectuar en función de la sintomatología del paciente o la localización del tumor; por ejemplo, estudio mediante RMN del Sistema Nervioso Central cuando existan sín-

Figura 61: Índice PIT.

Linfoma T periférico. Índice PIT				
Grupo	N	Factores pronósticos	SG a 5 años	SG a 10 años
G1	64	0	62%	55%
G2	108	1	52%	38%
G3	83	2	32%	18%
G4	67	3-4	18%	12%

Figura 62: Score de Bologna.

<b>Score de Bologna</b>	Edad PS LDH Ki67 mayor 80% Estatus VEB Expresión de CD 15	<b>T NOS y AITL</b>	Distingue tres grupos SG de 37 vs. 23 vs. 6 meses
-------------------------	--	---------------------	--

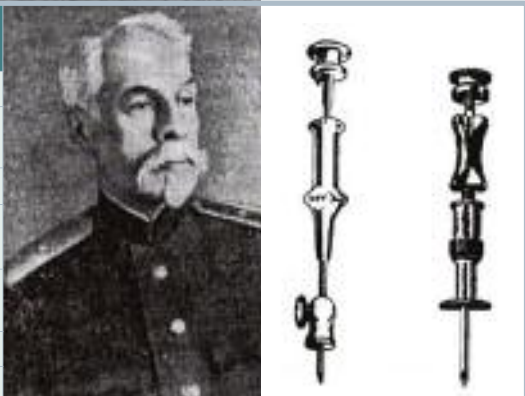
tomas o signos neurológicos o que por la determinada histología del linfoma presente un alto riesgo de diseminación al Sistema Nervioso Central. Es posible que en estos casos se precise también un estudio del líquido cefalorraquídeo, incluyendo citología, que obtendremos mediante una punción lumbar (65).

Biopsia de **médula ósea** obtenida a nivel de la cadera o del esternón, seguida de su estudio patológico. La médula ósea se encuentra infiltrada en el 30 al 50% de todos los linfomas no Hodgkin. Su infiltración es más frecuente encontrarla entre los linfomas indolentes o de bajo grado, entre el 40-90% y es del 18 al 36% entre los linfomas agresivos. La biopsia de la médula ósea fue un método de empleo restringido mientras exigía utilizar la trepanación del esternón o de la tibia, por la agresividad del acto operatorio y las dificultades prácticas de repetirlo en serie, hasta que **Mikhail Arinkin (1876-1948)**, en 1928, demostró la posibilidad de obtener parénquima mieloide en cantidad suficiente para su estudio, puncionando el esternón con un sencillo trócar. El desarrollo posterior del material de punción ha hecho que sea una prueba relativamente fácil de realizar y repetir.

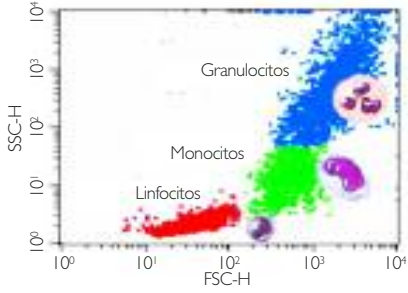
Las muestras de médula ósea pueden ser obtenidas por aspiración y/o un cilindro de biopsia sólido. La muestra obtenida a través del método de aspiración es semilíquida, la cual puede ser examinada por un patólogo bajo un microscopio de luz y analizada por citometría de flujo, citogenética, análisis de cromosomas, marcadores moleculares, etc. Por el contrario, el cilindro de biopsia se obtiene en estado sólido, una porción de entre 1-2 mm es suficiente para ser examinada además con métodos inmunohistoquímicos; de esta manera se vigilan procesos celulares y de infiltrado. La **citometría de flujo** es una técnica de análisis celular altamente precisa para la separación, clasificación y cuantificación de células en suspensión. Se basa en la utilización de haces de luz láser que interceptan las células que pasan por la cámara de flujo del citómetro. Las células son clasificadas por su tamaño, por su complejidad y por los múltiples marcadores incluidos en el análisis, normalmente en forma de anticuerpos específicos marcados con diferentes fluorocromos. Esto permite realizar un análisis multiparamétrico evaluando la presencia de estos marcadores de manera simultánea en forma de porcentaje relativo, y, en algunos casos en valores absolutos, de cada tipo celular específico (Figs. 63, 64).

En la 12ª Conferencia Internacional sobre Linfomas Malignos de Lugano (Suiza), 19-22 de junio de 2013, se presentaron las recomendaciones sobre la evaluación inicial, estadificación y evaluación de la respuesta de la enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, junto a la estadificación denominada de Lugano (Fig. 65).

Figura 63: Estudios de extensión tumoral. Mikhail Arinkin. Agujas de punción esternal tipo Salah y Klima (1957).

Estudios para establecer la extensión de linfomas no Hodgkin		
Biopsia adecuada		
Historia detallada (velocidad de crecimiento de lesiones y presencia de síntomas B)		
Exploración física completa (áreas ganglionares, anillo de Waldeyer)		
Estudios de laboratorio (citometría hemática, pruebas de función hepática y renal, DHL, ácido úrico, electroforesis de proteínas, β2 microglobulina)		
Estudios de imagen (radiografías de tórax PA y lateral, TAC abdominalopélvica). PET/TAC si se dispone		
Aspirado y biopsia de médula ósea con aguja		
Inmunofenotipo		

**Información que entrega la citometría de flujo, tamaño y complejidad**



Diferenciación de población celulares mediante citometría de flujo. Medición de Side Scatter (complejidad) y Forward Scatter (tamaño)

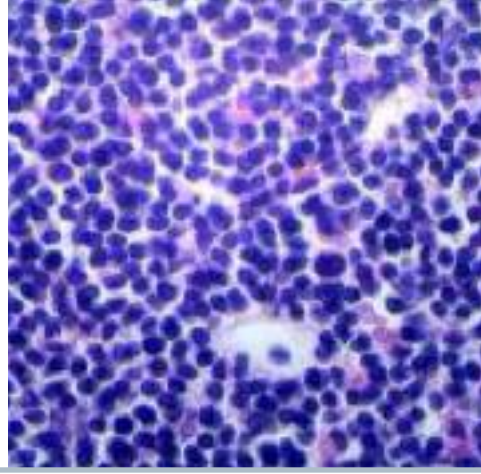


Figura 64. Citometría de flujo. Linfoma no Hodgkin de células grandes (MO).

**Sistema de estratificación revisado para Linfomas ganglionares primarios. Clasificación de Lugano.**

Subtipo	Definición	Presencia (T) / Ausencia	
Limitado	i	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Lesiones extraganglionares individuales sin afectación ganglionar
	ii	En un más grupos ganglios no adyacentes pero en el mismo lado del diafragma	Flecos (o) flecos extraganglionares contiguos limitados
Más avanzado	iii	En ambos lados del diafragma con la enfermedad "voluminosa"	No se aplica
	iv	Los ganglios en ambos lados del diafragma, limitados por regiones del diafragma con la participación del bazo	No se aplica
	v	Perforación extratorácica en ganglios afectados	No se aplica

NOTA: Extensión de la enfermedad se determina mediante PET/CTAC para los linfomas difusos y la TAC para histiocitos no difusos. Los ganglios, axilas de Malmberg y el bazo se consideran linfoma ganglionar. La ausencia de flecos (o) flecos extraganglionares no constituye un criterio de estadiaje. El subtipo X para el compromiso "voluminoso" no es indispensable, se considera la medición del diámetro mayor de la lesión dominante. \* Si la etapa II se enfermedad voluminosa se trata como enfermedad limitada o enfermedad avanzada pero se puede determinar mediante histología y un número de factores pronósticos.

Figura 65: Clasificación de Lugano (2014).

Esto se hacía necesario por la disponibilidad actual de terapias más eficaces para el linfoma y de tecnologías cada vez más sensibles y específicas para la evaluación de la enfermedad y, por tanto, proporcionar una mejor justificación de los criterios de evaluación y de respuesta de los pacientes. Estos criterios deben ser inequívocos y de aplicación universal, facilitando la comparación de los pacientes y los resultados entre los estudios y la evaluación de nuevas terapias por las agencias reguladoras.

En la evaluación inicial, el diagnóstico de linfoma depende de la morfología, de la inmunohistoquímica, y de la citometría de flujo, todo revisado por un patólogo experimentado en linfoma, además de los estudios moleculares para clasificar con precisión el linfoma. La evaluación clínica requiere una historia completa, incluyendo la edad, sexo, ausencia/presencia de fiebre de más de 38,3 °C, escalofríos, sudores nocturnos, pérdida de peso inexplicable de más del 10% de la masa corporal en los seis meses antes, y la historia de malignidad. La fatiga, prurito y dolor inducido por el alcohol en pacientes con HL también deben tenerse en cuenta. Mientras que el valor de estos factores rara vez es directo, su recurrencia puede anunciar la recaída de la enfermedad.

El examen físico incluye la medición de los grupos ganglionares accesibles y el tamaño del bazo y el hígado en centímetros por debajo de sus respectivos márgenes costales en la línea media claviclar.

Sin embargo, la sensibilidad de la exploración física es variable entre los observadores. Por tanto, la organomegalia se debe definir formalmente por TAC.

Las pruebas de laboratorio y otras investigaciones serán las necesarias para la determinación de los índices pronósticos de los diferentes subtipos de linfoma y de la gestión general del paciente, incluyendo la evaluación de las comorbilidades.

En la estadificación anatómica que históricamente se ha hecho con los criterios de Ann Arbor y posteriormente con las modificaciones de Cotswold al incluir la TAC, en la actualidad la **PET-TAC** se ha convertido en el estándar para la evaluación inicial y valoración de la respuesta en la mayoría de los linfomas, como la enfermedad de Hodgkin y algunos subtipos de linfomas. Esto representa otro de los grandes hitos en los linfomas.

PET-TAC mejora la precisión de la puesta en escena en comparación con las tomografías computarizadas para sitios ganglionares y extraganglionares. PET-TAC conduce a cambios en el escenario en el 10 y el 30% de los pacientes, pero con alteraciones menores en la gestión de un bajo número de pacientes y sin ningún impacto demostrado en el resultado global. Sin embargo, la mejora de la precisión en la estadificación asegura que menos pacientes están infratratados o sobretreatados. PET-TAC es particularmente importante para la estadificación antes de la consideración de la radioterapia.

Aunque la mayoría de los linfomas tiene avidéz por la FDG, existe una importante variabilidad en la captación de FDG, y esto debe saberse. Por ejemplo, el linfoma de células del manto es ávido para la FDG rutinariamente (linfomas que captan fluorodesoxiglucosa de forma intensa), mientras que existen datos que sugieren que la sensibilidad y la especificidad de la identificación de la participación del intestino son bajas (linfomas que captan menos) y no deben sustituir a otras medidas de investigación.

Para una mejor descripción, se separa en tres tipos de indicaciones: 1) Estudio inicial y estadificación. 2) Evaluación de tratamiento. 3) Seguimiento o vigilancia para cada tipo de linfoma. Debemos saber que la captación de glucosa de un determinado tumor es proporcional a su actividad biológica y agresividad, lo que confiere a la PET-TAC un valor pronóstico intrínseco, sea cual fuere el tratamiento que se aplique y la eventual respuesta a este.

El examen físico, no lo olvidemos, sigue siendo muy importante para la estadificación de los pacientes, pero en la actualidad la PET-TAC es crítica como una medición de base antes de la terapia para aumentar la exactitud de la evaluación de la respuesta posterior. Por tanto, el consenso existente es que la PET-TAC debe ser recomendada para la estadificación rutinaria de linfomas nodales ávidos para FDG (esencialmente todas las histologías, excepto leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, la micosis fungoide y LNH de la zona marginal, a menos que exista la sospecha de la transformación agresiva) como el estándar de oro. Las recomendaciones están destinadas para los linfomas con afectación ganglionar principalmente, aunque también son aplicables para afectación extraganglionar primaria del linfoma difuso de células grandes B (Figs. 66, 67).

La biopsia de médula ósea ha sido la norma en la estadificación del linfoma, aunque a menudo se lleva a cabo incluso cuando la probabilidad de participación es baja. La alta sensibilidad de la PET-TAC

### Crterios para la afectacin de localizaciones

Localizacin	Etapa	TCG (Linfoma)	Prueba	Indicacin PET-TAC
En ganglios linfticos	Patente	Histolgica: solo para Hodgkin	PET-TAC	Fuente de la enfermedad PET
		Histolgico no Hodgkin	CT	Agudamiento de los ganglios linfticos
Tejido	Patente	Histolgica: solo para Hodgkin	PET-TAC	Exclusin de tejido normal (tejido, msculo, grasa)
		Histolgico no Hodgkin	CT	> El 50% de los ganglios linfticos PET-TAC
Mdula	Patente	Histolgica: solo para Hodgkin	PET-TAC	Exclusin de tejido normal
		Histolgico no Hodgkin	CT	Mdula
Tejido	Aguda, patente		CT	Exclusin de tejido normal
			MR	Exclusin de tejidos normales, lesiones difusas
			Exclusin LDC	Exclusin de tejido normal
Tejido que rodea el tubo digestivo, hueso periosteal, msculo, tejido conectivo			PET-CT	Exclusin de tejido normal

LDC: Linfoma difuso de clulas grandes; CT: Tomografa computarizada; DM: Diagnstico por imagen; MR: Imagen por Resonancia Magntica; PET: Tomografa por Emisin de Positrones; PET-CT: se recomienda para la determinacin de la participacin de la mdula sea; TC: tomografa computarizada; TAC: tomografa por emisin de positrones; TAC-PET: tomografa por emisin de positrones y tomografa computarizada.

Figura 66: Criterios para utilizacin de PET-TAC o TAC.

### Captacin de FDG-PET/CT de las diferentes subtipos de linfoma

Tipo de linfoma	N. Pacientes con captacin	Intensidad de captacin
<b>Enfermedad de Hodgkin:</b>		
EH clnico	1000	Alta
EH nodular de crecimiento histolgico	1000	Moderada-Alta
<b>Linfoma agresivo:</b>		
L. de clulas grandes	97	Moderada-Alta
L. nodular	1000	Alta
L. de clulas T peritumorales	99	Baja-Alta
L. anaplstico de clulas grandes	1000	Alta
L. de clulas del mismo	1000	Moderada
<b>Linfoma indolente:</b>		
L. folicular	85	Baja-Alta
L. linfocitos msculo	1000	Baja-Moderada
L. nodular de la zona marginal	1000	Nula-Alta
L. extranodal de la zona marginal (MALT)	54	Nula-Alta
L. linfocitos de clulas pequeñas	83	Nula-Alta
L. nodular de clulas T	82	Nula-Moderada

Modificado de referencias 16-18.  
 Nota: en cuanto al grado de captacin del Linfoma folicular, el Linfoma folicular grado III es considerado como agresivo, presentando una captacin moderada-alta por la FDG. Sin embargo, los grados I y II (considerados indolentes) presentan una captacin baja-moderada.

### PET indicado por su elevada sensibilidad

- Todos los linfomas agresivos
- Linfoma difuso de clulas grandes
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma anaplstico
- Linfoma del msculo
- Enfermedad de Hodgkin
- Linfoma folicular (slo linfoma indolente)

### PET no indicado por su menor sensibilidad

Linfoma linfocito/linfoma linfocito clnico (LLC)

### Datos insuficientes

- Linfoma T
- Linfoma marginal (nodo de msculo) (MNT)
- Linfoma cutneo
- Baza de linfomas menos frecuentes.

Figura 67: Captacin de FDG en diferentes linfomas.

para la participacin de la mdula sea ha llevado a la duda del uso continuado de biopsia de mdula sea en varias histologas comunes. En un estudio que mostraba un 18% de los pacientes con lesiones seaas focales de PET-TAC, solo el 6% tenan mdula sea positiva por biopsia, todos con enfermedad avanzada en PET-TAC. Ninguno de los pacientes se habra asignado a otro tratamiento a base de resultados de la biopsia de la mdula sea. Los pacientes con enfermedad en estadio temprano, rara vez tienen implicacin en la ausencia de un hallazgo PET sugerente, y aquellos con enfermedad en estadio avanzado, pocas veces tienen implicacin en la ausencia de sntomas relacionados con la enfermedad u otra evidencia de enfermedad en estadio avanzado. Por tanto, si se realiza una PET-TAC, un aspirado/biopsia de mdula sea ya no es necesario para la evaluacin rutinaria de los pacientes con enfermedad de Hodgkin.

En LDCGB, la PET-TAC tambin es ms sensible que la biopsia de mdula sea. Sin embargo, los pacientes con enfermedad en estadio temprano clnico, rara vez tienen participacin en ausencia de un hallazgo PET sugerente. En un estudio en LDCGB, el 27% de los pacientes se encontr que tienen implicacin sea (94% en PET-TAC y solo el 40% en biopsia de mdula sea). La biopsia de la mdula sea fue negativa en 21 de 28 pacientes con enfermedad focal de PET-TAC. En dos casos (1,5%) la participacin de la mdula sea no era detectada por la PET-TAC, con un infiltrado de 10% de clulas grandes. Por tanto, una exploracin de PET-TAC con estudio de afectacin sea es generalmente suficiente para designar la enfermedad en estadio avanzado, y una biopsia de la mdula sea no es necesaria. Los pacientes con biopsia de la mdula sea positiva generalmente tienen otros factores consistentes con la etapa avanzada o mal pronstico. Si el anlisis es negativo, una biopsia de la mdula sea est indicada para identificar participacin por histologa discordante si es relevante para un ensayo clnico o tratamiento del paciente. Los datos de todas las otras histologas de linfomas no son



suficientes para cambiar la práctica habitual, y se recomienda una biopsia de la médula ósea unilateral de 2,5 cm, junto con técnicas de inmunohistoquímica y citometría de flujo.

Por todo lo anterior, es de suma importancia la evaluación pretratamiento y la valoración de la respuesta para la gestión óptima de los pacientes con linfoma. Con el aumento del conocimiento de la enfermedad, los nuevos factores pronósticos y una mejor comprensión de la biología del tumor, existe la necesidad de actualizar los sistemas anteriores. A pesar de la importancia de un examen físico, estudios de imagen se han convertido en la norma. Las presentes recomendaciones se dirigen principalmente a la estadificación y la evaluación inicial, y a su papel en la configuración de una recaída. Un cambio importante respecto a los criterios de Ann Arbor y los criterios de GTI (Grupo de Trabajo Internacional) es que la PET-TAC está incluida en la estadificación de los linfomas FDG-ávidos, porque es más sensible que la TAC y proporciona un punto de referencia contra el cual la respuesta se evalúa con mayor precisión. Los criterios del GTI para revisar estudios de PET se basaron en la interpretación visual y destinados a la evaluación tras el fin de tratamiento, mediante la acumulación de sangre mediastínica como comparador. La recomendación actual es utilizar la escala de cinco puntos (Criterios de Deauville), incluyendo análisis intermedio y para la evaluación de final del tratamiento (Fig. 68).

Los pacientes deben ser tratados sobre la base de factores pronósticos. La subclasificación de A y B tiene valor pronóstico importante en la enfermedad de Hodgkin. Los pacientes, incluyendo aquellos con enfermedad de Hodgkin y la mayoría de los LDCGB, se pueden ahorrar una biopsia de la médula ósea e incluso la radiografía de tórax inicial, aunque puede ser útil para el seguimiento de pacientes seleccionados con enfermedad de Hodgkin. Se prefiere la evaluación de la respuesta de los linfomas FDG-ávidos, utilizando la escala de cinco puntos, mientras que la respuesta basada en la TAC sigue siendo importante en los linfomas de baja o variable avidéz a FDG; los criterios de TAC para la enfermedad progresiva pueden basarse en un aumento de una sola lesión (66, 67) (Fig. 69).

La heterogeneidad morfológica, clínica y **genética** de los linfomas B difusos de célula grande (LDCGB) sugiere la existencia de subtipos y subestructuras biológicamente relevantes que aún están por definir. Los genes que más comúnmente presentan "reordenamiento" en el LDCGB son el Bcl-6 (30% de los casos; mutación en el 70%), el Bcl-2 (20% de los casos) y el c-myc (5-10% de los casos). De ellos, la presencia del "reordenamiento" c-myc se asocia a peor pronóstico, con respuesta disminuida

Figura 68: Criterios de respuesta. Criterios de Deauville.

Criterios de respuesta terapéutica a mitad y al final del tratamiento con PET/TC			
Valoración de respuesta precoz en Interim-PET (mitad de tratamiento)	Resultado PET	Valoración de remisión con PET al final del tratamiento	Resultado PET/TC
Respuesta metabólica completa (RMC)	DC 1, 2, 3	Respuesta metabólica completa (RMC)	DC 1, 2, 3
		Respuesta metabólica completa con masa residual (RMCr)	DC 1, 2, 3 con masa residual en la TC
Respuesta metabólica parcial (RMP)	DC 4,5 con captación inferior a la basal	Enfermedad metabólica residual (EMR)	DC 4,5 y lesión/masa residual de cualquier tamaño, sin nuevas lesiones
No respuesta metabólica o enfermedad en progresión metabólica (NRM/EPM)		Enfermedad en progresión metabólica (EPM)	DC 4,5 y nuevas lesiones activas o aumento de captación en lesiones previas y/o aumento > 50% de las lesiones

DC: criterios Deauville  
 La escala de cinco puntos de Deauville clasifica la captación de la PET en:  
 1: no captación; 2: captación < mediastino; 3: captación > mediastino, pero < hígado; 4: captación discretamente > hígado; 5: captación marcada > hígado y nuevas lesiones  
 Recientemente se ha visto que esta escala puede agruparse en captación inferior al hígado (1, 2, 3) (PET negativa) o captación superior al hígado (4, 5) (PET positiva).

Valoración del tipo de respuesta de linfomas para ensayos clínicos

Respuesta	Definición	Áreas ganglionares	Bazo e hígado	Médula ósea
RC	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	(A) Masa de cualquier tamaño avulsa por FDG en estudio basal, con PET negativo. (B) Avulsa por FDG variable o PET negativo, pero con regresión a tamaño normal en TC.	En cualquier desaparición de avulsos	Desaparición de la enfermedad, si la enfermedad en medula ósea o enfermedad extraganglionar debe ser negativa
RP	Regresión de las lesiones nodales sin aparición de nuevas localizaciones	Reducción $\geq 50\%$ en la suma de diámetros máximos (SDM) de las 8 áreas documentadas sin aumento de tamaño del bazo. (A) PET $\leq$ av. 1 a más lesiones avulsas por FDG en estudio basal. (B) Variabilidad en la captación de FDG o PET negativo con regresión en TC.	Disminución $\geq 50\%$ en la SDM de avulsos (para un mismo tiempo se toma el diámetro máximo mayor), sin aumento del tamaño de hígado o el bazo	Avulsa si es positivo previo a terapia, debiendo especificar el tipo celular
EE	Imposibilidad de evaluar como RC/RP o EP	(A) PET $\leq$ previo a tratamiento, con captación de FDG en localizaciones fijas sin aparición de nuevas focos en TC y PET. (B) Variabilidad en avulsa por FDG o PET negativo, sin cambio en el tamaño de las lesiones previas en TC.		
EP o Recidiva EP	Disaparición como lesión o incremento $\geq 50\%$ del máximo tamaño de cualquier lesión nodal	Aparición de nueva lesión $\geq 1.5$ cm en cualquier área. Aumento $\geq 50\%$ en SDM, o del diámetro máximo de un ganglio identificado en estudio basal $> 1$ cm en eje corto. Lesiones PET positivas si el linfoma es avulsa por FDG o era positivo previo al tratamiento.	Aumento $\geq 50\%$ desde el máximo tamaño en la SDM de las lesiones basales	Nuevo o recurrente infiltración

EE: enfermedad estable; EP: enfermedad en progresión; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; SDM: suma de los diámetros máximos. Modificado de referencia 49.

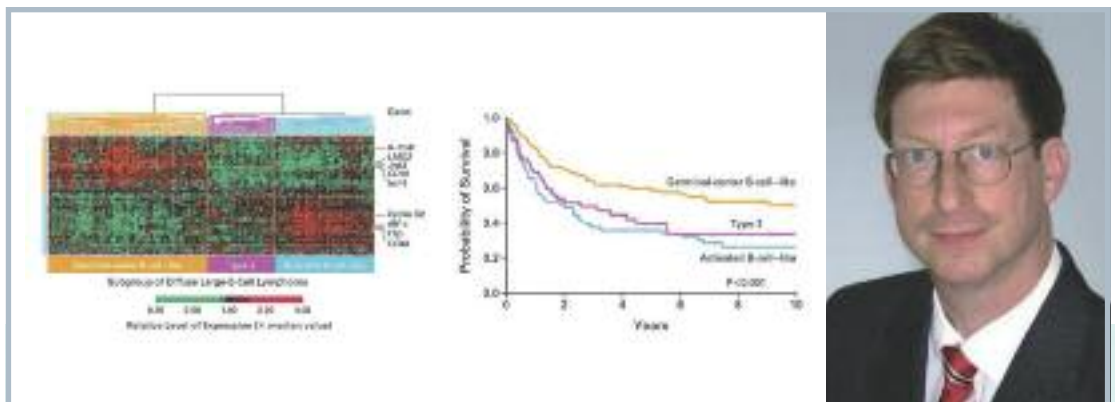
Figura 69: Criterios de respuesta.

a la quimioterapia incluyendo rituximab y autotrasplante. Otra variante con alta tasa de proliferación es el linfoma "doble-hit", que también debe valorarse, siendo de utilidad determinar la presencia de los "reordenamientos" Bcl-2 y c-myc por técnica de FISH.

Se ha intentado distinguir grupos en la heterogeneidad de los LDCGB mediante el uso de estudios de perfiles de expresión génica. Estos estudios examinan miles de genes simultáneamente utilizando un *microarray* de ADN, en busca de patrones que pueden ayudar a agrupar los casos de LDCGB. Muchos estudios sugieren que los casos de LDCGB-NOS (sin otra especificación) pueden ser separados en grupos sobre la base de sus perfiles de expresión génica. En 2002, **A. Rosenwald** y cols. revolucionaron el conocimiento de los factores pronósticos genéticos al identificar mediante técnicas de expresión génica tres subtipos distintos de LDCGB: tipo centro germinal de células B (GCB), tipo células B activadas (ABC o no-GCB) y LDCGB de tipo 3. Las células tumorales del subtipo GCB se asemejan a las células B normales en el centro germinal, y generalmente se asocian con un pronóstico favorable (68-70) (Fig. 70).

Los linfomas ABC (no GCB) se asocian con un peor pronóstico y su nombre deriva de los estudios que muestran la activación continua de ciertas vías normalmente activadas cuando las células B interactúan con un antígeno. La ruta de NF $\kappa$ B, que normalmente está implicada en la transformación de las células B en células plasmáticas productoras de anticuerpos, es un importante ejemplo de esas vías de señalización. Otro hallazgo notable de los estudios de expresión génica es la importancia de la interacción entre las células B malignas y el microambiente tumoral dentro del LDCGB. La presencia de firmas de expresión de genes comúnmente asociados con los macrófagos, células T y remodelación

Figura 70: Tipos de LDCGB según expresión génica. A. Rosenwald.



<p>Diffuse large B-cell lymphoma NOS</p> <p>Common morphologic variants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Centroblastic</li> <li>Immunoblastic</li> <li>Anaplastic and other rare morphologic variants</li> </ul> <p>Molecular subgroups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GCB</li> <li>Activated B-cell-like (non-GCB)</li> </ul> <p>Immunohistochemical subgroups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CDS+ DLBCL</li> <li>Primary DLBCL of the CNS</li> <li>Primary cutaneous DLBCL, leg type</li> <li>EBV+ DLBCL of the elderly</li> </ul> <p>Diffuse large B-cell lymphoma subtypes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma</li> <li>Primary DLBCL of the CNS</li> <li>Primary cutaneous DLBCL, leg type</li> <li>EBV-positive DLBCL of the elderly</li> </ul> <p>Other lymphomas of large B cells</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary mediastinal (thymic) LBCL</li> <li>De novo large B-cell lymphoma</li> <li>DLBCL associated with chronic inflammation</li> <li>Lymphomatoid granulomatosis</li> <li>ALK-positive LBCL</li> <li>Plasmablastic lymphoma</li> <li>Large B-cell lymphoma arising in HIV/AIDS-associated multicentric Castlemann disease</li> <li>Primary effusion lymphoma</li> </ul> <p>Borderline cases</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt's lymphoma</li> <li>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma</li> </ul> <p>Abbreviations: CNS, central nervous system; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; EBV, Epstein-Barr virus; GCB, germinal center B cell.</p>	
---	--

Figura 71: Subtipos de LDCGB.

de la matriz extracelular parece estar asociada con un mejor pronóstico y mejor supervivencia. Alternativamente, la expresión de genes que codifican para factores pro-angiogénicos se correlaciona con una peor supervivencia (Fig. 71).

Recientemente ha sido descrita la importancia de **ARN cortos** no codificantes, denominados microARN (miARN), en la biología del linfoma. En células B malignas, el miARN participa en rutas de señalización fundamentales para estas células, como la señalización mediada por receptores de células B, interacciones célula-célula en los nichos inmunológicos y la producción y cambio de clase de inmunoglobulinas. Los miARN intervienen en la maduración de células B, generación de las zonas marginal y folicular; desarrollo del subtipo de células B1, células plasmáticas y células B memoria (71).

Figura 72:  
Marcell Malpighi.  
"De viscerum structura  
Exercitatio anatomica".  
Líquido de Fowler.



## Historia del tratamiento de los linfomas

En el rastreo histórico realizado no encontramos datos referentes a los linfomas, lo cual es lógico por la rareza de lesiones óseas, solo del mieloma múltiple, lo que corresponde a otro capítulo. Los primeros datos se remontan a 1666 con **Marcell Malpighi (1628-1694)**, uno de los primeros médicos al que se le atribuye una descripción compatible con enfermedad de Hodgkin, al estudiar la autopsia de un joven de 18 años de edad, lo que publicó bajo el nombre de "De viscerum structura Exercitatio anatomica", sin existir ninguna referencia sobre tratamientos. Solo siglos más tarde, en 1832, un documento que fue leído a la Sociedad Médica y Quirúrgica en Londres, Reino Unido, en nombre de Thomas Hodgkin, nos muestra la descripción real de la enfermedad. En 1871, la **solución de Fowler**, que originalmente contenía arsenito potásico cuando fue inventada en 1786 por **Thomas Fowler**, demostró cierto éxito, y se ganó su lugar en "Los Principios y Práctica de la Medicina" (*The Principles and Practice of Medicine*), de **William Osler**, publicado en 1892 (Fig. 72).

En 1895, **Wilhelm C. Roentgen (1845-1923)** descubrió los rayos X, y el año siguiente, **Henri Becquerel (1852-1908)** describió la radiactividad. Los médicos rápidamente intentaron el tratamiento de diversas enfermedades con radiación para ver lo que sobrevendría (Fig. 73).

### LINFOMA DE HODGKIN

En EE.UU., **William Allen Pusey (1865-1940)**, especializado en dermatología, utiliza radiación para el tratamiento de los linfomas ya en 1902. Este autor trató cinco casos de linfomas, dos de ellos linfomas de Hodgkin. Uno de los pacientes era un niño con afectación cervical bilateral, al que se había resecado la enfermedad en uno de los lados del cuello. Tras dos meses de tratamiento con rayos X, la enfermedad se había reducido



de forma marcada. El otro era un paciente de 50 años con afectación importante de la axila derecha y los ganglios epitrocleares ipsilaterales. Recibió inicialmente tratamiento sobre los ganglios epitrocleares, con desaparición de los mismos. Posteriormente se radió la axila, con gran mejoría de las adenopatías y recuperación funcional del brazo. De hecho, W. A. Pusey dijo que el efecto de los rayos en el paciente era casi mágico, y la radioterapia fue utilizada de esta manera para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin durante las próximas dos décadas, usando campos pequeños, al ver las respuestas, pero, inevitablemente, la enfermedad podría reaparecer en el mismo lugar o en otras zonas del cuerpo. El tratamiento era, en definitiva, paliativo. Algunos de los primeros radiólogos que participaron en estos estudios propusieron que quizá más radiación integral en el tratamiento de áreas más grandes con dosis más alta pudiera ser más eficaz, pero la tecnología para lograrlo simplemente no existía en ese momento. Un año más tarde, en 1903, **Nicholas Senn (1844-1908)**, un profesor de cirugía en el Rush Medical College de Chicago, comunica también una espectacular respuesta en dos pacientes tratados con radioterapia (Figs. 74, 75).

Mientras que los científicos aprendieron a medir las radiaciones con mayor eficacia y conocer mejor los efectos de determinadas dosis, la radiación se convirtió en un tratamiento eficaz para el cáncer en la primera mitad del siglo XX, sin embargo, muchos investigadores pagaron con su vida el desarrollo de esta modalidad terapéutica.

Sin embargo, la radioterapia moderna se puede decir que comenzó en 1925. Es ese momento es cuando el radioterapeuta **René Gilbert (1898-1962)**, de Ginebra, Suiza, establece una serie de principios: la necesidad de tratamiento de todas las áreas ganglionares afectas desde el primer ciclo y la radioterapia segmentaria para abarcar áreas aparentemente no afectadas. Con estas reglas se obtuvieron las primeras largas supervivencias. René Gilbert hizo una contribución importante en 1939, cuando informó sobre una experiencia de 17 años en el tratamiento con radioterapia de pacientes con enfermedad de Hodgkin. Él desarrolló un nuevo



Figura 73:  
Wilhelm C. Roentgen.  
Henri Becquerel.

Figura 74:  
William Allen Pusey.  
Nicholas Senn





Figura 75: Enfermedad de Hodgking, en 1902, tratado con radiaciones, antes y después del tratamiento. (N. Senn. N. Y. Med J. 1903;77:665-668).



enfoque que involucraba el tratamiento de áreas de ganglios linfáticos por separado, y administraba la radiación con varias regiones, no solo a las involucradas con la enfermedad. Debido a las reacciones severas observadas en la piel por dosis altas de radiación, los pacientes fueron tratados en general con dosis más bajas. El equipo de Gilbert era de baja tensión (70 a 200 kV), y a pesar de la utilización de dosis bajas, documentó la desaparición de los ganglios linfáticos y masas mediastínicas. La fiebre desaparecía y los pacientes experimentaron un aumento de peso y mejoraban de la anemia. Gilbert calculó que la supervivencia fue aproximadamente del doble, pero hizo hincapié en que el tratamiento de radiación no lograba curar al paciente, dado el número de recaídas.

René Gilbert era un verdadero médico humanista, riguroso, científico y académico, maestro de su especialidad y profundamente espiritual en su acercamiento a lo humano. Su inquietud era tal que sacaba tiempo para el arte y la música. Una de sus importantes aportaciones es la aplicación de los rayos X a la pintura, el análisis de las imágenes con radiografías. Aquí representamos la correspondiente a un autorretrato de Velázquez. Toda su gran colección fue depositada por su viuda en el Museo de Arte e Historia de Ginebra en 1980 (72).

**Jean Bernard (1907-2006)** describió por primera vez en 1932 la utilidad de la radioterapia a altas dosis para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, si bien consideró que tenía sobre todo un carácter de tipo paliativo. En 1961 fue nombrado director del Centro de Investigaciones Experimentales sobre Leucemia y Enfermedades de la Sangre, en Francia, y posteriormente llegó a dirigir la Sociedad Internacional de Hematología (Fig. 76).

En Toronto, **Gordon Richards (1885-1949)**, un pionero del tratamiento con radiaciones en América del Norte, instaló una

Figura 76:  
René Gilbert.  
Radiografía de un autorretrato de Velázquez.  
Jean Bernard.

máquina de radiación de 400 kV en el Instituto de Radioterapia de Ontario en el Hospital General de Toronto en 1937, máquina considerada superior a los equipos de Gilbert. La energía más alta proporcionó cierta preservación de la piel, lo que permitió dar dosis más altas en la profundidad dentro del tórax y el abdomen. G. Richards estaba aparentemente influido por Gilbert, porque él añadió el tratamiento de regiones linfáticas sin enfermedad evidente que estaban junto a los ganglios linfáticos agrandados e involucrados.

Gordon Richards estableció la radioterapia como disciplina médica en Canadá a través de sus publicaciones sobre la eficacia de la misma en el tratamiento del cáncer; y contó siempre con la colaboración de físicos e ingenieros para mejorar la base tecnológica del tratamiento. En 1946 fue nombrado el primer presidente del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá y será recordado como el padre de la Oncología Radioterápica canadiense.

La consolidación de estos principios propuestos anteriormente lo aporta la publicación de los artículos de la radioterapeuta canadiense **Mildred Vera Peters (1911-1993)** en los años 50. Establece la necesidad de estadiaje de los pacientes previa a la administración de tratamiento y confirma la importancia de la radiación profiláctica de las áreas adyacentes. El grupo de Toronto obtiene así supervivencias a los cinco años del 88% en estadio I y del 72% para los estadios II. Gordon Richards fue el mentor de Vera Peters, lo que resultó ser de enorme importancia para el conocimiento futuro sobre el manejo de los pacientes con la enfermedad de Hodgkin (73) (Fig. 77).

A finales de los años 50 y principios de los 60 se establecen los primeros dispositivos de megavoltaje. Las bombas de cobalto, los betatrones y los aceleradores lineales son capaces de generar haces de alta energía, consiguiéndose así tratamientos radioterápicos de alta precisión. Con un acelerador lineal en la Universidad de Stanford, **Henry Seymour Kaplan (1918-1984)**, el impulsor de la laparotomía diagnóstica en la enfermedad de Hodgkin, define la radioterapia de campo extenso. Supone el avance más importante tras la introducción de estas técnicas modernas de radioterapia. Se trata de abarcar en el menor número de campos posible el mayor número de áreas ganglionares. Diseña así los clásicos campos “en manto” a nivel de tórax y “en Y invertida” en abdomen, englobando en cada uno de ellos las principales cadenas ganglionares supra e infradiaphragmáticas, respectivamente. De la suma de ambos surge la irradiación linfoide total. Por otra parte, se demuestra la buena tolerancia a estos tratamientos. Sus esfuerzos pioneros con la radioterapia no solo cambiaron el paisaje de cáncer; transformó la enfermedad de Hodgkin de invariablemente fatal a curable. Como curiosidad, el primer

Figura 77: Gordon Richards. Mildred Vera Peters. Estadios de Vera Peters de la enfermedad de Hodgkin.

		<p><b>Estadios originales: “Categorías” de Peters</b></p> <p>Etapa I La participación de una sola región de ganglios linfáticos o una lesión única en otros lugares en el cuerpo</p> <p>Etapa II La participación de dos o más regiones de ganglios linfáticos proximales ya sea el tronco superior o inferior</p> <p>Etapa III Participación de dos o más regiones de ganglios linfáticos de ambos troncos superior e inferior</p>
--	---	---

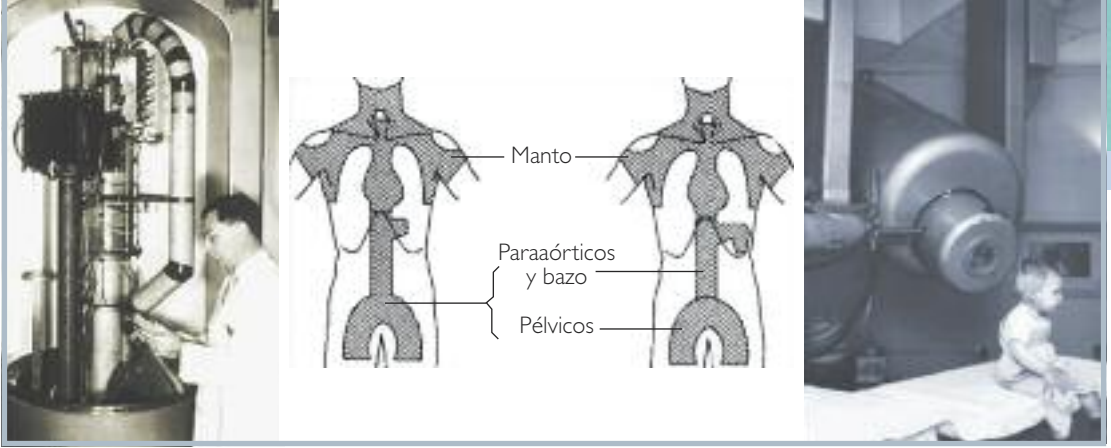


Figura 78: H. Kaplan. Campos de irradiación en la enfermedad de Hodgkin. El niño Gordon Isaacs.

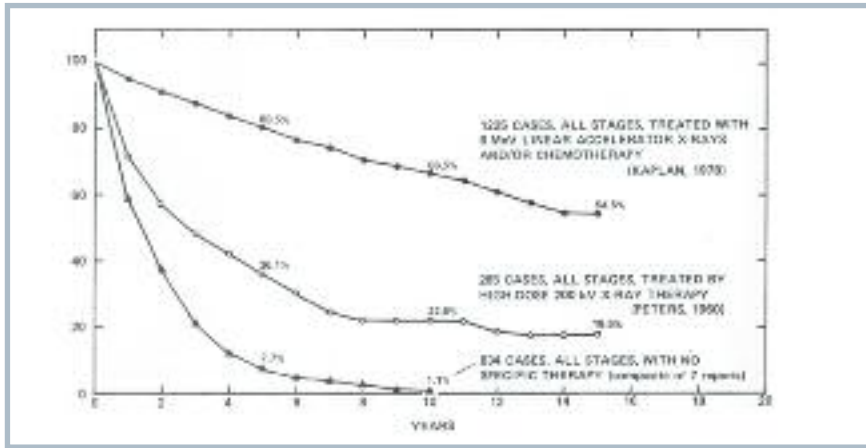


Figura 79: Curvas de supervivencia en la enfermedad de Hodgkin

paciente tratado por H. Kaplan fue el niño Gordon Isaacs, quien sufría de retinoblastoma de su ojo derecho, y la enfermedad amenazaba a su ojo izquierdo. El paciente sobrevivió a la edad adulta con visión normal en el ojo izquierdo (74) (Figs. 78, 79).

**Gilbert H. Fletcher (1911-1992)** fue un pionero en el desarrollo de tratamientos de radiación del cáncer. Recibió la Medalla de Honor de la Sociedad Americana del Cáncer por "revolucionar el campo de la radioterapia y la mejora de la calidad de vida" de miles de pacientes con neoplasia, especialmente en tumores de cabeza y cuello, junto a cáncer de cérvix. El Dr. Fletcher ayudó a diseñar la primera unidad de radioterapia de cobalto-60 y ayudó a desarrollar aceleradores lineales de alta tensión como herramientas para el tratamiento del cáncer. También fue el primero en determinar las dosis de radiación necesaria para tratar tumores, abriendo el camino hacia la radioterapia moderna. Desde las bombas de cobalto, cuyo "mote" deriva de que la primera se blindó con la carcasa de una bomba, hasta las últimas generaciones de aceleradores con la capacidad tan extraordinaria de la focalización, y calidades de radiación, hay un camino de gran desarrollo tecnológico. Sin embargo, la simplicidad y coste de una bomba de cobalto facilita su instalación casi en cualquier sitio. Es decir, que habrá aumento de aceleradores en los países desarrollados, mientras que en los más pobres aún se instalarán bombas de cobalto (Fig. 80).

El predominio de la radioterapia continuó hasta que la quimioterapia entró en escena en el campo del tratamiento del cáncer y la enfermedad de Hodgkin se convirtió en uno de los pilares básicos del







Figura 80: Gilbert Fletcher. Acelerador True Beam.

éxito en el tratamiento sistémico del cáncer: Considero que este éxito en el campo de los linfomas fue el inductor del desarrollo de la Oncología Médica, lo que fue paralelo al desarrollo de la quimioterapia y hormonoterapia.

El punto de partida de la quimioterapia contra el cáncer comienza durante la Segunda Guerra Mundial, al observarse que el gas mostaza originaba grave depresión de la médula ósea. Se estudiaron varios derivados, pero fue la mostaza nitrogenada o mecloretamina la que los farmacólogos **Louis S. Goodman (1908-1984)** y **Alfred Gilman (1906-2000)**, del Departamento de Defensa de EE.UU., se encargaron de investigar su potencial terapéutico, recomendando tras sus investigaciones su uso en linfomas, como un proyecto secreto durante la Segunda Guerra Mundial. La identidad del paciente se mantuvo en el anonimato hasta fechas recientes, en que pudo ser identificado. Con su colega **Gustav Lindskog (1903-2002)**, vieron cómo el primer paciente respondió al tratamiento en el Yale Cancer Center, presentando una espectacular respuesta en 48 horas, y al décimo día había desaparecido totalmente la masa del linfoma, respuesta que solo duró unas semanas. Solo se pautaron tres dosis entre agosto a noviembre de 1942 (Figs. 81, 82).

Los dos primeros ensayos clínicos diseñados científicamente para utilizar mostaza nitrógenada para el tratamiento de pacientes con cáncer se concluyeron en 1946, en la Universidad de Yale, New Haven, Connecticut, y en la Universidad de Chicago, Illinois. Los investigadores informaron del beneficio temporal de la administración de la mostaza nitrogenada en los pacientes con linfoma y



Figura 81:  
Louis S. Goodman.  
Alfred Gilman.  
Gustav Lindskog.



Figura 82: Primer caso de enfermedad de Hodgkin tratado con quimioterapia.

leucemia crónica. En la década de los años sesenta, la mostaza nitrogenada dentro del esquema MOPP (NH<sub>2</sub> + vincristina + procarbazona + prednisona) resultó ser el protocolo estándar que curó pacientes con enfermedad de Hodgkin con supervivencias a cinco años del 50-65% (Fig. 83).

En 1975, **G. Bonadonna (1934-2015)** demostró que el esquema ABVD (adriamicina + vinblastina + bleomicina + DTIC) era al menos tan efectivo como el MOPP para inducir una remisión duradera, y en 1982 comprobó la superioridad de su esquema a largo plazo. El 89% de los pacientes tratados con ABVD alcanzaron la remisión y 18 años después, un 77% seguían vivos, a diferencia de casi la mitad de los pacientes tratados con MOPP. ABVD demostró ser superior a MOPP y esto fue firmemente establecido en estudios realizados por el CALGB, al menos en términos de supervivencia libre de recurrencia. Basada en los resultados a largo plazo de los anteriores estudios del CALGB, la supervivencia libre de recurrencia a 20 años después de ABVD sin radioterapia en estadios III/IV estaba en un 40% (61% a los cinco años), mientras que la supervivencia global a 20 años era del 50-55%. Las cifras correspondientes para MOPP sin radioterapia son aproximadamente 30% (50% a los cinco años) y 40%, respectivamente. La tasa de control del tumor 15 años después de ABVD más radioterapia, en pacientes seleccionados, era del orden de 60-65%. Sin embargo,

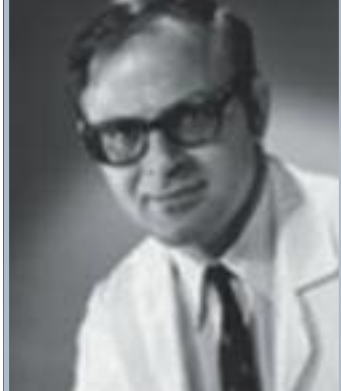


Figura 83: De Vita. G. Canellos. P.P. Carbone. Resultados con MOPP en L.H. V.

Resultados MOPP	Bonadonna Ann Inter Med 1986;104:739-46	ECOG Ann Inter Med 1984;101:447-56	Canellos NEJM 1992;327:1478-84	de Vita Jr. y P. P. Carbone Ann Interno Med 1980;92:587-95 (10 años)
R.C.	76%	73%	67%	80%
SLE	36%	47%	38%	52%
S.G.	64%	61%	58%	50%

incluso esta cifra no es satisfactoria, ya que un 35-40% de los pacientes en última instancia requieren terapia de rescate y casi la mitad de ellos morirán por la enfermedad.

Por todo lo anterior se desarrolló un régimen multiagente denominado BEACOPP (bleomicina + etopósido + adriamicina + ciclofosfamida + vincristina + procarbazona + prednisona) en su versión de escalada de dosis (BEACOPP esc.), desarrollado por el Grupo de Estudio de Hodgkin alemán (GHSg), cuyo presidente durante 30 años fue **Volker Dieh (1938-)**; este régimen ha dado los resultados más importantes, con tasas de control tumoral a los cinco años del 87% y las tasas de supervivencia global del 91%. Sin embargo, BEACOPP esc. se asocia con mayor toxicidad relacionada con el tratamiento, existiendo un debate en cuanto a que los pacientes deben ser tratados con BEACOPP con o sin escalada de dosis cuando son diagnosticados de linfoma de Hodgkin en estadios avanzados. En la figura 84 se muestra un esquema de tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

En el estudio pivotal HD9 del GHSg, los pacientes con una puntuación del Índice Pronóstico Internacional de 2 a 3, que constituye la mayor cohorte de pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio avanzado, eran los que tenían ventajas significativas tanto en el control del tumor como en supervivencia global con el tratamiento de quimioterapia tipo BEACOPP.

La evaluación de la respuesta temprana (tras dos ciclos de QT) medida por PET-TAC es uno de los factores pronósticos más importantes en el LH y, siguiendo los Criterios de Deauville comentados anteriormente, siendo la persistencia de captación de  $^{18}\text{F}$ FDG un criterio desfavorable. En base a estos criterios, el Estudio Internacional de Validación (IVS) demostró que los pacientes con LH inicial desfavorable o avanzado que se convierten en PET-TAC negativo presentan a los cinco años una supervivencia libre de fracaso de aproximadamente 95%, frente a solo el 28% para los que se quedan en PET-TAC positivo. Basándose en estos datos, los pacientes con LH avanzado que son PET-TAC positiva después de dos ciclos de ABVD, puede ser un grupo seleccionado para el tratamiento temprano de intensificación o BEACOPP esc., pero es un hecho aún controvertido (81, 82) (Figs. 84, 85).

El papel de la radioterapia (RT) de consolidación en pacientes con un estadio avanzado de LH que responde a la quimioterapia no está bien establecido. La respuesta completa a quimioterapia estándar basada en antraciclina no se beneficia claramente de la radioterapia, pero en las remisiones parciales con reestadificación convencional, la RT puede convertir la respuesta en completa. A pesar de

Figura 84: Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Gianni Bonadonna.

Tratamiento linfoma de Hodgkin			
<b>Estadio IA</b> No voluminoso ( $<1/3$ mediastino, $<10$ cm)	→	Quimioterapia (ABVD) × 3-4 ciclos	→ Radioterapia campo Comprometido
<b>Estadio IB-IIA-IIB</b> No voluminoso ( $<1/3$ mediastino, $<10$ cm)	→	Quimioterapia (ABVD) × 6-8 ciclos	+/- → Radioterapia
<b>Estadio IB-IIA-IIB</b> Voluminoso ( $>1/3$ mediastino, $>10$ cm)	→	Quimioterapia (ABVD) × 6-8 ciclos	→ Radioterapia
<b>Estadio III y IV</b> No voluminoso ( $<1/3$ mediastino, $<10$ cm)	→	Quimioterapia (ABVD) × 6-8 ciclos	+/- → Radioterapia
<b>Estadio III y IV</b> Voluminoso ( $>1/3$ mediastino, $>10$ cm)	→	Quimioterapia (ABVD) × 6-8 ciclos	→ Radioterapia
<b>Alto riesgo</b>	→	Quimioterapia BEACOPP escalado o Stanford V	+/- → Radioterapia



### Progreso en el tratamiento del LH en estadios avanzados

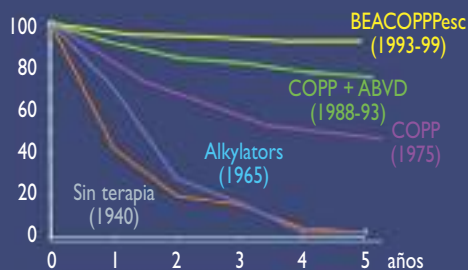


Figura 85: Progresos en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. Volker Diehl, presidente del GHSG.

que la radioterapia es probablemente una parte integral de estrategias que involucran la quimioterapia menos agresiva, la intensificación con regímenes de quimioterapia como BEACOPP esc. pueden obviar la necesidad de esta consolidación con radioterapia. Evaluación basada en PET-TAC de masa residual puede reducir aún más la necesidad de radioterapia, pero esto no está aún bien definido (83).

La recaída y enfermedad refractaria también puede ser curable en casi la mitad de los pacientes con el advenimiento de regímenes efectivos de rescate y, sobre todo, con quimioterapia a altas dosis y el trasplante autólogo de células madre. Se podría decir que el tratamiento de dosis alta/autotrasplante representa un gran avance y se ha convertido en el tratamiento de elección para pacientes en recaída/refractarios con LH tras el fracaso de quimioterapia primaria con o sin radioterapia en los pacientes más jóvenes, generalmente hasta 65 años de edad.

El desarrollo de **brentuximab vedotina** (BV) es el principal avance de los últimos años en el campo del tratamiento del LH. CD30, un miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), invariablemente expresado en la superficie de las células de Hodgkin/clásica célula de Reed-Sternberg (HRS), es adecuado para la focalización de un anticuerpo monoclonal. Estudios experimentales han puesto de manifiesto que la proteína transmembrana CD30 constituye un marcador diagnóstico primario para el LH y se encuentra altamente expresada en la superficie de las células del LACG (linfoma anaplásico de células grandes) y otros linfomas no Hodgkin, y está limitada en los tejidos sanos; se considera, por tanto, una buena diana terapéutica para las terapias dirigidas. Los estudios iniciales con el anticuerpo monoclonal antiCD30 no fueron útiles, por lo que posteriormente se desarrolló un conjugado anticuerpo-fármaco con tres componentes: 1) el antiCD30, un anticuerpo quimérico cAC10; 2) un promedio de cuatro (rango, 2-8) moléculas del agente citotóxico potente antimicrotúbulos, el monometil auristatina E (MMAE), y 3) un enlazador dipéptido, compuesto de citrulina y valina, que se une covalentemente a MMAE y a cAC10. En el mecanismo de acción de BV, el anticuerpo se adhiere a la superficie CD30 de las células HRS o a las células del LACG. El complejo es a continuación, interiorizado y transferido a los lisosomas, donde el enlazador se degrada, lo que resulta en la liberación de MMAE. MMAE inhibe la polimerización de tubulina, lo que induce detención del ciclo celular en G2M y la muerte celular apoptótica. Existe una difusión de una pequeña fracción libre de MMAE en el microambiente, resultando una mayor citotoxicidad sobre las células no neoplásicas, que son cruciales para la supervivencia de las células HRS. Los datos preclínicos incluyen información que demuestra que la especificidad de BV da lugar a concentraciones de MMAE en los tumores que son más de 30 veces superiores a las de drogas sin especificidad. Más aún, la concentración de MMAE en el interior del tumor fue 1.000 veces mayor que en sangre tras la administración de BV. Estos datos



Figura 86: Brentuximab Vedotina (BV). S. M. Ansell y Craig H. Moskowitz, investigadores del desarrollo de BV.

preclínicos demuestran la efectividad de la liberación selectiva del agente citotóxico MMAE en células tumorales CD30-positivo por parte de BV (84, 85) (Fig. 86).

Los estudios en fase I demostraron que el tratamiento con BV es de óptima seguridad y eficacia e indujeron a una alta tasa de respuestas objetivas en pacientes previamente tratados para LH y LACG (la FDA aprobó BV como tratamiento para los pacientes con linfoma de Hodgkin y el linfoma de células grandes anaplásico refractarios o en recaída, en agosto de 2011). En el ensayo en fase II con brentuximab vedotina en LH se incluyeron 102 pacientes en recaída tras TAPH. Se observó disminución del tumor en el 94% de los pacientes. La tasa de respuestas objetivas globales fue del 75% (76 pacientes), con RC en el 34% (35 pacientes). La mediana de duración de las respuestas fue de 6,7 meses y de las RC de 20,5 meses. El perfil de toxicidad en este ensayo fue aceptable. Siete pacientes pudieron ser sometidos a trasplante alogénico tras el tratamiento con brentuximab vedotina. Por todo esto, el uso de este constituye una opción terapéutica adecuada en los pacientes con LH en recaída posTAPH como primera línea. En los pacientes con LACG en recaída o refractario, la mediana de la supervivencia global aún no se ha alcanzado y la tasa de supervivencia estimada a los tres años fue del 63% (86).

En 2014, a la Reunión Anual de la ASH (American Society Hematology) se presentaron los resultados del estudio de fase III AETHERA, que demostraron una tasa de supervivencia libre de progresión a dos años del 65% con BV en comparación con el 45% del placebo, tras trasplante autólogo de células madre como consolidación temprana. En el estudio, el tratamiento con BV reduce el riesgo de progresión de la enfermedad en un 43% en comparación con el placebo. La mediana de supervivencia libre de progresión con BV fue de 42,9 frente a 24,1 meses ( $p = 0,0013$ ). La FDA ha aprobado brentuximab vedotina como tratamiento de consolidación temprana después de un trasplante autólogo de células madre (ASCT) en pacientes con linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión, basado en el estudio de fase III AETHERA. En este escenario, BV es un nuevo estándar según los resultados del ensayo AETHERA. Un estudio en fase I de **A. Younes** y cols. analizó brentuximab vedotina combinado con ABVD o AVD para pacientes con linfoma de Hodgkin en fase avanzada recién diagnosticados. Los resultados del grupo de brentuximab vedotina más AVD mostraban que 24 de 25 pacientes (96%) alcanzaron respuesta completa (RC), mientras que 21 de 22 (95%) de aquellos tratados con brentuximab vedotina más ABVD objetivaron una RC, pero con toxicidad pulmonar y no en brentuximab vedotina más AVD.

Los ensayos clínicos en curso están investigando BV en varias configuraciones, incluyendo su uso junto con la terapia de primera línea frente ABVD. Un estudio de fase III aún abierto está comparando BV más AVD (sin bleomicina) frente a ABVD para los pacientes con linfoma de Hodgkin. **Richard I.**



Figura 87:  
Anas Younes.  
Richard I. Fisher.

**Fisher**, en concordancia con **A. Younes**, señala que BV en lugar de bleomicina en la terapia ABVD estándar; esquema "A (BV) VD", podría ser la esperanza de un importante avance en estos próximos años (87, 88) (Fig. 87).

En la **Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH)** celebrada en diciembre de 2014 se presentaron los primeros resultados iniciales de **pembrolizumab** y **nivolumab**, dos anticuerpos monoclonales antiPD-I en el linfoma de Hodgkin recurrentes o refractarios, abriendo una nueva frontera y representando ya un hito el tratamiento de esta enfermedad. La vía utilizada es la muerte programada PD-I, un punto de control para limitar la respuesta inmune mediada por células T. Los ligandos de PD-I son PD-L1 y PD-L2, activan el receptor PD-I e inducen a PD-I a la señalización de "agotamiento" de células T, dando lugar a una inhibición reversible de la activación de estas células T y de la proliferación a las mismas. Mediante la expresión de ligandos de PD-I en la superficie celular tumorales, hacen participar a PD-I de las células T efectoras inmunes positivas para el receptor; pudiendo así evadir la respuesta inmune. En la realidad, la unión de este receptor y sus ligandos impide la acción de las células T. Los linfomas de Hodgkin clásicos incluyen pequeñas cantidades de células de Reed-Sternberg malignas dentro de un extenso pero ineficaz infiltrado inflamatorio y de células inmunes. Estas células específicas de estos linfomas presentan en su superficie PD-L1 y PD-L2 que neutralizan a las células T, evadiendo así los mecanismos de defensa. Los genes que codifican los ligandos de PD-I, PD-L1 y PD-L2 (también llamados CD274 y PDCD1LG2, respectivamente) son objetivos clave de la amplificación del cromosoma 9p24.1, una anomalía genética recurrente en el tipo esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin. El 9p24.1 amplificado también incluye JAK2, y al gen de la actividad de JAK-STAT dependiente de los niveles PD-I. Ello es la causa de la sobreexpresión de los ligandos de PD-I en células de Reed-Sternberg en los pacientes con linfoma de Hodgkin. La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) también aumenta la expresión de los ligandos de PD-I en los linfomas de Hodgkin VEB positivo.

Los mecanismos complementarios de la sobreexpresión de ligandos de PD-I en el linfoma de Hodgkin sugieren que esta enfermedad puede tener genéticamente determinada vulnerabilidad al bloqueo de PD-I. La coamplificación de PD-L1 y PD-L2 en el cromosoma 9p24.1 sugiere que estos receptores son también un lugar de bloqueo selectivo como una estrategia de tratamiento. Por estas razones, el linfoma de Hodgkin se incluyó como un grupo, junto a otros tumores sólidos, en un estudio de fase I de nivolumab, un anticuerpo IgG4 monoclonal totalmente humano dirigido contra PD-I en los pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario (89) (Fig. 88).

La historia de fondo del desarrollo de los inhibidores de PD-I implica a muchos científicos cuyos descubrimientos revelaron cómo la vía PD-I inhibe la respuesta inmune y las células cancerosas secuestran

La historia de fondo del desarrollo de los inhibidores de PD-I implica a muchos científicos cuyos descubrimientos revelaron cómo la vía PD-I inhibe la respuesta inmune y las células cancerosas secuestran

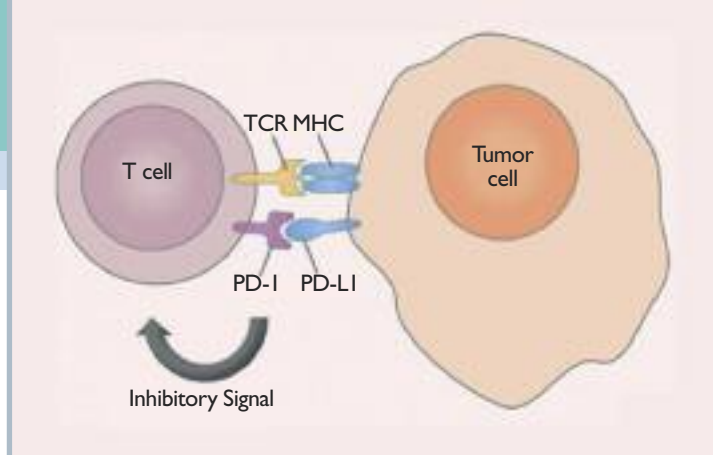


Figura 88: PD-1 y ligandos.

a PD-1 para evitar que los sistemas inmunológicos las reconozcan y las eliminen. Dos científicos de Boston han sido los que mayor contribución han aportado a la comprensión de la inhibición de PD-1.

**Gordon Freeman**, del Cancer Dana-Farber; y su esposa, **Arlene Sharpe**, del Departamento de Microbiología e Inmunobiología en la Escuela de Medicina de Harvard, han sido fundamentales en el encaje de piezas de este rompecabezas de inmunoterapia. Los descubrimientos de los respectivos laboratorios donde trabajaba la pareja se han traducido en una nueva modalidad terapéutica que está cambiando el rostro del tratamiento contra el cáncer, un proceso que se extendió por aproximadamente 15 años.

Harvard y el Dana-Farber no tenían la licencia exclusiva de la propiedad intelectual por lo que todos estos esfuerzos podrían multiplicarse. Esto dio lugar a que numerosos científicos reiniciaran nuevas investigaciones y desarrollaran novedosos anticuerpos. La licencia no exclusiva de la propiedad intelectual relacionada con PD-1 fue una verdadera bendición.

Cualquier relato de la historia del desarrollo de los inhibidores de la DP debe mencionar a Japón. Ahí es donde **Tasuku Honjo**, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Kyoto, y sus colegas identificaron primero la molécula PD-1 en la década de 1990. Sin embargo, el Dr. Gordon Freeman señala que la historia de PD-1 precede a la década de 1990 y se remonta a 1987, cuando fue descubierta una molécula llamada B7, el séptimo antígeno en las células B. B7 pertenece a una familia de ligandos que activan las células T. Con la finalización del Proyecto Genoma Humano, el Dr. Freeman y sus



Figura 89:  
Gordon Freeman.  
Arlene Sharpe.  
Tasuku Honjo.  
Lieping Chen.

colegas observaron en la base de datos otras secuencias que eran similares a las secuencias de B7. En PD-L1 y PD-L2 –"primos de B7"– descubrieron ligandos que se unen a PD-1. El Dr. Gordon Freeman mostró que el PD-1 interacciona con PD-L1, dando como resultado una "regulación negativa de la activación de los linfocitos." Se apaga la respuesta inmune, siendo, por tanto, un objetivo o diana terapéutica. Al mismo tiempo, PD-L1 fue descubierto independientemente por **Lieping Chen**, en la Universidad de Yale, en New Haven, Connecticut, quien también ofreció ideas sobre su significado (90) (Fig. 89).

En una colaboración con **Rafi Ahmed**, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Emory, los Dres. Sharpe y Freeman y sus colegas mostraron que PD-1 pertenece a una familia de moléculas, que incluye CTLA4 (el objetivo para ipilimumab), cuya unión a su ligando da lugar a la inhibición de la función de las células T. Su bloqueo por un anticuerpo monoclonal estimula la función de los linfocitos T. Efectivamente, el bloqueo de PD-1 o PD-L1 utilizando anticuerpos desarrollados en el laboratorio del Dr. Freeman tuvieron un efecto dramático: las células T revivían y asumían su papel normal.

La sorpresa fue cuando los Dres. Sharpe y Freeman descubrieron que PD-L1 se sobreexpresa en las células tumorales. De este modo, las células tumorales habían aprendido a secuestrar al receptor PD-1 en las células T, que infiltran los tumores. PD-L1 interacciona con PD-1 en el microambiente tumoral y se apaga la respuesta inmune, tan crucial para el reconocimiento y la eliminación del tumor. Por todo ello, los Dres. Sharpe, Freeman, Honjo y Chen recibieron el **William B. Coley Award** de 2014 por sus investigaciones.

CTLA-4 es también un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. Su bloqueo con anticuerpos induce inmunoestimulación, lo que da lugar a la reactivación de clones que en condiciones normales no habrían progresado. Esto resulta en un efecto anti-tumoral, pero también y simultáneamente en efectos adversos de origen inmunitario. **James Allison** y su equipo identificaron el ligando **CTLA-4** como un receptor inhibitorio en las células T en 1995. Receptor que está en la superficie de las células T y que bloquea la respuesta inmunológica, inhibiendo la activación de estas células, por lo que fue un objetivo potencial en la terapia contra el cáncer. Este investigador desarrolló el anticuerpo anti-CTLA-4 que bloquea esta proteína, permitiendo al sistema inmunológico atacar a los tumores.



Figura 90: Rafi Ahmed. James Allison. Mecanismo de CTLA-4.

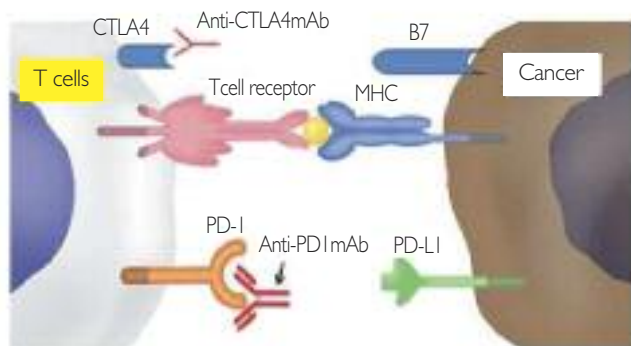




Figura 91:  
Margaret A. Shipp.  
Philippe Armand.  
Andreas Engert.

**PD-1**, junto con **CTLA-4** y **TIM3**, pertenece a un grupo llamado “**puntos de control inmunológico**”, porque ponen los frenos en el sistema inmunológico; en la inhibición de estos puntos, la respuesta inmune puede ser reactivada para reconocer y erradicar tumores. Los inhibidores de DP-1 parecen revertir el “escape tumoral” de la vigilancia inmunológica en varios tipos de cáncer; incluyendo el melanoma, pulmón, vejiga, riñón y el linfoma de Hodgkin. Estos tipos de cáncer están en el objetivo con inhibidores de PD-1 usados solos o en combinación con otros inhibidores que se dirigen a las vías específicas asociadas con la proliferación tumoral (Fig. 90).

Los resultados presentados con **nivolumab** por **Margaret A. Shipp** y **Philippe Armand** en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) celebrada en diciembre de 2014, nos proporcionaron una de las pruebas más importantes hasta la fecha del potencial de las terapias que aumentan la capacidad del sistema inmune para destruir las células cancerosas (Fig. 91).

En el estudio (CheckMate-039) (2014) participaron 23 pacientes con recaída o resistente al tratamiento de LH, casi el 80% de los pacientes había sufrido un anterior trasplante de células madre. Más de un tercio había recibido al menos seis líneas previas de tratamiento sin éxito duradero. Los pacientes recibieron infusiones quincenales de nivolumab, un anticuerpo que bloquea PD-1 en la superficie de las células T del sistema inmunológico. Cuando PD-1 se une a proteínas llamadas PD-L1 y PD-L2 en la superficie de ciertas células cancerosas, las células T en esencia se paralizan y el ataque inmunológico sobre el cáncer se cancela. Mediante el bloqueo de PD-1 por nivolumab permite reanudarse el ataque sobre el tumor. Veinte de los 23 pacientes tuvieron una respuesta medible al tratamiento, en cuatro una respuesta completa y en 16 una respuesta parcial, en la que sus tumores se redujeron a menos de la mitad de su tamaño original. Los tres pacientes restantes (13%) objetivaban enfermedad estable. Seis meses después de completar la terapia, el 86% de los pacientes estaban vivos con respuestas continuas. L

El éxito del agente **nivolumab** en el estudio Checkmate 205B ha llevado a la Food and Drug Administration de EE.UU. a designar como una “terapia de avance” para el tratamiento de LH en re-



caída. Este estudio con monoterapia de nivolumab (3 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable) fue diseñado para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída después de autoTPH y brentuximab vedotina posterior al trasplante en 80 pacientes. La ORR para los pacientes en Checkmate 205B fue del 68%, con tasas de RC y de RP por IRRC (Comité de Revisión Radiológica Independiente) del 8 y 60%, respectivamente (abril de 2016). Con un seguimiento mayor posterior, la duración media de la respuesta se prolongó a 13,1 meses, con RP duraderas en pacientes altamente pretratados.

Actualmente no hay ninguna opción de tratamiento estándar para los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico que han recidivado o cuya enfermedad ha progresado después de autoTPH y brentuximab vedotina posterior al trasplante, como ha destacado **Andreas Engert**, investigador principal y catedrático de Medicina Interna, Hematología y Oncología del Hospital Universitario de Colonia (Alemania). El nivolumab provee una nueva opción de terapia para pacientes con una necesidad clínica no satisfecha (92).

**Pembrolizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción entre el PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Por la unión al receptor PD-1 y el bloqueo de la interacción con los ligandos del receptor, pembrolizumab libera el PD-1 y así la vía de la respuesta inmune, incluyendo la respuesta inmune antitumor. En el estudio presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) celebrada en diciembre de 2014 por el **Dr. Craig Moskowitz** y cols. examinaron pembrolizumab en 29 pacientes con CHL (linfoma de Hodgkin clásico) que no habían respondido al tratamiento con brentuximab vedotina. Veinte pacientes también habían recidivado después del trasplante autólogo de células madre, los cuales tienen pocas o ninguna opción de tratamiento. Después de doce semanas, seis pacientes (21%) lograron una respuesta completa y trece (45%) entraron en remisión parcial. No se informaron eventos adversos graves, y solo un paciente interrumpió el tratamiento debido a un efecto secundario moderado (93) (Fig. 92). Estos datos de ambos estudios son los primeros en ser informados de unos inhibidores de PD-1 en el linfoma de Hodgkin clásico. Resulta una muy buena noticia para los pacientes con linfoma de Hodgkin y para el avance de inmunoterapias. Es un momento emocionante para los oncólogos, por el hito que representan estos hechos. El linfoma de Hodgkin se ha convertido en una de las neoplasias más curables, debido a las mejoras sustanciales en la radioterapia y la introducción de la poliquimioterapia y en un futuro inmediato a la inmunoterapia. Sobrevivientes del linfoma de Hodgkin constituyen uno de los mayores grupos de sobrevivientes de cáncer en los países occidentales.

Figura 92: Craig Moskowitz. Resultados del estudio con pembrolizumab. Análisis el 17/11/2014.

	Pembrolizumab en LH con recaída/refractarios		
	No elegible para trasplante o rechazado n = 9 (%)	Fracaso de trasplante n = 20 (%)	Total n = 29 (%)
Tasa global de respuestas	4 (44)	15 (75)	19 (66)
Remisión completa	2 (22)	4 (20)	6 (21)
Remisión parcial	2 (22)	11 (55)	13 (45)
Enfermedad estable	3 (33)	3 (15)	6 (21)
Beneficio clínico	7 (78)	18 (90)	25 (86)
Enfermedad progresiva	2 (22)	2 (10)	4 (14)

## LINFOMAS NO HODGKIN

Los linfomas no Hodgkin y la enfermedad o linfoma de Hodgkin comparten la misma historia, como se ha podido ver hasta ahora, el origen de las clasificaciones e incluso las bases del tratamiento. El punto de partida fue la mostaza nitrogenada o mecloretamina, que los farmacólogos **Louis S. Goodman (1908-1984)** y **Alfred Gilman (1906-2000)**, del Departamento de Defensa de EE.UU., se encargaron de investigar su potencial terapéutico, recomendando tras sus investigaciones su uso en linfomas, siendo el primero en experimentarlo, como ya se ha comentado, **Gustav Lindskog (1903-2002)**, y pudieron observar cómo el primer paciente respondió al tratamiento en el Yale Cancer Center, presentando una espectacular respuesta en 48 horas y al décimo día había desaparecido totalmente la masa del linfoma, pero la respuesta solo duró unas semanas. Tras estos primeros datos históricos es necesario reconocer la figura de **Sidney Farber (1903-1973)**, un patólogo que se transformaría en el padre de la quimioterapia contra el cáncer.

En 1947, Sidney Farber, junto a **Harriett Kilde** y químicos de los Laboratorios Lederle, tales como **Yellapragada Subbarao (1895-1948)**, diseñaron usar metabolitos análogos del ácido fólico, como la aminopterina y después la ametopterina (metotrexato) en el tratamiento de LLA, lográndose las primeras remisiones en niños, si bien de corta duración. Dedicó toda su vida al estudio y tratamiento de dicha patología, y de manera secundaria a los tumores infantiles. En 1948, Farber publicó en el *New England Journal of Medicine* el trabajo "Temporary Remissions in Acute Leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin)". El trabajo fue recibido en algunos casos con escepticismo y en otros con indignación. Efectivamente, se retrasaba la muerte y era la primera vez que se utilizaba un fármaco (quimioterapia) contra el cáncer de una manera programada. Indudablemente, los linfomas se beneficiaron de estas estrategias al igual que del de la enfermedad de Hodgkin, representando el comienzo de un largo camino del tratamiento de los linfomas en la segunda mitad del siglo XX y los primeros años transcurridos del siglo XXI (94) (Fig. 93).

Antes de continuar con la historia de la quimioterapia en LNH es necesario comentar brevemente el papel de los **corticosteroides**, aunque con resultados clínicos a menudo temporales, como agentes únicos en leucemias, linfomas y mieloma múltiple, y más tarde en combinación con otros medicamentos, para prolongar o mantener la remisión, sobre todo en leucemias y linfomas (1950), así como cortisona y metotrexato en la leucemia aguda infantil (1951). Su uso en la actualidad es mucho más extenso como antiinflamatorio, antiemético y con frecuencia como tratamiento paliativo con la analgesia (95, 96) (Fig. 94).

Figura 93: Sidney Farber. Yellapragada Subbarao.



1940 Estudios con hormona corticotropa y adrenal en tejidos linfoides normales y malignos en ratones

1950 Primeros estudios en linfomas y leucemias

1961 Rosenberg y cols., en 1.269 linfosarcomas tratados con ACTH o esteroides suprarrenales, obtienen respuestas parciales en 158 pacientes

1962 Kofman y cols., con prednisona a dosis de 100-200 mg/día, obtienen un 53% de R.O.

1962 Kyle y cols., con prednisona a dosis de 15-50 mg/día en 44 pacientes, lograron disminución de ganglios en 35/37, esplenomegalia en 23/26, incremento de Hb y plaquetas

Figura 94: Corticosteroides y linfomas.



En los 30 años siguientes a los primeros descubrimientos sobre quimioterapia contra el cáncer fue apareciendo una variedad de otros fármacos activos en la enfermedad de Hodgkin, y en linfomas no Hodgkin, e incluso en leucemias, como fueron el clorambucil (1957 y su estudio clínico por **G. Mathé** y cols. en 1963), la vinblastina (**Ralph L. Noble [1910-1990]**, **Charles T. Beer [1915-]** y **Gordon H. Svoboda** en 1958); vincristina (**Gordon H. Svoboda** 1961, y **D. M. Whitelaw** con su estudio clínico en 1964); ciclofosfamida sintetizada por primera vez por **Herbert Arnold, Friedrich Bourseaux** y **Norbert Brock (1912-2008)**, en 1959, en los Laboratorios Asta-Werke AG, ubicados en Brackwede, en la entonces República Federal de Alemania. Química y farmacológicamente es un derivado de las mostazas nitrogenadas, derivadas estas a su vez de los "gases de guerra" tan usados durante la Primera Guerra Mundial. Bleomicina (**R. H. Blum** y cols., 1973); nitrosoureas (Investigación clínica por **Hower E. Lessner**, 1968); doxorubicina (Farmitalia Research Laboratories, 1950, y estudios clínicos de **G. Bonadonna** de 1968 y 1970 y de cardiotoxicidad por **J. A. Gottlieb** en 1973); etopósido (**M. A. Arnold**, 1979; **B. F. Issell** y **S. T. Crooke**, 1979); bendamustina fue sintetizada por primera vez en 1963 por **W. Ozegowski** y **D. Krebs** en Alemania Oriental (República Democrática Alemana) y actúa como un agente alquilante (97-106) (Figs. 95, 96).

Figura 95:  
Ralph L. Noble.  
Charles T. Beer.  
Gordon Svoboda.  
Norbert Brock.  
R.H. Blum.



## Fármacos más empleados en la quimioterapia de los linfomas

<b>Metotrexato</b> ..... (1953)	<b>CCNU</b> ..... (1976)
<b>Clorambucil</b> ..... (1957)	<b>BCNU</b> ..... (1977)
<b>Vinblastina</b> ..... (1958)	<b>Cis-diammindicloroplatino</b> ..... (1978)
<b>Ciclofosfamida</b> ..... (1959)	<b>VP-16</b> ..... (1983)
<b>Vincristina</b> ..... (1964)	<b>Ifosfamida</b> ..... (1988)
<b>Arabinósido de citosina</b> ..... (1969)	<b>Mitoxantrona</b> ..... (1988)
<b>Procarbazina</b> ..... (1969)	<b>Fludarabina fosfato</b> ..... (1991)
<b>Bleomicina</b> ..... (1973)	<b>Clorodeoxiadenosina</b> ..... (1992)
<b>Doxorrubicina</b> ..... (1974)	<b>VM-26</b> ..... (1992)
<b>Dacarbazina (DTIC)</b> ..... (1975)	<b>Bendamustina</b> ..... (1963 y 2008)

Figura 96: Fármacos más empleados en la quimioterapia de los linfomas.

Antes de 1970, el tratamiento de los LNH en etapas localizadas era la radioterapia. Los resultados eran insatisfactorios especialmente en los linfomas agresivos, con supervivencias globales (SG) a cinco años no superiores a 40% para el estadio II. En 1971 se publicaron los primeros resultados de la quimioterapia de combinación en los LNH, con CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) por **James K. Luce** y cols. (107). La combinación se administró cada dos semanas a 262 pacientes con situación diseminada de enfermedad de Hodgkin, linfoma de células grandes, sarcoma de células reticulares y linfoma folicular. La remisión completa se logró en el 36% de los pacientes con la enfermedad de Hodgkin, 50% de los pacientes con linfoma de células grandes y 39% de aquellos con sarcoma de células reticulares. Todos los parámetros de respuesta, es decir, la tasa de remisión completa, duración de la remisión y la supervivencia se vieron afectados negativamente por la importancia del tratamiento previo con radioterapia y quimioterapia. La respuesta inicial al tratamiento se correlacionó positivamente con la supervivencia. La supervivencia de los pacientes con linfoma de células grandes o sarcoma de células reticulares que recibieron tratamiento con CVP era significativamente superior a un grupo comparable de pacientes tratados secuencialmente con agentes individuales.

En 1965 se produjo un gran avance en la terapia del cáncer: **James F. Holland, Emil Freireich** y **Emil Frei** plantearon la hipótesis de que la quimioterapia del cáncer debe seguir la estrategia del tratamiento con antibióticos para la tuberculosis con combinaciones de fármacos, cada uno con un mecanismo de acción diferente. Las células cancerosas posiblemente podrían mutar para convertirse en resistentes a un agente único, pero mediante el uso de diferentes medicamentos al mismo tiempo sería más difícil para el tumor desarrollar resistencia a la combinación. Holland, Freireich y Frei administraron simultáneamente metotrexato (un antifolato), vincristina (un alcaloide de la vinca), 6-mercaptopurina (6-MP) y prednisona –conocidos en su conjunto como el régimen POMP– han inducido remisiones a largo plazo en los niños con leucemia aguda linfoblástica.

Basado en los resultados exitosos de la quimioterapia MOPP en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin de **V.T. DeVita y George Canellos** en el NCI, se aplicó a los LNH tipo LCCGB, la combinación C-MOPP (MOPP más ciclofosfamida), lográndose hasta un 50% de respuestas completas con un 35% de supervivientes a largo plazo (108). Por primera vez los LNH fueron reconocidos como una enfermedad potencialmente curable (Fig. 97).

En la actualidad, en cáncer, los regímenes de quimioterapia se utilizan con este paradigma de múltiples fármacos que se administran al mismo tiempo, denominándose quimioterapia de combinación o poliquimioterapia.


Los ensayos iniciales con adriamicina de **G. Bonadonna** y cols. (1969 y 1970) indicaron que era altamente activo en el tratamiento del linfoma no Hodgkin cuando se usa solo en una población refractaria y tratada ampliamente antes con quimioterapia y radioterapia.



Adriamicina era capaz de lograr respuestas en el 30% de pacientes tanto con linfomas linfocíticos como histiocíticos (109).

En un primer estudio de **Jeffrey Arnold Gottlieb (1940-1975)** y cols., utilizando adriamicina, se administró a 33 pacientes con el linfoma no Hodgkin y 10 con la enfermedad de Hodgkin. Dieciocho recibieron adriamicina sola en una dosis de 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada tres semanas. De la serie, 18 eran refractarios, habiendo recibido una extensa quimioterapia. La adriamicina logró cinco respuestas completas y cuatro remisiones parciales, con una mediana duración de más de siete meses, con cinco pacientes aún en remisión cuando se publicó el estudio. El trabajo contemplaba un tercer régimen, nueve pacientes con mínima o ninguna quimioterapia previa recibieron adriamicina en combinación con ciclofosfamida, vincristina y prednisona. Los nueve respondieron; siete respuestas completas y en dos remisiones parciales con una duración mediana de más de ocho meses, con seis pacientes que siguen en completa remisión. Jeffrey Arnold Gottlieb murió de cáncer a los 35 años, publicando 92 trabajos, 89 de los cuales fueron editados después del descubrimiento de su proceso maligno. Fue pionero en los nuevos enfoques eficaces, usando quimioterapia de combinación, en el manejo de los tumores malignos que previamente habían sido prácticamente intratables. Fue considerado por muchos como la principal figura en el campo de la terapia de tumores sólidos en EE.UU. (110). Como consecuencia de todo lo anterior, se llevó a cabo un estudio en el Southwest Oncology Group (SWOG) por **Eugene M. McKelvey (1902-1983)** y cols. para evaluar adriamicina en combinación, comparando el esquema clásico de CHOP con HOP (adriamicina, vincristina y prednisona) en LNH con estadios III y IV y se encontró que CHOP fue superior, con una tasa de remisiones completas del 71% en los pacientes evaluables frente al 61% con HOP. La adición de adriamicina al régimen CVP (CHOP) dio lugar a una impresionante mejora de los resultados, en particular por un mayor número de pacientes que mostraron una respuesta completa o parcial (111) (Fig 98).

Figura 97:  
James Holland.  
Emil Freireich.  
Emil Frei III.  
Vincent T DeVita Jr.  
George P. Canellos.



CHOP-HOP quimioterapia para linfoma no Hodgkin			
C	Ciclosfosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	dl
H	Adriamicina	50 mg/m <sup>2</sup>	dl
O	Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2 mg)	dl
P	Prednisona	100 mg/día x 5	dl-5
H	Adriamicina	80 mg/m <sup>2</sup>	dl
O	Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2 mg)	dl
P	Prednisona	100 mg/día x 5	dl-5
Cursos repetidos cada 2-3 semanas			

Figura 98: G. Bonadonna. Jeffrey A. Gottlieb. Esquema de estudio SWOG: CHOP vs. HOP.

Por todo lo anterior, basándose principalmente en los resultados de MOPP en la enfermedad de Hodgkin y en los esquemas iniciales desarrollados para los LDCGB como C-MOPP y posteriormente con la combinación de quimioterapia tipo CHOP, cuyos resultados eran indudables, se había dado un paso que cambió la historia de estos LNH y los hizo potencialmente curables. Pronto comenzaron a aparecer otros esquemas de quimioterapia, llamada de “primera generación”, para lograr mejores resultados, tales como BACOP y COMLA, al primero agregando bleomicina y al segundo metotrexato y ARA-C, con el objetivo de vencer la quimiorresistencia. Aunque los estudios iniciales señalaban mejores resultados en respuestas completas, estudios posteriores no demostraron mejoría de los resultados conseguidos por CHOP. La “segunda generación” de esquemas agregaba al C-MOPP y BACOP agentes sin resistencia cruzada. El m-BACOP agregaba metotrexato a altas dosis con el objetivo de profilaxis del SNC dada la tasa de recidivas a este nivel en los pacientes tratados con BACOP. En el esquema m-BACOP se redujo las dosis de metotrexato, y las diferencias en respuestas completas y SLE no fueron significativas. Similares resultados se produjeron con el ProMACE-MOPP del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., con evidente mayor toxicidad. En la “tercera generación” se pretendía ser más agresivos, añadiendo más agentes activos. Aunque los resultados eran mejores, no se reproducían en estudios multicéntricos (Fig. 99).

En 1993, mediante un estudio multicéntrico dirigido por **Richard I. Fisher**, se demostró que el esquema CHOP era igualmente efectivo en cuanto a supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global que los esquemas llamados de segunda y tercera generación, pero con una morbilidad asociada significativamente menor, estableciéndose esta combinación como el estándar de tratamiento en LNH avanzados LCGDB (112) (Fig. 100).

Tratamiento de los LNG: generaciones de combinaciones de QT		
Esquema	Remisión completa (%)	SLE (%)
Primera generación		
C-MOPP:	40	30
CHOP:	50	30
BACOP:	50	35
COMLA:	50	30
Segunda generación.		
ProMACE-MOPP:	75	50
m-BACOP:	70	50
M-BACOP:	75	55
Tercera generación.		
ProMACE- CytaBOM:	80	60
COP-BLAM:	85	65
MACOP-B:	85	65

Figura 99: Esquemas de quimioterapia en los LNH.

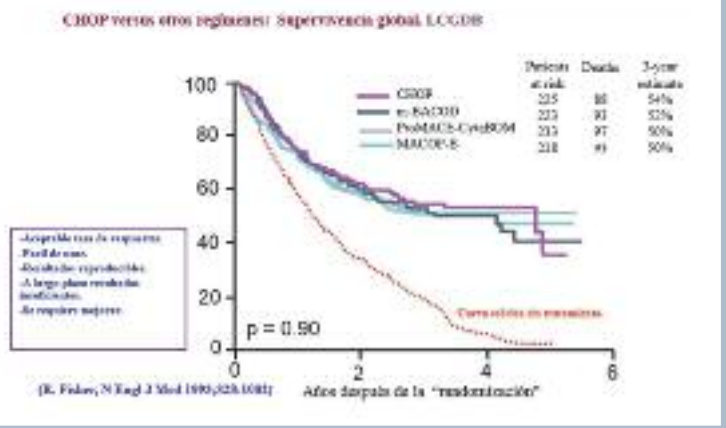


Figura 100: R. Fisher. Estudio comparativo de quimioterapia.

Posteriormente, el esquema CHOP también se siguió utilizando en el tratamiento de LNH localizados. Es solo a fines de los 90, con el objetivo de disminuir la toxicidad de 6-8 ciclos de CHOP, que se propuso para etapas localizadas, tres ciclos de quimioterapia CHOP seguido de radioterapia a las zonas comprometidas, siendo esto más efectivo y con una menor toxicidad respecto del uso de otros esquemas de quimioterapia en LNH localizados. No hay información en base a estudios aleatorizados, por lo que no existe comparación entre los esquemas CHOP y EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) acertados en número y asociados a radioterapia a los sitios comprometidos por tumor, siendo este segundo esquema una alternativa de tratamiento.

En 1993 se usó por primera vez un anticuerpo monoclonal, antiCD20, el **rituximab** para el tratamiento de los linfomas, que fue aprobado en 1997 por la FDA. Esto representó un nuevo hito en el tratamiento de los linfomas, abriendo las puertas a un nuevo concepto de la inmunoterapia del cáncer.

El antígeno CD20 es una fosfoproteína no glucosilada de aproximadamente 33 kD que se expresa en linfocitos B normales y neoplásicos y que se cree actúa como receptor durante la activación y diferenciación de los linfocitos B. Esta proteína transmembrana se expresa en los precursores de las células B y en las células B maduras, pero se pierde tras su diferenciación en las células plasmáticas. Su sobreexpresión es muy frecuente en la mayoría de neoplasias B. Está presente alrededor del 50% de LLA-B en el 95% de las LLC y en la mayoría de leucemias prolinfocíticas y leucemias de células peludas, y en el 90% de los linfomas no Hodgkin B (LNH). En los linfomas de Hodgkin (LH) se puede observar débil expresión en la membrana de las células de Reed-Sternberg o bien ausencia de expresión. El CD20 no circula en plasma como antígeno libre y, por esta razón, no compite por la unión con los anticuerpos. Además, este antígeno no se internaliza tras la unión con el anticuerpo y no se desprende de la superficie celular.

El anticuerpo monoclonal antiCD20, denominado rituximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, obtenido por ingeniería genética, que identifica a los linfocitos tumorales por tener su origen en los linfocitos del linaje B. Fue desarrollado por IDEC Pharmaceuticals bajo el nombre de IDEC-C2B8 y aprobado por la FDA en 1997 para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de células B resistentes a otros regímenes de quimioterapia. Su mecanismo de acción es múltiple: por un lado, la lisis celular incluye la citotoxicidad complemento-dependiente y la citotoxicidad dependiente de anticuerpo. Este anticuerpo monoclonal también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis a través de los ca-



nales de calcio, la activación de proteínas tirosinquinazas, principalmente la "lyk" y "fyn", y la activación de la caspasa. Otra vía para la apoptosis sería la desregulación de la proteína antiapoptótica Bcl-2 presente en más del 70 % de los pacientes con LNH folicular; mediante la inhibición de la producción de interleuquina 10. La unión de rituximab a las células tumorales puede aumentar los efectos de los agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento de estos linfomas. Finalmente, un nuevo mecanismo potencial, el "efecto vacuna", podría influir en la SLE y SG (Fig. 101). En el desarrollo clínico han intervenido numerosos investigadores, destacando **David G. Maloney**, miembro de Clinical Research Division at Fred Hutch y premiado recientemente con el Distinguished Alumni Award from Whitworth University por sus históricas investigaciones clínicas con rituximab. En segundo lugar, **Antonio J. Gri-lo-López** que en IDEC condujo el desarrollo clínico del IDEC-C2B8 (rituximab), aprobado inicialmente para el tratamiento de pacientes con LNH de bajo grado CD20+. En IDEC también supervisó el desarrollo de Zevalin®, la primera radioinmunoterapia aprobada para el tratamiento en linfomas.

En un estudio conjunto de fase II, multicéntrico, evaluaron cuatro infusiones semanales de 375 mg/m<sup>2</sup> IDEC-C2B8 en pacientes con LNH de bajo grado o foliculares en recaída. Treinta y siete pacientes con una edad media de 58 años fueron tratados. Todos ellos habían recidivado quimioterapia previa (mediana de dos regímenes anteriores) y el 54% había fracasado a la quimioterapia agresiva. Se observaron remisiones clínicas en 17 pacientes (tres remisiones completas y 14 parciales), siendo la tasa de respuesta del 46% en los pacientes con intención de tratamiento. En los 17 que respondieron, la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 10,2 meses (cinco pacientes de más de 20 meses) y la probabilidad de respuesta tumoral se asoció con una histología folicular. En este estudio se señala que el desarrollo de anticuerpos monoclonales es una evidente esperanza en la terapia de tumores donde pueden un día jugar un papel muy importante. Hoy el desarrollo de rituximab juega un papel clave en el tratamiento de los linfomas de origen B (113-115) (Fig. 102).

Sobre la base de la eficacia y seguridad, y la experiencia en el uso del rituximab en LNH de células B, se han hecho intentos de desarrollar anticuerpos antiCD20 más eficaces. Uno de los más desarrollados es **ofatumumab**, un IgG totalmente humano antiCD20. El anticuerpo monoclonal se dirige a un nuevo epítipo de CD20 y parece tener más fuerte citotoxicidad dependiente del complemento, una tasa de disociación más lenta y más estabilidad en la unión a las células B que rituximab *in vitro*, incluso en células con una baja expresión de CD20 (Fig. 103). En un estudio multicéntrico dirigido por **Anton Hagenbeek** y cols., con escalada de dosis en fase II y donde fueron incluidos 40 pacientes

Figura 101: Expresión de CD20 en el desarrollo de linfocitos B. Mecanismo de acción del rituximab.

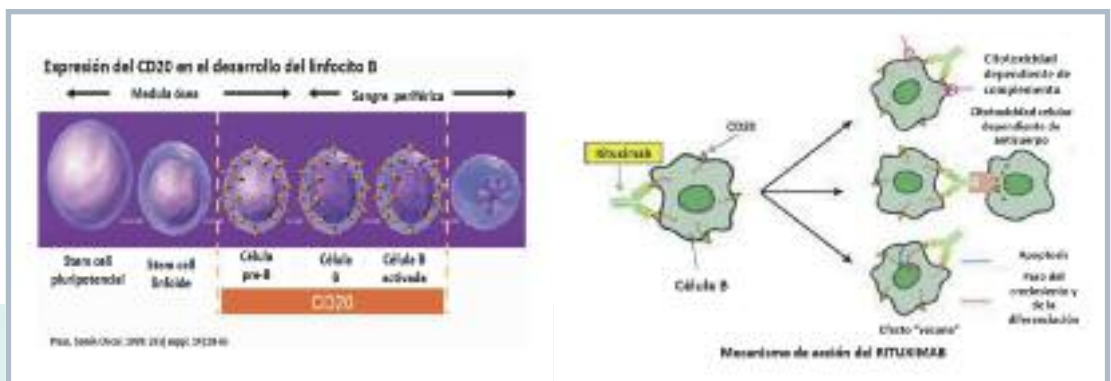




Figura 102: David G. Maloney. Antonio J. Grillo-López. Rituximab y CD20.

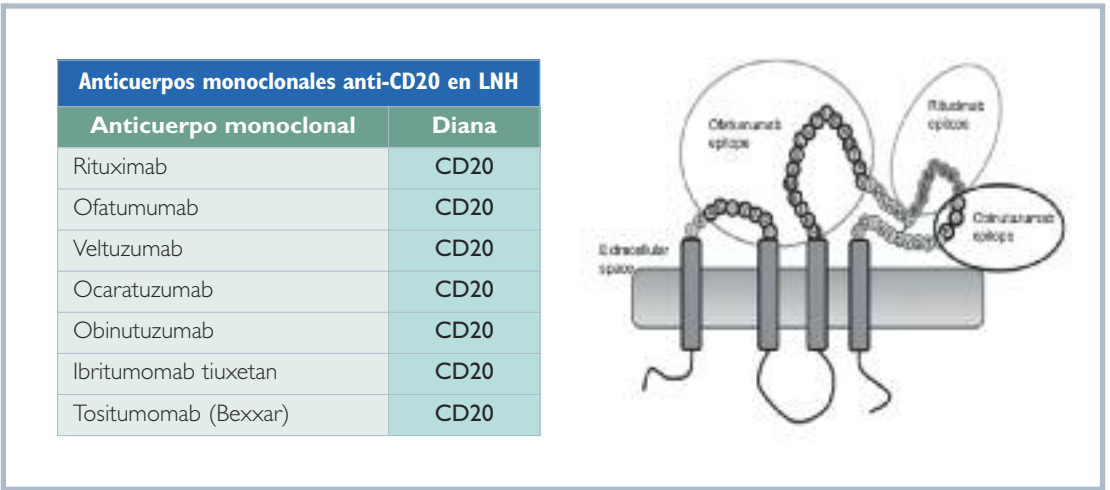


Figura 103: Anticuerpos monoclonales antiCD20 y diana del ofatumumab, rituximab y obinutuzumab

que habían presentado recaída o eran refractarios, con linfoma folicular de grados 1 o 2, ofatumumab produjo una tasa de respuestas clínicas que varió del 20 al 63% según dosis. La mediana de tiempo hasta la progresión de todos los pacientes/respondedores fue de 8,8/32,6 meses, y la mediana de duración de la respuesta fue de 29,9 meses en una mediana/seguimiento máximo de 9,2/38,6 meses. El tratamiento causó el agotamiento de las células B inmediato y profundo, y el 65% de los pacientes volvieron a la condición de Bcl-2 negativo. Según los datos, de los cuatro pacientes resistentes a rituximab, tres mostraron una respuesta a ofatumumab. Un nuevo ensayo (NCT00394836) de **Myron S. Czuczman** y cols., se centró en ofatumumab en pacientes con linfoma folicular rituximab resistentes y los resultados fueron que de los 27 pacientes refractarios a la monoterapia con rituximab, la tasa de respuesta global fue del 22%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,8 meses. El 46% de los pacientes demostraron reducción del tumor tres meses después de iniciar la terapia, y la mediana de la supervivencia libre de progresión en estos pacientes fue de 9,1 meses. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones, erupción cutánea, urticaria, fatiga y prurito (116, 117). Ofatumumab fue aprobado por la FDA en octubre de 2009 para los pacientes con LLC que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab, con muy mal pronóstico, basado en los resultados de fases I/II en los que

Figura 104: Anton Hagenbeek. Myron S. Czuczman.





ofatumumab como agente único produjo una tasa de respuesta global del 42% (118) (Fig. 104).

Estudios más actuales han evaluado ofatumumab en combinación con regímenes de quimioterapia como CHOP (NCT00494780) en primera línea en linfomas foliculares; 59 pacientes no tratados previamente fueron aleatorizados para ofatumumab 500 mg (n = 29) o 1.000 mg (n = 30) días 1, con CHOP en el día 3, cada tres semanas durante seis ciclos. El 34 y 38% de los pacientes tenían linfoma folicular alto riesgo en los grupos de dosis de 500 y 1.000 mg, respectivamente. En general, la tasa de respuesta fue del 90% para el grupo de 500 mg y 100% para el brazo de 1.000 mg; 62% de los pacientes alcanzaron la respuesta completa (CR)/sin confirmar CR (CRu); 76% de los pacientes con puntuación de 3-5 FLIPI alcanzando CR/CRu. Aún se necesita más tiempo de seguimiento para el análisis de los criterios de valoración de supervivencia. Los eventos de grados 3-4 más comunes fueron leucopenia (29%) y neutropenia (22%). No se reportaron muertes. O-CHOP era seguro y eficaz en pacientes no tratados previamente con linfoma folicular; incluidos los grupos FLIPI de alto riesgo (119). También existen datos de la asociación de bendamustina y ofatumumab en linfomas foliculares comparados con la asociación de ofatumumab y quimioterapia CHOP publicados por **M. Witzens-Harig** (Fig. 105).

Anticuerpos monoclonales de segunda generación pueden ser adaptados para ser humanizados con dominio Fc sin modificar, con el objetivo de reducir la inmunogenicidad. Además del ofatumumab, en esta segunda generación está el **veltuzumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, antiCD20 con mecanismos de acción similares a rituximab, pero con una mayor actividad en relación a la citotoxicidad mediada por el complemento. Estudios de fases I-II con linfomas de células B recurrentes tiene una tasa de respuesta globales del 53%, incluyendo seis pacientes con respuesta completa, con una me-

Figura 105: Publicación de Witzens-Harig, M. et al. *AHS* 2012, Abst.1612. L. Helen Sehn.

	O-CHOP (n = 40)	O-Bendamustina (n = 41)		
Respuesta global	<b>38 (95,0)</b>	<b>38 (92,7)</b>		
Respuesta completa	14 (35,0)	16 (39,0)		
Respuesta parcial	24 (95,0)	22 (53,7)		
Enfermedad estable	0	1 (2,4)		
Enfermedad progresión	0	1 (2,4)		
No evaluados	2 (5,0)	1 (2,4)		
<b>Seguridad</b>				
Grado 3/4 R. Infuncional	2 (5,0)	4 (9,8)		
Grado 3/4 neutropenia	17 (43)	12 (29)		
Grado 3/4 infecciones	9 (23)	4 (10)		

diana de seguimiento de 12 semanas. Los ensayos clínicos ofrecen pruebas de que veltuzumab y ofatumumab pueden proporcionar más conocimientos sobre la importancia de los diferentes epítomos en relación a la actividad citotóxica mediada por el complemento. Sin embargo, el desarrollo de este anticuerpo monoclonal ha sido superior en la esclerosis múltiple hasta la fecha.

La tercera generación de anticuerpos monoclonales antiCD20 en las primeras fases de desarrollo clínico incluyen **ocaratumumab y obinutuzumab**, que están en investigación, junto con otros más. Aunque los mecanismos de acción de cada uno de los anticuerpos monoclonales antiCD20 están bien estudiados en el entorno preclínico, la variabilidad vista en la respuesta clínica a rituximab también puede depender del nivel de expresión de CD20, los niveles circulantes de CD20 soluble, presencia y abundancia de las células efectoras, epítomos de unión a CD20 y la cinética celular, la distribución tisular y la carga tumoral (120). Comentamos solo el **obinutuzumab (GA 101)**, un anticuerpo monoclonal tipo 2 antiCD20 humanizado, que en modelos experimentales de linfoma difuso de células B (DLBCL) y linfoma de células del manto (LCM) fue superior a rituximab. Un ensayo en fase I mostró actividad alentadora, existiendo una relación dosis-respuesta. En un estudio en fase II (ensayo GAU-GUIN) la tasa de respuesta global fue del 37% en el grupo de 1.600/800 mg y 24% en el brazo de estudio de 400/400 mg, en 47 pacientes con linfomas (DLBCL, LCM) refractarios o en recaída.

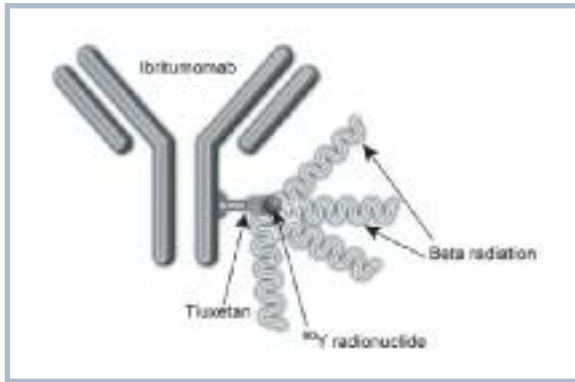
El ensayo en fase III Gadolin probó la eficacia de **obinutuzumab** más **bendamustina** en pacientes con enfermedad refractaria a rituximab en linfoma no Hodgkin indolentes. El estudio demuestra una supervivencia libre de progresión (SLP) de 29,2 meses en el grupo de pacientes que recibieron la combinación de obinutuzumab y bendamustina, frente a una SLP de 14 meses en el brazo que recibió tratamiento solo con bendamustina tras el fracaso con rituximab, lo que significa un gran avance para estos pacientes, como señala **L. Helen Sehn**, líder del estudio, que tuvo que ser interrumpido a principios de 2015 por sus buenos resultados. El ensayo tiene una muestra de 396 pacientes en seguimiento durante un total de 21 meses, pero es necesario un seguimiento mayor para determinar el dato de supervivencia global con esta combinación. De momento, la conclusión de H. Sehn es que esta combinación, seguida de un tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab, es más eficaz que el tratamiento con bendamustina solo en el tratamiento de estos pacientes con LNH indolente, y puede ser un hito importante en la historia del tratamiento de estos linfomas (121, 122).

Un nuevo campo en el tratamiento de los linfomas B es la **radioinmunoterapia**, que implica la unión de un radioisótopo a un anticuerpo monoclonal. Mientras que el anticuerpo se une a la célula diana, la parte radiactiva del mismo ataca no solo a las células a las que está unido el anticuerpo, sino también las células que, o bien no son accesibles al anticuerpo o no expresan el antígeno suficiente para unirse al anticuerpo. Los primeros estudios con radioinmunofármacos en NHL exploraron una variedad de anticuerpos, conjugados principalmente con <sup>131</sup>I. O.W. Press y cols. (123) usaron el <sup>131</sup>I con el anticuerpo monoclonal antiCD37 en pacientes con LNH indolente y agresivo recidivantes o refractarios. Cuatro de cinco pacientes experimentaron una remisión completa (CR); el único paciente con CD37 solo alcanzó una remisión parcial (PR). Sin embargo, el antiCD37 fue abandonado debido a que el marcador resultó insuficientemente específico para células B, dado que también se observó depleción de células T. Además, no era bueno para formación de imágenes y no adecuadamente selectivo en las características de biodistribución de la radiactividad en los tumores en relación con los tejidos normales, excepto en algunos pacientes con pequeñas masas tumorales (124).

Dos fármacos radioinmunoterapéuticos se han estudiado más ampliamente: el ibritumomab tiuxetán (con  $^{90}\text{Y}$ ) (Zevalin<sup>®</sup>) y el tositumomab (con  $^{131}\text{I}$ ) (Bexxar<sup>®</sup>).

El  **$^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetán** se trata de un anticuerpo monoclonal murino antiCD20, unido al  $^{90}\text{Y}$  mediante el tiuxetán, que constituye un enlace covalente muy estable, desarrollado por IDEC Pharmaceuticals. Aunque se ha demostrado eficaz para el tratamiento de diversos linfomas CD20+, la única indicación aceptada en la actualidad es el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B, CD20+, en recaída o refractario al tratamiento con rituximab. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en febrero de 2002 y por la Agencia Europea del Medicamento en enero de 2004. Los ensayos clínicos de desarrollo fueron publicados por **Thomas E. Witzig** y cols. En un ensayo en primera línea en LNH indolente, 414 pacientes lograron RC o RP después de la terapia de inducción, la mayoría con regímenes que no incluyen rituximab se asignaron al azar para la consolidación con radioinmunoterapia o no. Después de una mediana de seguimiento de 3,5 años, la radioinmunoterapia de consolidación se asoció con un aumento significativo en la mediana de la supervivencia libre de progresión (36,5 vs. 13,3 meses;  $p < 0,0001$ ). De los 101 pacientes que lograron una PR con la inducción, el 78% de ellos convirtieron en una RC con radioinmunoterapia, siendo el aumento de la tasa de RC/RCu final del 84,7% (vs. 53,3% en el grupo control).

Figura 106: Ibritumomab tiuxetán/ $^{90}\text{Y}$ .



Ibritumomab tiuxetán/ $^{90}\text{Y}$  tiene actividad en DLBCL con recaída o refractarios, induce tasas de respuestas globales del 53% en pacientes poco tratados con rituximab y del 19% en pacientes con exposición previa al anticuerpo. Con una mediana de seguimiento de 21,7 meses, la mediana de supervivencia global fue de 21,4 a 22,4 meses y 4,6 meses, respectivamente. También existen estudios como terapia de consolidación tras R-CHOP (I25-I27) (Figs. 106, 107).

El **tositumomab ( $^{131}\text{I}$ )** está aprobado para el tratamiento de linfomas CD20 positivos y refractarios a quimioterapia/rituximab.

Figura 107: Thomas E. Witzig y primeras publicaciones sobre ibritumomab tiuxetán (121).

Investigadores	Fase	Nº de pacientes	YTRIO 90 (Y-90) Ibritumomab tiuxetán en LNH foliculares			TTP de respondedores en meses
			RC/RCu %	RG %		
Witzig y cols.	I/2	34	26	82	12,9+	
Witzig y cols.*	2	54	15	74	8,7 (duración respuesta)	
Witzig y cols.	3	73	34	80	11,2	

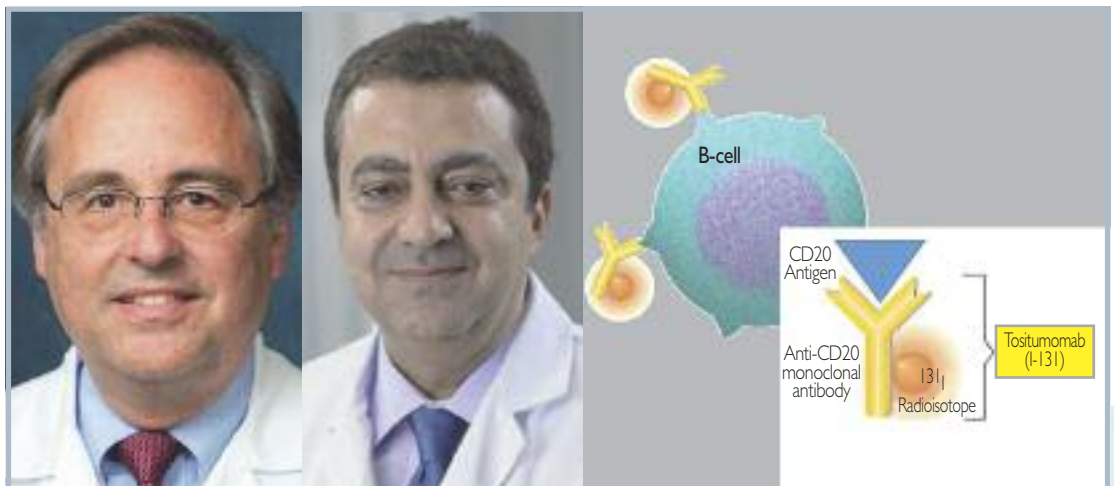
TTP: tiempo a la progresión.  
\* Fallo a rituximab.

Fue desarrollado por **Mark Kaminski**, un brillante hematólogo e investigador de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, que en realidad nunca tendría la oportunidad de tener éxito por una variedad de razones que no tienen nada que ver con la efectividad del radiofármaco. En la actualidad, la empresa llegó a la decisión de suspender la fabricación y venta del producto una década después de su aprobación por la FDA. De hecho, el Dr. Kaminski está decepcionado por haber perdido un fármaco tan valioso como tositumomab ( $^{131}\text{I}$ ) para los pacientes con recaída de linfoma refractario, por lo que está haciendo grandes esfuerzos para lograr una molécula genérica, que servirá como bioequivalente al medicamento original. En uno de los primeros estudios de evaluación del fármaco (*N Engl J Med.* 2005;352:441-449), el equipo de M. Kaminski informó que el 95% de los pacientes con estadios III y IV con linfoma folicular no tratados previamente lograron una respuesta después de un solo curso de tratamiento, y el 75% de ellos tuvo una respuesta completa. Tras una mediana de seguimiento de 5,1 años, la actuarial a los cinco años de supervivencia libre de progresión para todos los pacientes fue de 59% y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 6,1 años. Un 30% logra remisiones superiores a los 10 años. "Es una decepción no contar ahora con este producto" señala M. Kaminski. El **Dr. Anas Younes**, jefe del Servicio de Linfoma en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, señala: "Si nos fijamos en este fármaco, que tiene una tasa de respuesta del 70% en una sola toma, el paciente no tiene que seguir tratándose durante dos-tres años. Es simple, y no hay mucha toxicidad. Muchos pacientes podrían haberse beneficiado". Sin embargo, se debe señalar que ahora se tiene un menú completo de nuevos fármacos dirigidos para los pacientes con linfoma folicular que recaen (128, 129) (Fig. 108).

Se han desarrollado numerosos anticuerpos monoclonales contra otras dianas en los linfocitos, independientes de CD20 y que aparecen en la figura 109.

Muchos de estos anticuerpos monoclonales están en desarrollo en diferentes fases. Comentaremos solo una serie de ellos, pero sabiendo que están abriendo un futuro en el control de los linfomas. Varios de estos anticuerpos también se han desarrollado en la LLC, en el mieloma múltiple y en patología autoinmune como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso diseminado.

Figura 108: Mark Kaminski. Anas Younes. Tositumomab ( $^{131}\text{I}$ ).



Anticuerpo monoclonal	Diana
Zanolimumab	CD4
Alemtuzumab	CD52
Galaximab	CD80
Lumiliximab	CD23
Epratuzumab	CD22
Milatuzumab	CD74
Lucatumumab	CD40
Dacetumumab	CD40
Mapatumumab	TRAIL-R1
Laxatumumab	TRAIL-R2
Otlertuzumab	CD37
Apolizumab	HLA-DR
Moxetumomab pasudotox	CD22
Brentuximab vedotin	CD30

TRAIL: Tumor necrosis factor-related apoptosis ligand.

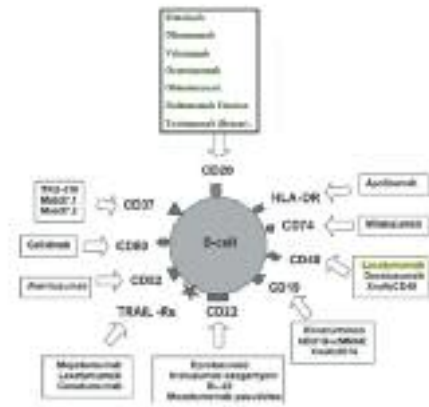


Figura 109: Anticuerpos monoclonales con diferentes dianas. Antígenos de superficie de células B como dianas terapéuticas de anticuerpos monoclonales.

El primer lugar tenemos el anticuerpo monoclonal **zanolimumab (HuMax-CD4)**, un anticuerpo monoclonal antiCD4 completamente humano específico para el receptor CD4 expresado en la mayoría de los linfocitos T y, en menor medida, en macrófagos. El anticuerpo impide la interacción entre el receptor CD4 y la molécula de clase II del complejo de histocompatibilidad y, por tanto, interfiere con la activación de células T. Además, *in vitro* se demuestra que la muerte celular dependiente de anticuerpos es través de citotoxicidad celular. CD4 se expresa en los linfomas cutáneos de células T (LCCT) que abarca una serie de entidades clínicas distintas, incluyendo micosis fungoide (MF), síndrome de Sézary (SS) y unas variedades más raras de linfomas de células T periféricas que se caracterizan por la infiltración de la piel por las células T malignas. La MF el tipo más común de LCCT, puede manifestarse con forma de parche/placas, tumores de la piel, y eritrodermia, siendo la implicación visceral en estadios de etapa más avanzados. Muchos pacientes permanecen en el mismo escenario durante periodos prolongados; sin embargo, en algunos puede existir una progresión rápida. El SS representa una entidad distinta y es considerado una variante leucémica de los LCCT caracterizado por eritrodermia de piel, inflamación de ganglios linfáticos y la presencia de células de Sézary en sangre periférica. En ambos MF y SS, las células malignas expresan CD4 en la mayoría de los casos. La expresión de CD4 está presente en todas las etapas de las enfermedades. Por tanto, los anticuerpos monoclonales con orientación a CD4 parece una modalidad de tratamiento atractiva en estas enfermedades.

Estudios en fase II muestran marcada eficacia tanto en estadios tempranos como en estadios avanzados de MF en los grupos de dosis más altas (56% de tasa de respuesta global). Además, zanolimumab fue bien tolerado sin toxicidad relacionada con la dosis (130, 131) (Figs. 110, 111).

**Alemtuzumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno CD52. El antígeno CD52 se expresa sobre la superficie de las células B normales o malignas, los linfocitos T, así como la mayoría de los monocitos, macrófagos y células NK, pero no en las células madre hematopoyéticas. Su mecanismo de acción, no del todo conocido, es llevado a cabo por lisis celular directa mediada por complemento y también por citotoxicidad dependiente de anticuerpos y apoptosis. Fue aprobado por la FDA para la LLC recidivante y refractaria/linfoma de linfocitos pequeños en 2001, y para los pacientes no tratados previamente en 2007. El alemtuzumab también ha sido desarrollado para el tratamiento de linfomas no Hodgkin y el linfoma de células T (micosis fungoide), e igualmente para el tratamiento de desórdenes autoinmunes como la esclerosis múltiple. En el tratamiento de 22 pacientes con MF/SS pretratados, la mayoría de ellos en estadios avanzados y en mal estado general, la tasa de respuestas

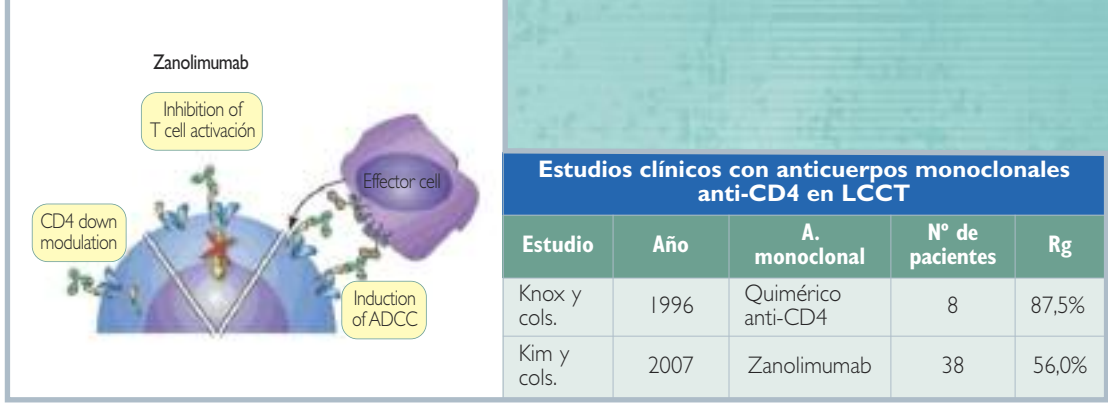


Figura 110: Mecanismo de acción del zanolimumab (HuMax-CD4). Estudios clínicos de S. Knox e Y. H. Kim.



Figura 111:  
S. Knox.  
Y. H. Kim.

globales obtenidas fue del 55% (32% de respuestas completas) y una duración media de las mismas de 12 meses (132, 133).

**Galiximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico humano dirigido al antígeno CD80, una molécula coestimuladora inmunológica e importante para la regulación de la actividad de las células T. Aunque solo transitoriamente expresado en la superficie de linfocitos B activados y células T, CD80 está consistentemente presente y en varios linfomas de células B. *In vitro*, la unión de CD80 con los anticuerpos monoclonales específicos da como resultado la inhibición del crecimiento y la apoptosis de las células B normales y malignas. En un fase I/II de prueba de galiximab como agente único en 34 pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, el 11% de los pacientes tuvieron una respuesta (dos CR, dos RP) y 34% tenían enfermedad estable. Casi la mitad de los pacientes experimentó una disminución en el tamaño de su lesión diana. Galiximab es bien tolerado, pero con importantes efectos adversos de la fatiga, náuseas y cefaleas. Un ensayo reciente del CALGB evaluó la eficacia y seguridad de galiximab + rituximab (G + R) durante cuatro semanas consecutivas, seguido de G + R cada dos meses hasta cuatro veces, en pacientes no tratados previamente con linfoma folicular grados 1, 2 y 3a. La tasa de RG resultante fue del 86,5% y la tasa de CR fue de un 60%. Los excelentes resultados obtenidos en los pacientes con FLIPI de bajo riesgo sugieren que esta combinación es muy eficaz, con un excelente perfil de toxicidad, y tiene la ventaja de retrasar y quizá evitar la quimioterapia mielotóxica y la limitación de la cantidad de exposición a rituximab asociada al mantenimiento, lo que agrega más coste y riesgo potencial para el desarrollo de la resistencia a rituximab (134, 135).

**Lumixilimab** es un anticuerpo monoclonal antiCD23 que se viene investigando en LLC en recaída El antígeno CD23 se expresa en casi todas las células de CLL. Es en esta patología donde se han realizado los estudios clínicos esencialmente.



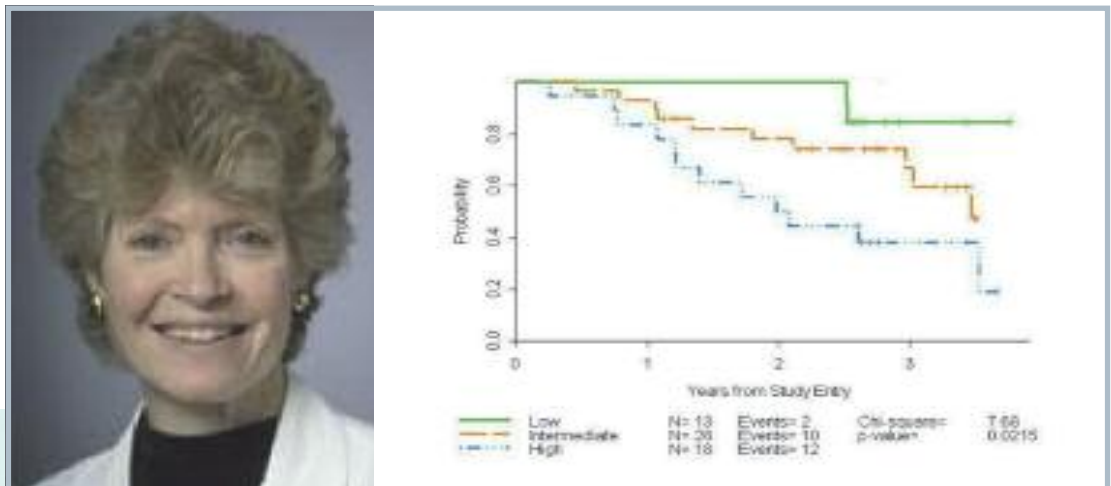
**Epratuzumab** es un anticuerpo monoclonal antiCD22 humanizado que se investiga en combinación con rituximab en linfomas foliculares y LDCGB, mostrando una respuesta global del 64 al 67% en linfoma folicular y 47 a 50% en LDCGB, con alta tasa de remisiones completas. El grupo CALGB en 2009 inició un estudio de asociación de rituximab + epratuzumab en linfoma folicular en primera línea. El estudio fue publicado *online* el 6 de agosto de 2013 por **Barbara W. Grant** y cols. (136) en la revista *Cancer* y mostró una tasa de respuestas globales del 88,2% en 59 pacientes evaluables que habían completado todos los cursos de tratamiento. De ellos, 25 (42,4%) lograron una respuesta completa, 27 (45,8%) presentaron respuesta parcial y seis (10,2%) tenían enfermedad estable como mejor respuesta. La mediana de la supervivencia libre de progresión estimada es de 3,5 años. A los tres años, el 60% de los pacientes permanece en remisión (Fig. 112).

CD22, se expresa en casi todas las células B, aunque la expresión puede ser aberrante en linfomas foliculares. Sin embargo, no se observan diferencias en las respuestas sobre la base de la evaluación de CD22. Epratuzumab demuestra tanto la actividad citotóxica contra linfoma e inmunomoduladora con el potencial de mejorar y alargar las respuestas después de rituximab. Inesperadamente se observan respuestas prolongadas en un subgrupo de pacientes con recaída de linfoma folicular tratados con rituximab + epratuzumab en ensayos de fase II, lo que apoya su uso en pacientes no tratados, sin necesidad de usar quimioterapia inicialmente.

Tal vez los hallazgos más intrigantes con epratuzumab son los resultados en linfomas agresivos, donde las respuestas a un solo agente han sido duraderas en pacientes con enfermedad recurrente, y en donde la combinación con rituximab (con o sin quimioterapia CHOP) parece muy prometedora.

**Lucatumumab** es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el antígeno de superficie de células B CD40 con potencial actividad antineoplásica. Lucatumumab se une e inhibe CD40, frenando de este modo la proliferación celular inducida por el ligando CD40 y provocando la lisis celular dependiente de anticuerpos a través de la citotoxicidad celular (ADCC) en células que sobreexpresan CD40. CD40, una proteína de membrana integral que se encuentra en la superficie de linfocitos B, es un miembro de la superfamilia de receptor de factor de necrosis tumoral y es altamente

Figura 112: Barbara W. Grant. Supervivencia libre progresión por FLIPI.



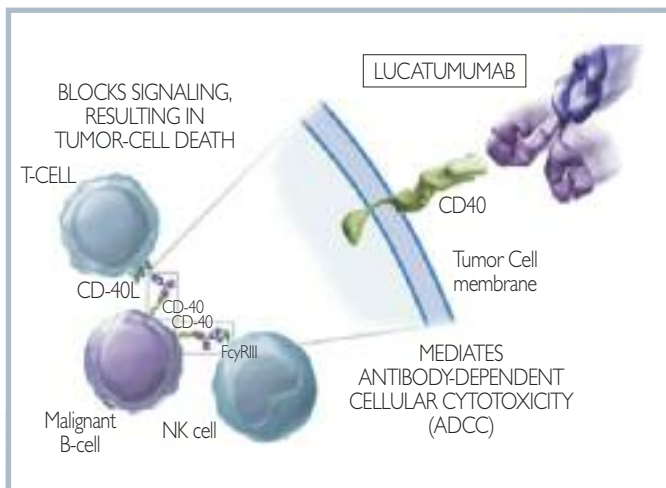
expresado en una serie de neoplasias malignas de células B, especialmente en LLC, mieloma múltiple y linfomas no Hodgkin.

A pesar de los avances en el tratamiento del linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin, los pacientes continúan recayendo y, por tanto, existe la necesidad de nuevas terapias dirigidas. El receptor de CD40 es altamente expresado en las células B neoplásicas y la activación conduce a una mayor proliferación y supervivencia. Lucatumumab es un anticuerpo monoclonal antiCD40 que en un estudio de fases IA/II diseñado para determinar la dosis máxima tolerada, llegó a 4 mg/kg. Se observaron respuestas en varios subtipos de linfoma. La tasa de respuesta global mediante tomografía computarizada en pacientes con linfoma folicular y linfoma de la zona marginal del tejido linfático asociado a la mucosa fue de 33,3 y 42,9%, respectivamente. Lucatumumab demostró actividad modesta en pacientes en recaída/refractaria con linfoma avanzado. Los esfuerzos futuros con lucatumumab deben centrarse en la terapia basada en la combinación (137, 138) (Fig. 113).

**Dacetuzumab** es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado antiCD40 que está en fase temprana de ensayos clínicos. Dacetuzumab se ha informado de inducir actividad antitumoral contra varios linfomas de células B y las líneas celulares de MM *in vitro*. Dacetuzumab como monoterapia en pacientes con LNH es bien tolerado (dosis de hasta 8 mg/kg/semana), sin limitante de la dosis por toxicidad. El perfil de seguridad observado sugiere que la combinación de dacetuzumab con otro agente quimioterapéutico puede mejorar su eficacia clínica. Estudios preclínicos revelaron actividad sinérgica entre dacetuzumab, gemcitabina y rituximab en NHL. Se realizó un estudio de seguridad de fase I/eficacia de la combinación dacetuzumab con rituximab y gemcitabina en linfomas difusos de células B (DLBCL) en recaída/refractaria y seis de 30 pacientes lograron una RC, en ocho una RP, con una tasa total de respuestas del 47% (138).

**Mapatumumab** es un anticuerpo monoclonal antiTRAIL R1, y **laxatumumab**, un anticuerpo monoclonal antiTRAIL R2. Ambos son anticuerpos monoclonales totalmente humanizados agonistas que inducen la apoptosis cuando se unen a los receptores TRAIL-R1 y TRAIL-R2, respectivamente. Otros mecanismos de acción incluyen la detención del crecimiento celular, la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Mapatumumab tiene actividad

Figura 113: CD40, una diana en el tratamiento del cáncer.



significativa *in vitro* en líneas celulares de NHL, inducción de apoptosis en el 30 al 50% de las líneas celulares y la reducción de la proliferación celular en el 60%. Ambos están en investigación en LNH y en otros tumores. En un ensayo de fase II en el que mapatumumab se administró a 40 pacientes con LNH en recaída o refractario, en dos niveles de dosis, la tasa de respuestas globales fue del 8%, todo en pacientes con linfoma folicular (139).

**Otlertuzumab** es un tipo de anticuerpo monoclonal antiCD37. CD37 es una glicoproteína transmembrana expresada en altos niveles en las células B y, en menor medida, en células T y células mieloides. Otlertuzumab se une a CD37 en las células B y dan como resultado la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC) y la apoptosis.

Realmente, otlertuzumab tiene diferencias estructurales con los anticuerpos monoclonales, es una nueva proteína terapéutica humanizada antiCD37, ya que su generación está basada en la plataforma ADAPTIR capaz de construir proteínas mono-específicas y está diseñada para ampliar la utilidad y la eficacia de los anticuerpos en nuevas áreas. En realidad, produce moléculas terapéuticas. Tienen así una estructura diferenciada a partir de anticuerpos monoclonales y pueden generar una respuesta de señalización única. Además, las proteínas ADAPTIR pueden mediar la citotoxicidad dependiente del complemento y la citotoxicidad dependiente de Fc, de forma similar a los anticuerpos monoclonales. Se abre así una nueva vía de investigación terapéutica de indudable valor (140) (Fig. 114).

La mayoría de los estudios de desarrollo clínico están hechos en LLC y en menor medida en LNH, incluidos los linfomas difusos de células grandes. Un estudio de **J. M. Pagel, J.C. Byrd** y cols. (141) incluyó linfomas foliculares, linfomas de células del manto, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma en recaída o refractarios, los cuales recibieron otlertuzumab 20 mg/kg administrados por vía intravenosa una vez a la semana hasta ocho semanas, seguido de cuatro dosis mensuales. Dieciséis pacientes fueron tratados y la reducción de los ganglios linfáticos medidos por TAC fue igual o superior al 50% en tres de 12 pacientes, siendo el tratamiento bien tolerado. Esta actividad clínica observada en esta pequeña cohorte heterogénea de pacientes de linfoma no Hodgkin de células B altamente refractarios, fuertemente pretratados, orienta a proseguir las investigaciones en este campo junto a los datos preclínicos publicados.

Un estudio fase I evaluó la seguridad, farmacocinética y eficacia de otlertuzumab administrado en combinación con rituximab y bendamustina en pacientes con recaída, de linfomas indolentes de células B. La tasa global de respuesta fue del 83% (10/12) con cuatro RC (32%). Los eventos adversos más frecuentes fueron neutropenia, náuseas, fatiga, leucopenia y el insomnio; la mayoría eran de grados 1 o 2. La conclusión fue que otlertuzumab en combinación con rituximab y bendamustina fue bien tolerado, con respuestas en la mayoría de pacientes con linfomas no Hodgkin indolente en recaída (142) (Fig. 115).

Figura 114: Estructura y mecanismo de acción del otlertuzumab.

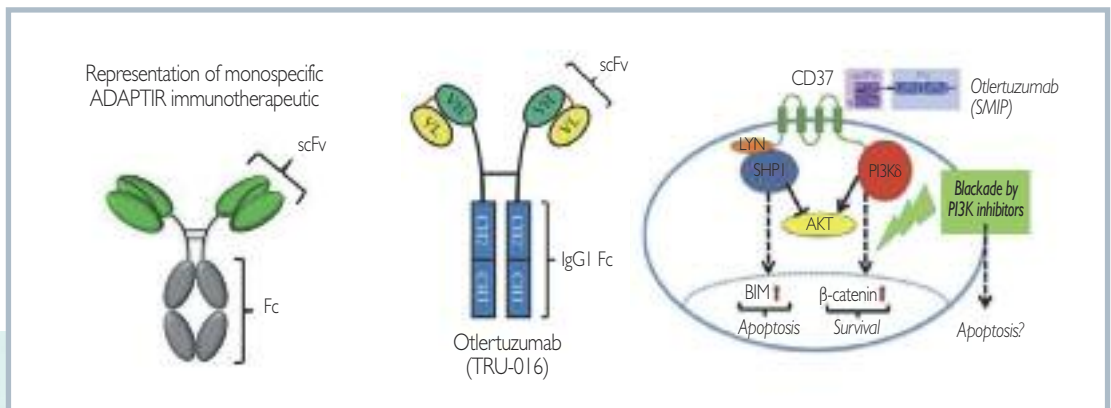
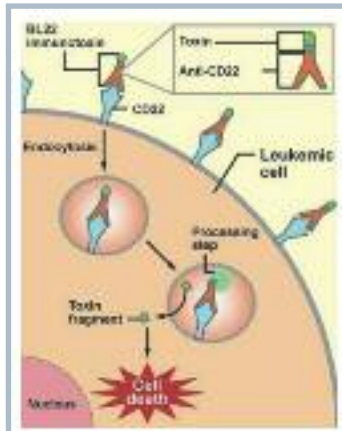




Figura 115: J. M. Pagel y John C. Byrd.



**Apolizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado (Hu1D10) dirigido contra un determinante polimórfico de HLA-DR que se expresa en las células B normales y malignas, es capaz de inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, lisis celular mediada por el complemento y la apoptosis directa de células del linfoma. El anticuerpo antiHLA-DR/Hu1D10 tiene actividad inductora de apoptosis que es similar a la de antiCD20, sin embargo, se dirige a una molécula diferente en la superficie de las células B. Por tanto, es posible que Hu1D10 puede demostrar una eficacia *in vivo* que es distinta y posiblemente complementaria a la de antiCD20. Los resultados de un fase I, con escalada de dosis en 20 pacientes con linfoma de células B, reportaron en cuatro de ocho pacientes con linfoma folicular tratados con infusiones semanales, respuestas duraderas (respuestas parciales o respuestas completas sin confirmar). El tiempo medio de respuesta fue de 106 días, con remisión continua más de 400 días después del tratamiento de anticuerpos. Se mantiene en investigación (143).

**Moxetumomab pasudotox** es una inmunotoxina recombinante, una proteína de fusión que contiene la porción citotóxica de una toxina en la proteína fusionada a la porción Fv de un anticuerpo. El Fv se une a un antígeno en una célula diana y lleva la toxina al interior de la célula, donde se detiene la síntesis de proteínas e inicia la cascada apoptótica. Moxetumomab pasudotox, anteriormente llamado HA22 o CAT-8015, es una inmunotoxina recombinante compuesta por el fragmento Fv de un anticuerpo monoclonal antiCD22 fusionado a un fragmento de 38 kD de la exotoxina de *Pseudomonas*, llamado PE38. Moxetumomab pasudotox es una forma mejorada, más activa de una inmunotoxina recombinante predecesora, BL22 (también llamado CAT3888), que produjo la remisión completa de la leucemia de células peludas en recaída/refractaria, pero tenía una menor tasa de respuestas, del 20% en LLC y en LLA, enfermedades en las que las células leucémicas contienen un número mucho más bajo de sitios diana CD22. Además de realizar más

Figura 116:  
Intoxicación de las células por moxetumomab pasudotox.  
Robert J. Kreitman.  
Ira Pastan.

pruebas en leucemia de células peludas, moxetumomab pasudotox está siendo evaluado en ensayos de fase I en pacientes con LLC, linfomas de células B y la LLA infantil. En el desarrollo de moxetumomab pasudotox han participado el **Dr. Robert J. Kreitman** y el **Dr. Ira Pastan** con sus laboratorios de biología molecular (144) (Fig. 116).

**Brentuximab vedotina** ha sido analizado con anterioridad en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, pero puede ser usado además para tratar el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) que ha progresado después de otros tratamientos. Se aprobó en el año 2011 para el tratamiento de estos linfomas anaplásicos de células grandes que expresan CD30.

**Pembrolizumab y nivolumab** son anticuerpos monoclonales antiPD-1 ya comentados con anterioridad, siendo los datos existentes en LNH escasos, estando, por tanto, en investigación. Nivolumab se encuentra actualmente en desarrollo clínico fase II para linfomas no Hodgkin tipo B en estadios avanzados, y en particular en linfomas foliculares recurrentes/refractarios. **Pidilizumab** es otro anticuerpo monoclonal antiPD-1, cuya unión a este receptor da lugar a la atenuación de los procesos de apoptosis en los linfocitos, principalmente las células T efectoras/memoria. Pidilizumab también aumenta las actividades antitumorales de células NK. Las actividades potenciadas de las células T y NK se traducen en la intensificación de la respuesta inmune antitumor y la generación de células de memoria específicas de tumor. Pidilizumab se ha ensayado con éxito en un estudio de fase II de pacientes con DLBCL después de un trasplante autólogo de células madre en 72 pacientes. El tratamiento con pidilizumab resultó en una supervivencia libre de progresión a los 18 meses después del trasplante del 72% y una supervivencia global del 84%. Pidilizumab se encuentra actualmente en ensayos de fase II en linfomas foliculares recurrentes/refractarios (145, 146).

Durante años, los oncólogos han tratado a los linfomas no Hodgkin con una variedad de combinaciones de quimioterapia, radioterapia, trasplante de células madre y a veces cirugía, intentando encontrar las estrategias más óptimas para un conjunto heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas, que con frecuencia son difíciles de curar. A pesar de que los índices de supervivencia han mejorado como respuesta a estos esfuerzos, es necesario mejorar estos resultados en la mayoría de los subtipos de linfomas. En los últimos años ha surgido una nueva esperanza a partir de los ensayos clínicos relacionados con las terapias dirigidas, que han demostrado funcionar por sí solas o en combinación con los tratamientos establecidos. Estos novedosos medicamentos atacan el cáncer a través de su biología, dirigiéndose hacia características moleculares específicas para impedir la proliferación maligna.

Las terapias dirigidas están siendo puestas a prueba en la mayoría de los tipos de linfoma no Hodgkin y en todos los estadios de la enfermedad. La mayoría de estos agentes son anticuerpos monoclonales, que han sido comentados con anterioridad, sin embargo, existen otros fármacos contra dianas específicas que se incluyen dentro de las "**moléculas pequeñas**" que interfieren con el mecanismo clave de la supervivencia celular:

**Oblimersen** es una molécula antisentido dirigida contra los primeros seis codones de Bcl-2 mRNA y que aumenta la actividad antitumoral de rituximab (RIT) en líneas celulares de LNH y xenoinjertos de linfoma. La proteína mitocondrial de Bcl-2 inhibe la apoptosis y, por tanto, es un importante mediador de la resistencia al tratamiento con quimioterapia citotóxica tradicional, radioterapia y terapia

con anticuerpos monoclonales. Oblimersen da origen a una degradación y destrucción del mRNA por la RNasa H y posteriormente se origina una disminución significativa de Bcl-2. Diversas células neoplásicas expresan el oncogén Bcl-2 inapropiadamente o en exceso, con aumento de la proteína Bcl-2 que impide las señales de la muerte celular (apoptosis). Oblimersen es un oligonucleótido anti-sentido que reduce los niveles celulares de la proteína Bcl-2, por lo que, en teoría, este fármaco debería ser muy eficaz. Aunque tiene actividad anticancerosa por sí solo, este está siendo evaluado en conjunto con otros fármacos quimioterapéuticos. Las pruebas clínicas actuales están probando la eficacia en diversos tumores sólidos, LLC y linfomas. Debido a su bajo perfil de toxicidad, oblimersen es un socio de combinación ideal con la quimioterapia convencional.

Oblimersen más rituximab se evaluó con pacientes de linfoma no Hodgkin de células B en recaída/refractarios. La tasa de respuestas globales (RG) fue del 42%, con 10 respuestas completas (RC) y ocho parciales (RP). Doce (28%) de los pacientes lograron una mínima respuesta o enfermedad estable. Entre los 20 pacientes con linfoma folicular, la RG fue del 60% (ocho RC, cuatro RP). Tres de los respondedores eran refractarios al tratamiento previo con rituximab, y dos de las respuestas ocurrieron en pacientes que habían fracasado a un trasplante autólogo de células madre. La mediana de duración de la respuesta fue de 12 meses (147, 148) (Fig. 117).

**Bortezomib** es un inhibidor reversible de la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma 26S, un complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteasoma regula las concentraciones intracelulares de proteínas específicas, el mantenimiento de la homeostasis celular. Los descubridores del mecanismo de las ubiquitinas fueron **Aaron Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose**, Premios Nobel de Química en 2004. Desvelaron que la destrucción de las proteínas se produce de forma controlada mediante una marca molecular, a través de una pequeña molécula llamada ubiquitina, que señala cuáles deben ser destruidas en el momento preciso en los proteasomas. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis específica, lo que puede afectar a múltiples cascadas de señalización intracelular y conducir a la muerte celular. Bortezomib es citotóxico a una variedad de tipos de células neoplásicas *in vitro* y retrasa el crecimiento tumoral en modelos tumorales, incluyendo varios ejemplos de mieloma.

Figura 117: Nuevas moléculas. Oblimersen: la unión del antisentido al ARNm recluta RNasa H, que fragmenta mRNA y evita la producción de proteínas de Bcl-2 → apoptosis.



La Food and Drug Administration (FDA), el 9 de octubre de 2014, aprobó bortezomib en los pacientes no tratados previamente con linfoma de células del manto en combinación con el régimen VCR-PAC. El bortezomib fue primeramente aprobado para el tratamiento del linfoma de células del manto en recaída o refractario en 2006. Está aprobado también su uso en el mieloma múltiple. La aprobación en no tratados previamente con linfoma de células del manto se basó en los hallazgos de un estudio abierto en fase III en el que los pacientes adultos con estadios II a IV de la enfermedad que eran inelegibles o no considerado para el trasplante de médula ósea, recibían VCR-CAP (n = 243 bortezomib (Velcade®) 1,3 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa los días 1, 4, 8 y 11 –periodo de descanso, días 12-21–, rituximab a 375 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, doxorubicina a 50 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 y prednisona a 100 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 a 5 cada 21 días durante seis ciclos) o R-CHOP (n = 244; rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Los pacientes de ambos grupos con una respuesta primera documentada en el ciclo 6 podrían recibir dos ciclos adicionales.

La mediana de supervivencia libre de progresión en la evaluación radiográfica independiente, el criterio principal de valoración, fue de 25 vs. 14 meses (HR = 0,63; p <0,001). La tasa de respuestas globales fue del 88 frente al 85%, con respuesta completa en el 44 frente al 34% (149) (Fig. 118).

**Lenalidomida** es un medicamento derivado de la talidomida aparecido en el año 2004. Su mecanismo de acción no es totalmente conocido, inhibe el crecimiento y la proliferación de las células tumorales, posee acción antiangiogénica, por lo cual dificulta la formación de nuevos vasos sanguíneos y actúa sobre los mecanismos de respuesta inmune, potenciando la acción de los linfocitos T y las células *killer*. En definitiva, se trata de un fármaco inmunomodulador activo por vía oral que tiene actividad antineoplásica directa y efectos indirectos mediados por múltiples tipos de células inmunes que se encuentran en el microambiente tumoral, incluyendo linfocitos B, T,

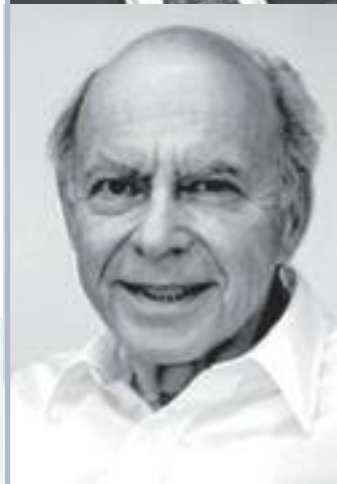
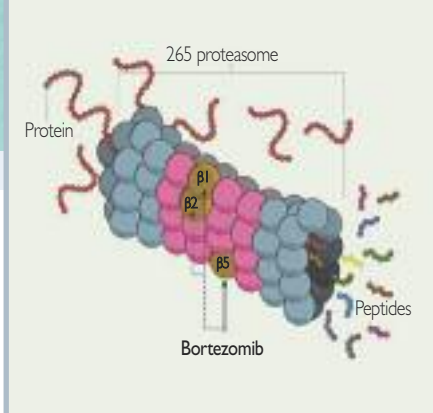


Figura 118:  
Bortezomib e inhibición del proteasoma.  
Aaron Ciechanover.  
Avram Hershko.  
Irwin Rose.

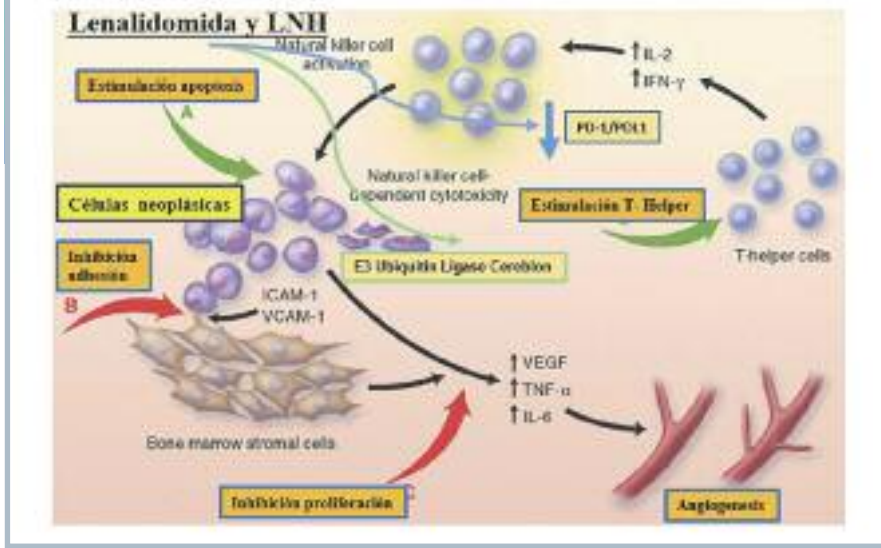


Figura 119: Mecanismo de acción de lenalidomida.

natural killer (NK) y células dendríticas. Recientemente, la "E3 ubiquitin ligase cereblon" fue identificada como una diana molecular que puede ser la base de los efectos de lenalidomida en las células tumorales, así como en las células en el microambiente tumoral. Por otro lado, lenalidomida regula a la baja expresión de PD-L1 en la superficie de las células del linfoma, por lo que hay una justificación para la exploración de la combinación de lenalidomida con anticuerpos antiPD-L1 antiPD-1 o intentar bloquear completamente esta vía (150) (Fig. 119).

La lenalidomida está aprobada en el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario en combinación con dexametasona y en monoterapia en síndromes mielodisplásicos asociados a la deleción 5q. También ha demostrado su actividad en varios síndromes linfoproliferativos como en la leucemia linfática crónica y en el linfoma T cutáneo, así como en el linfoma no Hodgkin CD20+ en monoterapia o en combinación con rituximab. La FDA dio su aprobación el día 5 de junio de 2013 al uso de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con linfoma del manto cuya enfermedad haya recaído o progresado después de dos tratamientos previos, uno de los cuales incluyera bortezomib. En la Reunión de Linfomas Malignos de Lugano 2013 se presentaron los resultados de dos estudios que evalúan la terapia combinada de lenalidomida y rituximab en varios tipos de linfoma no Hodgkin. En el primer estudio de 54 pacientes evaluables en cuanto a la respuesta, la tasa de respuesta global fue del 92,6% (50/54). En 39 de los pacientes evaluables (el 72,2%) se observó una respuesta completa, en 11 (20,4%) una respuesta parcial, en dos (3,7%) se estabilizó la enfermedad y en otros dos (3,7%) no se obtuvo respuesta. Durante el estudio, los eventos adversos de grados 3-4 más frecuentes observados en al menos el 5% de los pacientes fueron neutropenia (20%), linfopenia (8%), sarpullido (8%), fatiga (6%) y leucopenia (5%).

En el segundo estudio se evaluó la combinación de lenalidomida y rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona (R2CHOP) en pacientes recientemente diagnosticados con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) o linfoma folicular grado 3b. En esta investigación, 63 pacientes con LBDCG y cuatro con linfoma folicular grado 3b recibieron seis ciclos de R2CHOP y se evaluó su respuesta a través de PET-TAC al final de la terapia. Los resultados primarios fueron la tasa de respuesta y la SLP. En los 63 pacientes evaluados, la tasa de respuesta global fue del 98%, y el 74% de ellos alcanzó una respuesta completa. A los 18 meses, la SLP en estos pacientes



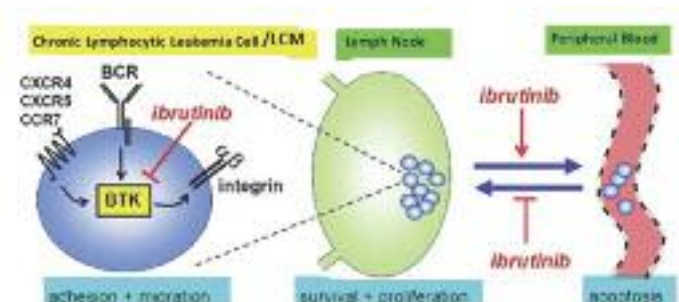
fue del 66% (IC del 95%: 55-80%). Todo ello demuestra el potencial de lenalidomida en el campo de los linfomas.

**Ibrutinib** es un inhibidor de la tirosinquinasa de Bruton (BTK), un fármaco antineoplásico dirigido contra las células del linfoma de células de manto. Fue aprobado por la FDA en noviembre de 2013 para el tratamiento de este linfoma y en febrero de 2014 para el tratamiento de la leucemia linfática crónica.

En estudios preclínicos con células de la leucemia linfocítica crónica, ibrutinib promovía su apoptosis, inhibía su proliferación y también evitaba la supervivencia de dichas células, impidiendo la respuesta a estímulos proporcionados por el microambiente. Estos mecanismos confirmarían que la señalización de ibrutinib inducen la apoptosis y/o alteran tanto la migración celular como la adherencia al microambiente que protegerían a las células tumorales. Muy notable que durante un tratamiento con ibrutinib los pacientes con CLL y CLM a menudo muestran un aumento temporal en el número de células malignas en la sangre. Estas células en la circulación de pacientes ibrutinib-LCM tratados se toman de los ganglios linfáticos. Además, ibrutinib inhibe la adherencia y la migración de las células malignas de este linfoma. BTK es importante para la anidación y la adhesión de las células del LCM en los ganglios linfáticos, donde estas células malignas pueden sobrevivir. Ibrutinib inhibe esta anidación en los ganglios linfáticos y estas células pasarán a la sangre periférica, donde sobrevivirán poco (151, 152).

En un estudio internacional de ibrutinib en pacientes con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractarios se señala que continúa mostrando resultados sin precedentes y duraderos, con pocos efectos secundarios. "Creo que estamos en presencia de un gran avance en el linfoma de células del manto. Esta es una gran noticia para los pacientes", dijo **Michael Wang**, profesor asociado en el Departamento de Linfoma y Mieloma del MD Anderson; 111 pacientes recibieron por vía oral ibrutinib 560 mg una vez al día. La tasa de RG fue del 67% (23% de respuesta completa), con una duración media de la respuesta de 17,5 meses. Las tasas de SLP y la SG a 24 meses fueron del 31 y 47%, respectivamente. Como señaló el propio Wang: "En una población con abundantes recaída o refractario, el tratamiento con ibrutinib vía oral induce una tasa de respuesta de hasta un 70 % –mejor que cualquier otro agente individual en la historia probada en LCM–. La respuesta es duradera, con una supervivencia libre de progresión amplia". "Esta es una excelente noticia para los pacientes" (153) (Fig. 120).

Figura 120: Michael Wang. Mecanismo de acción de ibrutinib.



Los pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) o enfermedad de Hodgkin (HD) que recaen después de quimioinmunoterapia convencional y/o trasplante de células madre son generalmente incurables. Se necesitan nuevos agentes para este grupo de enfermedades. La **vía de señalización mTOR** integra las señales de varios receptores tirosinquinasa (vía PI3K/Akt/mTOR) y regula muchos procesos celulares, incluyendo la proliferación, crecimiento, metabolismo celular, síntesis de proteínas, angiogénesis y supervivencia. En células de linfoma, esta vía se ha demostrado que está desregulada. Una característica patológica del linfoma de células del manto (LCM) es la sobreexpresión de la ciclina D1. Varios fármacos están ahora en uso clínico o en el ensayo que inhiben la mTOR, destacando el **temsirolimus** y **everolimus**. Un ensayo clínico de fase II analizó everolimus en pacientes con LNH agresivo en que había fracasado la terapia estándar. Las respuestas objetivas fueron del 30%, que, aunque modesto, es importante por varias razones.

En primer lugar, la población de pacientes en recaída agresiva es particularmente difícil de tratar debido a que eran adultos de edad avanzada por lo general, altamente pretratados (la edad media de los pacientes fue de 70 años y habían recibido una mediana de tres terapias anteriores) y con tumores con alta actividad cinética. En segundo lugar, el tratamiento con everolimus en este estudio fue un solo agente que proporciona una clara prueba de que las respuestas se deben a everolimus, por lo que esta clase de agentes pueden jugar un papel importante en el tratamiento de LNH. En tercer lugar, la terapia oral de everolimus era tolerable incluso por periodos prolongados. El 32% de RO con everolimus en LCM recidivante es similar al del 40% que encontramos en nuestras pruebas anteriores de temsirolimus, lo cual es importante en este subtipo de linfomas.

El linfoma de células del manto (LCM) carece de un régimen estándar de atención en los enfoques de tratamiento actuales. Aunque se han identificado los tratamientos de primera línea eficaces con regímenes de quimioterapia combinada, la tasa de recaída sigue siendo inaceptablemente alta. Un ensayo de fase II de temsirolimus para el LCM incluyó a pacientes que habían recaído o refractarios a una o más líneas de tratamiento previo, con positividad de ciclina D1 y enfermedad medible. Dada la alta tasa de mielosupresión en estudios previos, se inició utilizando la dosis aprobada por la FDA de 25 mg iv a la semana para el cáncer renal. Las RO fueron del 41% (11 de 27 pacientes; IC del 90%: 22-61%), con un CR y 10 RP; el tiempo medio de respuesta fue de un mes. La mediana de SG fue de 14 meses (IC del 95%: 10-27 meses), y la duración media de la respuesta para los 11 respondedores fue de seis meses (rango, 1-26 meses). La trombocitopenia fue el efecto secundario más hallado y la causa más común de reducciones de la dosis, con un 82% de pacientes que experimentaron una disminución en el recuento de plaquetas a la dosis inicial. La mayoría de los casos de trombocitopenia se resuelven rápidamente cuando el tratamiento se retrasó por un promedio de una semana. Los autores concluyeron que la dosis de 25 mg/semana de temsirolimus tuvo una eficacia similar y mejor tolerabilidad que dosis más altas. Sin embargo, en un ensayo de fase III, los autores llegaron a la conclusión de que había una relación dosis-respuesta con temsirolimus en LCM sobre la base de las diferencias observadas en la SLP y respuestas generales en este estudio y recomendó que 75 mg debe ser la dosis aceptada para estudios posteriores en estos linfomas (154, 155) (Fig. 121).

Por todo lo anterior, se abre una posibilidad de tratamiento de rescate en los LCM recurrentes o refractarios con estos inhibidores de mTOR. Además, everolimus y temsirolimus mostraron actividad

# INHIBIDORES DE mTOR

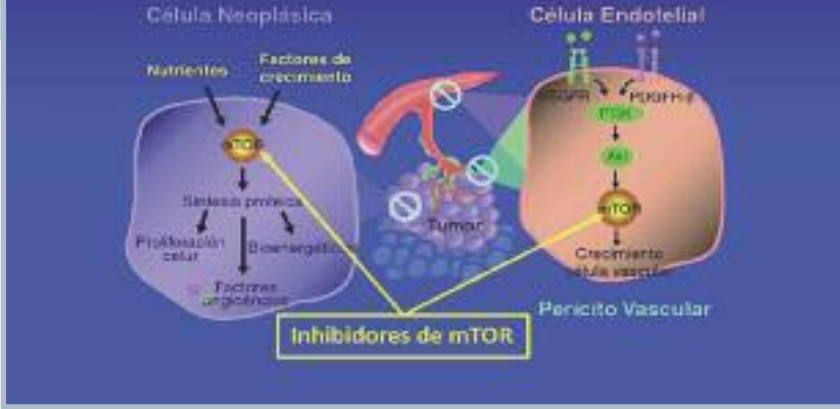


Figura 121: Inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus). Efectos de los inhibidores de mTOR en la célula tumoral y sobre los vasos neoformados.

sinérgica *in vitro* cuando se combina con otros agentes utilizados en LCM, tales como doxorubicina, vincristina, rituximab y bortezomib. En 2009, la Comisión Europea aprobó el temsirolimus para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario.

**Dinileukin-diftitox (DD)** es una proteína de fusión en la que el dominio de la toxina de la difteria (DT) de unión al receptor ha sido cambiada por la de la molécula de interleuquina 2 (IL-2). Debido a la especificidad del dominio de IL-2, la actividad citotóxica mediada por DT afectará predominantemente a células que expresan el receptor de IL-2 (IL-2R). El receptor de IL-2 se expresa selectivamente en linfocitos T activados, células B y células NK. Se ha estimado que aproximadamente el 50% de los casos con LCCT expresan el IL-2R, como se demuestra por tinción inmunohistoquímica. El mecanismo de acción muestra que después que DD se une al receptor IL-2, este es absorbido por la célula a través de endocitosis mediada por receptor. Una vez interiorizado, se libera DT, dando lugar a una inhibición de la síntesis de proteínas.

En un ensayo de fase I de **T. M. Kuzel** y cols. que curiosamente incluyó a 10 pacientes con LCCT, uno de ellos con síndrome de Sézary, se logró una RP y en otras cuatro respuestas menores, lo que fue el punto de partida para el estudio de DD en LCCT (156) (Fig. 122).

El ensayo de fase III pivotal en pacientes con LCCT se publicó en 2001 y arrojó una tasa de aproximadamente 30% de respuestas (IC del 90%: 18-41%), con 10% de pacientes con una respuesta com-

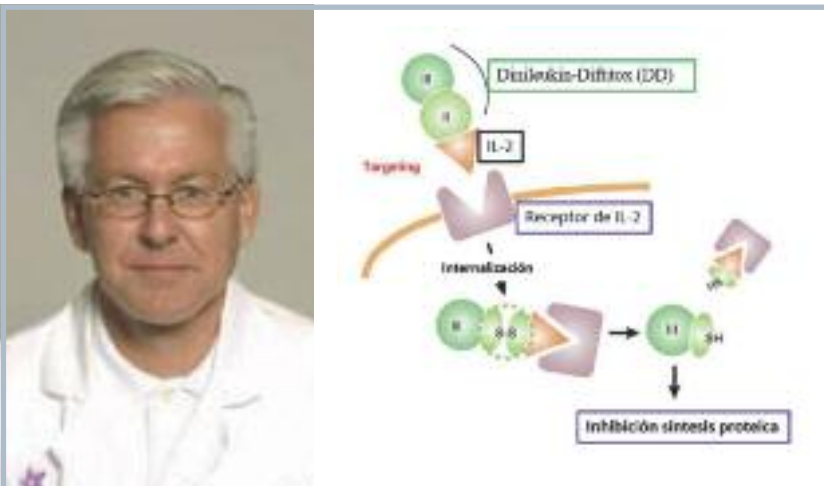


Figura 122: Timothy M. Kuzel. Mecanismo de acción de DD.

pleta. La duración media de respuesta para aquellos con RO era casi de siete meses, con un rango de 2,7 a más de 46 meses. Un cuestionario de calidad de vida mostró una diferencia significativa en los síntomas de los que respondieron con una mejora en la valoración de la piel de los pacientes con eritrodermia generalizada y prurito. Aproximadamente el 68% de los pacientes tuvieron una mejoría clínica significativa de su prurito. Es importante destacar que el 32% de los pacientes que no se calificaron como de tener una respuesta objetiva, evidenciaban enfermedad estable (157, 158).

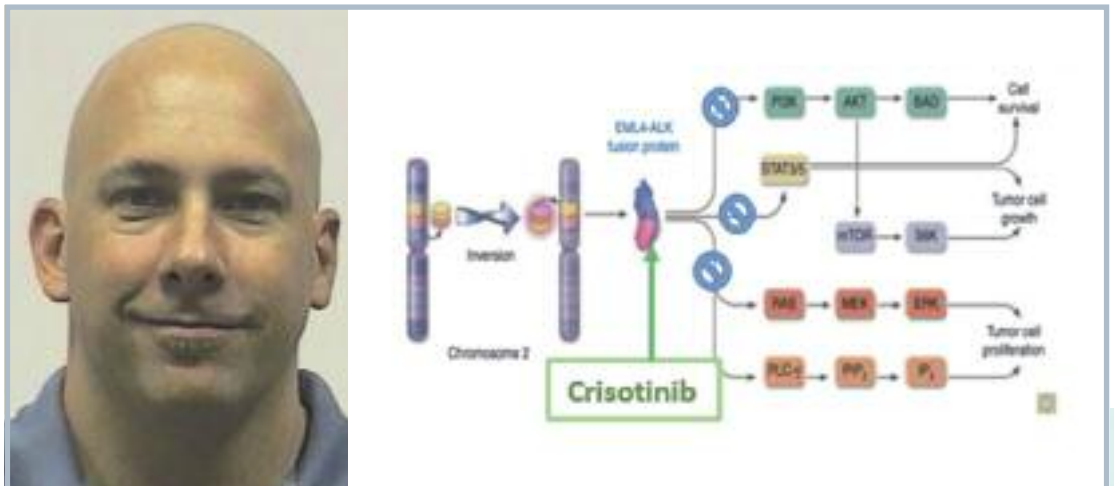
**Crizotinib** es un nuevo enfoque en el tratamiento de los linfomas anaplásico ALK positivo con una potente actividad antitumoral, con respuestas duraderas en estos pacientes ALK+ con enfermedad avanzada, fuertemente pretratados, con un perfil de seguridad adecuado. El linfoma anaplásico de células grandes se caracteriza por la expresión de una proteína de fusión NPM-ALK que se cree que es un conductor oncogénico clave de esta enfermedad. La inhibición casi completa de la actividad NPMALK en LACG experimental fue consistente y robusta con la inducción de apoptosis, y una regresión completa del LACG *in vivo*. Este fue el primer informe de que la inhibición de la actividad de ALK se asoció con actividad antitumoral espectacular en modelos ALK positivos y la primera en indicar que crizotinib es un inhibidor de ALK, publicados por **James G. Christensen** en 2007 (159) (Fig. 123).

En síntesis, la situación actual es que los clínicos identifican **tres grupos de linfomas no Hodgkin**: linfomas indolentes, linfomas agresivos y linfomas de alta agresividad, con indudable valor en la estrategia terapéutica (Fig. 124).

Existen diversas Guías de consenso que nos ayudan a planificar la estrategia terapéutica más óptima en cada tipo de linfomas. En los **LNH indolentes o de bajo grado de malignidad**, en su mayoría son linfomas foliculares, las posibilidades del tratamiento son resumidas en la figura 125, contemplándose incluso la espera vigilante.

Los **estadios I y II** representan aproximadamente el 20%, siendo estadios patológicos solo un 10%. Las posibilidades de curaciones se sitúan en un 50-70% con radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT). La RT puede ser el tratamiento de elección, especialmente en localizaciones de cabeza y cuello

Figura 123: James G. Christensen. Proteína de fusión y crizotinib.



LINFOMAS NO HODGKIN	
<b>Linfomas indolentes:</b>	Linfoma linfocítico (5%)
	Linfoma linfoplasmocítico (1%)
	Linfomas foliculares (20-25%)
	Linfomas MALT (10%)
<b>Linfomas agresivos:</b>	Linfoma difuso de células grandes (30-35%)
	Linfoma anaplásico (2%)
	Linfoma T periférico (5%)
	Linfoma células del Manto (10%)
<b>Linfomas de alta agresividad:</b>	Linfoma linfoblástico (5%)
	Linfoma de Burkitt (5%)

Figura 124: Clasificación de los LNH con fines terapéuticos.

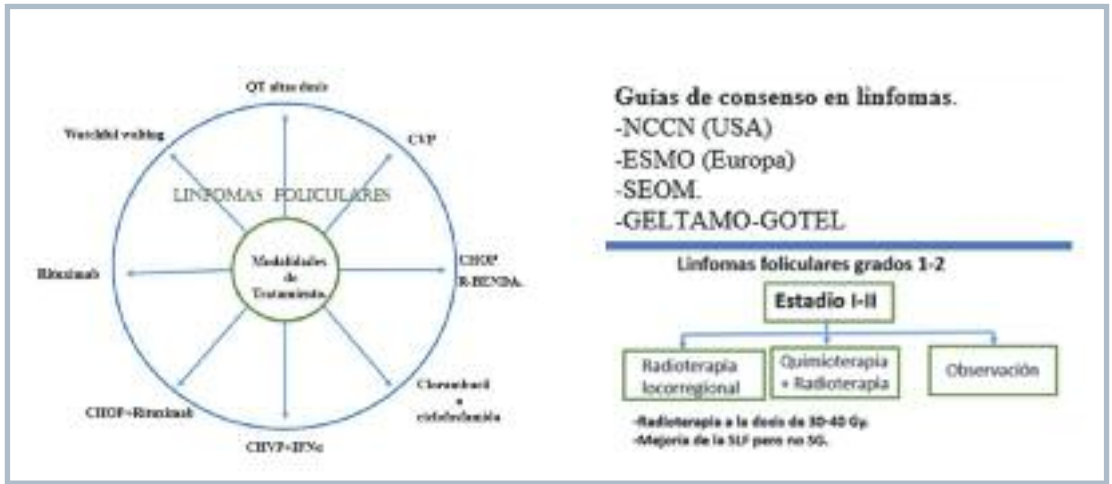


Figura 125: Opciones de tratamiento en linfomas indolentes/foliculares. Guías de consenso. Estadios localizados.

y en pacientes de más de 60 años, con buen control a largo plazo y prolongado tiempo libre de enfermedad. Las posibilidades de curación con RT a campo afecto en dosis de 4.000 cGy son de un 40-50%. Diferentes publicaciones señalan una supervivencia global (SG) a cinco años entre un 65-84% y a los 10 años de un 66-68%. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) es a los cinco años de un 35-83% y a los 10 años del 52-54%, señalando la existencia de un *plateau* después de los cinco años, lo que indica la posibilidad de que un número determinado de casos puedan estar curados.

En general, los LNH de bajo grado suelen presentarse en **estadios avanzados III-IV** (80-90%) y a efectos prácticos se recomienda incluir en estas situaciones a los estadios IIB, candidatos a tratamientos sistémicos. La QT consigue altas tasas de RC, entre un 55-80%, pero con recaídas constantes, sin que las curvas de supervivencia alcancen un *plateau*, con una mediana de supervivencia entre 7-10 años. Esto ha llevado a creer que la historia natural de estos linfomas no ha cambiado en los últimos 30 años. Sin embargo, la incorporación de nuevos tratamientos como rituximab sí parece cambiar esta historia natural con una mejoría de la supervivencia. El tratamiento en estos estadios puede variar desde la observación expectante sin tratamiento activo, quimioterapia, radioterapia o terapias biológicas con anticuerpos monoclonales (rituximab) o la radioinmunoterapia.

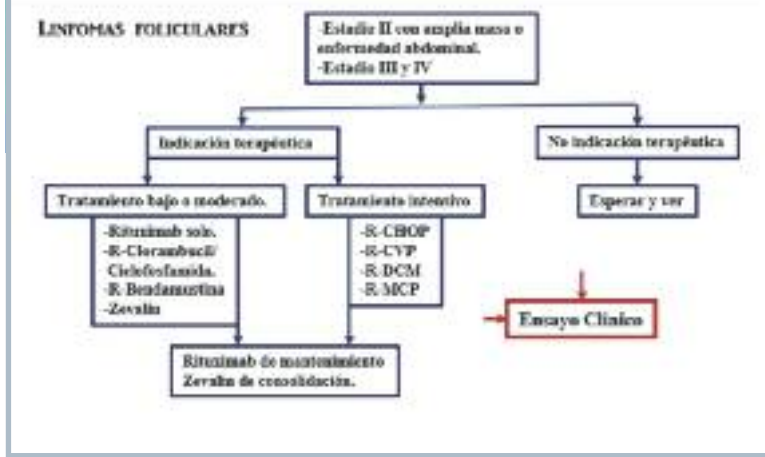


Figura 126: Linfomas indolentes. Estadios avanzados.

La decisión de la elección terapéutica debe basarse en el crecimiento tumoral, síntomas del paciente, citopenias importantes debidas a infiltración de la médula ósea, hiperesplenismo o anemia hemolítica, factores pronósticos adversos, edad, subtipo histológico y decisión compartida con el paciente informado. También hay que saber que puede ocurrir una transformación desde el linfoma folicular a histología más agresiva, un 5-10%/año, lo que puede hacer necesario repetir biopsia del ganglio en función de la evolución de la enfermedad. En el momento actual, el llamado trasplante de células hematopoyéticas no está indicado en pacientes como primera línea de tratamiento. Sería altamente recomendable la participación del paciente con linfoma indolente en ensayos clínicos que ayuden a avanzar en el conocimiento de esta enfermedad (160-162) (Fig. 126).

Los **linfomas agresivos** (en su mayoría LDCGB) en **estadios localizados** I y II, sin masas voluminosas y con un Índice Pronóstico Internacional (IPI) bajo (30% de los casos), tienen altas posibilidades de curación, cerca del 80% con el tratamiento combinado de quimioterapia tipo CHOP (3-4 ciclos) seguido de radioterapia (RT) sobre áreas afectas. En los linfomas agresivos localizados con signos de mal pronóstico o **estadios avanzados** (III-IV) el tratamiento es la inmunquimioterapia con rituximab (R-CHOP o similares). No se recomiendan altas dosis de quimioterapia en primera línea de tratamiento fuera de un ensayo clínico. Como segunda línea en pacientes quimiosensibles (DHAP, ESHAP, MINE, VIM, DICE, etc., más rituximab) debe valorarse las altas dosis con soporte hematopoyético; no así en los refractarios. En esta decisión se deben tener en cuenta circunstancias personales, como la edad y estado general del paciente, para recomendar las altas dosis (Fig. 127).

Figura 127: Tratamiento de linfomas agresivos (LDCGB). Tratamiento en fase de fracaso.

Linfoma difuso de células B grandes			Guía NCCN de recomendaciones en el tratamiento en la fase fracaso de los LDCGB	
<b>Estadio IA</b> No voluminoso (<1/3 mediastino, <10 cm)	→ Quimioterapia (CHOP-R) × 3-4 ciclos	→ Radioterapia campo Comprometido		
<b>Estadio IB-IIA-IIB</b> No voluminoso (<1/3 mediastino, <10 cm)	→ Quimioterapia (CHOP-R) × 6-8 ciclos	→ Radioterapia		
<b>Estadio IB-IIA-IIB</b> Voluminoso (>1/3 mediastino, >10 cm)	→ Quimioterapia (CHOP-R) × 6-8 ciclos	→ Radioterapia		
<b>Estadio III y IV</b> No voluminoso (<1/3 mediastino, <10 cm)	→ Quimioterapia (CHOP-R) × 6-8 ciclos	→ Radioterapia		
<b>Estadio III y IV</b> Voluminoso (>1/3 mediastino, >10 cm)	→ Quimioterapia (CHOP-R) × 6-8 ciclos	→ Radioterapia		
<b>Alto riesgo</b>	→ Quimioterapia o trasplante autólogo	→ Radioterapia		
			<b>Segundas líneas de tratamiento para candidatos de altas dosis +ASCT</b>	<b>Segundas líneas de tratamiento para no candidatos a altas dosis +ASCT</b>
			DHAP ± rituximab ESHAP ± rituximab GDP ± rituximab ICE ± rituximab minaban ± rituximab MINE ± rituximab	ENSAYO CLÍNICO Rituximab CEEP ± rituximab PEPC EPOCH ± rituximab

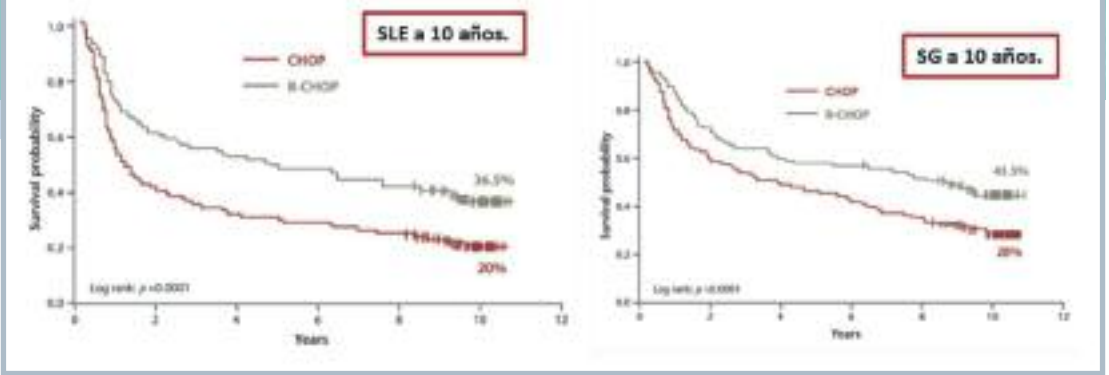


Figura 128: Estudio GELA-LNH-98.5 a diez años.

El **estudio GELA-LNH-98.5**, de **B. Coiffier** y cols., comparó CHOP vs. rituximab más CHOP (R-CHOP) en 399 pacientes con linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) de entre 60 y 80 años, con una mediana de seguimiento de 10 años. La información de la supervivencia libre de progresión a los 10 años fue del 36,5%, frente al 20% con CHOP solo, y la supervivencia global a los 10 años fue del 43,5%, en comparación con el 27,6%. Recaídas que se presentaron después de cinco años representaban el 7% de todas las progresiones de la enfermedad. Los resultados del análisis de 10 años confirman los beneficios y la tolerabilidad de la adición de rituximab con CHOP. Nuestros resultados ponen de relieve la necesidad de tratar a los pacientes de edad avanzada al igual que a los pacientes jóvenes, con el uso de la quimioterapia curativa (163) (Fig. 128, 129).



Figura 129: Bertrand Coiffier.

Los **linfomas de muy alto grado de malignidad**, como el linfoma de Burkitt o linfoblástico, precisan tratamientos específicos y muy complicados, que deberían ser explicados en detalle por el oncólogo responsable y experimentado en estas terapéuticas.

Un caso especial son los **linfomas de células del manto (LCM)**, con un comportamiento desde indolentes a muy agresivos (bajo, intermedio y alto riesgo), en los que no existe un tratamiento estándar. La estratificación pronóstica ayuda a distinguir entre formas indolentes y agresivas del LCM. Actualmente, los pacientes jóvenes se benefician de quimioterapia alternante y consolidación con trasplante autólogo en primera línea, y los pacientes ancianos se tratan con regímenes estándar y mantenimiento con rituximab. Aquellos en recaída se benefician de regímenes que incluyen bortezomib y lenalidomida. Además, el empleo de inhibidores de tirosinquinasa está ofreciendo resultados clínicos muy prometedores (164) (Fig. 130).

Las estrategias terapéuticas señaladas anteriormente son solo una guía y es indudable que cada día hay más opciones emergentes que pueden cambiarlas. Lo que sí parece claro es la actitud del oncólogo ante un LCM y, como dice **John Leonard**, "no somos una fábrica o una máquina, moviéndose a través de los pacientes como si fueran cajas en un almacén. En lugar de ello proporcionamos atención personalizada y compasiva, que es el estado actual de la técnica. Nos tomamos el tiempo para conocer

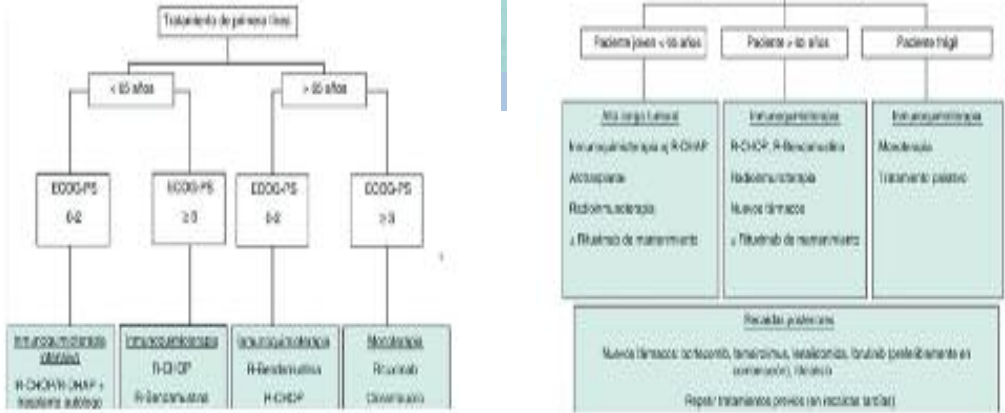


Figura 130: LCM. Estrategia terapéutica.

a nuestros pacientes, y asociarnos con ellos para elaborar el mejor programa de evaluación y tratamiento disponibles. Si bien somos conscientes de las directrices, algoritmos de tratamiento y programas y regímenes institucionales, nos centramos en lo que es mejor para el paciente individual, en lugar de un libro de cocina” (Fig. 131).

John Leonard recordó al profesor **Richard T. Silver**, del Servicio de Hematología y Oncología Médica en el Weill Cornell Medical College, que presentó en Chicago en octubre 2015 una conferencia titulada “Cómo trato los linfomas del manto”, que considero muy ilustrativa. Describió dos principios fundamentales de su enfoque de tratamiento: el primero es observar a los pacientes con LCM asintomáticos durante el mayor tiempo posible (ver y observar). Al discutir el enfoque de observar y esperar, J. Leonard refiere los datos de un estudio de 2009, del que fue coautor, publicado en el *Journal of Clinical Oncology* y titulado “Outcome of Deferred Initial Therapy in Mantle-Cell Lymphoma”, donde la supervivencia global (SG) de los pacientes en el grupo de observación fue superior a la de aquellos en el grupo de tratamiento temprano (165).



El segundo principio clave que sugirió fue comenzar con los tratamientos iniciales de menor intensidad cuando sea posible, debido a sus bajos niveles de toxicidad. Dijo, además: “Es cierto que menos tratamientos intensivos podrían tener más toxicidad crónica, estos son, sin duda, más tóxicos en el corto plazo y pueden tener efectos tóxicos a largo plazo también”.

El futuro del tratamiento del LCM incluye la combinación de anticuerpos monoclonales, quimioterapia citotóxica y agentes biológicos dirigidos a dianas moleculares específicas. Esta estrategia permitirá seleccionar el empleo de tratamientos adecuados a las caracterís-

Figura 131:  
John Leonard.  
Richard T. Silver.

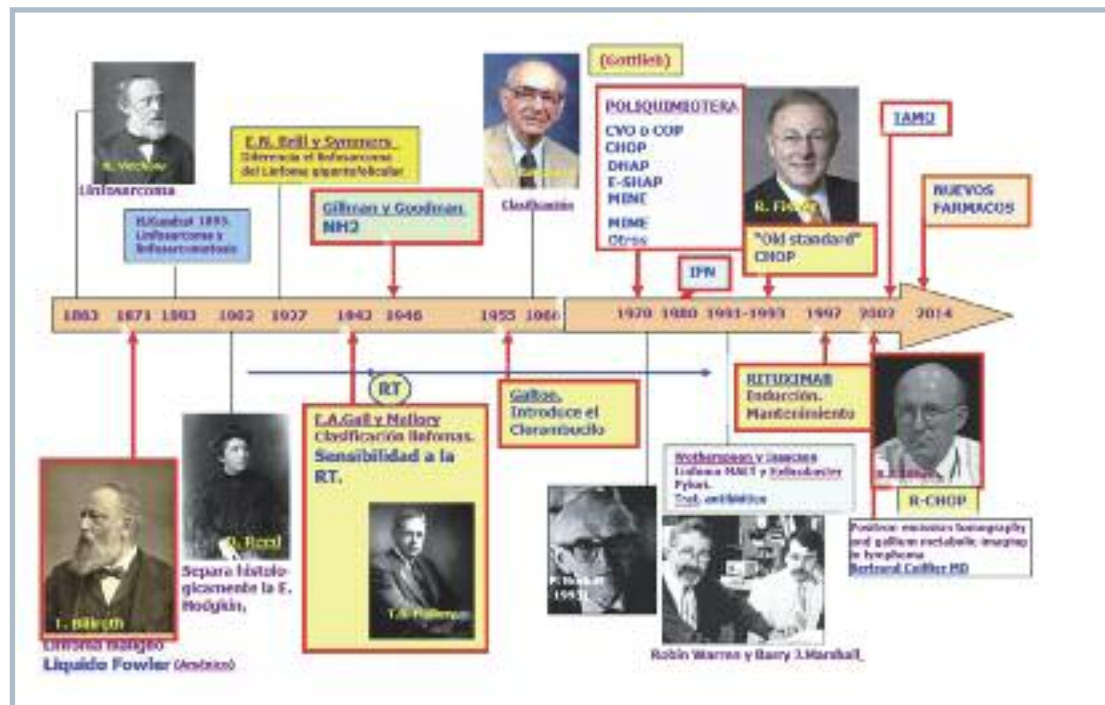


ticas clínico-biológicas del paciente (edad, estado funcional, alteraciones moleculares, estadio clínico, número de tratamientos previos, etc.), con la intención de incrementar la calidad de vida y la supervivencia. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de LCM con la combinación de lenalidomida más rituximab, en pacientes previamente no tratados con LCM, con resultados altamente significativos. Con una mediana de seguimiento de 30 meses (hasta febrero de 2015), la tasa de respuesta global entre los participantes que pudieron ser evaluados fue de 92% (95% de intervalo de confianza [IC] de 78 a 98), y la tasa de respuestas completas fue de 64% (IC del 95%, de 46 a 79); no se había alcanzado la mediana de supervivencia libre de progresión. La supervivencia libre de progresión a dos años se estimó en un 85% (IC del 95% de 67 a 94), y la supervivencia global del 97% (IC del 95% de 79 a 99) a dos años. Una respuesta al tratamiento se asoció con una mejoría en la calidad de vida. Este es un ejemplo de los avances que nos esperan en un futuro (166).

Se está comenzando a explorar la idea de perfiles de tumor para ayudar a identificar a los pacientes con mejor o peor pronóstico o que va a señalarnos cuál es el mejor tratamiento. A pesar de los logros alcanzados en el tratamiento del LCM, la importancia del establecimiento de los perfiles del tumor no puede ser exagerada. Lo que importa es la enfermedad en sí y la composición genética del paciente lo que nos da una manera de hacer frente a este reto del tratamiento de los LCM.

Para finalizar, se representa la evolución histórica de los linfomas en los dos últimos siglos, pasando de una enfermedad mortal a una con alta tasa de curabilidad en muchos de sus subtipos (Fig. 132).

Figura 132: Resumen de la historia de los linfomas.



## Comentarios finales

---

La Oncología Médica nace junto a la quimioterapia a mediados del siglo XX y su desarrollo fue paralelo. Es indudable que su inicio fue semejante al tratamiento sistémico de los linfomas y a nivel pediátrico con las leucemias. En los linfomas especialmente diseminados se pasó de una patología mortal a una enfermedad con posibilidades de curación. Esto fue para muchos oncólogos su piedra básica, su mejor terreno de entrenamiento, al enfrentarse con la responsabilidad de la posibilidad de curación de esta patología. Era esencial el planteamiento inicial y el manejo posterior del paciente con linfoma. Este entrenamiento no puede faltar en la formación del oncólogo médico de la actualidad.

Veo con tristeza y preocupación la renuncia de numerosos Servicios de Oncología Médica al control y tratamiento de los linfomas. El Grupo Cooperativo GOTEL, de la SEOM, es un ejemplo a seguir y debe servirles de base a todos los oncólogos. Les animo en su trayectoria; ellos saben bien el coste humano que tiene atender a estos pacientes, al igual que sus recompensas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Surveillance, epidemiology, and end results program. SEER Stat Fact Sheets: Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin lymphoma. 2015.
2. GLOBOCAN 2012 (IARC). Section of Cancer. 2012.
3. Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona, Salvat, 1978 (pp. 431-35).
4. López Piñero JM. Breve historia de la medicina. Madrid, Alianza, 2000, (pp. 67-80).
5. Fernández JC. Siglo XVII. El sistema linfático. Jean Claude Fernández. Ed. Panamericana, 2006; 11-21.
6. Lama TA, van Wijngaarden D, Boerhaave: una mente brillante, un carácter virtuoso. *Rev Méd Chile.* 2002;130(9):1067-1072.
7. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. *British Journal of Haematology.* 2000;110:504-511.
8. González Bombardiere S. Biografía y obra de Thomas Hodgkin. *Ars Médica. Revista de Humanidades.* 2006;5, 2:216-227.
9. Ponzinibbio C. La célula de Reed-Sternberg: Crónica de una apoptosis que no fue, y es aún capaz de matar. *Hematología,* 2013;17(1):46-54.
10. Seif GS and Spriggs AI. Chromosome changes in Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 1967;39: 557-570.
11. Boecker WR, Hossfeld DK, Gallmeier WM and Schmidt CG. Clonal growth of Hodgkin cells. *Nature.* 1975;258:235-236.
12. Schmid EN, Boecker WR and Lickfeld KG. The fine structure of monoclonal Hodgkin cells cultured in diffusion chambers. *Zeitschrift für Krebsforschung und Klinische Onkologie.* 1978;92(3):243-254.
13. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:10962-10966.
14. Ascani E. The history of Haematologica. *Haematologica.* 2015;100:1-3.
15. Jackson H and Parker F. Hodgkin's Disease. *II Pathology, N Engl J Med.* 1944;231:35-44.
16. Epstein M, Achong B, Barr Y et al. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;283:702-703.
17. Fresquetfebrer JL. Thomas Hodgkin (1798-1866). Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación. Universidad de Valencia. CSIC. Diciembre 2006.
18. Fresquet Febrer JL. Thomas Hodgkin (1798-1866). Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación (Universidad de Valencia-CSIC). Diciembre 2006.
19. Jackson H and Parker F. Hodgkin's disease and allied disorders. Oxford University Press. 1947;17-34.
20. Jackson H and Parker F. Hodgkin's Disease. *II Pathology, N Engl J Med.* 1944;231:35-44.
21. Lukes RJ and Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966;26:1063-1083.
22. Lukes RJ, Butler J, Hicks EB et al. The prognosis of Hodgkin's disease according to the histologic type and the clinical stage. Role of the reactions of the host. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1966. 6:15-22.
23. Ponzinibbio C. La célula de Reed-Sternberg: Crónica de una apoptosis que no fue, y es aún capaz de matar. *Hematología.* 2013;17(1):46-54.
24. Kinmonth JB. Lymphangiography in man; a method of outlining lymphatic trunks at Operation. *Clin Sci. (Lond)* 1952;11:13-20.
25. Chabner BA. About Eli. *The Oncologist.* 2010;15(4):329-331.
26. Sittig DF, Ash JS and Ledley RS. The Story Behind the Development of the First Whole-body Computerized Tomography Scanner as Told by Robert S. Ledley. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13(5):465-469.
27. Coronel FD, Gallardo VC y Gamargo GC. Linfoma primario del Sistema Nervioso Central en una paciente inmunocompetente. Caso clínico. *Rev Med Chile.* 2008;136:491-495.
28. Filler A. The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI. *The Internet Journal of Neurosurgery.* 2009;7(1):1-37.
29. Eleta M. PET en la evaluación de linfomas: Fundamentos, fortalezas y debilidades. *Hematología.* 2008;12(2):50-52.
30. Álvarez Páez AM, Nogueiras Alonso JM y Serena Puig A. <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC en linfoma: dos décadas de experiencia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012;31(6):340-349.
31. Hasenclever D, Diehl V, Armitage OJ et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506-1514.
32. Aisenberg AC. Historical Review of Lymphomas. *British Journal of Haematology.* 2000;109:466-476.
33. Bernhard W. Charles Oberling 1895-1960. *Cancer Res.* 1960;20:1274-1276.
34. García-Gutiérrez M y Ortiz-Hidalgo C. Sarcoma histiocítico. Criterios diagnósticos histopatológicos e inmunohistoquímicos y sus diagnósticos diferenciales. *GAMO.* 2011;10(6):373-383.
35. Schnettler K, Salomone C y Valbuena JR. Sarcoma histiocítico cutáneo. Reporte de un caso. *Rev Méd Chile.* 2009;137: 547-551.
36. Fresquet JL. Denis Parsons Burkitt (1911-1993). Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación (Universidad de Valencia-CSIC). Mayo de 2007.
37. Noguera O. Enfermedad de las cadenas pesadas: Enfermedad de Seligmann. *Rev Diagn Biol.* 2001, vol. 50, n. 4. 182-188.
38. Ribatti D, Crivellato E and Vacca A. The contribution of Bruce Glick to the definition of the role played by the bursa of Fabricius in the development of the B cell lineage. *Clin Exp Immunol.* 2006 Jul;145(1):1-4.
39. Gerard-Marchant R, Hamun I, Lennert K et al. Classification of non Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 1974; 2:405-8.
40. Lukes RJ and Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34(1):488-503.
41. Fresquet JL. Jean Louis Alibert (1768-1837). Profesor titular. Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación (Universidad de Valencia-CSIC). Abril de 2008.
42. Valle LE, Laffargue JA, Sarmiento FGR et al. Linfomas cutáneos primarios. *Revista de la Asociación Médica Argentina.* 2008;121(1):28-40.

43. Sézary A and Bouvrain Y. Erythrodermie avec présence des cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. *Bull Soc Fr Derm Syphiligr.* 1938;45:254-60.
44. Colombo S, Alejandra Wehbe A y Hassan ML. Síndrome de Sézary. Criterios diagnósticos y conceptos actuales". *Arch Argent Dermatol.* 54:147-152, 2004:147-152.
45. Forero O, Villoldo S, Pastore F et al. Leucemia: linfoma de células T del adulto: HTLV-I positivo. A propósito de un caso. *Arch Argent Dermatol.* 2006;56:137-141.
46. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K et al. Adult T-Cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50:481-492.
47. Aisenberg AC, Bloch KJ and Long JC. Cell-surface immunoglobulins in chronic lymphocytic leukemia and allied disorders. *The American Journal of Medicine.* 1973;55(2):184-191.
48. Medina EA, Orduz R, Morales OL et al. Leucemia/linfoma T del adulto en pacientes infectados con HTLV-I: reporte de dos casos de Colombia. *Biomédica.* 2013;33:519-25.
49. Piña-Oviedo SY, Ortiz-Hidalgo C. Linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT). Evolución histórica y conceptos actuales. Un tributo a Dennis H. Wright y Peter G. Isaacson. *Gac Méd Méx.* 2007;143(3):237-244.
50. Bennet MH, Farrer-Brown G, Henry K et al. Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas. *Lancet* 1974;2:405-406.
51. Dorfman RF. Classification of Non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet.* 1974;1295-1296.
52. Mathé G, Pouillart P, Schlumberger JR et al. Cytology in the classification of diffuse non-leukaemic malignant lymphoma. *Br J Cancer.* 1975;31:53-59.
53. Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J et al. Human c-myc oncogene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79(24):7824-7.
54. Taub R, Kirsch I, Morton C et al. Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79(24):7837-7841.
55. Tsujimoto Y. Bcl-2 Family of Proteins: Life-or-Death Switch in Mitochondria. *Bioscience Reports.* 2002;22(1):47-58.
56. Shimizu S, Masashi Narita M and Tsujimoto Y. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome C by the mitochondrial channel VDAC. *Nature.* 1999;399:483-487.
57. Rosenberg CL, Wong E, Petty EM et al. PRAD1, a candidate BCL1 oncogene: mapping and expression in centrocytic lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;1:88(21):9638-9642.
58. Marcos-Gragera R, Vilardell I, Izquierdo A et al. Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (Clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. *Med Clin (Barc).* 2006;126(1):5-12.
59. Gómez Díez S y Pérez Oliva N. Micosis fungoide y síndrome de Sézary. Micosis fungoides and Sézary syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2001;92(5):193-20.
60. García Ramírez CA, Uribe Pérez CJ, Niño Vargas PM et al. Linfomas no Hodgkin: Área metropolitana de Bucaramanga. *Salud UIS.* 2011;43(1):39-47.
61. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Classification of Lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* 2008;112:4384-4499.
62. Roisman A y Slavutsky I. Expresión del factor de transcripción sox11 su implicancia en el linfoma de células del manto. *Medicina.* (Buenos Aires) 2014;74:140-146. ISSN 0025-7680.
63. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;11:109(5):1857-1861.
64. Guevara Arismendy NM, Jaramillo Arbeláez PE y Gaviña Jaramillo LM. Linfoma B difuso de células grandes: factores pronósticos en la era del rituximab. *IATREIA.* 2013;26(3):302-312.
65. Cheson BC, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067.
66. Adams HJA, Kweetc, de Keiser B et al. Systematic Review and Meta-analysis on the Diagnostic Performance of FDG-PEG/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. *Ann Oncol.* 2014;25(5):921-927.
67. Álvarez Páez AM, Nogueiras Alonso JMY, Serena Puig A. <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC en linfoma: dos décadas de experiencia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012;31(6):340-349.
68. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need?. *Modern Pathology.* 2013;26:S42-S56.
69. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:1937-1947.
70. Schwartz RS, Lenz G, Staudt LM et al. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1417-1429.
71. Musilova K and Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more Complex. *Leukemia.* 2015; 29(5):1004-1017.
72. Peñarubia Ponce MJ. Linfoma de Hodgkin. *An Real Acad Med Cir Vall.* 2013;50:259-271.
73. Cowan DH. Vera Peters and the curability of Hodgkin disease. *Curr Oncol.* 2008 Oct;15(5):206-210.
74. Diehl V. Henry Kaplan and the story of Hodgkin's disease. *J Clin Invest.* 2010 Nov 1;120(11):37-39.
75. Vassilakopoulou TP and Angelopoulou MK. Advanced and Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: What Has Been Achieved During the Last 50 Years. *Seminars in Hematology.* 2013;50(1):4-14.
76. Bonadonna G, Roberto Zucali R, Silvio Monfardini S et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36:252-259.

77. Bonnadona G. Historical review of Hodgkin's disease. *BJH*. 2000;110:504-511.
78. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1987;5(1):27-37.
79. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Estándar y quimioterapia BEACOPP con aumento de dosis en comparación con el COPP-ABVD para la enfermedad de Hodgkin avanzado. *N Engl J Med*. 2003;348:2386-2395.
80. Engert A, Diehl V, Franklin J et al. Escalado de dosis BEACOPP en el tratamiento de pacientes en estadio avanzado de linfoma de Hodgkin: 10 años de seguimiento del estudio GHSG HD9. *J Clin Oncol*. 2009;27:4548-4554.
81. Gallamini A, Patti C, Viviani S et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol*. 2011;152:551-560.
82. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med*. 2011;365:203-212.
83. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U et al. Involvedfield radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2003; 348:2396-2406.
84. Ansell SM. SGN-35: delivering an antimitotic drug to activated lymphoma cells. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 Jan; 20(1):99-105.
85. Ansell SM. Brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;124(22):3197-3200.
86. Chen RW, Gopal AK, Smith SE et al. Results from a pivotal phase II study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 8031).
87. Moskowitz AJ. Novel Agents in Hodgkin Lymphoma. *Current Oncology Reports*. 2012;14,5:419-423.
88. Moskowitz CH, Nadamane A, Massi T et al. The AETHERA trial: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for Hodgkin lymphoma. *ASH Annual Meeting*. 2014. Abstract 673.
89. Ito A, Kondo SK and Kitano S. Clinical Development of Immune Checkpoint Inhibitors. *Bio Med Research International*. 2015. Article ID 605478. 1-12.
90. Ansell SM, Lesokhin LA, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319.
91. Armand P, Ansell SM, Lesokhin AM et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma-preliminary safety, efficacy and biomarker results of a phase I study [ASH abstract 289]. *Blood*. 2014;124(suppl 21).
92. Timmerman J, Engert A, Younes A et al. Checkmate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 59th ASH Annual Meeting & Exposition. December 5, 2016. Oral and Poster Abstracts No 1110.
93. Moskowitz CH, Ribrag V, Michot JM et al. PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: Preliminary results from a phase 1b study (Keynote 013) [ASH abstract 290]. *Blood*. 2014;124(suppl 21).
94. Fresquet Febrer JL. Sidney Farber (1903-1973). *Universitat de València, España*. Diciembre de 2014.
95. Pearson OH and Eliel LP. Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in lymphomas and leukemias. *JAMA*. 1950;144:1349-1353.
96. Burningham RA, Restrepo A, Pugh RP et al. Weekly High-Dosage Glucocorticosteroid Treatment of Lymphocytic Leukemias and Lymphomas. *N Engl J Med*. 1964;270:1160-1166.
97. Svoboda GH, Johnson IS, Gorman M and Neuss N. Current status of research on the alkaloids of *Vinca rosea* Linn (*catharanthus roseus* G. Don. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1962;51(8):707-720.
98. Whitelaw DM and Kim HS. Vincristine in the Treatment of Neoplastic Disease. *Can Med Assoc J*. 1994;90(25):1385-1389.
99. Mathe G, Berumen L, Schweisguth O et al. Methyl-hydrazine in treatment of Hodgkin's disease and various forms of haematosarcoma and leukaemia. *Lancet*. 1963;11:1077-1080.
100. Arnold H, Bourseaux F and Brock N. Chemotherapeutic Action of a Cyclic Nitrogen Mustard Phosphamide Ester (B 518-ASTA) in Experimental Tumours of the Rat. *Nature*. 1958;181:931.
101. Blum RH, Carter SK and Agre KA clinical review of bleomycin--a new antineoplastic agent. *Cancer*. 1973;31:903-914.
102. Todd DH. Natulan in Management of Late Hodgkin's Disease, Other Lymphoreticular Neoplasms, and Malignant Melanoma. *Br Med J*. 1965;1(5435):628-631.
103. Martz G, D'Alessandri A, Keel HJ et al. Preliminary clinical results with a new antitumor agent, Ro 4-6467 (NSC-77213). *Cancer Chemother Rep*. 1963;33:5.
104. Kari P, McConnell WR, Finkel JM et al. Distribution of brattonmarshall-positive material in mice following intravenous injections of nitrosoureas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1980;4(4):243-248.
105. DeVita VT, Serpick A and Carbone PP. Preliminary clinical studies with ibenzmethylzine. *Clin Pharmacol Ther*. 1966;7(4):542-545.
106. Gandhi V and Burger JA. Bendamustine in B cell malignancies: the new, 46-year old kid on the block. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 15;15(24):7456-7461.
107. Luce JK, Gamble JF, Wilson HE, Monto RW et al. Combined Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Therapy of Malignant Lymphoma. *Cancer*. 1971;28:306-317.
108. DeVita VT Jr, Serpick AA et al. Carbone, P. P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1970;73(6):881-895.

109. Bonadonna G, Monfardini S, de Lena M et al. Phase I and Preliminary Phase II Evaluation of Adriamycin (NSC 123127). *Cancer Research*. 1970;30:2572-2582.
110. Gottlieb JA, Gutterman JU, McCredie KB et al. Chemotherapy of Malignant Lymphoma with Adriamycin. *Cancer Research*. 1973;33:3024-3028.
111. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE et al. Hydroxy Idanomyacin (Adriamycin) combination chemotherapy on malignant lymphoma. *Cancer*. 1976;38:1484-93.
112. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg 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.
113. Maloney DG. Preclinical and phase I and II trial of Rituximab. *Semin Oncol*. 1999;5:74-78.
114. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994;84(8):2457-2466.
115. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti CD20 monoclonal antibody in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90:2188-2195.
116. Hagenbeek A, M Gadeberg O, Johnson P et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood*. 2008;111(12):5486-5495.
117. Czuczman MS, Fayad L, Delwail V et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood*. 2012;119(16):3698-3704.
118. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;128(22):3670.
119. Czuczman MS, Hess G, Gadeberg OV et al. Chemoimmunotherapy with ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;157(4):438-445.
120. Oflazoglu E and Audoly LP. Evolution of anti-CD20 monoclonal antibody therapeutics in oncology. *MAbs*. 2010;2(1):14-19.
121. Morschhauser FA, Cartron G, Catherine Thieblemont C et al. Obinutuzumab (GA101) Monotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma: Results From the Phase II Gauguin Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2912-2919.
122. Sehn LH, Chua NS, Jiri Mayer J et al. Gadolin: Primary Results from a Phase III Study of Obinutuzumab Plus Bendamustine Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 33, 2015, suppl. 33, abstr LBA8502.
123. Press OW, Eary JF, Badger CC et al. Treatment of refractory non-Hodgkin's lymphoma with radiolabeled MB-1 (anti-CD37) antibody. *J Clin Oncol*. 1989;7:1027-1038.
124. Suey CA, Denardo GL, Denardo SJ and Gobuty AH. Radioimmunotherapy with Monoclonal Antibodies. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 1990;18(3):176-183.
125. Setoain X, López-Guillermo A, Ruiz A y Pons F. Radioimmunoterapia con <sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan en los linfomas. *Rev Esp Med Nucl*. 2006;25(1):55-70.
126. Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2003;101(2):391-398.
127. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized Controlled Trial of Yttrium-90-Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2453-2463.
128. Kaminski MS, Tuck M, Estes J et al. <sup>131</sup>Itoisutimomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352(5):441-449.
129. Leahy MF and Turner JH. Radioimmunotherapy of relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma with <sup>131</sup>I-rituximab in routine clinical practice: 10-year single institution experience of 142 consecutive patients. *Blood*. 2011;117(1):45-52.
130. Knox S, Hoppe RT, Maloney D et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. *Blood*. 1996 Feb 1;87(3):893-9.
131. Kim YH, Duvic M, Obitz E et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109(11):4655-4662.
132. Zazueta López RM, Hierro Orozco S, Achell Nava L et al. Uso de biológicos en linfoma cutáneo de células T. Revisión de la bibliografía y comunicación de un caso. *Dermatología Rev Mex*. 2010;54(4):197-205.
133. García Ruiz JC, Izu Bellosso RM y Amutio Díaz E. Nuevos fármacos en el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2011;39(2):69-79.
134. Czuczman MS, Thall A, Witzig TE et al. Phase I/II study of galiximab, an anti-CD80 antibody, for relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4390-8.
135. Czuczman MS, Leonard JP, Jung S et al. Phase II trial of galiximab (anti-CD80 monoclonal antibody) plus Rituximab (CALGB 50402): Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score is predictive of upfront immunotherapy responsiveness. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2356-2362.
136. Grant BW, Jung SH, Johnson JL et al. A phase II trial of extended induction epratuzumab and rituximab for previously untreated follicular lymphoma: CALGB 50701. *Cancer*. 2013 Nov 1;119(21):1-17.
137. Fanale M, Assouline S, Kuruvilla J et al. Phase I A/II, multicentre, open-label study of the CD40 antagonistic monoclonal antibody lucatumumab in adult patients with advanced non-Hodgkin or Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;164(2):258-265.

138. Podhorecka M, Markowicz J, Szymczyk A and Pawlowski J. Target Therapy in Hematological Malignancies: New Monoclonal Antibodies. Hindawi Publishing Corporation. 2014, Article ID 701493, pp. 1-6.
139. Younes A, Vose J, Zelenetz A et al. Results of a phase 2 trial of HGSETR1 (agonistic human monoclonal antibody to TRAIL receptor 1) in subjects with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood*. 2005;106, abstract 489
140. Byrd JC, Pagel JM, Awan FT et al. A phase I study evaluating the safety and tolerability of otlertuzumab, an anti-CD37 mono-specific ADAPTIR therapeutic protein in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(9):1302-1308.
141. Pagel JM, Spurgeon SE, Byrd JC et al. Otlertuzumab (TRU-016), an anti-CD37 monospecific ADAPTIR therapeutic protein, for relapsed or refractory NHL patients. *British Journal of Haematology*. 2015;168:38-45.
142. Gopal AK, Tarantolo SR, Bellam N et al. Phase 1b study of otlertuzumab (TRU-016), an anti-CD37 monospecific ADAPTIR™ therapeutic protein, in combination with rituximab and bendamustine in relapsed indolent lymphoma patients. *Invest New Drugs*. 2014; 32(6):1213-1225.
143. Rech J, Repp R, Rech D and Valerius T. A humanized HLA-DR antibody (hu1D10, apolizumab) in combination with granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: A pilot study. *Leukemia and Lymphoma*. 2006;47(10):2147-2154.
144. Kreitman RJ and Pastan I. Antibody fusion proteins: anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6398-6405.
145. Armand PH, Nagler A, Weller EA et al. Disabling Immune Tolerance by Programmed Death-1 Blockade With Pidlizumab After Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4199-4206.
146. Westin JR, Chu F, Zhang M et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidlizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):69-77.
147. Büchele T. Proapoptotic therapy with oblimersen (Bcl-2 antisense oligonucleotide) review of preclinical and clinical results. *Onkologie*. 2003;26:7:60-69.
148. Pro B, Leber B, Smith M et al. Phase II multicenter study of oblimersen sodium, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with rituximab in patients with recurrent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;143(3):355-360.
149. Stenger M. Bortezomib in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. *The ASCO POST*. 2014;5:18.
150. Lu J, Qian Y, Altieri M et al. Hijacking the E3 ubiquitin ligase cereblon to create efficient BRD4 degraders. *Chem Biol*. 2015 Jun 18;22(6):755-63.
151. O'Brien SM, Furman RR, Coutre DE et al. Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease. *J Clin Oncol*. 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7014).
152. de Rooij MFM, Kuil A, Geest CR et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor-and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590-2594.
153. Wang ML, Blum KA, Martin P et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: Updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015. Doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-03-635326>
154. Witzig TT, Reeder CB, Laplant BR et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(2):341-347.
155. Samad N and Younes A. Temozolimus in the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Oncotargets Ther*. 2010;3:167-178.
156. Kuzel TM, Rosen ST, Gordon LI et al. Phase I trial of the diphtheria toxin/interleukin-2 fusion protein DAB486IL-2: efficacy in mycosis fungoides and other non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1993;11:369-77.
157. Olsen E, Duvic M, Frankel A et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin difitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:376-88.
158. Kaminetzky D and Hymes KB. Denileukin difitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Biologics*. 2008;2(4):717-724.
159. Christensen JG. Proof of Principle for Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Malignancies Was Achieved in ALK-Positive Nonclinical Models. *Mol Cancer Ther*. 2011;10:2024.
160. Moreno Nogueira JA, Casas Fernández de Tejerina A y Moreno Rey C. Tratamiento de los linfomas no hodgkinianos indolentes. *Rev Clin Esp*. 2009;209(2):82-87.
161. Moreno Nogueira JA, Ruiz Borrego M, Pérez Valderrama B y Valero Azbiru M. Tratamiento de los linfomas no hodgkinianos agresivos. *Rev Clin Esp*. 2009;209(2):88-92.
162. Rodríguez-Abreu D, Llanos Muñoz M, Provencio Pulla M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2010;12:760-784.
163. Coiffier B, Thieblemont C, van den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045.
164. Navarro Matilla B y García-Marco JA. Linfoma de células del manto: ¿hacia una estrategia terapéutica individualizada? *Med Clin (Barc)*. 2015;144:553-559.
165. Martin P, Chadburn A, Christos P et al. Outcome of Deferred Initial Therapy in Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:1209-1213.
166. Ruan J, Martin P, Shah B et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1835-1844.





# HITOS QUE CAMBIARON LA HISTORIA DEL MIELOMA MÚLTIPLE

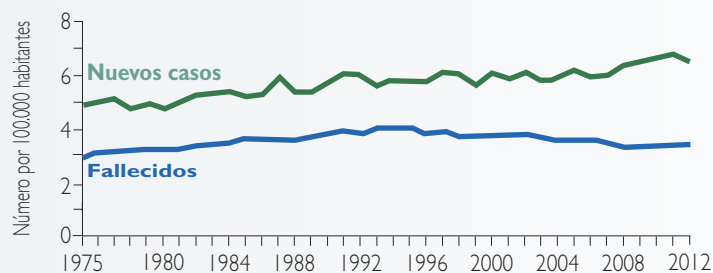
## Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia que se caracteriza por una proliferación de células plasmáticas malignas en la médula ósea y una sobreproducción subsiguiente de paraproteína monoclonal (proteína M). Constituye el segundo cáncer hematológico más frecuente, representando aproximadamente el 1% de todas las neoplasias y el 10% de todos los cánceres hematológicos. Las características clínicas principales del mieloma múltiple son consecuencia de la acumulación anormal de células plasmáticas malignas en la médula ósea y otros tejidos, lo que da lugar a alteración de la función normal de la médula ósea, con aparición de anemia, leucopenia y trombocitopenia. También a lesiones osteolíticas del hueso, provocadas por una estimulación localizada de la función de los osteoclastos. Como consecuencia de la producción excesiva de una inmunoglobulina monoclonal, da lugar con frecuencia a incremento de la viscosidad de la sangre y en numerosos casos a insuficiencia renal. Dado que existe una reducción de la síntesis normal de inmunoglobulinas, hay un déficit inmunitario y un índice de infecciones importante a veces como primera manifestación.

Según los datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) en EE.UU., el número estimado de casos nuevos en 2015 fue de 26.850 y 11.240 casos de muerte.

La supervivencia a cinco años en el periodo 2005-2011 fue del 46,6%, observándose un incremento real de esta supervivencia desde un 26,6% en 1975 hasta un 45,1% en 2007 (Fig. 1).

Figura 1: Datos de la SEER.



Número de casos nuevos en 2015: 26.850  
 Porcentaje del total de casos: 1,6%  
 Muertes estimadas en 2015: 11.240  
 Porcentaje de muertes total de casos: 1,9%

Porcentaje de supervivencia a 5 años:

**46,6%**  
 2005-2011

Año	1975	1980	Year	1985	1990	1995	2003	2007
Supervivencia relativa a 5 años	26,6%	25,8%	27,0%	29,7%	33,5%	31,1%	41,8%	45,1%

La edad media de diagnóstico se sitúa en los 69 años, lo que se correlaciona con los grupos de muerte por edades. Las formas localizadas solo representan un 5% y las diseminadas el 95% (1) (Fig. 2). Los datos globales de GLOBOCAN 2012 son de 114.000 casos nuevo/año y una mortalidad de 80.000 casos/año. En España, según datos de GLOBOCAN 2012, la incidencia fue de 2.420 nuevos casos y la mortalidad de 1.675, siendo la supervivencia a cinco años del 35,1% (EUROCARE 4) (2, 3).

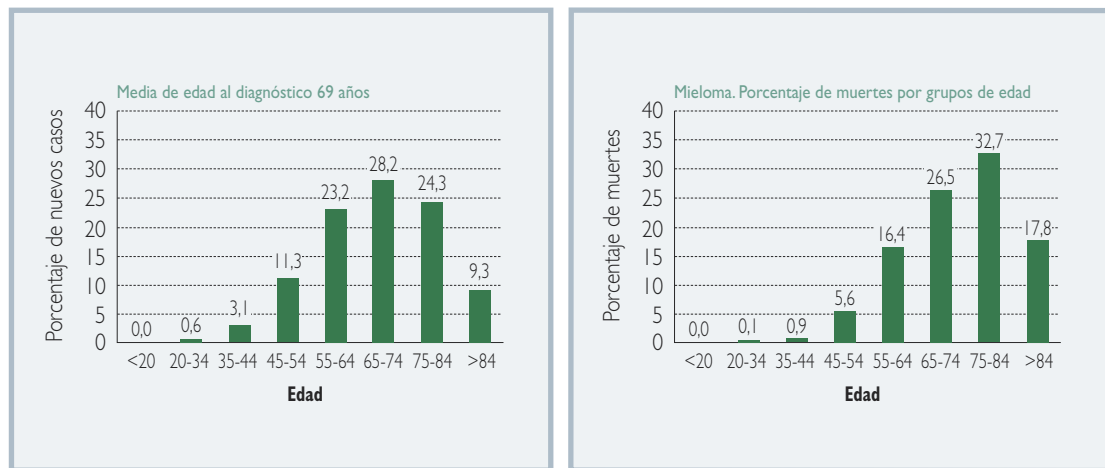


Figura 2. Frecuencia y mortalidad. Datos SEER.

## Aspectos históricos del mieloma múltiple

Los datos más antiguos de que se disponen proceden del análisis de osamentas donde se evidenciaban lesiones líticas que por su distribución y análisis radiológico meticuloso podrían ser compatibles con mieloma múltiple. Un estudio del Departamento de Patología de la Universidad Ludwig-Maximilians de Munich publicó los datos de 325 adultos procedentes de la necrópolis de Tebas-Oeste (1500-500 a.C.), encontrándose dos casos de metástasis de carcinoma de partes blandas y dos mielomas múltiples. Sin embargo, es necesario reconocer que el análisis de los tipos de tumores presenta claras limitaciones; un diagnóstico de tumor maligno de tejidos blandos es excepcional en Paleopatología. En un estudio de la Universidad de Pisa (Italia) revisan 94 casos de tumores malignos de la antigüedad con menos de 60 años (28 casos de Egipto y Nubia, 40 de Europa, 19 de América y siete de Asia), ocho casos se consideraron osteosarcomas, 64 casos carcinomas, 15 mielomas múltiples y siete de diagnóstico incierto, donde cuatro podrían tratarse de mielomas múltiples. Este estudio revela que los carcinomas metastásicos representaban el 68% de los casos y sarcomas óseos solo un 8,5%. El mieloma múltiple, un 1,6%, y los de diagnóstico incierto, un 7,5%. Llama la atención la alta tasa de mielomas múltiples con un patrón de edad más juvenil que en la actualidad. Es posible que la selección de estudios solo sobre lesiones óseas marque estas diferencias y que puedan existir errores diagnósticos. En cuanto a la edad, pudiera influir la alta tasa de enfermedades infecciosas crónicas y parasitarias, que representan agresiones del sistema inmune (4, 5).

El caso más antiguo generalmente aceptado de una neoplasia maligna compatible con mieloma múltiple corresponde a un esqueleto del Neolítico (4000 a.C.) descubierto en Mauer (Austria) (6-9) (tabla 1) (Fig. 3).

Tabla 1. Mieloma múltiple en la antigüedad.

Tabla 1. Mieloma múltiple en la antigüedad						
Sitio	País	Fecha	Diagnóstico	Presentación	Sitios afectados	Referencia
Mauer	Austria	4000 a.C.	Mieloma múltiple	Esqueleto	Cráneo	6
Tebas. Oeste	Egipto	1500-500 a.C.	3 individuos con metástasis de carcinoma. 2 con mieloma múltiple	Esqueleto	Varios sitios	7
Abusir/saqqara	Egipto	664-332 a.C.	4 individuos con metástasis de carcinoma o mieloma múltiple	Esqueleto	Varios sitios	8

Figura 3. Análisis tomográfico, que identificó lesiones osteolíticas en sacabocado a nivel de la calota craneana y del macizo facial, y un acúñamiento anterior de la séptima vértebra dorsal. Hallazgos compatibles con mieloma múltiple. El paquete funerario proviene de Saqqara, una de las necrópolis de la ciudad de Menfis (9).

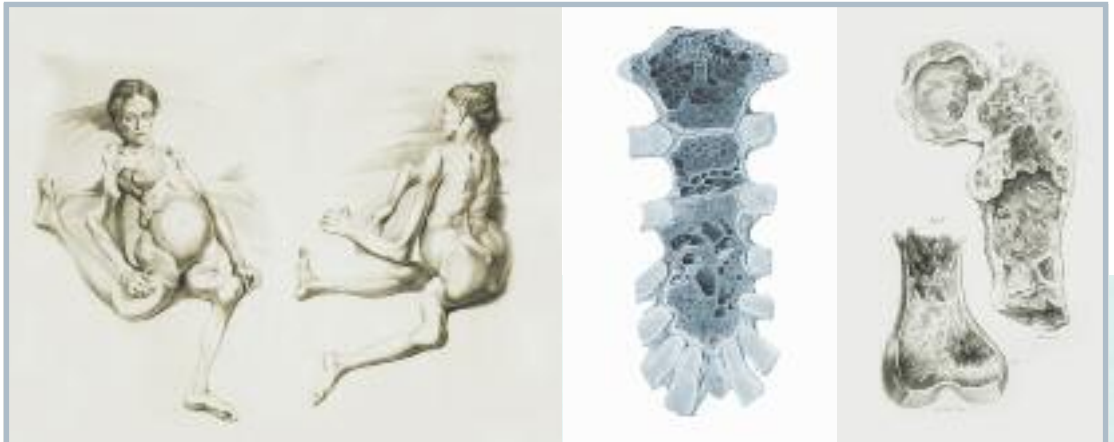


En Inglaterra, entre 1844 y 1850, **Samuel Solly, John Dalrymple, Henry Bence-Jones** y **William Macintyre** protagonizaron el inicio del reconocimiento de lo que hoy llamamos mieloma múltiple. Antes de ellos no disponemos de datos, salvo los señalados con anterioridad. Describieron en una paciente las peculiaridades clínicas, las propiedades de las proteínas de la orina y las características anatomopatológicas de esta enfermedad maligna que afecta a los huesos y los ablanda, enfermedad llamada entonces de “huesos blandos” o *mollities ossium*, siendo el primer paciente de la literatura moderna descrito por el **Dr. Samuel Solly (1805-1871)** (10). El 15 de abril de 1844 ingresó en el **Hospital Saint Thomas de Londres** esta paciente, **Sarah Newbury**, quien había sido tratada por el Dr. Samuel Solly desde octubre de 1843, cuando ella tenía 39 años de edad. La paciente evidenciaban dolores óseos generalizados y fracturas múltiples que había padecido en el curso en los últimos cuatro años. A su ingreso, manifestaba mal estado general, con fracturas localizadas en ambos fémures, clavículas, radio y cúbito derecho, con deformidad de las costillas y de la columna vertebral. Sin embargo, la evolución fue mala y murió de “asfixia” cinco días después del internamiento. El Dr. S. Solly recolectó orina de la paciente y encontró que contenía grandes cantidades de “fosfato, entre tres y cuatro veces lo de una orina normal”. El estudio *pos mortem*, realizado por el Dr. Solly y el Dr. Birquet, del Hospital Guy, reveló fracturas múltiples y material grumoso rojo en la médula de los huesos. Ellos mismos examinaron microscópicamente el “material grumoso” y describieron unas células que en la actualidad podrían interpretarse como plasmoblastos (Figs. 4, 5).

Figura 4:  
Samuel Solly.  
Hospital Saint Thomas,  
de Londres.



Figura 5. Paciente Sarah Newbury. Lesiones osteolíticas en esternón y fémur.

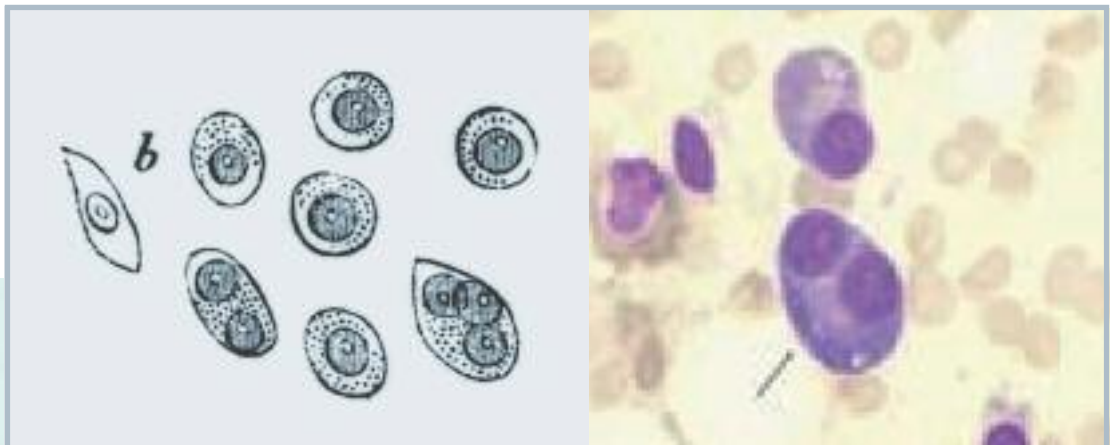


En septiembre de 1844, unos meses después de la muerte de Sarah Newbury, se registró otro caso similar en Londres. **Thomas Alexander McBean**, de 45 años de edad, que había desarrollado fatiga, dolores óseos, etc., fue tratado con sangrías y aplicación de sanguijuelas para "terapia de mantenimiento", lo que fue seguido por una considerable debilidad. Su médico, el **Dr. Thomas Watson**, trató al paciente con quinina, mejorando significativamente, pudiendo hacer una vida bastante normal. En la actualidad, el valor de la quinina no está demostrado en el tratamiento del mieloma múltiple. El paciente McBean evolucionó con fiebre continua y dolores óseos generalizados, que cedieron con la ingestión de morfina. Recibió, además, citrato, hierro y quinina, y pudo dormir por dos días. Sin embargo, su cuadro clínico se agravó con agudos dolores óseos, tos constante y diarrea, y murió el 1 de enero de 1846. El certificado de defunción del Sr. MacBean indica que la causa de muerte fue por "atrofia por albuminuria". El término albuminuria en esa época correspondía a lo que hoy conocemos como proteinuria. Treinta y seis horas después de la muerte, la autopsia fue realizada por el **Dr. Alexander Shaw**, quien era cirujano del Hospital Middlesex en Londres, en presencia de Watson, Bence-Jones y Macintyre. En la autopsia se encontró costillas fracturadas y en el interior de los huesos se observó una "sustancia gelatiniforme de un color rojo sangre y del tacto untuoso", similar a lo encontrado en la paciente Sarah Newbury. El examen histológico de la médula ósea reveló células redondas u ovals dos veces mayores que las células sanguíneas normales y que contenían uno o dos núcleos y un nucleolo de color brillante (Figs. 6 y 7).

Figura 6. Certificado de defunción de Thomas Alexander McBean.



Figura 7. Esquema de las células "plasmáticas" obtenidas en la autopsia de Thomas Alexander McBean.



El Dr.Thomas Watson había pedido la opinión a uno de sus amigos, el **Dr.William Macintyre (1791-1857)**, médico del Metropolitan Convalescent Institution and the Western General Dispensary in St. Marylebone, sobre Thomas Alexander McBean, que fue visto en la consulta el 30 de octubre de 1845 por presentar dolores y edemas. Se examinó su orina, con una particular reacción cuando era calentada, enfriada y recalentada, sospechando la presencia de una sustancia que se precipitaba al enfriarse. Tanto el Dr.Thomas Watson como el Dr.W. Macintyre enviaron una muestra, por separado, de orina para analizar al **Dr. Henry Bence-Jones (1813-1873)**, en el Hospital St. George de Londres. La muestra del Dr.T.Watson portaba la siguiente nota:

*“Sábado, 1 de noviembre de 1845.*

*Estimado Dr. Jones,*

*El tubo contiene orina de muy alto peso específico. Cuando hierve, se hace ligeramente opaca. En la adición de ácido nítrico, efervescencia, asume un tono rojizo, y se convierte en bastante claro; pero a medida que se enfría, asume la consistencia y el aspecto que se ve. El calor lo licúa. ¿Qué es esto?” (Figs. 8 y 9).*

El Dr. Henry Bence-Jones, que tenía entonces 31 años de edad, ya era un reconocido “patólogo químico”. Bence-Jones confirmó que la orina, al agregársele ácido nítrico, producía un precipitado que era disuelto con el calor y calculó que el paciente excretaba 67 g de la sustancia al día. Concluyó (erróneamente) que la “sustancia” era “hydrated deutoxide of albumen” y que la cantidad de esa sustancia era proporcional a la cantidad de albúmina en la sangre sana, y profetizó que este hallazgo podía ser de utilidad en el diagnóstico en pacientes con huesos débiles y blandos (*mollities ossium*). H. Bence-Jones publicó sus estudios sobre la “proteína”, que ahora lleva su nombre, en dos artículos aparecidos en 1847 y 1848 en dos de las revistas más prestigiosas de Inglaterra: *Lancet* y *Philosophical Transactions of the Royal Society*. Fue un pionero de la química clínica y uno de los primeros en reconocer el valor de esta en el diagnóstico de enfermedades. De hecho, este examen de orina fue el primer examen “bioquímico” con el que se pudo detectar un cáncer: En la autopsia, los huesos de la columna ver-



Dr. Jones                                  Nov 1, 1845

...el tubo contiene orina de peso específico muy alto. Cuando hierve se vuelve ligeramente opaca. En la adición de ácido nítrico, que efervescencia, asume un tono rojizo... Qué es?

Figura 8:  
William Macintyre.  
Henry Bence-Jones.  
Petición de análisis de  
la orina.

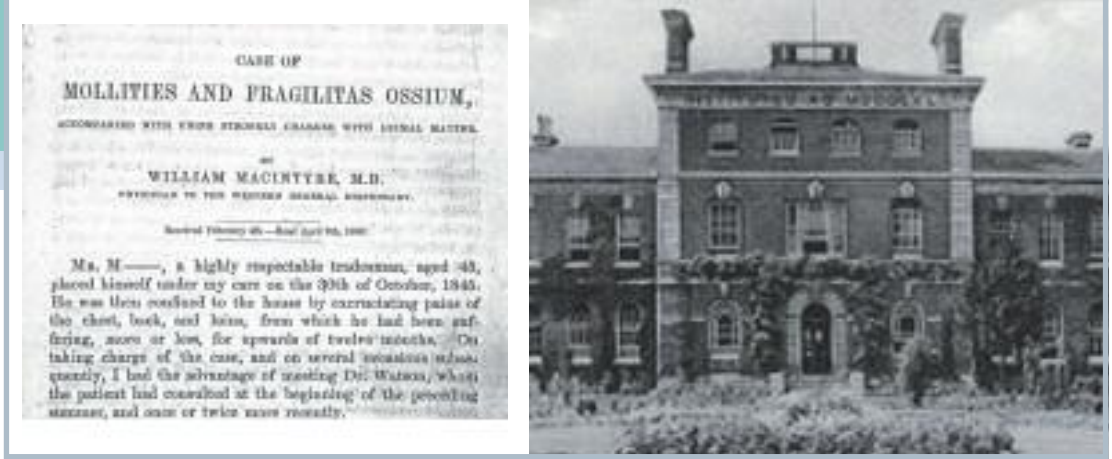


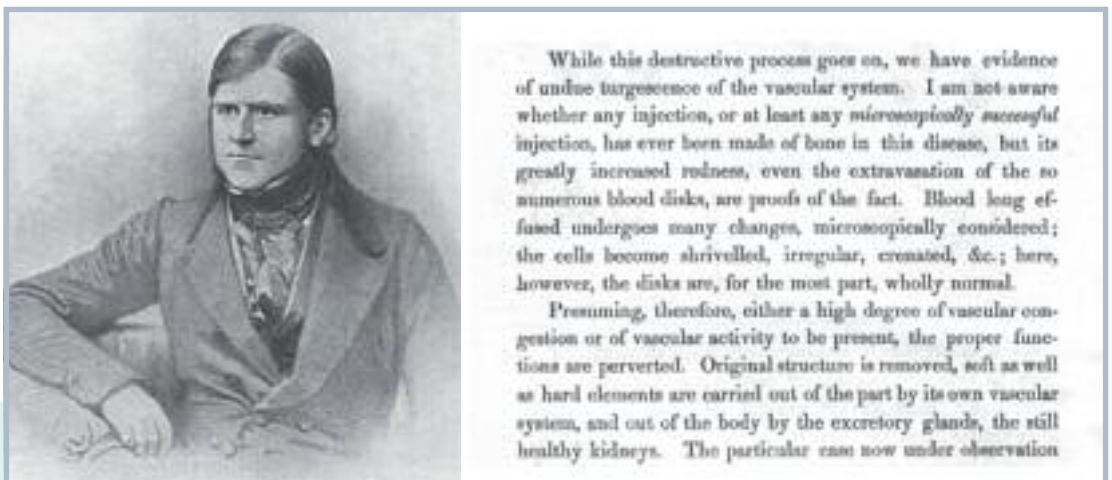
Figura 9. Publicación de William Macintyre. Metropolitan Convalescent Institution. Londres.

tebral torácica, lumbar; costillas, esternón y sacro eran blandos y fácilmente podían seccionarse con el bisturí. “Esta apariencia de los huesos —señaló W. Macintyre— es casi exacta a lo que ilustra el Dr. Solly en la paciente Sarah Newbury”. Un fragmento de costilla y dos vértebras fueron enviados al **Dr. John Dalrymple (1803-1852)**, del Royal Ophthalmic Hospital y miembro de la Microscopical Society, que encontró una sustancia roja gelatiniforme que al análisis microscópico mostraba numerosas “células nucleadas” redondas u ovales de aproximadamente dos veces el tamaño de un eritrocito. Estas células presentaban de uno a tres núcleos, con un nucleolo prominente, y publicó sus hallazgos en el *Dublin Quarterly Journal of Medical Science* en un artículo titulado “On the microscopic character of mollities ossium”, en 1846, y que, a juzgar por los dibujos presentados, las imágenes sugieren ser células plasmáticas. Señaló también el alto grado de vascularización del hueso afecto (Fig. 10).

Estos tres médicos, Dalrymple, Bence-Jones y Macintyre, consideraron que este trastorno es una enfermedad ósea maligna. El Dr. Bence-Jones hizo hincapié en el papel de la “albuminuria” en el diagnóstico de esta patología maligna. La nueva sustancia debería buscarse en los casos agudos de *mollities ossium*.

Otros casos fueron descritos por **Hermann Weber**, en 1867, y **William Adams**, en 1872, y fueron diagnosticados de *mollities ossium*. El primero en el examen *post mortem* reveló que el esternón estaba casi completamente sustituido por una sustancia color rojiza que tenía la apariencia

Figura 10. John Dalrymple y su primera descripción de la médula ósea hipervascolarizada.



microscópica de un sarcoma. Junto a dos fracturas del esternón, también fueron vistos varios defectos circulares en el cráneo, que había sido sustituido por la misma sustancia que la que se encuentra en el esternón. Muchas de las costillas, varias vértebras y piezas de la pelvis estaban involucradas. Se encontró "amiloides" en los riñones y el bazo. En el segundo caso era una paciente con intensos dolores en huesos largos de las extremidades superiores e inferiores. En el examen *post mortem* al microscopio reveló que la sustancia gelatinosa que infiltraba los huesos consistía en células esféricas y ovaladas que contenían un núcleo oval o, rara vez, dos, con un nucleolo brillante. El núcleo casi llenaba las células en muchos casos. En el hígado y en los riñones tuvieron cambios lardáceos. No existen dibujos de estos casos.

**W. Kühne**, en 1883, alumno de Claude Bernard, describe en detalle los hallazgos urinarios de un paciente que se creía tenía "osteomalacia aguda" o *mollities ossium*. El calentamiento de la orina producía turbidez de la misma y un precipitado con el enfriamiento. Kühne aisló la proteína y la llamó "albumosurie". Se encontró que los niveles de carbono, hidrógeno y de nitrógeno eran similares a los descritos por Bence-Jones.

El término de mieloma múltiple fue propuesto por el médico ruso **J. von Rustizky** en 1873, cuando trabajaba en Salzburgo junto a **Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910)**. Describió la necropsia de un hombre de 47 años con ocho tumores rojizos y de consistencia suave. El paciente tenía antecedentes de oftalmoplejia, fracturas y tumores en las costillas, manubrio esternal y vértebras torácicas que protruían hacia el canal medular. El examen microscópico reveló células redondas y células ovaladas con un único núcleo. El núcleo se encuentra en la periferia, cerca de la membrana celular. Por desgracia, no dejó dibujos de las células y J. von Rustizky no mencionó en su informe el caso de Macintyre o el trabajo de Bence-Jones.

El caso mejor descrito y más famoso de la enfermedad corresponde al reportado por el checo **Otto Kahler (1849-1893)**, y fue así como se estableció el nombre de "enfermedad de Kahler" (correspondiente a mielomatosis múltiple). Este investigador nació y estudió medicina en Praga y la historia de su vida fue un poco triste, pues antes de irse como profesor a Viena, notó un pequeño nódulo en la lengua, que fue extirpado por **Theodore Billroth** y resultó ser un carcinoma epidermoide, que al poco tiempo presentó metástasis, que le causó la muerte el 24 de enero de 1893, dos semanas después de haber cumplido 44 años. En 1889 publicó un trabajo titulado "Zur Symptomatologie des multiplen myeloms", sobre un paciente médico (**Dr. Loos**) de 46 años de edad, con dolor torácico repentino que se extendía a las costillas y a la clavícula derecha. Además, tenía "albuminuria", palidez y cifosis acentuada e infecciones bronquiales generalizadas. El estudio microscópico de la autopsia evidenció numerosas células grandes redondas localizadas en la médula de las costillas y vértebras torácicas. Kahler hizo énfasis en que la "proteinuria" (albuminuria, como él la llamó) era importante en el diagnóstico del mieloma y esto la distinguía de la osteomalacia. Es sorprendente destacar que las interesantes contribuciones históricas de Henry Bence-Jones y Otto Kahler no fueron reconocidas durante sus vidas.

En 1875, **Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz (1836-1921)** introdujo el término "células plasmáticas". Es probable que él estuviera describiendo los mastocitos tisulares en lugar



de células plasmáticas. **Tamas Marschalko (1862-1915)**, profesor universitario en Kolozsvár; en 1895, publicó la mejor descripción de las células plasmáticas, que incluía la cromatina, posición excéntrica del núcleo, una zona pálida perinuclear y un citoplasma esférico o irregular. **Camillo Bozzolo (1845-1920)**, médico italiano natural de Milán que en 1868 recibió su doctorado en medicina en la Universidad de Pavía, continuando posteriormente sus estudios en Austria y Alemania en los laboratorios de Johann von Oppolzer, Ludwig Traube y Rudolf Virchow, y más tarde fue asistente patólogo de Giulio Bizzozero, en Turín, en 1883 profesor y director de la clínica médica en Turín, describe el primer caso de mieloma múltiple en Italia, por lo que los italianos denominan a esta patología “enfermedad de Kahler-Bozzolo” (11-13, 17) (Fig. 11).

El primero en describir con precisión las células plasmáticas fue **Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)**, en 1890, estudiando la sífilis, y que de modo independiente también fueron encontradas por **Paul Gerson Unna (1850-1929)** en el lupus, en 1891, y fue el que las denominó “plasmáticas”, desconociendo que Waldeyer había asignado este nombre a otros elementos. En 1896, Cajal, que había usado varios nombres para resaltar su cromofilia, como detalle más singular, se inclina definitivamente por el de “cianófilas” y las describe con todo detalle en lo morfológico, resaltando su carácter defensivo en lo funcional. Más tarde P.G. Unna reconocería la primacía de Cajal, pero la denominación de “Plasmazellen” hizo fortuna y hasta el mismo Waldeyer renunció a llamar así a sus células (Fig. 12).

Todo esto hizo posible que a principios de 1900, **James Homer Wright (1871-1928)** integrara todo lo anterior, y concluir que el origen celular del mieloma son las células plasmáticas malignas, cerrando así la primera interrogante planteada 50 años antes sobre el origen de la enfermedad llamada entonces de “huesos blandos” o *mollities ossium*. Wright destacó la presencia de numerosos vasos sanguíneos de paredes delgadas en los tumores. Llegó a la conclusión de que las células tumorales eran células plasmáticas o descendientes inmediatos de estas. También



Figura 11:  
Otto Kahler.  
Heinrich W. G. von Waldeyer-Hartz.  
Tamas Marschalko.  
Camillo Bozzolo.

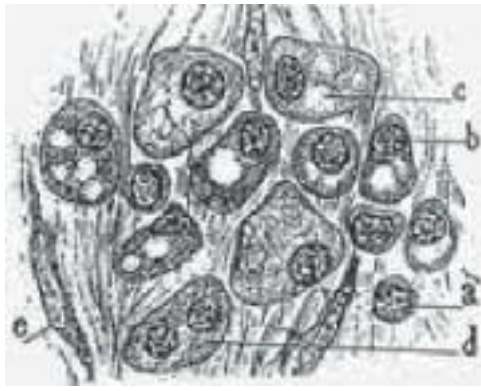


Figura 12:  
Santiago Ramón y Cajal.  
Células "cianófilas".  
Paul Gerson Unna.



describió células plasmáticas en la médula ósea normal y subrayó que el mieloma múltiple era una neoplasia de origen, no de las células de la médula roja colectivamente, solo de una de las variedades de las células de la médula ósea roja, es decir, de las células plasmáticas.

Bence-Jones fue un pionero en la química y uno de los primeros médicos en reconocer el valor de la química en el diagnóstico de las enfermedades. Su descubrimiento, la proteinuria en el mieloma múltiple, ha permanecido como la única prueba bioquímica para diagnóstico del cáncer hasta el descubrimiento, en 1970, del antígeno carcinoembrionario y alfa-fetoproteína (11, 14) (Fig. 13).

En 1929, con la introducción por **Mikhail I. Arinkin (1876-1948)** de la aspiración por punción de médula ósea, técnica fácil y no tan traumática como la trepanación del esternón o de la tibia en acto quirúrgico, se aumentó el reconocimiento del mieloma múltiple junto a las pruebas radiológicas. Por ejemplo, **N. Rosenthal** y **P. Vogel** informaron que solo tres casos de mieloma múltiple se habían reconocido en el Hospital Mount Sinai de Nueva York desde 1916 hasta 1935, pero que se encontraron 13 casos en los siguientes 2,5 años. En 1928, **C. F. Geschickter** y **M. M. Copeland** informaron sobre 412 casos de mieloma múltiple que se encontraban en la literatura desde 1848 hasta 1928. Hicieron hincapié en la presencia de fracturas patológicas, la proteinuria de Bence-Jones, la anemia y



Figura 13:  
James H. Wright.  
Publicación sobre el origen  
de las células del mieloma.

la enfermedad renal crónica. Sin embargo, no reconocieron las anomalías de la velocidad de sedimentación o de las proteínas de la sangre (15-18) (Fig. 14).

La historia de la proteinuria de Bence-Jones ya la conocemos en parte, pero podría considerarse que se inicia en 1846, con **Johann Florian Heller (1813-1871)**, que describe una proteína en la orina que precipitó cuando era calentada un poco por encima de 50 °C y luego desaparecía en un mayor calentamiento. Aunque J. F. Heller no reconoció la precipitación de la proteína cuando se enfrió la orina, es casi seguro que se trataba de la proteína de Bence-Jones. Distinguió esta nueva proteína de la albúmina y la caseína. El término "proteinuria de Bence-Jones" fue utilizado por primera vez en 1880 por **Richard Fleisher**, de Erlangen (Baviera), y surgieron varias hipótesis sobre su origen. **Rudolf Virchow (1821-1902)** consideró que la sustancia era el resultado de cambios degenerativos de las proteínas de la neoplasia medular y el propio **J. von Rustizky** propuso que la "sustancia" estaba producida como resultado del crecimiento óseo regenerativo. En 1921, **Stanhope Bayne-Jones (1888-1970)**, profesor de la Universidad Johns Hopkins, y su ayudante **D. W. Wilson**, estudiaron 12 pacientes y encontraron que las proteínas de Bence-Jones eran inmunológicamente diferentes a las proteínas normales séricas humanas y reconocieron dos grupos separados, similares, pero no idénticos, que fueron designados como grupo I y grupo II. Con relación a la hiperglobulinemia, esta fue reconocida por **W.A. Perlzweig** y cols. en 1928, cuando describieron un paciente que evidenciaba de 9 a 11 g de globulinas (Fig. 15).

**Elvin A. Kabat (1914-2000)** y **Arne Wilhelm Kaurin Tiselius (1902-1971)**, en 1939, demostraron por primera vez que los anticuerpos son gammaglobulinas. Sus estudios fueron básicos para conocer la notable especificidad de los anticuerpos. Nueve años después del descubrimiento de que los pacientes con mieloma múltiple presentaban estado hiperproteico, Arne Wilhelm Kaurin Tiselius utilizó la técnica de electroforesis para separar las globulinas séricas en tres componentes, que fueron designadas alfa, beta y gamma. Este trabajo lo había comenzado en 1930 como tesis doctoral y, curiosamente, el artículo que le valió a Tiselius el Premio Nobel en Química en 1948, y posteriormente la presidencia de la Fundación Nobel, había sido rechazado por el comité editorial de *Biochemical Journal*. Este trabajo fue pu-

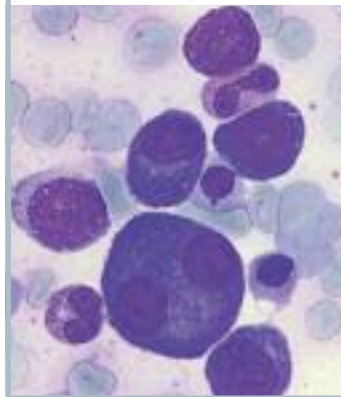
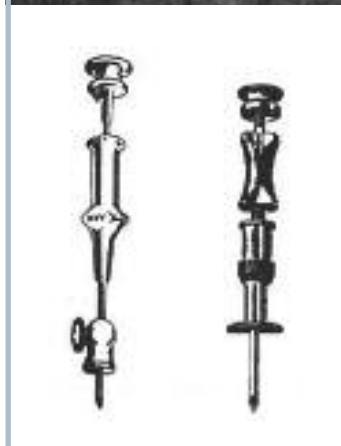


Figura 14:  
Mikhail Arinkin.  
Agujas de punción esternal tipo Salah.  
Klima (1957).



Figura 15:  
 Johan F. Heller.  
 Rudolf Virchow Stanhope.  
 Bayne-Jones.

blicado posteriormente por la revista *Transactions of the Fraday Society* en 1937 (Fig. 16). En 1939, **L. G. Longsworth (1904-1981)** y cols. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma, demostrando la existencia del pico "M" monoclonal. Este método era relativamente complicado y no fue sino hasta el decenio de 1950 cuando se utilizó el papel filtro como medio de soporte, que facilitó la electroforesis. En el Instituto Pasteur, en 1953, **Pierre Grabar (1898-1986)** y cols. describieron la inmunoelectroforesis que estableció la heterogeneidad de las inmunoglobulinas, facilitado el diagnóstico del mieloma múltiple. El término de gammaglobulinas fue utilizado para designar a proteínas que migraran en la región gamma durante la electroforesis y posteriormente fueron divididas como inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (Fig. 17).

En 1956, **Leonhard Korngold** y **Rose Lipiari**, del Departamento de Bioquímica del Sloan Kettering Institute for Cancer Research and Cornell Medical College, en Nueva York, demostraron la relación entre la proteinuria de Bence-Jones y las proteínas séricas del mieloma múltiple y sugirieron que estas proteínas eran gammaglobulinas alteradas. Además, señalaron que la orina de pacientes con mieloma múltiple contenía dos proteínas antigénicas diferentes que designaron como kappa y lambda, tomando la primera letra de cada uno de los apellidos de ambos investigadores (19-22) (Fig. 18).

Para finales de la década de 1950 se conocía que las proteínas del mieloma estaban antigénicamente relacionadas con las inmunoglobulinas, sin embargo, la estructura de los anticuerpos no era aún bien conocida. En 1955, **Henry George Kunkel (1916-1983)** y su grupo descubrieron que las proteínas del mieloma diferían antigénicamente y desarrollaron el concepto de marcadores individuales de antigenicidad específica. Sus trabajos fueron de particular relevancia para definir la naturaleza de las proteínas secretadas por células plasmáticas malignas. Demostró que las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, anormales por su carácter monoclonal y equivalentes a los anticuerpos normales. Fue este mismo investigador quien en 1968 describió las subclases de las IgG e IgA, y posteriormente la IgD (23). En 1959, **Gerald Maurice Edelman (1929-2014)**, del Instituto Rockefeller en Nueva York, y **Rodney Robert Porter (1917-1985)**, en el Hospital de St. Mary en Londres, demostraron que las cadenas ligeras de las

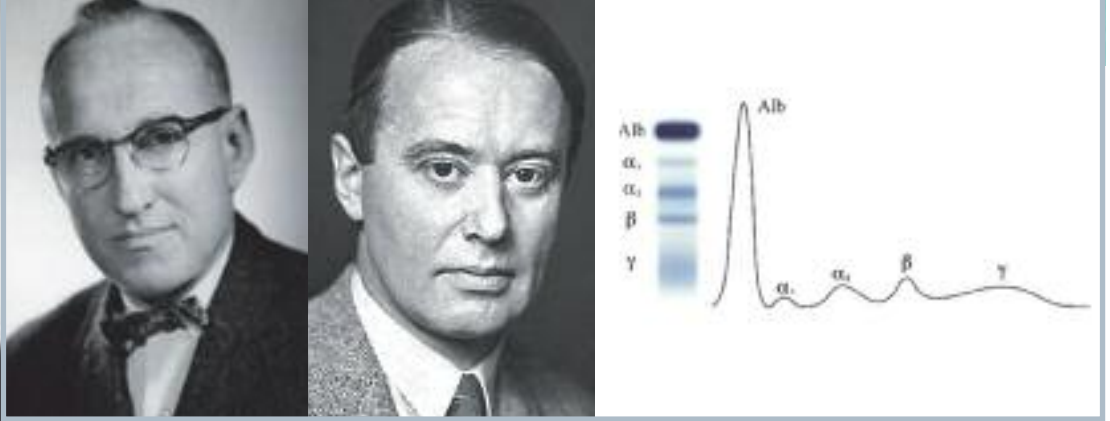


Figura 16: Elvin A. Kabat Arne W. K. Tiselius. Electroforesis de las proteínas.

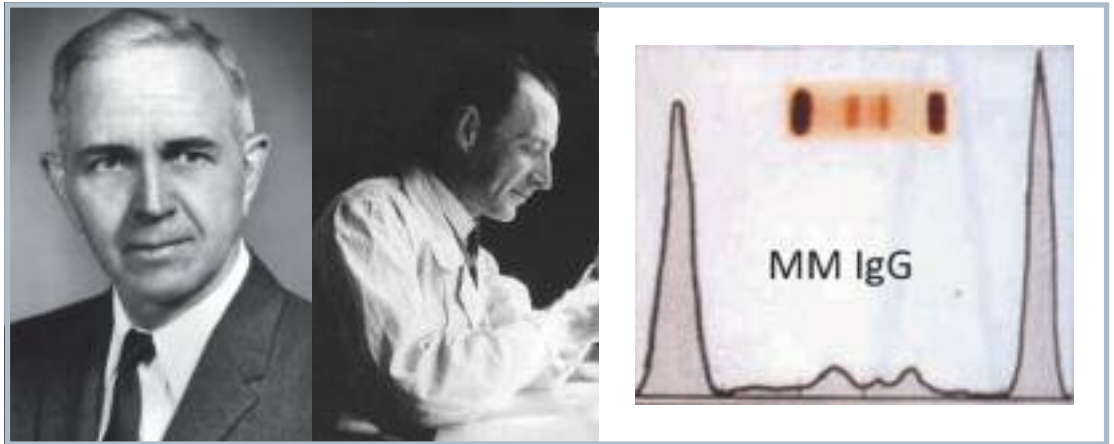


Figura 17: L. G. Longsworth. Pierre Grabar. Mieloma múltiple IgG.

proteínas séricas IgG del mieloma y las proteínas de Bence-Jones del mismo paciente tenían secuencia idéntica de aminoácidos. Notaron que las cadenas ligeras tenían las mismas propiedades de calentamiento que las proteínas de Bence-Jones, lo que resolvía el misterio del origen de “la sustancia en orina” descritas muchos años antes por Henry Bence-Jones. Y fue entonces cuando, finalmente, la pregunta que el Dr. Thomas Watson había formulado el 1 de noviembre de 1845: ¿Qué es esto?, había sido resuelta por Edelman y Porter, quienes posteriormente fueron galardonados con el Premio Nobel en Medicina en 1972 por el descubrimiento de la estructura química

Figura 18. Publicación de Leonhard Korngold y Rose Lipari.

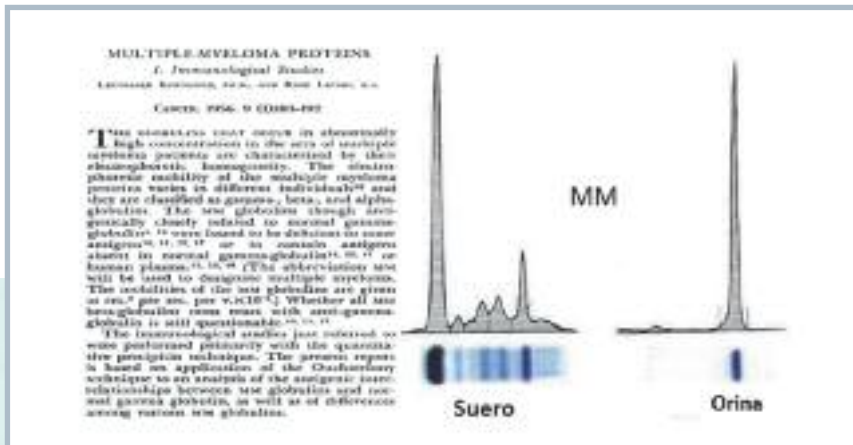




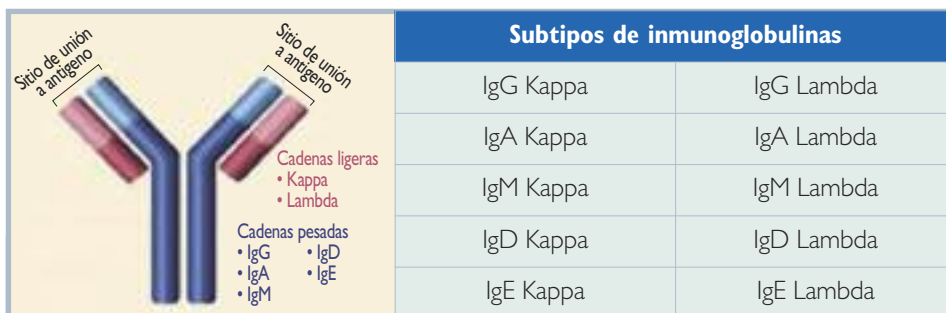
Figura 19:  
Henry George Kunkel.  
Gerald Maurice Edelman.  
Rodney Robert Porter.

de los anticuerpos, presentando el modelo fundamental de las inmunoglobulinas: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (Figs. 19, 20).

Las proteínas de Bence-Jones, en la actualidad están identificadas por técnicas de inmunolectroforesis e inmunofijación, representando un importante criterio diagnóstico para mieloma múltiple, y son a su vez un factor pronóstico adverso. Aproximadamente un 75% de los pacientes con mieloma múltiple tienen proteinuria de Bence-Jones, y estos individuos están en riesgo de que su función renal se vea alterada (24-26).

Un hito fundamental fue el concepto de gammapatías monoclonales contra policlonales, presentado en la Conferencia Harvey Lect. por **Jan Gösta Waldenström (1906-1996)** en 1961. Describió los pacientes con una banda estrecha de hipergammaglobulinemia en la electroforesis, como teniendo una proteína monoclonal. Muchos de estos pacientes objetivan mieloma múltiple o macroglobulinemia, pero otros no evidenciaban de malignidad y se consideró que tenían una "hipergammaglobulinemia esencial" o una "proteína monoclonal benigna." Hoy en día, el término preferido es GMSI (gammapatía monoclonal de significado incierto). También J. G. Waldenström consideraba que una banda ancha correspondía a una hipergammaglobulinemia policlonal. La distinción entre monoclonal, frente a policlonal era importante, porque los pacientes con gammapatía monoclonal o bien tienen un proceso neoplásico o pueden desarrollar un tumor maligno, mientras que los pacientes con una gammapatía policlonal tienen un proceso inflamatorio o reactivo (27, 28) (Fig. 21).

Figura 20: Inmunoglobulinas y subtipos.



Otra aportación de J. G. Waldenström es la descripción de la enfermedad que lleva su nombre: “macroglobulinemia de Waldenström”, donde llama la atención la ausencia de lesiones óseas, las pocas células plasmáticas encontradas en la médula ósea (las células de la médula ósea en estos pacientes eran linfocitos y no células plasmáticas, como en los pacientes de mieloma), la elevación de proteínas plasmáticas, el aumento en la viscosidad de la sangre y la propensión exagerada a sangrado y hemorragias retinianas. La macroglobulinemia es una alteración linfoproliferativa de células B, en donde la mayor parte de las manifestaciones clínicas son secundarias a la hiper-paraproteinemia por IgM (Fig. 22).

Finalmente, para completar este recorrido histórico, queremos señalar el importante hecho de los anticuerpos monoclonales. En 1984 fue otorgado el Premio Nobel conjuntamente a **Niels Kai Jerne (1911-1994)**, **Georges Jean Franz Kohler (1946-1995)** y **Cesar Milstein (1927-2002)** por las teorías relativas a la especificidad en el desarrollo del sistema inmune y al descubrimiento del principio para la producción de anticuerpos monoclonales, lo que ha sido esencial para la moderna in-

Figura 21: Jan Gösta Waldenström. Electroforesis.

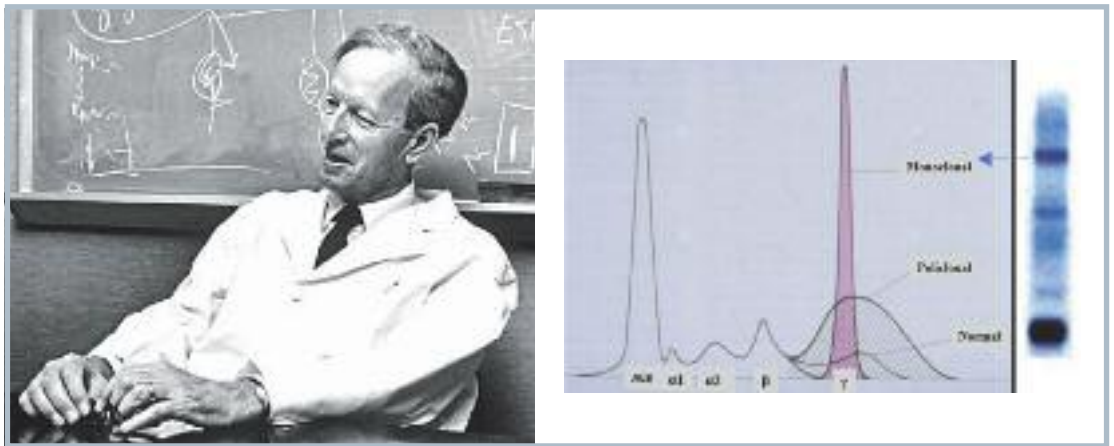
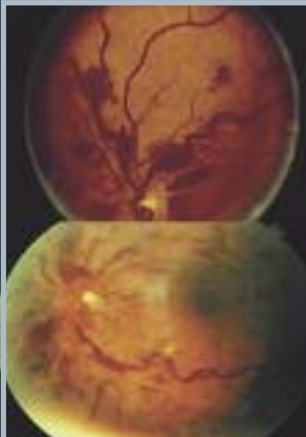
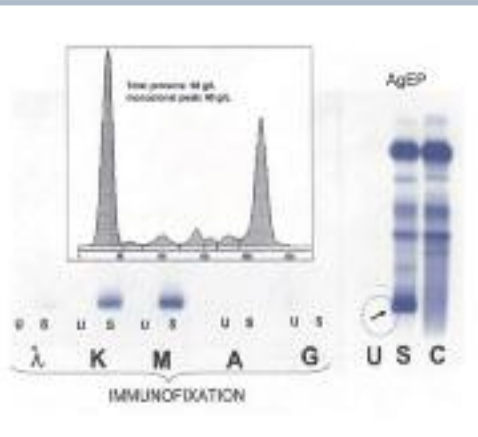


Figura 22: Macroglobulinemia de Waldenström. Hemorragias retinianas. Electroforesis.





**Macroglobulinemia de Waldenström**

U: orina  
 S : suero paciente →  
 C: suero control  
 λ : Cadena ligera  
 K: Cadena ligera  
 M: IgM  
 A: IgA  
 G: IgG



munoterapia, incluyendo la del cáncer. Estos investigadores describieron la técnica que permitía el cultivo de hibridomas o células híbridas de linfocitos B con células plasmáticas tumorales de mieloma múltiple. Con esta fusión de dos células, una programada para producir un anticuerpo específico pero que no se multiplica indefinidamente (linfocito), y otra inmortal, con gran capacidad de crecimiento pero que no produce inmunoglobulina propia (célula de mieloma), se combina la información genética necesaria para la síntesis del anticuerpo deseado y una gran capacidad de síntesis proteica, permitiendo su multiplicación indefinida tanto *in vitro* como *in vivo* (29, 30) (Fig. 23).

Figura 23:  
Niels Kai Jerne.  
George Jean Franz Kohler.  
Cesar Milstein.



## Hitos patogenéticos del mieloma múltiple

I. Un aspecto muy importante en la **patogenia del mieloma** es la estrecha interacción de las células plasmáticas del mieloma con el microambiente de la médula ósea. Las células plasmáticas mielomatosas intramedulares dependen del microambiente de la médula ósea para su supervivencia, crecimiento y diferenciación. Esta interacción tiene efecto sobre otros fenómenos biológicos: migración de las células plasmáticas a la médula ósea, secreción de factores paracrinós que modulan la supervivencia, proliferación y diferenciación de la masa tumoral, la angiogénesis, aparición de lesiones óseas, la inmunodeficiencia y la anemia. Estas interacciones entre las células plasmáticas del mieloma y las células del estroma de la médula ósea están mediadas por la secreción de varias citoquinas, receptores de citoquinas y moléculas de adhesión que pueden modular la activación de diferentes cascadas de señalización. La citoquina más importante en el mieloma múltiple es la IL-6. Las células de mieloma dependen de la secreción de esta citoquina por parte de las células del estroma. La IL-6 activa vías de señalización específicas que promueven la proliferación (vía RAF/ERK) y la inhibición de la apoptosis (vías JAK/STAT y PI3K/Akt). La angiogénesis en el mieloma múltiple está mediada por la secreción de VEGF y bFGF por parte de las células mielomatosas, y puede que algunas otras células lo potencien.

Como ya se ha comentado, los elementos celulares de la matriz extracelular interactúan con las células del mieloma múltiple directa o indirectamente a través de la secreción de citoquinas y quimioquinas estimulantes que inducen a la supervivencia, a ventajas de crecimiento y a resistencia a los medicamentos. Estas células microambientales incluyen células madre mesenquimales, osteoclastos, osteoblastos y células endoteliales vasculares. Estas células pueden inducir el crecimiento celular a través de interacciones directas célula-célula o por la secreción de factores de crecimiento y/o factores antiapoptóticos, tales como IL-6, IGF-1, VEGF, TNF $\alpha$  y SDF-1. El aumento de la actividad de los osteoclastos se desencadena por una variedad de factores de activación de osteoclastos producidos tanto por tumor

como por las células del estroma. Estos factores incluyen MIP-1 $\alpha$  y RANKL, VEGF, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , proteína relacionada con la hormona paratiroidea, HGF e IL-6 (Fig. 24).

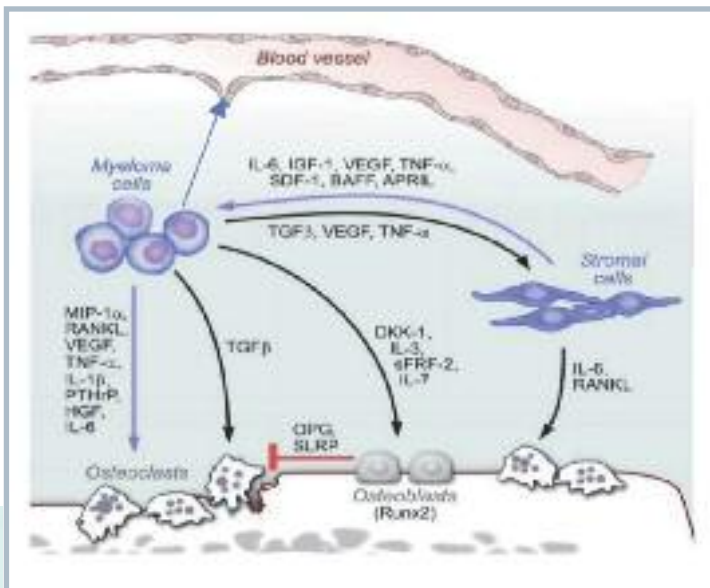


Figura 24:  
Esquema de patogenia  
en el mieloma múltiple.

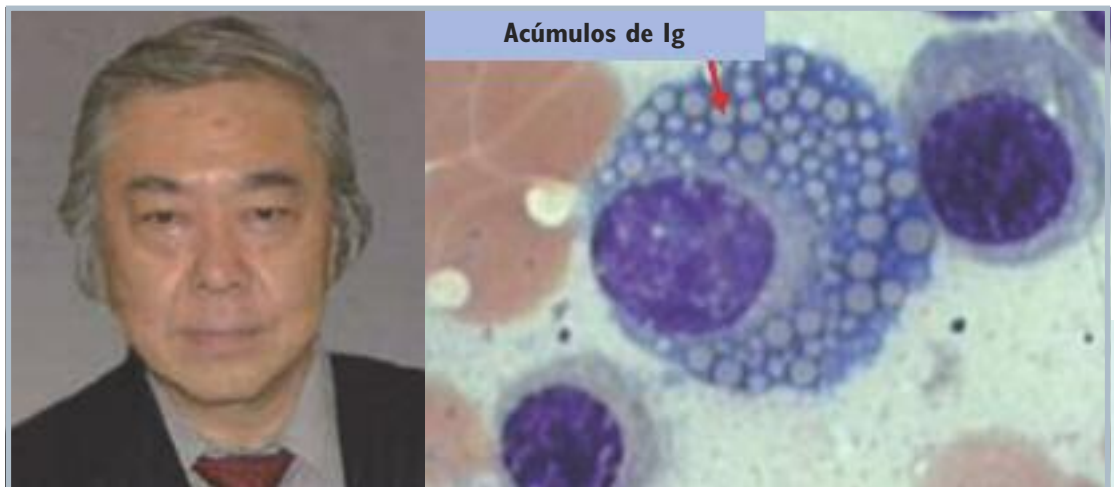
**2. Las células circulantes** en la sangre periférica son más vulnerables durante su paso en la circulación periférica de la sangre debido a la falta de adherencia a las células de la matriz extracelular y ambientales, así como a la vigilancia inmune y al esfuerzo constante que supone la circulación. Esto puede conducir a la “anoikis”, que es una forma de apoptosis provocada por la pérdida de adhesión a sustrato. No se sabe si las células tumorales pueden estar unos pocos minutos o varias horas en la circulación. Este breve tránsito puede permitir que las células se escapen a la vigilancia inmune. Además, otro mecanismo por el cual las células pueden evitar la “anoikis” y la vigilancia inmune implica que las células tumorales se adhieren a las plaquetas a través de factor tisular y/o L y P selectinas para formar microembolias o microtrombos que llevan a los órganos objetivos. Los estudios han demostrado la presencia de un pequeño número de células plasmáticas que circulan en más del 70% de los pacientes con mieloma múltiple. La presencia de células plasmáticas circulantes son un factor pronóstico en estos pacientes. Se observaron resultados similares en etapas anteriores de la enfermedad, incluyendo mieloma múltiple *smoldering* y GMSI, lo que indica que pueden tener un valor en la predicción de riesgo de progresión. La citometría de flujo permite detectar y cuantificar el número de células plasmáticas circulantes en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, y aquellos con más de 400 células plasmáticas anómalas en sangre periférica evidencian un estadio clínico de mieloma más avanzado, un mayor grado de insuficiencia renal y un alto grado de infiltración de la médula ósea.

El **Dr. Kazuyuki Shimizu** hace unos cuarenta años, desarrolló un método para detectar las células que segregaban inmunoglobulina en la sangre periférica y que publicó en *Blood* en los años 1980 y 1982. Se trataba de una técnica innovadora porque la cuantificación de las células monoclonales que segregan inmunoglobulina en la sangre periférica se consideró que era un indicador robusto del pronóstico de mieloma; ahora esto se hace usando la citometría de flujo. Fue, por tanto, uno de los primeros investigadores que valoraron las células circulantes del mieloma múltiple (Fig. 25).

La citometría de flujo (CF) se ha consolidado como una herramienta útil para demostrar la clonalidad de forma sensible, específica y objetiva en pacientes con mieloma múltiple, así como evaluar tanto la respuesta terapéutica como la progresión en fases preclínicas o avanzadas de la enfermedad.

Un reciente estudio evaluó pacientes con un diagnóstico conocido o nuevo de mieloma múltiple *smoldering* que fueron atendidos en la Clínica Mayo de Rochester a partir de enero de 2008 y hasta diciembre de 2013, y en los que se había evaluado las células circulantes en sangre periférica por cito-

Figura 25: Kazuyuki Shimizu. Células plasmáticas mielomatosas.



**metría de flujo multimétrica (MFC).** La conclusión del estudio señala que la cuantificación de células circulantes mediante MFC identifica a los pacientes con mieloma múltiple *smoldering* con muy alto riesgo de progresión a mieloma múltiple sintomático dentro de los dos primeros años. En el futuro, esto puede permitir la reclasificación de estos pacientes como mieloma múltiple que requieren un tratamiento previo antes de la sospecha de afectación de órganos (31).

Los estudios para determinar las características fenotípicas y genotípicas de estas células que circulan en el mieloma múltiple están en curso. Una pregunta que no ha sido respondida es si estas células representan subclones específicos de las células del mieloma múltiple que están presentes en la médula ósea y que tienen una mayor propensión a la circulación y a anidar en nuevos nichos. Otra cuestión es si estas células madre tienen características similares a las células que anidan la médula ósea. Los estudios en tumores epiteliales han demostrado que la transición a EMT (epithelial-mesenchymal transition) está vinculada a la adquisición de un fenotipo similar a las células madre.

**3.** La expansión de las células plasmáticas malignas provoca **enfermedad ósea destructiva.** A diferencia de otros tipos de cáncer con metástasis ósea, como el de próstata o el de mama, el mieloma múltiple representa una de las pocas enfermedades con lesiones líticas puras que indican que los cambios que se producen son por actividad de osteoblastos y osteoclastos. Las células del mieloma se hallan en estrecha asociación con los sitios de resorción ósea, existiendo una interacción, como ya se ha comentado, entre las células del mieloma, los osteoclastos, los osteoblastos, los fibroblastos y las células del estroma, que son cruciales para que se desencadene la enfermedad ósea. Los pacientes tienen un remodelamiento óseo anormal. La destrucción ósea mediada por los osteoclastos se encuentra incrementada, y concomitantemente se observa una reducción en la formación de hueso por los osteoblastos, lo que conduce a un desequilibrio, con un aumento en la resorción y disminución de la formación ósea. Como consecuencia, las lesiones son puramente osteolíticas.

Las células plasmáticas estimulan el reclutamiento, la diferenciación y la activación de los progenitores osteoclásticos dentro de la médula ósea, y promueven la interacción de estos con las células del estroma a través de varios factores osteoclásticos, tales como RANK (receptor del activador del factor nuclear  $\kappa$ B), RANKL (RANK-ligando), MIP 1-a (proteína inflamatoria macrófaga 1), Dkk1 (Dickkopf), OPG (osteoprotegerina) y citoquinas como IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-11. La reducción de la osteogénesis juega un papel importante en la enfermedad ósea del mieloma múltiple, la cual resulta en la incapacidad para reparar las lesiones osteolíticas que ocurren debido al aumento de la actividad osteoclástica. La exposición crónica a altos niveles de citoquinas inflamatorias como el IFN $\gamma$  y el TNF $\alpha$ , aumenta la susceptibilidad de los osteoblastos a la apoptosis. El daño óseo progresivo es la complicación más severa, siendo responsable de la mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con mieloma múltiple (Fig. 24).

**4.** Por otro lado, las células dendríticas plasmacitoides en el microambiente de la médula ósea se ha demostrado que pueden mediar características de **inmunodeficiencia en el mieloma múltiple** y promover el crecimiento de las células mielomatosas, y aumentar su supervivencia y resistencia a fármacos (32-34).

**5.** Las células plasmáticas producen una **inmunoglobulina (Ig)** homogénea de carácter monoclonal. Esta clonalidad se halla definida también por la expresión de un solo tipo de cadena ligera (restric-


ción de cadena ligera). El componente monoclonal es la pieza clave para su diagnóstico y monitorización de todas las gammopatías monoclonales. Debido a sus diversas formas de presentación, la identificación de la proteína monoclonal (proteína M) suele ser la primera clave para el diagnóstico. Tradicionalmente, el panel diagnóstico establecido para pacientes bajo sospecha de gammopatía monoclonal comprende electroforesis de proteínas en suero como herramienta de tamizaje, seguido por una inmunofijación en suero para tipificar la proteína M producida. Este esquema histórico también incluye la evaluación de proteínas en orina por ambas técnicas y la cuantificación nefelométrica de las inmunoglobulinas en suero. En la última década, el desarrollo del test en suero para las cadenas ligeras  $\kappa$  libre/ $\lambda$  libre ha abierto un amplio abanico de aproximaciones diagnósticas, mejorando la sensibilidad y la precisión en la identificación de estas patologías. La introducción de este inmunoensayo (Freelite) cuantitativo en suero por **Jo Bradwell**, profesor de Inmunología en la Birmingham University's Medical School, permite la evaluación de la relación kappa/lambda libres, logrando distinguir elevaciones policlonales de otras monoclonales con gran sensibilidad, lo que es muy importante para dos entidades que suponen un reto diagnóstico para el médico porque con frecuencia escapan a las técnicas clásicas, derivando en un diagnóstico tardío: el mieloma múltiple no secretor (u oligosecretor) y la amiloidosis (AL), y por supuesto en el mieloma de cadenas ligeras o de Bence-Jones. Este test mejora los resultados y supone un gran avance para el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización de las gammopatías monoclonales.

Cada célula plasmática produce uno de los cinco tipos de cadena pesada (G, A, M, D o E) y uno de los dos tipos de cadenas ligeras ( $\kappa$  o  $\lambda$ ), pero nunca ambos. Estas cadenas, ligeras y pesadas, se sintetizan de forma separada en el interior de la célula plasmática y posteriormente se unifican antes de la secreción en una forma que se ha denominado "Ig intacta". Para permitir la correcta conformación de la proteína, las células plasmáticas "normales" producen un exceso de cadenas ligeras de aproximadamente un 40%. Este exceso se secreta después, junto a la Ig completa o intacta, en forma de cadenas ligeras libres.

Es importante el cociente de las cadenas ligeras totales clásicas, cuyo cociente  $\kappa/\lambda$  se acerca a 2, puesto que hay el doble de células plasmáticas productoras de  $\kappa$  que de  $\lambda$ . En las gammopatías monoclonales solo la cadena ligera monoclonal, bien  $\kappa$  o bien  $\lambda$  aumentará. Por tanto, el cociente variará a favor de la cadena ligera monoclonal. La producción de una única cadena ligera libre por parte del clon tumoral ( $\kappa$  o  $\lambda$ ) hace que el cociente  $\kappa/\lambda$  libre sea anormal, resultando el mejor parámetro para el cribado. Las gammopatías monoclonales presentan tasas elevadas de cociente  $\kappa/\lambda$  libre anormal al diagnóstico, siendo fundamental la detección de entidades como MM no secretor y AL, en las que las técnicas clásicas son *per se* insuficientes. En resumen, la presencia de valores anormales de cociente  $\kappa/\lambda$  libre al diagnóstico, a partir de un cierto nivel, tiene valor pronóstico peyorativo en sujetos con GMSI, SMM, MM, macroglobulinemia de Waldenström, AL y plasmacitoma solitario, y puede contribuir a individualizar el riesgo de progresión de los pacientes.

La actual recomendación del IMWG (International Myeloma Working Group) establece que la combinación de las pruebas de cadenas ligeras libres en suero conjuntamente con la electroforesis (sumando la inmunofijación cuando una o ambas pruebas arroje un resultado positivo) es suficiente para identificar todos los trastornos linfoproliferativos monoclonales patológicos. Para finalizar un diagnóstico de gammopatía monoclonal, las actuales recomendaciones del IMWG postulan que sigue siendo

esencial solicitar también la cuantificación de la proteína monoclonal en orina de 24 horas en todos los pacientes (35, 36) (Fig. 26).



	n	$\kappa/\gamma$ libre anormal (%)
GMSI	1.786	33-44
MM smoldering (quiescente)	536	81-90
MM sintomático	2.173	95-97
MM no secretos	33	68-100
MM Vence-Jones	252	100
AL	1.048	88-98
Plasmocitoma	145	47-55
Macroglobulinemia de Waldenström	140	73-76

Figura 26: Jo Bradwell. Porcentaje de cociente  $\kappa/\gamma$  libre anormal en las gammopatías monoclonales.

# Hitos en el diagnóstico y valoración pronóstica

Se resumen en la figura 27 los hechos históricos más relevantes del conocimiento de la historia del mieloma múltiple, pero es indudable que la estratificación por estadios, así como la clasificación citogenética, es la culminación de la fase diagnóstica con toda su proyección pronóstica y terapéutica.

Las gammopatías monoclonales constituyen un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen un único tipo de cadena ligera y/o pesada (componente monoclonal) en cantidades excesivas. Dentro del apartado "gammopatías monoclonales" se incluyen las siguientes enfermedades: gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedades de las cadenas pesadas y amiloidosis primaria (Fig. 28).

En 1978, el **Dr. Robert Kyle**, de la Clínica Mayo, fue el primero en describir la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), y mieloma latente en 1980. GMSI es una condición común que se vuelve más frecuente con la edad. Aproximadamente el 3% de las personas mayores de 50

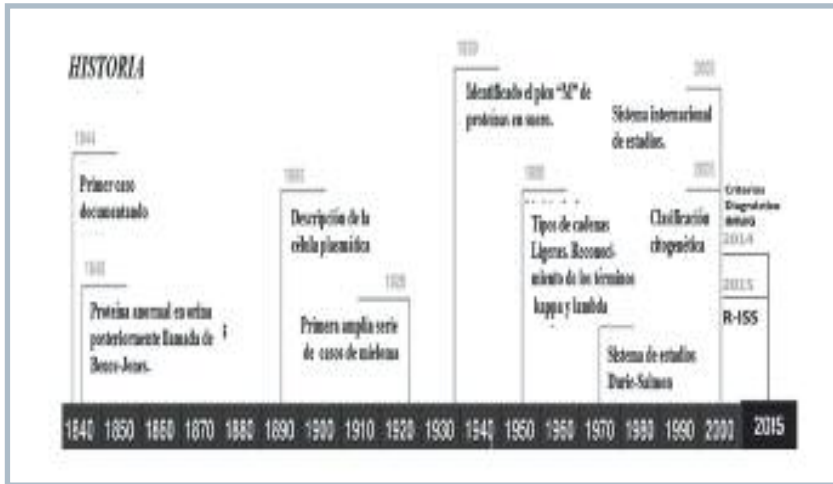


Figura 27: Historia del mieloma múltiple.

### Clasificación.

**Gammopatías monoclonales de significado incierto (MGUS) (GMSI)**

- Puede haber plasmocitosis ligera pero no superior al 10% y la banda monoclonal no debe de superar la cifra de 1-3 g/dl. No se observan signos clínicos de malignidad (lesiones óseas, etc.)

**Gammopatías monoclonales malignas:**

- **Plasmocitoma:** Óseo solitario, extramedular solitario o múltiple.
- **Mieloma múltiple (19%)**
  - Mieloma secretor (IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras libres/ Bence-Jones)
  - Mieloma no secretor
  - **Leucemia de células plasmáticas**
- **Macroglobulinemia de Waldenström (IgM)(3%)**
- **Enfermedad de cadenas pesadas.**
  - Cadenas pesadas gamma
  - Cadenas pesadas mu
  - Cadenas pesadas alfa
- **Amiloidosis (13%)**

Figura 28: Clasificación de las gammopatías monoclonales.

años y el 5% de los adultos de 70 años, y mayores, tienen la proteína monoclonal en la sangre (pico M). La mayor incidencia se encuentra entre los adultos de 85 años o mayores, siendo más común en hombres que en mujeres. GMSI es frecuentemente inofensivo, pero puede conducir a enfermedades graves como el mieloma múltiple. Robert Kyle fundó el Departamento de Mielomas, Amiloidosis y Disproteïnemia de la Clínica Mayo, asimismo un laboratorio especial de proteínas, y comenzó a recoger un conjunto de datos de registro de los pacientes con trastornos de células plasmáticas monoclonales. Se puede considerar uno de los investigadores más destacables sobre gammopatías monoclonales en el siglo XXI (Fig. 29). En España, uno de los iniciadores de los estudios sobre mielomas fue el profesor **Antonio López Borrasca (1926-2008)**, creador del Instituto de Investigación Clínica de la Facultad de Medicina de Salamanca y director de la División de Hematología. En 1961 se trasladó a la todavía incipiente Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra para crear el Departamento de Hematología del Hospital Universitario. En 1975 volvió a la Universidad de Salamanca, siendo el primer catedrático de Hematología y director del Departamento de Hematología del Hospital Universitario.

Fue uno de los pioneros en la identificación de las gammopatías según el componente monoclonal por inmunoelectroforesis y de su cuantificación (diluciones) por inmunodifusión e inmunofijación en gel de agarosa, como realizábamos (1966) en el Laboratorio de Inmuno-hematología de la Clínica Universitaria (37) (Fig. 30).

Figura 29: Robert Kyle. Diagnóstico diferencial de gammopatías monoclonales.



Gammopata monoclonal de significado incierto	Mieloma asintomático o quiescente	Mieloma sintomático
Banda monoclonal < 30 g/L	Banda monoclonal > 30 g/L y/o	Banda monoclonal en sangre u orina*
Células plasmáticas clonales en médula ósea < 10%	Células plasmáticas clonales en médula ósea > 10%	Células plasmáticas clonales en médula ósea*
No lesión de órgano diana**	No lesión de órgano diana**	Lesión de órgano diana**

\* Si se especifica cuantía o límite, ya que lo define la lesión de órgano diana.  
 \*\* Lesión de órgano diana (síntomas de mieloma múltiple): Hipercalemia; insuficiencia renal; anemia; lesiones óseas; síndrome de hipercoagulabilidad; amiloidosis o enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales; o infecciones bacterianas recurrentes (> 2 episodios en 12 meses).

Figura 30: Antonio López Borrasca. Antigua nomenclatura de mielomas.




Immunofixation gel image showing bands for Alb, alpha, beta, and gamma. The top row is labeled "1963 Plasma normal" and the bottom row is labeled "beta-mieloma".

La metodología diagnóstica ante una sospecha clínica (dolores óseos, fracturas patológicas, astenia, infecciones de repetición, etc.) (Fig. 31) se basa en estudios de laboratorio (recuentos sanguíneos, bioquímica, función hemática, pico M y estudio de inmunoglobulinas,  $\beta$ 2-microglobulina, etc.), aspirado y biopsia de la médula ósea, estudios radiológicos del esqueleto, lo que se puede complementar con la TAC, RMN y PET en situaciones especiales, etc. (Fig. 32). Todo ello nos llevará a una valoración de los criterios de diagnóstico y posteriormente a la estadificación y valoración pronóstica, para terminar con la planificación terapéutica de cada caso (38, 39).

En la evaluación ósea, el **examen radiológico convencional** sigue siendo el método estándar para evaluar el compromiso óseo de pacientes con mieloma múltiple al diagnóstico. Sin embargo, tiene baja sensibilidad y especificidad, demostrando enfermedad lítica si más del 30% del hueso trabecular ha sido perdido. Cuando hay una sospecha de lesiones óseas, se debe hacer una serie ósea radiológica completa, que incluye proyecciones anteroposterior y lateral de las tres regiones de la columna vertebral (cervical, dorsal y lumbar), anteroposterior de tórax (parilla costal), pelvis, ambos húmeros y fémures (completos), y lateral de cráneo. Se debe buscar cuidadosamente tanto las típicas lesiones osteolíticas en sacabocado como las destrucciones parciales o insufalaciones características de los plasmocitomas óseos.

Mecanismo Patogénico	Consecuencia	Síntomas	Signos
Producción de Factor Activador de Osteoclastos	Destrucción Ósea, Hipercalcemia.	Dolor Óseo, Anorexia, Náusea, Vómito, Constipación, Debilidad.	Fracturas Patológicas.
Exceso de Células Plasmáticas en Médula Ósea.	Anemia Normocítica Normocrómica. Neutropenia. Anisocitos Anormales. Trombocitopenia.	Anemia, Palpaciones. Debilidad, Acúfenos, vértigo, Fatigas, Irritabilidad. Propensión a infecciones.	Palidez, Taquicardia, Taquipnea. Fiebre.
Producción de Proteína Monoclonal Anormal.	Hiperviscosidad.	Cefalea, Confusión, Convulsiones.	Pategas, Equimosis. Cama.
Eliminados en orina de cadenas ligeras.	Insuficiencia Renal, Proteinuria de Bence Jones.	Oliguria, Nicturia, Fiebr Urémico.	Edema, Acido.
Infiltración por el Mieloma.	Compresión Radicular.	Parestesias, debilidad.	Rigidez, Paraplejía.

Figura 31: Manifestaciones clínicas del mieloma múltiple.

Figura 32: Diagnóstico y estudios complementarios en el mieloma múltiple.

### Test para valoración diagnóstica

<b>Testes Sanguíneos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuentos sanguíneos de rutina</li> <li>• Bioquímica</li> <li>• Tests de función hepática</li> <li>• Niveles de proteína M (electroforesis de proteínas de suero más suerificación de la inmunoglobulina)</li> <li>• Cadenas ligeras libres en suero (FreeLight™)</li> <li>• <math>\beta</math>2 microglobulina sérica</li> <li>• Proteína C-reactiva</li> <li>• Índice proliferativo (Labeling Index) en sangre periférica</li> <li>• Niveles de estradioproteína sérica</li> </ul>
<b>Orina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urocultivos de rutina</li> <li>• Pruebas totales en orina de 24 horas, electroforesis e inmunoelectroforesis</li> <li>• Aumento de creatinina en orina de 24 horas si la creatinina en suero está elevada.</li> </ul>
<b>Evaluación Ósea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serie ósea por radiografía</li> <li>• RMN/TAC para problemas especiales</li> <li>• PET scan con TAC en los sitios de actividad si el estudio de la enfermedad no está claro</li> <li>• Medida de la densidad ósea (escaneo DEXA) en el momento basal para valores al momento del uso de bisfosfonatos</li> </ul>
<b>Médula Ósea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirado y biopsia en el momento del diagnóstico y monitorización posterior</li> <li>• Exploraciones especiales para evaluar lesiones preexistentes, como FISH y tándem (vincen de cromosomas, translocaciones, deletiones - p.e. t(3;3) por FISH, t(4;14), IgH1, etc)</li> </ul>
<b>Otras Exploraciones (situaciones especiales)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anestesia</li> <li>• Neutropenia</li> <li>• Complicaciones locales o infecciosas.</li> </ul>



Proteínogramas por electroforesis



Immunofluorescencia (gel de agarosa)



La **TAC** tiene mayor sensibilidad que las radiografías convencionales para detectar lesiones líticas pequeñas. Frecuentemente define bien el compromiso en relación a áreas sospechosas en las radiografías convencionales y puede ser de ayuda para planificar la radioterapia y un eventual procedimiento quirúrgico. La **RM** es la técnica de elección para la evaluación de la columna vertebral en pacientes con mieloma múltiple asintomático, o en aquellos que se presentan con síntomas neurológicos sugestivos de síndrome de compresión medular o radicular. Tiene una sensibilidad del 92% para la detección de lesiones líticas en columna lumbo-sacra, siendo superior a cualquier otro método de imágenes. En individuos con mieloma múltiple asintomático, la RM muestra un patrón anormal en el 30% de los pacientes. La presencia de compromiso óseo en estos está asociada a progresión temprana de la enfermedad. Además, brinda información acerca del patrón de compromiso de la médula ósea (focal, difusa o mixta). El patrón de compromiso focal es el más frecuente, encontrándose en más del 50% de los pacientes. El 25% de estos objetivan un patrón de compromiso difuso, lo cual se asocia a características de enfermedad más avanzada y a menor supervivencia.

La **PET-TAC** muestra superioridad, comparada con la radiografía convencional. Tiene una sensibilidad para detectar compromiso óseo al momento del diagnóstico del 72%. Es menos sensible que la RM para demostrar compromiso en columna (59%), fundamentalmente cuando la vértebra presenta un patrón de compromiso difuso. En pacientes con lesiones líticas en cráneo demostradas por radiología, la PET-TAC puede dar falsos resultados negativos. Estos hallazgos son consistentes con la dificultad de la PET-TAC para revelar lesiones en cráneo, debido a la alta captación fisiológica del trazador en el cerebro adyacente. La RM y PET-TAC pueden mejorar el criterio de respuesta completa, ya que logran identificar lesiones activas residuales en pacientes en los que se considera que se ha obtenido respuesta completa con criterios actuales.

La densitometría mineral ósea y la gammagrafía con tecnecio-99 no son recomendadas en la evaluación de estos pacientes (40, 41).

La determinación de los estadios en el mieloma múltiple fue una realidad con el sistema de **clasificación de Durie-Salmon (1975)**, si bien su valor es limitado, debido a los métodos de diagnóstico más actuales. Este sistema se basa en cuatro factores: la cantidad de inmunoglobulina monoclonal anormal en la sangre u orina, en la cantidad de calcio en la sangre, en la gravedad del daño a los huesos, de acuerdo con las radiografías, y en la cantidad de hemoglobina en la sangre. En realidad, su valoración se basa en la cuantía de la masa tumoral. El estadio 3 se subdividía en "A" o "B", según creatinina en suero (Figs. 33, 34).

Había una necesidad de un sistema de clasificación simple, fiable para el mieloma múltiple que se pudiera aplicar a nivel internacional para la clasificación y la es-

Figura 33:  
Brian G.M. Durie.  
Sydney Salmon (1936-1999).



## CLASIFICACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE DE DURIE Y SALMON

### Estadio I: mieloma de una leve masa tumoral

Deben presentarse todos los criterios

- 1º Hemoglobina > 100 g/L
- 2º Calcio < 120 mg/L (3 mmol/L)
- 3º Ausencia de lesiones óseas o de un plasmadoma aislado
- 4º Tasas débiles de Ig monoclonal: IgG < 50 g/L  
IgA < 30 g/L

Proteinuria de Bence Jones: < 4 g/24 horas

### Estadio II: mieloma de una masa tumoral intermedia

no responde a la definición de estadio I ni de estadio III

### Estadio III: mieloma de una masa tumoral grande

Presencia de uno al menos de los criterios siguientes

- 1º Hemoglobina < 85 g/L
- 2º Calcio > 120 mg/L (3 mmol/L)
- 3º Lesiones óseas múltiples
- 4º Tasas elevadas de Ig monoclonal: IgG > 70 g/L  
IgA > 50 g/L

Subestadios: A = Creatinina en suero: <2 mg/dL  
B = Creatinina en suero: >2 mg/dL

Figura 34: Estadios de Durie-Salmon.

tratificación de los pacientes, dado que los resultados para aquellos con mieloma múltiple son muy variables, derivado de la heterogeneidad en la biología de las células del mieloma y de múltiples factores del huésped. El conocimiento de los factores del tumor y de los pacientes relacionados con el pronóstico es

crítico para la comprensión de la evolución de la enfermedad, la identificación de grupos de riesgo y la optimización del tratamiento de dichos pacientes. En un esfuerzo por asegurar una clasificación más objetiva en fase de pretratamiento de los pacientes, se propusieron varios sistemas en la década de 1980, en primer lugar, la  $\beta_2$ -microglobulina en suero ( $S\beta_2$ -M), que surgió como el factor pronóstico más poderoso y se consideró un factor simple fiable como predictor de la duración de la supervivencia.

Posteriormente, se introdujeron otros factores de pronóstico, incluyendo los niveles séricos de proteína C reactiva, niveles de albúmina, y la actividad proliferativa en el hueso de células plasmáticas de la médula ósea, valorado por el índice proliferativo o por cartometría de flujo en un análisis del ciclo celular (fase S). La combinación estos factores con  $S\beta_2$ -M, siempre mejoraron la estratificación pronóstica en comparación con  $S\beta_2$ -M sola. Sin embargo, no hubo consenso acerca de qué factores se deben combinar con  $S\beta_2$ -M, ni sobre los valores de corte para  $S\beta_2$ -M u otras variables. La experiencia favorable de los esfuerzos de cooperación internacional para el diseño de un índice pronóstico en el linfoma no Hodgkin llevó a embarcarse en un proyecto para diseñar un sistema de estadificación para el mieloma múltiple que se basara en parámetros ampliamente disponibles y objetivos utilizados en todo el mundo (42, 43).

En el *Journal of Clinical Oncology* de 2005, **P. R. Greipp, J. San Miguel, B. G. Durie, J. J. Crowley** y cols. publicaron los resultados de 10.750 pacientes con mieloma sintomáticos sin tratamiento previo de 17 instituciones, incluyendo lugares en América del Norte, Europa y Asia. Factores pronósticos potenciales fueron evaluados mediante técnicas invariantes y multivalentes. La  $\beta_2$ -microglobulina en suero ( $S\beta_2$ -M), albúmina sérica, recuento de plaquetas, creatinina sérica y la edad surgieron como potentes predictores de supervivencia y luego se utilizaron en el enfoque de análisis estadístico. Una combinación de  $S\beta_2$ -M y albúmina de suero proporcionó la clasificación de tres etapas más simples, más potentes y reproducibles (44) (Fig. 35).

Este nuevo Sistema de Estadificación Internacional (International Staging System/ISS) se validó en el resto de pacientes y consta de las siguientes tres etapas que aparecen en la figura 36. **Etapa I**,  $S\beta_2$ -M de menos de 3,5 mg/l más albúmina sérica  $\geq 3,5$  g/dl (mediana de supervivencia de 62 meses). **Etapa II**,  $S\beta_2$ -M de menos de 3,5 mg/l, más albúmina sérica <3,5 g/dl. **Etapa III**,  $S\beta_2$ -M  $\geq 5,5$  mg/l (mediana de supervivencia, 29 meses). El sistema ISS fue validado mediante la demostración de la efi-



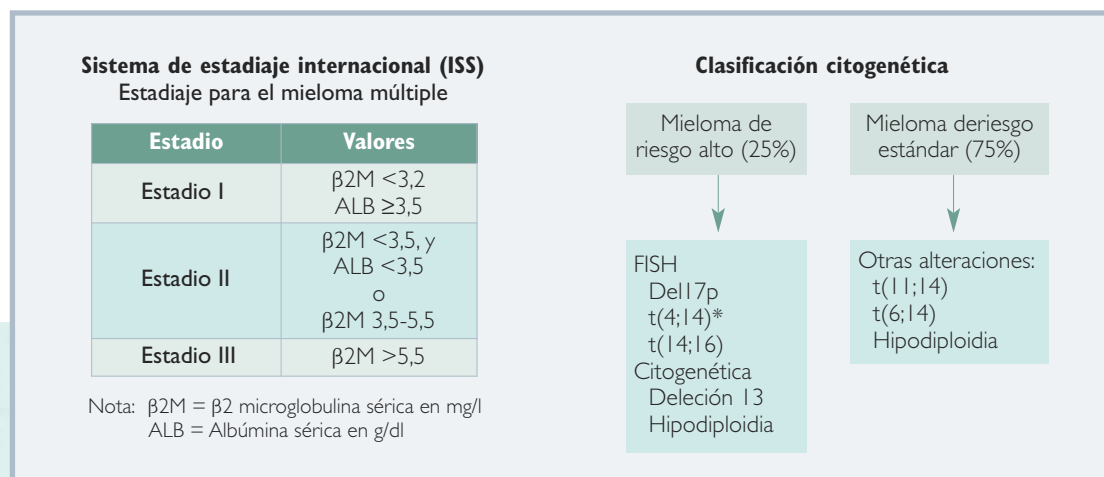
Figura 35:  
Philip R. Greipp.  
J. San Miguel.  
Brian G. Durie.  
J. J. Crowley.

cacia en pacientes en América del Norte, Europa y Asia; en pacientes menores de 65 años y  $\geq 65$  años de edad, en pacientes con terapia estándar o autotrasplante, y en comparación con el sistema de estadificación de Durie y Salmon. Por todo ello, la nueva clasificación ISS es fácil de usar ( $\beta 2$ -M y albúmina sérica) y se recomienda su aplicación temprana y generalizada.

Más recientemente, por citogenética convencional la delección del cromosoma 13 es la más común y la anomalía pronóstica observada más significativa, capaz de identificarse en el 20 al 30% de los pacientes con mieloma. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) ofrece técnicas de identificación más sensible y específica de tales anomalías críticas. Esto ha permitido la clasificación citogenética con un evidente valor pronóstico y ha sido la base de la propuesta del grupo de expertos de la Clínica Mayo para un abordaje terapéutico del mieloma múltiple basado en grupos de riesgo definidos por las características genéticas mSMART (Mayo Stratification of Myeloma and Riskadapted Therapy), como aparece en la figura 36.

El Sistema de Estadificación Internacional (ISS) en combinación con anomalías cromosómicas (CA) por FISH después de la purificación de células CD138 en plasma y la determinación en suero de la lactato deshidrogenasa (LDH) tienen valor pronóstico en el diagnóstico reciente de mieloma múltiple, de acuerdo con un estudio publicado en *Journal of Clinical Oncology* en 2015. **Antonio**

Figura 36: International Staging System (ISS). Clasificación citogenética.



## Revised International Staging System (R-ISS) for MM

- **R-ISS I (n = 407)**
  - including ISS stage I (serum  $\beta_2$ -microglobulin level < 3.5 mg/L and serum albumin level  $\geq 3.0$  g/dL)
  - No high-risk cytogenetic (t(4;14) and/or t(14;16))
  - Normal LDH level less than the upper limit of normal range
- **R-ISS II (n = 296)**
  - including ISS stage II (serum  $\beta_2$ -microglobulin level  $\geq 3.5$  mg/L)
  - High-risk: t(4;14) or high LDH level
- **R-ISS III (n = 1,364)**
  - including all the other (various combinations)

	% Year OS*	% Year PFS*
R-ISS I	52%	35%
R-ISS II	40%	26%
R-ISS III	18%	21%

Source: Palumbo et al. J Clin Oncol 2015;33:2843-2849

\*At a median follow-up of 46 months

## Estadios del mieloma múltiple. Combinación ISS-iFISH

Resultado de combinar las cifras de beta-2-microglobulina, albúmina y el estudio mediante iFISH de t(4;14) y del (17p)

Se establecen 3 grupos:

Grupo I: ISS I/II sin alteración cromosómica

Grupo II: ISS I con alteración cromosómica; ISS III sin alteración cromosómica

Grupo III: ISS II/III con alteración cromosómica



Figura 37:  
Clasificación revisada ISS.  
Antonio Palumbo.

**Palumbo**, de la Universidad de Turín, en Italia, y sus colegas evaluaron el valor pronóstico de la ISS revisada. Los autores agruparon los datos clínicos y de laboratorio de 4.445 pacientes con mieloma múltiple sintomáticos inscritos en 11 ensayos internacionales donde estaban disponibles la estadificación ISS, CA, y LDH en 3.060 de los pacientes. El R-ISS es un sistema de estadificación pronóstica simple y potente, y se recomienda su uso en estudios clínicos futuros para estratificar los pacientes con mieloma múltiple sintomático, siendo efectiva con respecto al riesgo relativo para su supervivencia. Esto se ha visto confirmado en un reciente estudio presentando en ASCO 2016 (abstr: 8017) con el análisis de 1.900 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico de los que se disponía de datos clínicos y de laboratorio, vistos en la Clínica Mayo dentro de los 90 días posteriores a su diagnóstico, entre enero de 2005 y diciembre de 2015, con la conclusión de que R-

ISS da una mejor diferenciación de los enfermos con mieloma múltiple en tres subgrupos de supervivencia y que debe ser utilizado para estratificar a los pacientes en los ensayos clínicos futuros para guiar hacia un tratamiento personalizado más eficaz (45-47) (Fig. 37).

Otro aspecto importante y desarrollado de forma paralela ha sido la incorporación de los criterios diagnósticos del mieloma múltiple y su importancia para la posterior indicación terapéutica, en las cuatro últimas décadas. Una primera propuesta fue distinguir para el mieloma múltiple la existencia de criterios mayores y menores, como aparece en la figura 38, necesiándose dos criterios mayores o tres menores para dicho diagnóstico.

En 2014, el International Myeloma Working Group (IMWG) definió los criterios para el diagnóstico de mieloma múltiple. Dentro de estos criterios, además de los síntomas clínicos que se tenían en cuenta para su diagnóstico, habían de valorarse los altos niveles de calcio en sangre, insuficiencia renal, anemia y lesiones líticas, por lo que era necesario validar nuevos biomarcadores, sobre todo para identificar adecuadamente a la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y al mieloma indolente (*smoldering myeloma*). El **Dr. S. Vincent Rajkumar**, de la Clínica Mayo, expone que el mieloma múltiple es precedido siempre secuencialmente por las dos condiciones asintomáticas: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y mieloma múltiple indolente (asintomático/quiescente/MMq), y finalmente mieloma múltiple sintomático (MMs). Las dos primeras situaciones son asintomáticas, pues en la mayoría de los pacientes con mieloma no se diagnostican hasta que se produzcan daños a los órganos. El estándar actual es vigilar estrechamente a aquellos con mieloma indolente y comenzar el tratamiento solo cuando la enfermedad evoluciona

## Criterios diagnósticos de mieloma múltiple

### Criterios mayores

- Pl:acitoma en biopsia
- Plasmocitosis medular (>30%)
- Componente M: IgG >3,5 g/dl, IgA >2 g/dl, >1 g/dl en la orina

### Criterios menores

1. Plasmocitosis en la médula (10%-30%)
2. Componente M presente pero de menor magnitud
3. Lesiones óseas líticas
4. Inmunoglobulinas normales reducidas (<50%)

El diagnóstico de mieloma requiere de un criterio mayor y un criterio menor o 3 criterios menores con la presencia del 1 y 2 en paciente con síntomas y enfermedad progresiva

Figura 38: Criterios de diagnóstico del mieloma múltiple.

terapias antes de producirse graves daños en los órganos, con la posibilidad de que el tratamiento precoz puede prolongar la supervivencia. Los nuevos criterios IMWG permiten el uso de indicadores tempranos para el diagnóstico de mieloma antes de que ocurra la aparición de sintomatología, y también permiten el uso de modernos métodos de imagen para hacer un diagnóstico precoz. Criterios como >60% de células plasmáticas clonales en el examen de la médula ósea; FLC (cadenas ligeras libres en suero  $\kappa, \lambda$ ) ratio cadena alterada/cadena no-alterada >100 (además, la FLC de la cadena alterada >100 mg/l) y más de una lesión focal en la resonancia magnética (MRI)  $\geq 5$  mm de tamaño, tienen un riesgo mayor del 80% de progresión en dos años. Además, los criterios IMWG permiten el uso de TC y/o PET-TAC para la detección de lesiones óseas osteolíticas con el fin de hacer el diagnóstico de mieloma más precozmente. En los pacientes con resultados contradictorios en la RM, TAC y/o PET-TC, la IMWG recomienda imágenes de seguimiento. El uso de modernos métodos de imagen en el diagnóstico y seguimiento permitirá el diagnóstico de mieloma antes de que exista daño grave de los huesos (48-50) (Fig. 39).

Figura 39: S. Vincent Rajkumar. Criterios de diagnóstico de gammapatías monoclonales.



## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

(International Myeloma Working Group, 2014)

### GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCERTO (GMSI)

Se requiere los 3 siguientes aspectos:

- Componente monoclonal (CM) en suero <3 g/L.
- Células plasmáticas (CP) medulares <10%.
- No evidencia de daño orgánico relacionado con el mieloma.

### MIELOMA MÚLTIPLE INDOLENTE (ASINTOMÁTICO/QUESCENTE/IMiG)

Se deben cumplir estos 2 criterios:

- BM BI IgG o IgA  $\geq 3$  g/L, o BM SO  $\geq 500$  mg en 24 h y/o
- CP en MO entre 10-60%.
- Ausencia de signos CRAB o de anemia/síntesis.

### MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO (IMiS)

CP clonales\* en MO  $\geq 10\%$  a biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo o extramedular y cualquiera de los siguientes eventos:

- Daño Orgánico Atribuíble al Mieloma (CRAB):
  - Hipercalcemia: Ca sérica >0,25 mmol/L ( $\geq 1$  mg/dl) del límite superior de la normalidad o >2,75 mmol/L ( $\geq 11$  mg/dl).
  - Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina  $\leq 40$  ml/min o creatinina sérica >177  $\mu$ mol/L ( $\geq 2$  mg/dl).
  - Anemia: descenso de Hb  $\geq 20$  g/L por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb <100 g/L.
  - Lesiones óseas: uno o más lesiones osteolíticas por Rx convencional, TAC o TAC-PET\*\*.
- Uno o más de estos marcadores (incluso en ausencia de CRAB):
  - CP clonales en MO  $\geq 60\%$ .
  - FLC ratio cadena alterada / cadena no-alterada  $\geq 100$  (además la FLC de la cadena alterada debe ser  $\geq 100$  mg/L)
  - Estado RM con  $\geq 1$  lesión focal\*\*\*.

\* Clasificar, en medulloes por la medición de cadenas ligeras s/s por CMC, inmunofluorescencia o inmunofarmacocopia. Se recomienda utilizar la titulación por inmunofluorescencia de CP por biopsia de MO. En caso de discrepancia entre aspirado y biopsia, se debe emplear el resultado de aspirado.

\*\* Si la MO tiene <10% CP clonales, se requieren  $\geq 1$  lesiones óseas para diferenciar del plasmocitoma con mínima infiltración medular.

\*\*\* Cada uno de las lesiones debe medir  $\geq 5$  mm.

La presencia de al menos uno de estos marcadores se considerará suficiente para un diagnóstico de mieloma múltiple, independientemente de la ausencia de síntomas. Cada uno de estos marcadores han demostrado en varios estudios ser independientes, asociándose aproximadamente con un 80% o mayor riesgo de desarrollar daño en los órganos relacionado con mieloma en un plazo de dos años. Por tanto, los criterios revisados para el mieloma múltiple afectan de forma automática al llamado "mieloma múltiple latente", y ahora tendrán un límite superior al 60% de células plasmáticas clonales en la médula, pasando a ser formas de alto riesgo con opciones de tratamiento precoz. Freelite es un marcador específico y sensible de FLC (cadenas ligeras libres o CLL)  $\kappa$  (kappa) y  $\lambda$  (lambda) en suero que proporciona una medición cuantitativa de:  $\kappa$  libre en suero;  $\lambda$  libre en suero y el cociente  $\kappa$  libre/ $\lambda$  libre en suero.

El cociente de FLC en suero es un importante indicador de monoclonalidad y como recientemente se ha descrito por un estudio realizado en la Clínica Mayo, el denominado mieloma múltiple latente de cadena ligera con un cociente de FLC de  $\leq 0,125$  o  $\geq 8$  más  $\geq 10\%$  de células plasmáticas en la médula tienen un alto riesgo de progresión en los primeros dos años posteriores al diagnóstico (51) (Fig. 40).

Los pacientes a veces se presentan con un solo tumor de células plasmáticas en su cuerpo. Esto se denomina "plasmocitoma solitario". Cuando el tumor se evidencia como una lesión ósea única, se llama "plasmocitoma óseo solitario" y cuando se presenta como un solo tumor fuera del hueso, es un "plasmocitoma extramedular solitario". El plasmocitoma solitario verdadero no presenta ningún tipo de células plasmáticas clonales en la médula ósea y tiene una excelente oportunidad de curación, y debe ser diferenciado correctamente de estadios más avanzados de la enfermedad como el mieloma múltiple.

El IMWG recomienda el término "plasmocitoma solitario con una mínima participación ósea" si las células de la médula ósea clonales están presentes, pero menos del 10%. Los pacientes con una sola lesión ósea o plasmocitoma extramedular que tienen más de un 10% de células plasmáticas de la médula ósea clonal serán considerados como que tienen mieloma múltiple. Es importante recomendar técnicas como MRI, TAC, PET-TAC o de todo el cuerpo o la columna vertebral/pelvis para hacer un diagnóstico de mieloma múltiple latente, plasmocitoma solitario, o plasmocitoma solitario con una mínima participación ósea. Si los estudios de imagen muestran cambios que no son claros, se recomienda un examen de repetición en tres a seis meses.

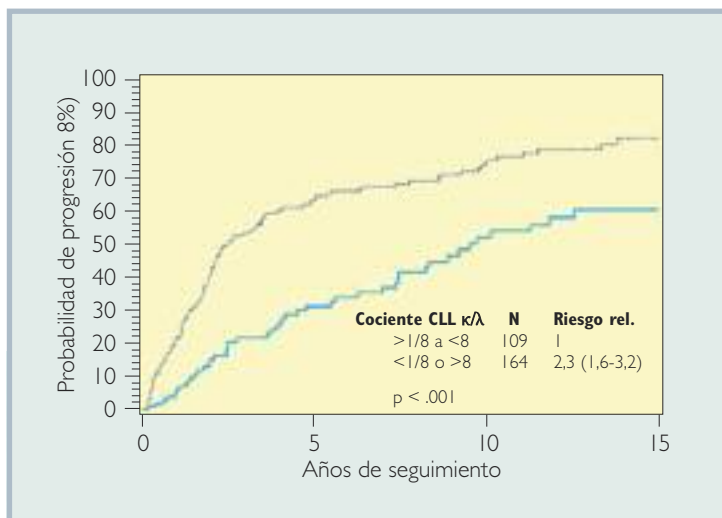


Figura 40: Freelite. Cociente de cadenas ligeras libres en suero para la estratificación del riesgo.

Finalmente, la definición de GMSI no ha cambiado. Sin embargo, una nueva entidad denominada GMSI de cadena ligera ha sido definida. Los estudios epidemiológicos retrospectivos han mostrado que los subtipos no IgG de inmunoglobulinas (IgA, IgD o IgM), con un componente monoclonal igual o superior a 1,5 g/dl y una relación anormal FLC ( $\kappa/\lambda$ : proporción inferior a 0,26 o superior a 1,65) son factores de riesgo para progresión de GMSI a mieloma múltiple.

El grupo español de mielomas ha propuesto un modelo de progresión de riesgo basado en la preponderancia de CP monoclonales aberrantes en el aspirado de médula ósea, evaluada por citometría de flujo multiparamétrica. Un porcentaje de CP aberrante igual o superior al 95% de la población total de la médula ósea y la presencia de aneuploidía se establecían como factores de riesgo de progresión a MM sintomático. Pacientes GMSI que se presentan con ambos factores llevan a un riesgo de 46% de progresión a los cinco años frente a 10% cuando solo un factor de riesgo estaba presente y 2% cuando ambos estaban ausentes (52-54).

El esfuerzo IMWG de actualizar los criterios de diagnóstico fue una tarea importante que llevó años de trabajo. Estos criterios evolucionan a medida que surgen nuevos datos, y muchos grupos continúan investigando con nuevos biomarcadores. Un cambio importante ha sido distinguir el grupo de alto riesgo en el mieloma múltiple asintomáticos o quiescentes y en el grupo de plasmocitomas solitarios.

Por último, no hay criterios escritos que puedan sustituir el juicio clínico. En muchos casos, los médicos tendrán que seguir usando el juicio en la toma de decisiones en que los pacientes necesitan un tratamiento inmediato, y al decidir que la observación continua será en el mejor interés de los enfermos

# Hitos en la valoración de la alteración de la función renal

En la práctica clínica, los criterios simplificados "CRAB", incluyendo la hipercalcemia, insuficiencia renal (IR), la anemia y las lesiones líticas óseas, a menudo se utilizan como parámetros de sospecha clínica diagnóstica de mieloma, siendo además útiles para la evaluación de la extensión de la enfermedad.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con mieloma múltiple desarrolla una insuficiencia renal y de ese 50%, un 20% desarrolla fallo renal de progresión rápida que lleva al 1-12% de los pacientes a la necesidad de someterse a diálisis. Por tanto, un porcentaje importante de los individuos con mieloma múltiple tienen de inicio algún grado de la insuficiencia renal debido a los efectos tóxicos de las cadenas ligeras monoclonales en los glomérulos renales y túbulos.

Las propiedades nefrotóxicas de las CLL (cadenas ligeras libres) son conocidas, y a ellas se les atribuye el riesgo aumentado de sufrir lesiones renales los pacientes con mieloma múltiple. Su toxicidad puede desarrollarse a diferentes niveles: 1) glomerular: formación de fibrillas del tipo amiloide, normalmente del tipo  $\lambda$ CLL, o de depósitos en la membrana basal asociados a  $\kappa$ CLL; 2) túbulo proximal: el proceso exacerbado de reabsorción estimula la producción de citoquinas y, consecuentemente, la respuesta inflamatoria y fibrosis que puede llevar a necrosis aguda tubular; o, aún, por la incapacidad celular de degradar las CLL que se acumulan intracelularmente y forman cristales característicos del síndrome de Fanconi; 3) y por último, túbulo distal: una vez sobrepasada la capacidad de absorción del túbulo proximal, las CLL precipitan con las proteínas Tamm-Horsfall, provocando la nefropatía por la formación de cilindros cerosos que eventualmente bloquean las nefronas y resultan en insuficiencia renal. La nefropatía por cilindros o "riñón del mieloma" es la más frecuente en el mieloma múltiple. Esta patología es irreversible mientras el tumor siga activo y está asociada a un peor pronóstico, por lo que es esencial hallar herramientas de diagnóstico precoz que permitan detectar la gammapatía monoclonal antes de la aparición de las lesiones renales (55) (Fig. 41).

Efectivamente, la afectación renal solía ser un indicador de mal pronóstico en el pasado, con una mediana de supervivencia de menos de dos años, pero el rápido desarrollo de terapias efectivas para

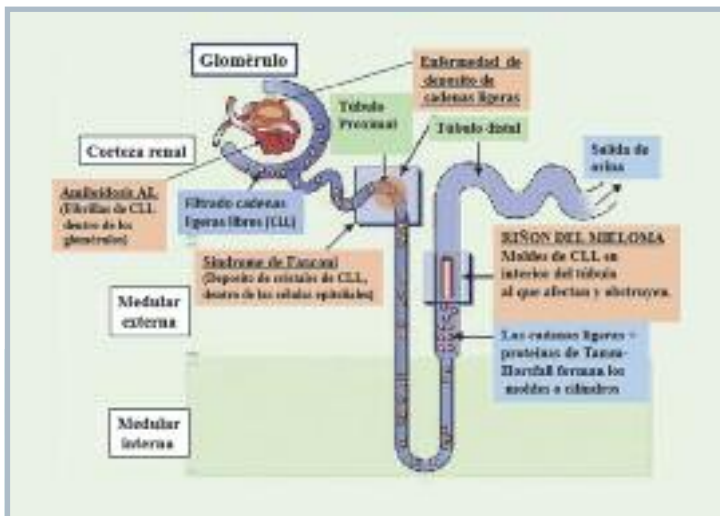


Figura 41: Afectación renal en el mieloma múltiple.



el mieloma múltiple ha aumentado la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, los criterios estandarizados para el diagnóstico, clasificación y gestión de insuficiencia renal relacionado con mieloma solo recientemente se han desarrollado a través del Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG), que sugiere muy apropiadamente que todos los pacientes sean sometidos a un panel metabólico básico para evaluar la creatinina sérica y electrolitos, las cadenas ligeras libres en suero y la electroforesis en orina de 24 horas. En la práctica, la IR se diagnostica basándose en la elevación de la creatinina (>2 mg/dl) o en una reducción del aclaramiento de creatinina (<40 ml/min) y la electroforesis en orina de 24 horas. Para poner de relieve la importancia de esta prueba, hay que considerar el hecho de que una proporción sustancial de IR en el mieloma puede ser de etiologías diferentes a la nefropatía del “riñón del mieloma”, incluyendo amiloidosis en el 20% de los pacientes, infecciosas, diabetes, o de etiología arteriosclerótica en otro 10%. En comparación con nefropatía por cilindros, estas últimas etiologías tienen distintos patrones de proteinuria no selectiva en la electroforesis en orina y justifican una biopsia renal subsecuente. Con respecto al manejo de la IR asociada al mieloma, resulta imprescindible iniciar la terapia contra el mieloma incluyendo terapia de apoyo, hidratación, control de complicaciones tales como la hipercalcemia, e incluso llegar a hemodiálisis en los casos graves. Como con todos los pacientes con mieloma, la intención de la quimioterapia convencional inicial en individuos elegibles es inducir una respuesta profunda al disminuir sustancialmente el número de las células plasmáticas anormales, proporcionando así una plataforma para someterse a un trasplante autólogo de células madre, que puede proporcionar un periodo libre de progresión de la enfermedad, que se traduce en una mejor supervivencia global. De hecho, incluso en los casos graves de IR que requieren diálisis no deben ser excluidos de autotrasplante de células madre en pacientes elegibles, aunque la dosis de melfalán necesita ser ajustada. La valoración de la recuperación de la función renal es importante para la planificación global de estos enfermos. La definición de la reversibilidad afecta a la elección del tratamiento y la evaluación de los resultados de los pacientes. En el caso de los pacientes en diálisis, la independencia de la diálisis es un fuerte indicio de mejora. Para el resto de los enfermos, la IMWG había sugerido criterios para la definición de la respuesta a la terapia de la función renal (Fig. 42). Estos criterios han sido ampliamente aceptados y se han utilizado en todo el mundo para la evaluación de la respuesta renal.

De todas las terapias disponibles, solo en el melfalán y la lenalidomida deben estar ajustadas las dosis basándonos en el aclaramiento de creatinina. Sin embargo, los regímenes basados en bortezomib, que suelen ser el estándar de oro para el mieloma IA, no requieren ajustes de dosis. La próxima

Criteria for the definition of renal response to antimyeloma therapy		
Renal response	Baseline eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup> *	Best CrCl response
Complete response	<50	≥60 ml/min
Partial response	<15	30-59 ml/min
Minor response	<15	15-29 ml/min
	15-29	30-59 ml/min

Abbreviations: CrCl: creatinine clearance. EGFR: estimate glomerular filtration rate  
\*eGFR is based on the modification of diet in renal disease formula, or the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation

Figura 42: Criterios de IMWG en relación a la recuperación de la función renal.

generación de fármacos contra el mieloma, tales como pomalidomida, se puede administrar con seguridad para un aclaramiento de creatinina mayor de 30, y carfilzomib se puede pautar sin ajuste de dosis, al igual que el bortezomib. El nuevo inhibidor del proteasoma oral, ixazomib, también se puede prescribir si el aclaramiento de creatinina es mayor de 30. A medida que el desarrollo de nuevas terapias para el mieloma múltiple continúen expandiéndose, como anticuerpos más recientes, elotuzumab y daratumumab, o diversas combinaciones de los regímenes de quimioterapia pueden proporcionar un arsenal aún más grande para usar contra el mieloma múltiple. Combinaciones novedosas de estos agentes, con los ajustes iniciales y en las recaídas, pueden arrojar luz sobre los enfoques más eficaces y seguros para el manejo de pacientes con mieloma múltiple que presentan IR (56).

# Hitos en el tratamiento del mieloma múltiple

Es importante conocer inicialmente cuál es la historia natural del mieloma, porque ello nos da una idea global de todo el proceso terapéutico. La historia son unas sucesivas líneas de tratamientos, de remisiones y fracasos hasta que se llega a una fase refractaria después de cinco-seis años. Tratamientos e indicaciones que han ido variado con el curso de los años (Fig. 43).

I. Sarah Newbury, quien había sido paciente del Dr. Samuel Solly desde octubre de 1843, se puede considerar la primera enferma diagnosticada de mieloma múltiple de aquella época y se incluía en el concepto de enfermedad de “huesos blandos”, fue tratada con “Rhubarb and orange peel”. El **“Ruibarbo”** es una planta cuya raíz y el tallo subterráneos (rizoma) se utilizan para hacer la medicina, empleándose principalmente para problemas digestivos, incluyendo estreñimiento, diarrea, acidez estomacal, dolor de estómago, sangrado gastrointestinal, etc. En Sarah Newbury, en 1844, se utilizaron píldoras de ruibarbo y la infusión de cáscara de naranja, sin efecto aparente (Fig. 44).

Thomas Alexander McBean era un tendero acomodado en Londres, que en 1844 desarrolló una patología que ahora se sabe era un mieloma múltiple, como ya se ha comentado con anterioridad. El paciente

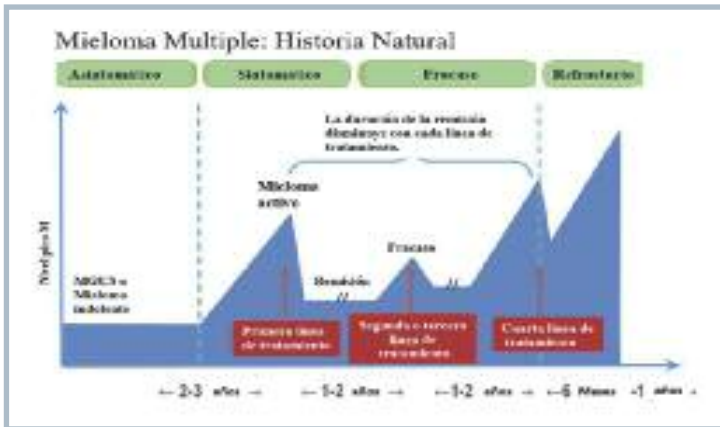


Figura 43: Historia natural del mieloma múltiple y líneas terapéuticas.



Figura 44: Historia del tratamiento del mieloma múltiple.

vivió un poco más de un año después de presentar los primeros síntomas graves de mieloma múltiple, y los primeros intentos de aliviar sus síntomas fueron diversas terapias tradicionales que solo fueron ligeramente exitosas. El Sr. McBean fue tratado con flebotomías y la aplicación de sanguijuelas, que se utilizaron como "terapia de mantenimiento", lo que incrementaban su estado de debilidad. Sin embargo, sus síntomas desaparecieron casi por completo durante varios meses después de que uno de sus médicos, el **Dr. Thomas Watson**, lo tratara con una combinación de **acero** (¡sí, acero!) y un nuevo fármaco prometedor en aquellos momentos como era la **quinina**, que se estaba probando como tratamiento potencial para una gama de diferentes enfermedades, si bien el uso original de la quinina fue como primer tratamiento eficaz contra la malaria. La quinina, en diversos estudios parece señalar tener actividad antimieloma. Sin embargo, en la década de 1990 un gran ensayo clínico puso a prueba si hubo algún beneficio con la adición de la quinina a un régimen de quimioterapia relativamente estándar ("VAD-P") para los pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados. Un grupo fue tratado con el régimen de VAD-P y el otro recibió VAD-P más la quinina (VAD-P/Q). No había ninguna diferencia significativa en la respuesta de los pacientes que recibieron los dos regímenes de tratamiento iniciales ligeramente diferentes. Solo una tendencia a la mejora del tiempo libre de progresión y de la supervivencia global entre aquellos que recibieron el régimen que contiene quinina, sin significación estadística. No hay más datos relevantes del uso de quinina en mielomas.

El acero también se consideraba que era un agente muy importante y nuevo para el tratamiento de todo. Probablemente se trataba de "Chalybeate" (que se deriva de la palabra latina para el acero, *chalybs*), un medicamento líquido con hierro (ferruginoso) o acero que se utilizaba para las situaciones de debilidad desde 1667.

**2.** No existen datos terapéuticos hasta 1946, con el uso de **diamidino-estilbena**, salvo el empleo de la radioterapia con fines paliativos. A causa de que el kala-azar y el mieloma son enfermedades caracterizadas por marcadas alteraciones de las proteínas, **I. Snapper** y **B. Schneid** (1946) (57), al conocer la notable acción terapéutica de la **estilbamidina** (diamidino-estilbena) en el kala-azar, se decidieron a emplearlo en el mieloma. Los resultados fueron relativamente satisfactorios: la remisión del dolor aparece ya al cuarto o sexto día de empezar el tratamiento y persiste durante varios meses. Durante la terapia, en un tercio de los pacientes aparecen cambios morfológicos en las células mielomatosas: se encuentran unos cuerpos de inclusión toscos, granulados, de coloración azul en el citoplasma celular; formados por precipitados de ácido ribos nucleico y estilbamidina que, según Snapper y Schneid impedirían nuevas mitosis, aunque Schoenbach afirma que en ningún caso había evidencia de que las células mielomatosas estuvieran tan lesionadas que se llegara a su destrucción. Otro compuesto de diamidina es la **pentamidina** (4,4'-[pentametilenedioxy] dibenzamidine), también utilizado en el mieloma múltiple. No se reduce el número de células mielomatosas en la punción esternal ni la hiperglobulinemia ni la proteinuria de Bence-Jones, y a lo sumo se encuentra una suspensión temporal en la expansión progresiva de las lesiones osteolíticas del hueso.

Tras el tratamiento con estilbamidina, la radioterapia podía ser útil para intentar consolidar los resultados (Fig. 45).

**3.** En 1947 se inició el uso de "**urethane**" (**Ethyl Carbamate**) por **Nils Alwall**, de Suecia, que informó que el uretano producía una reducción de la globulina del suero, un aumento de la hemoglobina, la desaparición de la proteinuria y una disminución en las células plasmáticas de la médula



Figura 45: Libro "Maladies Osseuses", de I. Snapper. Inclusiones de Snapper y Schneid.

ósea en un paciente con mieloma múltiple, y una clara mejoría sintomática. Sin embargo, el campo de actuación más importante de este investigador fue el desarrollo de la hemodiálisis (58).

El tratamiento con uretano debe ser largo, mantenido durante ocho o diez semanas, con dosis diarias de 2-4 g en el primer mes, reducidas luego a la mitad. En los 66 casos de **W. F. Luttgens** y **E. D. Bayrd**, en los 24 casos de **R. Wayne Rundles (1911-1991)** y en los cuatro de **J. Philip Loge** se aprecia que la mayoría presentan resultados clínicos muy satisfactorios: ceden los dolores óseos a las dos o cuatro semanas de empezar el tratamiento y desaparece la fiebre. El número de células mielomatosas baja en algunos casos y la hiperglobulinemia suele descender y, en algunos raros casos, desaparece la proteinuria de Bence-Jones. Radiológicamente, se aprecian discretos signos de reparación durante los tres primeros meses, y a continuación recalcificación y reaparición de trabéculas, persistiendo las anomalías en los puntos de fracturas y en las grandes zonas quísticas. Los periodos de remisión pueden ser superiores al año. En casos muy graves, Luttgens y Bayrd aconsejan la inyección intravenosa de 4 g diarios disueltos en un litro de suero glucosado (59-61).

Sin embargo, en 1966 por **James F. Holland** y cols., 83 pacientes al azar con mieloma múltiple fueron tratados o no para recibir uretano o un placebo que consiste en cereza y jarabe de cola con sabor. No se observaron diferencias en la mejora objetiva o en la supervivencia entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, el uso de uretano fue el estándar de la terapia durante más de 15 años (62) (Figs. 46, 47).

Figura 46: Nils Alwall. Respuestas de osteolisis al tratamiento con uretano.

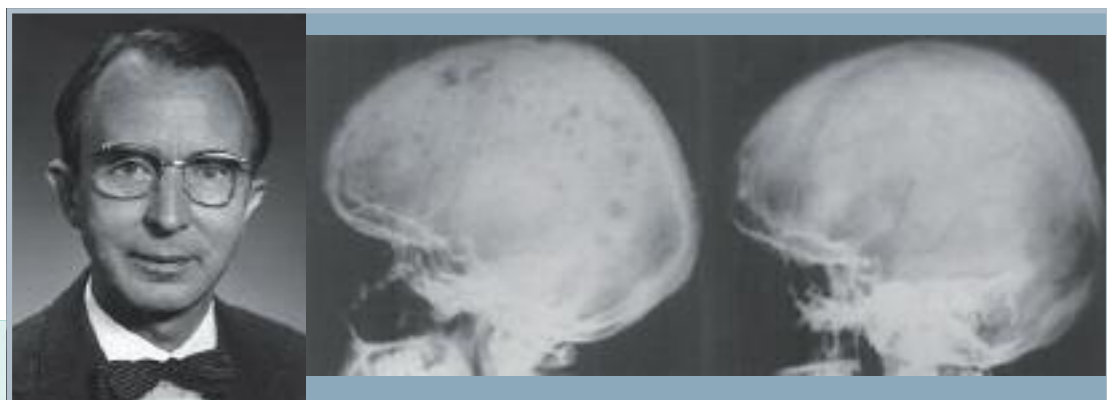




Figura 47:  
R. Wayne Rundles.  
James F. Holland.



4. A continuación, el siguiente acontecimiento importante fue el reconocimiento del **melfalán** o **alkeran** o **sarcolisina**, un agente alquilante descubierto en 1958 por el **Prof. N. N. Blokhin**, de Moscú. Tardó un poco de tiempo que el fármaco llegara primero a Inglaterra, donde el **Dr. David A. G. Galton (1922-2006)** realizó los primeros estudios clínicos en Europa Occidental, y luego, en 1962, se estudió en el MD Anderson por un joven miembro llamado **Danny E. Bergsagel**. El Dr. Bergsagel, canadiense, se había unido a la Facultad en el MD Anderson Cancer Center unos años antes, después del entrenamiento en coagulación en la Universidad de Oxford, en Inglaterra. En un momento determinado, el jefe del departamento médico donde pertenecía y que había recibido el melfalán desde Inglaterra, encargó al Dr. Bergsagel que se hiciera responsable de su investigación clínica. Este le dijo: "Un momento, yo no sabía nada sobre el mieloma múltiple y, además, no estoy interesado en la enfermedad. Soy un coagulador. Estoy interesado solamente en la coagulación de la sangre". En aquellos momentos, los jefes de departamento tenían más poder que en la actualidad, y el joven miembro realizó un estudio con este nuevo fármaco. Una vez terminado, informó que ocho de los 24 pacientes respondieron a esta droga. Posteriormente, **Barth Hoogstraten** y cols. encontraron que el melfalán dado como una dosis de carga por una semana, seguido de tratamiento de mantenimiento, producía respuestas objetivas en el 78% de 64 pacientes con diagnóstico reciente o previamente tratados de mieloma múltiple, y un 65% de mejorías subjetivas. Este hallazgo hizo que fuera el pilar del tratamiento del mieloma múltiple durante los siguientes 40 años (63-65) (Fig. 48).



Figura 48: N. N. Blokhin. David A. G. Galton. Daniel E. Bergsagel. Barth Hoogstraten.



El **Dr. Jordi Sans-Sabrafen (1933 -2004)** fue el artífice de la introducción del melfalán en España hace 55 años, lo que publicó en *Medicina Clínica* de mayo de 1961, siendo la tercera referencia internacional documentada del uso eficaz del melfalán en el tratamiento del mieloma. Hacía referencia a un solo caso de mieloma múltiple, que debutó por dolores óseos y tumoraciones indoloras y de consistencia blanda en la región frontoparietal izquierda y en el mango esternal. El propio enfermo, en agosto, y un mes y medio antes de su ingreso, al efectuar una fuerte presión sobre la tumoración craneal logró hundirla, con lo que apareció una notable depresión local y se instauró a los pocos días una diplopía, de la que se recuperó espontáneamente poco después. Tratado inicialmente con uretano, prednisona y estrógenos, el paciente mejoró clínica y biológicamente. La mejoría se mantuvo durante dos meses, y en enero de 1961 ingresó por nuevos dolores osteoarticulares, astenia e incremento de las proteínas totales y de la fracción monoclonal. Al disponer del melfalán remitido por el **Prof. Alexander Haddow**, el día 16 de este mismo mes de enero se inició tratamiento a razón de 10 mg diarios. A los 15 días, la mejoría subjetiva fue evidente, y a los 25 días se interrumpió la medicación por neutropenia. Después de la recuperación granulocitaria, a los 16 días se reinició el tratamiento con melfalán a dosis de 6 mg/día. El paciente recibió una dosis total de melfalán de 252 mg hasta su alta hospitalaria. En el momento de abandonar el hospital, el día 11 de marzo de 1961, y a los 55 días de haberse iniciado el tratamiento, el paciente no refería dolor y los análisis objetivaban: hematíes, 4.000.000/mm<sup>3</sup>; leucocitos, 8.100/mm<sup>3</sup>; plaquetas, 190.000/mm<sup>3</sup>; proteínas totales, 54,7 g/l; albúmina, 31 g/l, y gammaglobulinas, 12,8 g/l; el mielograma evidenciaba tan solo un 5% de células plasmáticas atípicas. Con posterioridad se administró durante 14 meses una dosis diaria de 2-3 mg, observándose además la reducción de la osteolisis craneal junto con la normalización del proteinograma. Esto representa solo un recuerdo histórico de la aportación de J. Sans-Sabrafen al tratamiento del mieloma (66) (Fig. 49).

En Estados Unidos, si bien el melfalán (L-PAM, Alkeran) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1959, y las primeras publicaciones sobre su actividad antineoplásica datan de 1960, no fue hasta 1962-1963 cuando se comunicaron las primeras series norteamericanas de enfermos con mieloma tratados con melfalán (64, 67).

**5.** La historia de los **corticoides** comienza con la descripción que **Thomas Addison (1793-1860)** realizó sobre la melanodermia, más tarde conocida como enfermedad de Addison: "Un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y cambio peculiar de coloración en la piel". Estos pacientes evolucionaban indefectiblemente a la muerte. Las au-



Figura 49:  
Jordi Sans-Sabrafen.  
Prof. Alexander Haddow.



Figura 50:  
Thomas Addison.  
Edward Calvin Kendall.  
Equipo de la Clínica Mayo.

topias confirmaban las alteraciones en las glándulas suprarrenales, lo cual hizo pensar a Addison que existía alguna sustancia producida por esta glándula, que sería responsable de esta condición mórbida.

A principios de los años 30, **Edward Calvin Kendall (1886-1972)**, junto a su equipo en la Clínica Mayo: **C. H. Slocumb, H. F. Polley, E. C. Kendall y P. S. Hench (1896-1965)**, (estos últimos Premios Nobel de Medicina en 1950 por el descubrimiento de la prednisona), lograron preparar; a partir de los extractos de suprarrenales, un compuesto cristalino conformado por unas 30 sustancias. Para Kendall y su equipo era difícil saber cuál de todas estas sustancias, cuando estaba ausente, determinaba la enfermedad de Addison. A medida que purificaba estos compuestos, los denominaba A, B, C, D, E, etc. Probando las distintas composiciones, fabricó en 1947 el compuesto E, que logró aliviar a un paciente con artritis reumatoide. Decidió denominarlo **cortisona**, ya que derivaba de la corteza suprarrenal (Fig. 50). El profesor **F. C. Kuch**, de la Universidad de Chicago, logró con Kendall mostrar que se trataba de un esteroide. Con la ayuda de las compañías Merck, Armour y el Laboratorio Upjohn se comenzó la producción de la cortisona por vía parenteral. En mayo de 1949, Upjohn pudo lograr la presentación oral. **Tadeus Reichstein (1897-1996), Edward C. Kendall** y el médico **Phillip S. Hench** recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1950. En 1949, los trabajos de estos tres investigadores mostraron el espectacular efecto de la cortisona en el tratamiento de la artritis reumatoide. Después se demostró que la cortisona no cura la enfermedad, pero el descubrimiento de la actividad de este fármaco fue un gran paso que nos condujo al moderno conocimiento sobre las hormonas de la corteza de las suprarrenales y sus usos en medicina (68, 69) (Fig. 51).

Es necesario comentar nuevamente en este capítulo, aunque sea brevemente, el papel de los **corticosteroides**, aunque con resultados clínicos a menudo temporales, como agentes únicos en

Figura 51: Premios Nobel de Medicina de 1950.  
Edward Calvin Kendall. Tadeus Reichstein. Philip Showalter Hench.





1940	Estudios con hormona corticotropa y adrenal en tejidos linfoides normales y malignos en ratones
1950	Primeros estudios en linfomas y leucemias
1961	Rosenberg y cols., en 1.269 linfosarcomas tratados con ACTH o esteroides suprarrenales, obtienen respuestas parciales en 158 pacientes
1962	Kofman y cols., con prednisona a dosis de 100-200 mg/día, obtienen un 53% de R.O.
1962	Kyle y cols., con prednisona a dosis de 15-50 mg/día en 44 pacientes, lograron disminución de ganglios en 35/37, esplenomegalia en 23/26, incremento de Hb y plaquetas

Figura 52: Uso clínico de corticoides en procesos linfoproliferativos B malignos.

leucemias, linfomas y mieloma múltiple, y más tarde, en combinación con otros medicamentos, para prolongar o mantener la remisión, sobre todo en leucemias y linfomas (1950), así como cortisona y metotrexato en la leucemia aguda infantil (1951). Su uso en la actualidad es mucho más extenso como antiinflamatorio, antiemético y con frecuencia como tratamiento paliativo con la analgesia (Fig. 52).

Los corticosteroides en los mielomas fueron probados por **R. E. Maas (1962)**, quien determinó en un ensayo doble ciego controlado con placebo que la prednisona como agente único producía una disminución significativa de la globulina del suero y un aumento en el hematocrito, pero no hubo diferencias en la supervivencia en comparación con un placebo, lo que publicó en 1962. En otro estudio, **S. E. Salmon (1967)** con prednisona, en una sola dosis de 200 mg cada mañana, informó lograr beneficios en ocho de 10 pacientes con mieloma de alto riesgo, siendo las reacciones tóxicas mínimas. En un nuevo análisis de **O. McIntyre** y cols. (1985), de dos protocolos del Cancer and Leukemia Group B myeloma treatment, prednisona como agente único produjo una tasa de respuesta objetiva del 44% (70-72).

**G. W. Thorn** y cols., en 1950, informaron de que un paciente mejoró como resultado de tratamiento con **ACTH**. La mejoría clínica se asoció con una disminución de las globulinas y la desaparición de plasmoblastos de la médula ósea. Estudios posteriores han sido menos esperanzadores y han centrado la utilidad del ACTH en remisiones temporales, más o menos prolongadas, con mejoría del dolor y cierta euforia.

6. El uso de **estrógenos de síntesis** se basaba en la similitud farmacológica de las diamidinas y el estilbena, por lo que muchos grupos trataron los mielomas con este último fármaco. Se utilizaba a dosis muy altas, 20 o 30 mg diarios intramusculares, en ciclos de un mes, repetidos varias veces con dos o tres semanas de intervalo. Si el enfermo lo toleraba, se han llegado a dar dosis de 100 mg diarios. Se obtienen mejorías subjetivas muy considerables e incluso remisiones más duraderas que las conseguidas con diamidina y uretano. Pero de este hecho no hay datos confirmatorios.

7. Como consecuencia de todo lo anterior se llegó al régimen clásico de **melfalán más prednisona (MP)**, que se estableció en un ensayo aleatorio de 183 pacientes con mieloma, dirigido por **R. Alexanian** y cols. (1969) (73) (Fig. 53), donde un 43% mostraron respuestas objetivas. De los casos evaluables, 70% de los pacientes respondieron a la terapia de combinación con melfalán y prednisona, 35% a la terapia de melfalán intermitente y 19% a la terapia de melfalán diaria. Las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad disminuyeron en casi todos los pacientes que respondieron. El grado de remisión fue superior con la terapia melfalán-prednisona, donde los picos monoclonales en suero de globulina desaparecieron. En los pacientes que solo producían cadena ligera  $\lambda$  (proteína de Bence-Jones), la azotemia fue más frecuente, la incidencia de la respuesta fue baja y la supervivencia



Figura 53: Raymond Alexanian. Miembros de la International Myeloma Foundation. WAM 2000 Faculty : Morie Gertz, Bart Barlogie, James R. Berenson, Raymond Alexanian, Brian G. M. Durie, Kenneth C. Anderson, Robert Vescio, Robert A. Kyle.

fue corta. La mediana de supervivencia para los pacientes tratados con melfalán-prednisona fue de unos seis meses más que la supervivencia de aquellos tratados con melfalán solo. Los resultados apoyaban el uso de los cursos intermitentes de quimioterapia concurrente de melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple.

**J. B. Harley** fue el primero que introdujo la combinación de **carmustina (BCNU)**, melfalán, ciclofosfamida y prednisona en el tratamiento de mieloma múltiple, en 1972. En **1974, B. J. Lee** y cols. trataron 36 pacientes con mieloma con carmustina, ciclofosfamida, melfalán, vincristina y prednisona (protocolo M-2) e informaron de que el 60% tenía excelentes respuestas subjetivas y objetivas. Posteriormente, **D. C. Case** y cols., en 1977, informaron de una tasa de respuesta del 87% en 73 pacientes con mieloma tratados con el protocolo M-2. El grupo cooperativo CALGB (**J. B. Harley** y cols. **1979**) estudió la combinación de carmustina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona (régimen BCMP) frente a MP en 252 pacientes, no encontrando beneficios en supervivencia. Otros ensayos han sido similares con resultados negativos en términos de supervivencia, e igual en cuanto a la mejoría de la tasa de respuestas objetivas (74, 75).

En 1998 se publicó un metaanálisis de los datos individuales de 6.633 pacientes de 27 ensayos aleatorios que comparan MP con varias combinaciones de agentes terapéuticos; las tasas de respuesta fueron significativamente mayores con quimioterapia de combinación (60%; MP, 53%;  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la duración de la respuesta o la supervivencia general, por lo que MP continuó siendo el pilar del tratamiento del mieloma por décadas (76) (Fig. 54).

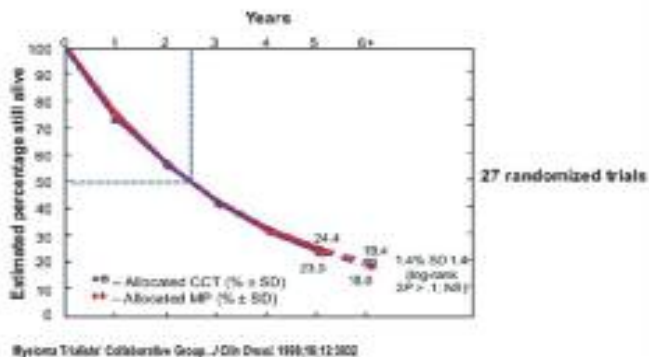
**8.** Un hito importante en el tratamiento del mieloma múltiple es el desarrollo del **trasplante de médula ósea**. Metodología que fue objeto de importante análisis en la primera reunión de organización de la American Society of Hematology held in the Aescapian Room of the Harvard Club in Boston, Massachusetts, el 7 de abril de 1957, que se dedicó a la conservación y trasplante de médula ósea humana. El **Dr. Edward Donnal Thomas (1920-2012)** y cols. realizaron el primer trasplante de células de médula ósea en 1956. Trataron seis pacientes con tumores (uno tenía mieloma) con irradiación corporal total o quimioterapia seguida de una infusión intravenosa de células de médula ósea. Todo esto antes de que se conocieran los antígenos leucocitarios HLA. El rechazo de las células trasplantadas dio lugar a estudios que mostraron que era necesaria la compatibilidad de los antígenos leucocitarios, para lograr un injerto duradero. En 1969, el Dr. E. D. Thomas realizó el primer trasplante exitoso entre donador y receptor que no fueran gemelos idénticos. En 1988 fue nombrado presidente de la American Society of Hematology. En 1990 fue

galardonado con el Premio Nobel de Medicina, compartiendo este honor con el **Dr. Joseph E. Murray**, pionero en el área del trasplante de riñón. Tanto el Dr. Thomas como el Dr. Murray habían sido compañeros de internado en el Boston's Brigham and Women's Hospital, y ambos consiguieron resolver el inconveniente que había impedido el éxito de los trasplantes de órganos entre seres humanos, es decir, las reacciones de rechazo. El Dr. Thomas investigó numerosos fármacos inmunosupresores y descubrió la eficacia del metotrexato en la prevención del rechazo y de la enfermedad de injerto contra huésped. La dotación económica del Premio Nobel de 350.000 dólares la donó al Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC), donde trabajó durante décadas. Se jubiló en 1989.

Los trabajos del Dr. Thomas sentaron las bases para la práctica, hoy rutinaria, de los trasplantes de células hematopoyéticas, lo que ha permitido salvar muchas vidas de pacientes con leucemias y otras enfermedades hematológicas en las que el reemplazo del tejido hematopoyético puede ser curativo (77) (Fig. 55).

Se realizó con éxito el primer trasplante singénico de médula ósea en un paciente con mieloma múltiple por **Elliott F. Osserman** y cols., publicado en 1982. El paciente y su gemelo idéntico normal tenían 50 años de edad y eran médicos. Antes del trasplante se había logrado una remisión parcial con un año de melfalán de dosis baja continua y tratamiento con prednisona. Inmediatamente antes del trasplante se utilizó alta dosis de ciclofosfamida e irradiación corporal total en un intento de erradicar el tumor residual. Pasados 17 meses del trasplante, el paciente se encontraba asintomático y con hematología normal, a pesar de una baja concentración de IgG monoclonal en suero que había persistido. En el mes 18, la recurrencia del dolor óseo y el aumento de la IgG monoclonal señalizaban la exacerbación de la enfermedad. La quimio-

### Melfalán + Prednisona



Medicamento	Dosis	Días	Administración
Melfalán	9 mg/m <sup>2</sup> /día ó 0,25 mg/kg/día	1-4	Oral
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> ó 2 mg/kg/día	1-4	Oral
Cada 4-6 semanas			

Figura 54:  
Metaanálisis.  
Esquema clásico de MP.

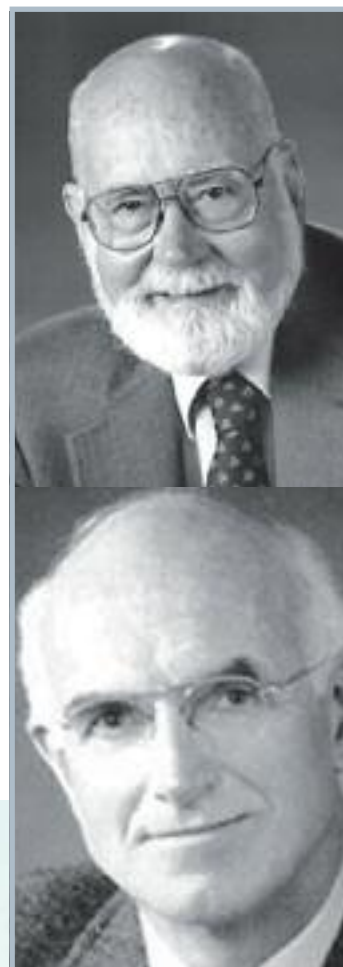


Figura 55:  
Edward D. Thomas.  
Joseph E. Murray



Figura 56: Miembros del Cancer Center at Columbia 1953: Elliott F. Osserman (1° izquierda arriba), Alex Sahagian-Edwards, Tony Choy, Jack D. Davidson, Don Tschudy, James Holland, Alfred Gellhorn, Nadine Luxmore, George A. Hyman.

terapia fue reanudada y otra vez producía una evidencia objetiva y subjetiva de respuesta. Este estudio demuestra la viabilidad y la utilidad potencial de trasplante singénico en el mieloma (78) (Fig. 56).

**Alex Fefer (1938-2010)** y cols. (79) describieron cinco pacientes con mieloma que habían recibido un trasplante de médula ósea singénico, dentro de un amplio trabajo sobre 130 pacientes del Seattle Marrow Transplant Team Seattle, con gemelo idéntico genéticamente normales, en los que el trasplante de médula ósea singénico benefició a pacientes con linfoma, leucemia de células peludas y mieloma múltiple. Por tanto, se destacó que el trasplante de médula ósea se debería considerar para cada paciente que tiene un cáncer hematológico y un gemelo idéntico (Fig. 57).

**Gösta Gahrton (1932-)** y cols. (1987) informaron que 10 de 14 pacientes con mieloma múltiple que recibieron un trasplante de médula ósea alogénico de un hermano donante HLA compatible, sobrevivieron durante una mediana de 12 meses. Cuatro pacientes murieron, dos de recaídas en sitios extramedulares, uno de EICH aguda grave y otro de sangrado gastrointestinal y derrame pericárdico (80) (Fig. 58).

**T.J. McElwain (1937-1990)** y **Ray L. Powles** (Hospital Royal Marsden) informaron por primera vez del trasplante autólogo de médula ósea en un paciente con leucemia de células plasmáticas. El paciente fue tratado con 140 mg/m<sup>2</sup> de melfalán y necesitó apoyo de plaquetas y antibióticos. Después de una recidiva ocurrida 16 meses más tarde, se le dio de nuevo 140 mg/m<sup>2</sup> de melfalán, seguido de un autoinjerto

Figura 57: Dr. Alex Fefer. Grupo original de trasplantes Fred Hutch's liderado por el Dr. E. Donnall Thomas, en 1989: Paul Neuman, Alex Fefer, E. Thomas Donnall, C. Dean Buckner, Rainer Storb.





Figura 58: Gösta Gahrton. Entrega del Premio Robert A. Kyle por su dedicación a la investigación de la patología hematológica. 2013.

intravenoso obtenido a partir de la médula ósea en su fase de remisión. Además, ocho pacientes con mieloma fueron tratados con dosis altas de melfalán 100-140 mg iv/m<sup>2</sup>. Todos respondieron al tratamiento, tres de cinco pacientes tratados previamente lograron remisiones completas bioquímicas y de médula ósea, sugiriendo un efecto dosis-respuesta. El profesor Ray L. Powles formó y dirigió una de las más grandes e innovadoras unidades de cáncer hematológico en todo el mundo en el Hospital Royal Marsden hasta 2003, donde fue responsable del primer trasplante de médula ósea con éxito en Europa, llevado a cabo en 1973. Fue el primero en utilizar la ciclosporina y el aciclovir e informó del primer trasplante autólogo de células madre para el mieloma. Otro hecho importante es el papel del melfalán a altas dosis por el grado de respuestas y la necesidad del soporte de médula ósea. **Peter J. Selby** y cols. (1987) informaron que 11 (27%) de 41 pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente obtuvieron una remisión completa después de una dosis única intravenosa de melfalán (140 mg/m<sup>2</sup>). Por desgracia, la mayoría de los pacientes recaen con una duración promedio de la remisión de 19 meses. El Dr. P.J. Selby ha sido uno de los investigadores que participaron en el desarrollo de melfalán a alta dosis y trasplante autólogo de médula ósea en el tratamiento del mieloma múltiple del Royal Marsden Hospital (81, 82) (Fig. 59).

**Bart Barlogie** y cols. (1987) utilizan melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> y la irradiación corporal total (850 cGy) seguida de trasplante de médula ósea autólogo en siete pacientes con mieloma múltiple refractario a la quimioterapia (agentes alquilantes -VAP / vincristina + adriamicina + dexametasona), con reducción rápida de >90% de las masas tu-



Figura 59:  
T. J. McElwain.  
Ray L. Powles.  
Peter J. Selby.

morales en seis de los pacientes, independientemente de la respuesta a la quimioterapia previa y una plasmocitosis medular hasta del 30%. A pesar de los signos de recaída temprana en tres pacientes (mediana, de duración de la remisión de todos los pacientes, 15 meses), cinco permanecían vivos y bien en el momento de la publicación, sin más tratamiento citotóxico, de dos a 21 meses (mediana nueve meses). Dos pacientes murieron, uno por complicaciones quirúrgicas después del trasplante y un segundo por neumonía a consecuencia de la neutropenia persistente. En conclusión, este tratamiento proporciona un control de la enfermedad significativa en aquellos seleccionados con mieloma resistente y con un mal pronóstico (83) (Fig. 60).

Por todo ello podemos destacar que de forma lenta y progresiva, durante varias décadas se fueron estableciendo las bases de la quimioterapia de altas dosis y el trasplante de medula ósea en la estrategia terapéutica del mieloma múltiple (84, 85).

**9.** Hace unos 15 años se comenzaron a producir importantes avances en el tratamiento del mieloma. La **talidomida, bortezomib y lenalidomida** han surgido como agentes altamente activos en el tratamiento del mieloma entre 1999 y 2003. Cada uno de ellos tienen aspectos históricos muy interesantes.

La **talidomida** ( $\alpha$ -N-[ftalimido] glutarimida) fue producida y comercializada en Alemania en 1957 por los laboratorios Chemmie Grünenthal. La idea del laboratorio fue desarrollar un fármaco altamente útil contra la alergia, es decir, que tuviera muy buenos efectos antihistamínicos, sin embargo, estos fueron pobres, tenía mejor efectividad como hipnótico y sedante; más tarde se descubrió que poseía efectos favorecedores contra náuseas y vómitos del embarazo. Fue vendida en más de cuarenta países, precisamente como sedante y como tratamiento de la hiperémesis gravídica.

Como sedante tuvo un gran éxito popular ya que, en un principio, se creyó que no causaba casi ningún efecto secundario. Sin embargo, provocó miles de nacimientos de bebés afectados de focomelia, anomalía congénita que se caracterizaba por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades. La talidomida afectaba a los fetos de dos maneras: bien que la madre tomara el medicamento directamente como sedante o calmante de náuseas o bien que fuera el padre quien lo tomase, ya que la tal-

Figura 60: Bart Barlogie (Universidad de Arkansas). Recibiendo la Medalla Alma Mater por sus logros en mielomas en la Universidad de Heidelberg.



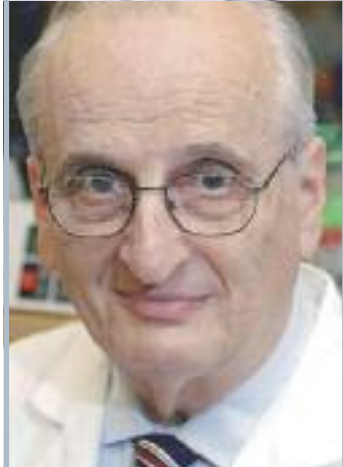
Figura 61: Widukind Lenz. Claus Knapp.

idomida afectaba al esperma, transmitiendo los efectos nocivos desde el momento de la concepción. Estos efectos teratogénicos nocivos fueron descubiertos inicialmente por el doctor **Widukind Lenz** y su compañero de la Clínica Universitaria de Hamburgo, el español **Claus Knapp** (Fig. 61). En diciembre de 1961 llegó la confirmación independiente de **William McBride**, un australiano investigador de malformaciones fetales. La talidomida fue retirada con más o menos rapidez en los países donde había sido comercializada bajo diferentes nombres. En España se retiró en 1963. En Estados Unidos, la doctora **Frances Oldham Kelsey (1914-2015)**, revisora de la FDA, se negó a autorizar el medicamento y pidió más estudios, aun cuando había sido aprobado en más de 20 países europeos y africanos. Su insistencia en que el medicamento debía ser completamente analizado antes de su aprobación fue dramáticamente justificada cuando sobrevino la catástrofe. Como resultado de su bloqueo a la aprobación de la talidomida, Kelsey fue condecorada en un homenaje encabezado por el entonces presidente **John F. Kennedy**. Lo anterior dio lugar a que las reformas de las pruebas clínicas de medicamentos fueran aprobadas por unanimidad por el Congreso en 1962. Estas reformas requerían límites más estrictos para las pruebas y la distribución de nuevos medicamentos, para evitar problemas similares. La enmienda reconoció también, por vez primera, que la eficacia debería ser establecida antes de su comercialización (Fig. 62).

Poco después de que sus propiedades teratogénicas fueran descubiertas, es importante tener en cuenta que la talidomida era considerada como un posible tratamiento contra el cáncer. Se realizaron dos ensayos clínicos en pacientes con cáncer avanzado, pero no se observó actividad significativa. En estos dos ensayos se inscribieron algunos pacientes con mieloma, pero la actividad antimieloma de la talidomida no fue evidente en ninguno de los estudios, lo que demuestra que la actividad clínicamente importante se puede perder si estos no se dirigen a tumores malignos específicos.

Figura 62:  
William McBride.  
Frances Oldham Kelsey.  
Frances O. Kelsey y John F.  
Kennedy.





La talidomida persistió como un agente terapéutico debido a la actividad prometedora que se observó en la lepra (1964), enfermedad de Behçet (1979), la enfermedad de injerto contra huésped (1988) y contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Bajo la presión de activistas del VIH y para desalentar a las redes de distribución de drogas ilegales, la FDA aprobó la talidomida para el tratamiento del eritema nudoso leproso en julio de 1998.

En 1994, **R. J. D'Amato** y cols. (84) describe en por primera vez las propiedades antiangiogénicas significativas de la talidomida en la microbolsa de córnea del conejo. Luego se mostró en un modelo de cáncer de conejo que el fármaco suprimía el crecimiento tumoral en estos animales. Curiosamente, más tarde se encontró que la dexametasona tenía una actividad antiangiogénica moderada, pero cuando se combinaba con talidomida aumentaba la actividad antiangiogénica y antitumoral. A finales de 1997, basado en el aumento de la importancia de la angiogénesis en la patogénesis del cáncer y la evidencia de la importancia de esta angiogénesis en el mieloma, el cónyuge de un paciente con mieloma convenció a **Bart Barlogie** y sus colegas de la Universidad de Arkansas para iniciar un ensayo de uso compasivo de "terapia antiangiogénica". La idea de utilizar la talidomida en este entorno vino de **Moses Judah Folkman**, padre de la angiogénesis, en una conversación telefónica directa con B. Barlogie. Este investigador estaba plenamente acreditado para la consecución de esta estrategia, en un ensayo de referencia que incluyó a 84 pacientes. Sorprendentemente, el 32% de estos respondieron a la talidomida, por lo que es el primer nuevo fármaco con actividad como agente único para el mieloma después de más de tres décadas. La talidomida en combinación con la dexametasona fue aprobada posteriormente por la FDA para el tratamiento del mieloma (85) (11) (Fig. 63). Los resultados iniciales con talidomida observados en el estudio de Arkansas fueron luego confirmados por muchos otros centros en todas las fases de la enfermedad. Las tasas de respuesta de la enfermedad en recaída son de aproximadamente del 50% con la combinación de talidomida y esteroides, y 65% con la combinación de tres drogas: talidomida, esteroides y ciclofosfamida. Desde entonces se han desarrollado varios regímenes de quimioterapia de combinación que contienen la talidomida (Fig. 64).

Figura 63:  
R. J. D'Amato.  
Moses Judah Folkman.  
Bart Barlogie.



## Resultados con talidomida sola en mieloma refractario/recaída (84)

Autor	Pacientes	Respuestas (%)	Comentarios	Referencias
Berlogio <sup>a</sup>	169	37	SG a 2 años (48%), mejor > 42 g	Blood 2001;15:492
Dmoszynska	175	56	SG (10 m), dosis TAL no influye resp.	Haematol J 2003;(Suppl.)
Grosbos	120	32	SG a 1 año (47%), SLP (33%)	Blood 2001;98:163a
Nieben	83	42	SG a 1 año (86%), SLP (45%), mejor ≥ 32 g	Br J Haematol 2001;111:605
Yakoub-Agha <sup>b</sup>	83	66	SG a 1 año (57%), SLP (50%), mejor ≥ 34 g	Haematol J 2002;3:185
Petrucci	80	63	SG (12,5 m). No eficaz en LCP	Haematol J 2003;(Suppl.)
Milichkin	75	28	Mejor: < 65 años, LDH y Cr Normales	Blood 2003
Wu	72	45	Eficaz en plasmocitomas (4/11)	Ned Tijdschr 2002;146:1438
Tosi	60	46	Niveles bajos VEGF favorable	Haematologica 2002;87:408
Otros	212	43		
<b>Total</b>	<b>1.129</b>	<b>42</b>		

Figura 64: Resultados con talidomida en mieloma múltiple.

En relación al mecanismo de acción, si bien todo no es conocido, la talidomida inhibe selectivamente la producción de IL-1b, IL-6, IL-12 y TNF $\alpha$ , interfiriendo en la respuesta inmune celular. Sobre las células da lugar a inversión de la relación CD4/ CD8. Sobre las moléculas de adhesión, la talidomida regula negativamente la  $\beta$ 2-integrina (CD18) y, en menor grado, la  $\beta$ 1-integrina (CD29) y la  $\alpha$ 4-integrina de los leucocitos circulantes. Así pues, la talidomida actúa sobre la expresión de moléculas de adhesión e integrinas, cruciales para la interacción entre matriz celular y adhesión de células sanguíneas al endotelio. Sobre las inmunoglobulinas, asimismo produce disminución en los niveles circulantes, así como de la cantidad de complejos inmunes. Inhibe la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular, importante en mieloma múltiple (86, 87) (Fig. 65).

La vía de la ubiquitina-proteasoma multicatalítico, como ya ha sido comentado, es responsable de la degradación ordenada de las proteínas celulares eucariotas. Fueron los investigadores **Aaron Ciechanover** y **Avram Hershko**, de Israel, e **Irwin Rose**, de Estados Unidos, en 2004, los que compartieron el Premio Nobel de Química por su descubrimiento del papel de la ubiquitinación en la degradación de proteínas.

El proteasoma 26S consiste en un complejo catalítico 20S de núcleo y un complejo de regulación 19S. Proteínas etiquetadas de ubiquitina son reconocidas por el complejo de regulación 19S, donde se eliminan las etiquetas de ubiquitina. Las proteínas se mueven en el cilindro del proteasoma 20S para la hidrólisis en polipéptidos pequeños. Esta degradación de las proteínas que no sean necesarias o dañadas por proteólisis es una reacción química que rompe enlaces peptídicos. Las enzimas que llevan a cabo este tipo de reacciones se denominan proteasas. La degradación de la mayoría de las proteínas intracelulares se hace de manera sumamente específica, incluyendo proteínas cruciales para la regulación del ciclo celular y de la muerte celular programada. El proceso de degradación produce péptidos de

aproximadamente siete a ocho aminoácidos de longitud, que luego pueden ser degradados adicionalmente en secuencias de aminoácidos más cortos y se utiliza en la síntesis de nuevas proteínas. La inhibición del proteasoma conduce a la apoptosis celular, por una acumulación de proteínas a

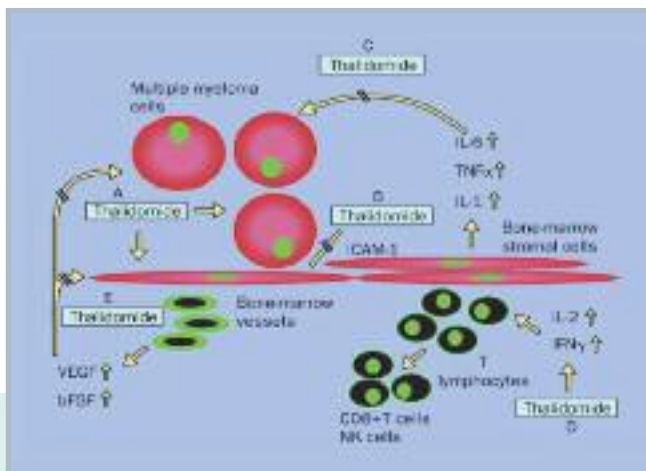


Figura 65: Mecanismo de acción de la talidomida.

**Sistema ubiquitina/proteasoma**



Figura 67: Estructura del proteasoma.

nivel intracelular sin degradarse. Así pues, la inhibición del proteasoma podría promover la degradación de las proteínas antiapoptóticas y prevenir la degradación de las pro-

teínas proapoptóticas, lo que resulta en la muerte celular programada en las células malignas (Fig. 67).

Ahora hace unos 15 años de la aprobación de **bortezomib** por la FDA, y los cuatro investigadores responsables del descubrimiento de este principio activo fueron honrados con el prestigioso Premio Warren Alpert, el cual se ha otorgado anualmente desde su creación en 1987 por la Fundación Warren Alpert y la Escuela Médica de Harvard para reconocer las contribuciones a la humanidad y los avances en la comprensión y la curación de enfermedades graves. La fundación anunció en junio de 2012 que los destinatarios de ese año serían **Julian Adams**, de Pharmaceuticals Infinity; **Alfred Goldberg**, de la Escuela de Medicina de Harvard, y **Kenneth C. Anderson** y **Paul G. Richardson**, ambos del Instituto de Cáncer Dana-Farber (Figs. 68, 69).

**Alfred Goldberg**, en 1977, estudió la degradación de una proteína dependiente de ATP en reticulocitos, los cuales carecen de lisosomas, lo que le sugirió la existencia de un segundo sistema intracelular de degradación. En 1978 se demostró que este sistema contaba con varias cadenas distintas de proteínas, algo totalmente novedoso en cuanto a las proteasas. A este segundo sistema de degradación se le denominó “**proteasoma**”.

**Julian Adams** y cols. diseñaron y desarrollaron varios compuestos derivados del ácido borónico que inhiben la vía del proteasoma de una manera altamente específica. Bortezomib, un dipéptido del ácido bórico (anteriormente conocido como PS-341, LDP341 y MLM341), se seleccionó para los ensayos preclínicos y clínicos. Los estudios preclínicos demuestran que el bortezomib tenía potentes efectos citotóxicos e inhibidores del crecimiento.

Fue el primer inhibidor del proteasoma que demostró *in vitro* e *in vivo* actividad contra una variedad de tumores malignos, incluyendo el mieloma, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, de páncreas y de colon. Basándose en los estudios de fase I que demostraron que el bortezomib tenía toxicidades manejables en pacientes con

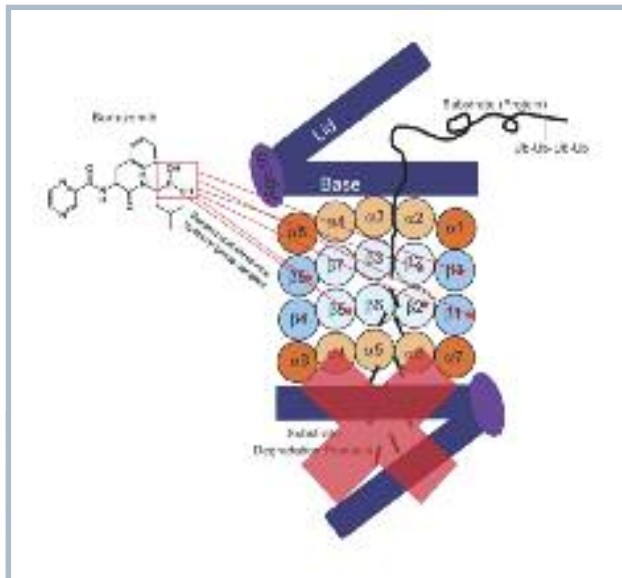


Figura 68: Mecanismo de acción del bortezomib.



Figura 69: Julian Adams, Alfred Goldberg, Kennet C. Anderson, Paul Richardson, investigadores del bortezomib.

cáncer avanzado, se iniciaron ensayos de fase II para tumores malignos sólidos y hematológicos (88, 89).

También mostró actividad frente a células de mieloma en varios modelos preclínicos de una serie de experimentos llevados a cabo en los laboratorios de **Kenneth Anderson** y **P. Richardson**, en el Instituto de Cáncer Dana-Farber (90).

El estudio clínico inicial con bortezomib en neoplasias hematológicas avanzadas fue dirigido por **Robert Z. Orlowski** en la Universidad de Carolina del Norte. En preparación para el ensayo, el laboratorio de Orlowski estaba investigando activamente la vía del proteasoma, un área de investigación en que su padre, **Marian Orlowski (1913-2006)**, había sido pionero años anteriores. Marian Orlowski, que trabajaba en colaboración con **Sherwin Wilk**, fue el primero en descubrir el complejo proteinasa intracelular multicatalítico (más tarde conocido como proteasoma 20S) y desarrolló el primer inhibidor del proteasoma, el benciloxycarbonil-prolil-prolinal (un péptido inhibidor de aldehído) (91, 92) (Fig. 70).

El primer ensayo de fase II con bortezomib de **P. G. Richardson** y cols. se llevó a cabo en 202 pacientes con mieloma refractario o en recaída. Aproximadamente un tercio respondió a la terapia con bortezomib, con una duración promedio de la respuesta de un año. Estos resultados llevaron a la aprobación de bortezomib por la FDA en mayo de 2003. En un ensayo aleatorizado posterior, también de P.G. Richardson y cols., se encontró que el tiempo libre de progresión de la enfermedad fue superior con bortezomib en comparación con dexametasona sola, en pacientes con recaída de mieloma o refractarios. Bortezomib fue combinado eficazmente con doxorubicina liposomal



Figura 70:  
Marian Orlowski.  
Sherwin Wilk.  
Robert Z. Orlowski.

intravenosa en un ensayo que demostró, por primera vez de manera aleatoria, la actividad antimieloma de las antraciclina. La duración media de la respuesta se incrementó de 7,0 a 10,2 meses ( $p = 0,0008$ ) con doxorubicina liposomal (DL) + bortezomib. La mediana del tiempo libre de progresión pasó de 6,5 meses para bortezomib a 9,3 meses con la combinación DL + bortezomib ( $p = 0,000004$ ) (93-95).

En la década de 1990, varios análogos de la talidomida se sintetizaron en un intento de aumentar la eficacia y minimizar la toxicidad, como la **lenalidomida**, antes llamada CC5013, un análogo 4-amino-glutamil de la talidomida que carece de los efectos secundarios neurológicos de la sedación y de la neuropatía, mostrándose como un fármaco con actividad frente a diversos tumores malignos hematológicos y sólidos. Pertenece a una clase de análogos de la talidomida denominados fármacos inmunomoduladores.

El mecanismo de acción se refleja en la figura 71, pero aún no se conoce en su totalidad. Sin embargo, sí se han reconocido los siguientes mecanismos de acción de la lenalidomida: 1. Inhibición de la formación de nuevos vasos sanguíneos o antiangiogénesis. 2. Inhibición de la producción de sustancias con efectos facilitadores de la inflamación y del crecimiento de las células neoplásicas. Aumento de las sustancias que favorecen la reacción del sistema inmune contra las células neoplásicas (efecto inmunomodulador). 3. Efecto directo sobre las células tumorales: detención del crecimiento e iniciación de la "muerte celular programada" (efectos antiproliferativo y citotóxico). 4. Inhibición de la fijación de las células tumorales a las células de la matriz de la médula ósea. Así se reducirá la liberación de sustancias que proporcionan señales necesarias para la supervivencia del tumor. 5. Activación de las células inmunológicas (células T y NK), que a su vez afectan a las células tumorales.

El desarrollo de lenalidomida se inició a finales de 1990 y los ensayos clínicos se iniciaron en 2002. Con base en los estudios preclínicos llevados a cabo por el fabricante (Celgene Corporation, de EE. UU.) y en el Instituto de Cáncer Dana-Farber; la lenalidomida fue aprobada para un ensayo de fase I en el mieloma múltiple en recaída/refractario, dirigido por Paul Richardson y cols. (96). Es importante destacar que no había significativa somnolencia, estreñimiento o neuropatía en ninguno de los grupos. Como mejores respuestas fueron al menos un 25% de reducción de la paraproteína en 17 (71%) de los 24 pacientes; 11 de ellos (46%) habían recibido antes talidomida. Se observó enfermedad estable (reducción de menos del 25% de la paraproteína) y con un adicional de 8% (dos pacientes). Por tanto, 17 (71%) de 24 pacientes (IC del 90%: 52-85%) demostraron beneficio del tratamiento. Este estudio proporcionaba la base para la evaluación de CC-5013, ya sea solo o en combinación, para tratar a pa-

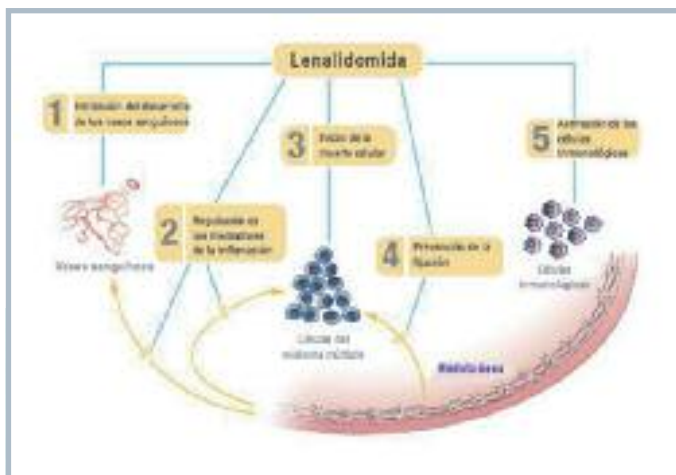


Figura 71: Mecanismo de acción de la lenalidomida (Cancer Campus).

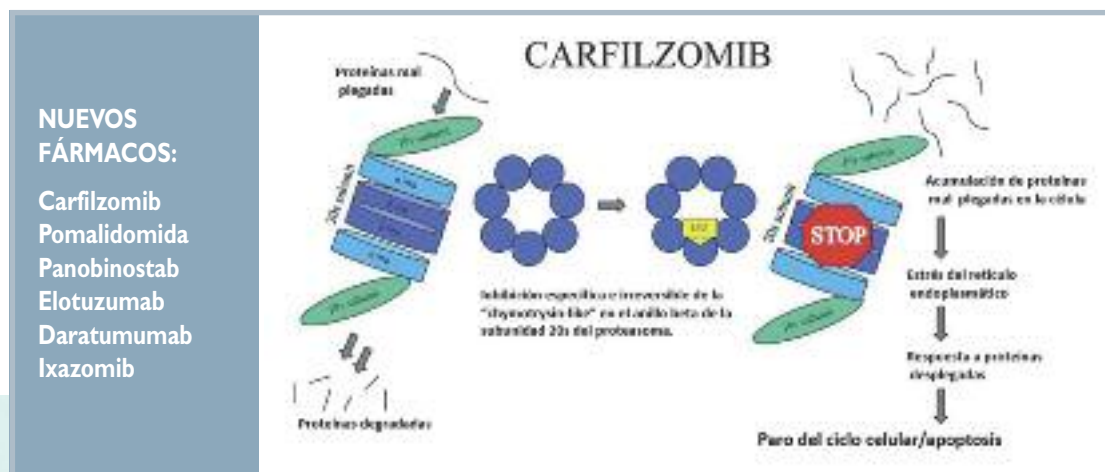
cientes con MM en las primeras etapas de la enfermedad. Nuevamente **Paul Richardson** y cols. (97) realizaron un ensayo de fase II aleatorizado, multicéntrico, que incluyó a 102 pacientes con mieloma en recaída/refractario. La tasa de respuesta global con agente único de lenalidomida fue del 17%. Lo importante es el resumen que hacen los autores sobre este estudio. La tasa alentadora de respuestas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global observadas después de tratamiento con lenalidomida en este estudio, ya sea como agente único o en combinación con dexametasona, apoyan el papel de lenalidomida como una nueva terapia importante para el mieloma avanzado. De suma importancia, se observó la eficacia en pacientes altamente pretratados, incluyendo los que habían recibido la talidomida antes. Este régimen de una vez al día y el aumento de las tasas de respuesta observadas añadiendo dexametasona han servido de marco para nuevos estudios en fases II y III controlados con placebo en pacientes con mieloma en recaída, comparando la combinación de altas dosis de dexametasona con lenalidomida a dosis altas de dexametasona sola. Este estudio también sirvió de base para un gran estudio multicéntrico en fase II de lenalidomida sola en pacientes con mieloma en recaída y refractarios, estudios de combinación con dosis altas de dexametasona para pacientes con enfermedad recién diagnosticada, y para estudios de combinaciones con otros agentes, incluidos bortezomib. Todo esto refleja la evolución de lenalidomida en el tratamiento del mieloma como paradigma para el desarrollo de la nueva terapia, que se utiliza ya sea como agente único o en combinación, para mejorar los resultados de estos pacientes con mieloma múltiple, de otro modo incurable.

En un ensayo de fase II realizado por **S.V. Rajkumar** y cols. (98) en la Clínica Mayo, 31 de 34 pacientes (91%) con diagnóstico reciente de mieloma lograron una respuesta objetiva con lenalidomida más dexametasona. Dos amplios ensayos en fase III han demostrado una significativa mejoría del tiempo libre de progresión con lenalidomida más dexametasona, en comparación con placebo más dexametasona en el mieloma en recaída.

**Lenalidomida** más **dexametasona** fue aprobado por la FDA en junio de 2006 para el tratamiento del mieloma en pacientes que han fracasado a un tratamiento previo (11).

**10.** En los últimos cinco años han aparecido **nuevos fármacos** que abren mayores posibilidades en el tratamiento del mieloma múltiple (Fig. 72).

Figura 72: Nuevos fármacos. Mecanismo de acción del carfilzomib.



**Carfilzomib** representa un progreso en relación a bortezomib (estructuralmente distinto de bortezomib) en varios aspectos: especificidad de acción, irreversibilidad de la inhibición del sistema proteasómico, menor incidencia (según los estudios iniciales) de neuropatía periférica, y, principalmente, eficacia clínica en pacientes que, bien son refractarios o han recaído tras un tratamiento con bortezomib. Carfilzomib inhibe de manera selectiva tanto la actividad de la subunidad  $\beta 5$  (del proteasoma) como la actividad  $\beta 5i$  (o: LMP7) del inmunoproteasoma. La inhibición de estas subunidades es irreversible, por lo que la restauración de la actividad proteasómica requiere la síntesis de nuevas subunidades proteicas. En esto se diferencia de bortezomib, cuya inhibición de las mismas subunidades del complejo proteasómico es lentamente reversible. Los resultados preliminares sugieren que el carfilzomib beneficiaría a pacientes con mieloma múltiple que no han estado respondiendo a las actuales terapias, incluyendo bortezomib, como manifestó el **Dr. David S. Siegel**, co-autor de los estudios iniciales de investigación. David S. Siegel fue el investigador principal del estudio pivotal multicéntrico en fase IIIb, con 30 centros de cáncer en los Estados Unidos y Canadá. El ensayo evaluó 266 pacientes con mieloma múltiple previamente fuertemente tratados con recaída o refractarios que habían recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo bortezomib y talidomida o lenalidomida; fueron tratados únicamente con carfilzomib. Las respuestas globales fueron del 23,7%, con una duración mediana de la respuesta de 7,8 meses. La mediana de SG fue de 15,6 meses y un perfil de tolerabilidad aceptable en esta población tratada previamente.



Un estudio clínico comparativo de fase III denominado EN-DEAVOR, llevado a cabo en 929 pacientes (fue realizado en 235 centros en todo el mundo), evaluó carfilzomib en inyección en combinación con una dosis baja de dexametasona frente a bortezomib más dexametasona a dosis bajas. Se cumplió el criterio principal de valoración de supervivencia libre de progresión (SLP). Los pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con carfilzomib vivieron el doble sin un empeoramiento de su enfermedad, lo que demuestra una superioridad estadística y clínicamente significativa frente a bortezomib (mediana de la SLP de 18,7 meses frente a 9,4 meses; HR = 0,53; IC del 95%: 0,44-0,65).

La lenalidomida más dexametasona ha sido un tratamiento de referencia para el mieloma múltiple en recaída. La combinación de carfilzomib este nuevo inhibidor del proteasoma de nueva generación, con lenalidomida y dexametasona ha demostrado su eficacia en estudios fases I y II en el mieloma múltiple en recaída. La aprobación por la FDA se basó en los resultados de un estudio clínico amplio, aleatorizado con 792 pacientes, en fase III denominado ASPIRE que mostró que los pacientes que recibieron carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona tuvieron una supervivencia sin pro-

Figura 73:  
David S. Siegel.  
Keith Stewart.

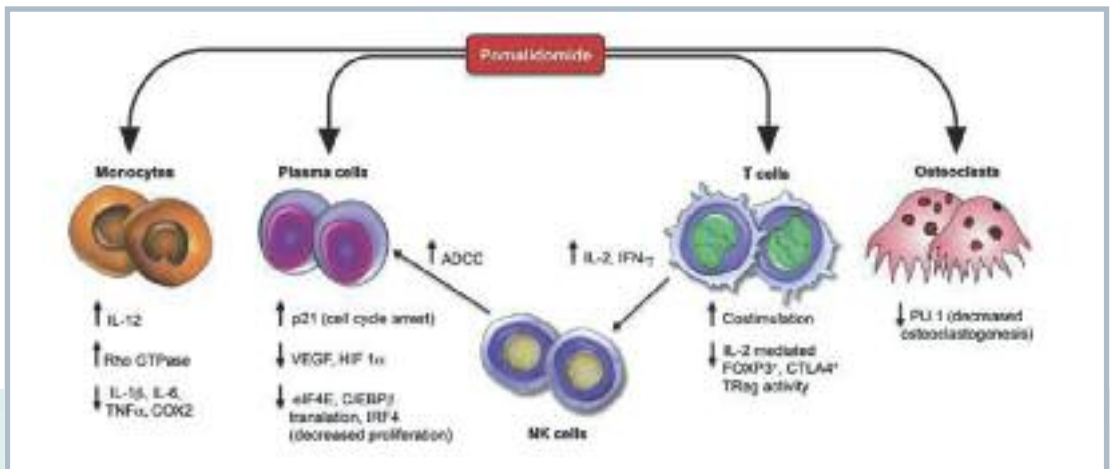
gresión más larga que quienes recibieron lenalidomida y dexametasona solas: 26,3 meses contra 17,6 meses y una mejor calidad de vida. El investigador principal del estudio, el **Dr. Keith Stewart**, oncólogo de la Clínica Mayo en Arizona, comentó que los pacientes que recibían los tres fármacos, carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, no mostraron ningún avance de la enfermedad durante un promedio de 26 meses. "Nunca antes se había informado nada parecido en pacientes con mieloma múltiple en recaída" (99-102) (Fig. 73).

**Pomalidomida** (CC-4047 o 3-amino-talidomida) es un antiangiogénico pero también actúa como un inmunomodulador. Pomalidomida fue aprobado en febrero de 2013 por la FDA y por la Comisión Europea en agosto de 2013, como tratamiento del mieloma múltiple en recaída y refractarios.

Es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, actividad inmunomoduladora y capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células del mieloma múltiple. Inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares del mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) e inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias (p. ej., TNF $\alpha$  e IL-6) por los monocitos. También inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales. Pomalidomida inhibe la formación de osteoclastos inducida por el mieloma múltiple a través de la normalización de la relación del receptor activador de NF $\kappa$ B-ligando/osteoprotegerina (RANKL/OPG). Un estudio en fase III comparó POM (pomalidomida) + LoDEX (bajas dosis de dexametasona) con HiDEX (altas dosis de dexametasona) en pacientes refractarios/recurrentes con mieloma múltiple previamente tratados con bortezomib, lenalidomida o talidomida, aumentando significativamente la SLP y la SG. POM + LoDEX debe convertirse en un estándar en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recurrentes/refractarios que han agotado tratamientos con lenalidomida y bortezomib (103-105) (Fig. 74).

**Panobinostat**, es un inhibidor potente por vía oral de la deacetilasa (DAC), lo que altera la expresión de genes a través de mecanismos epigenéticos e inhibe la degradación de proteínas. También

Figura 74: Pomalidomida y su mecanismo de acción.



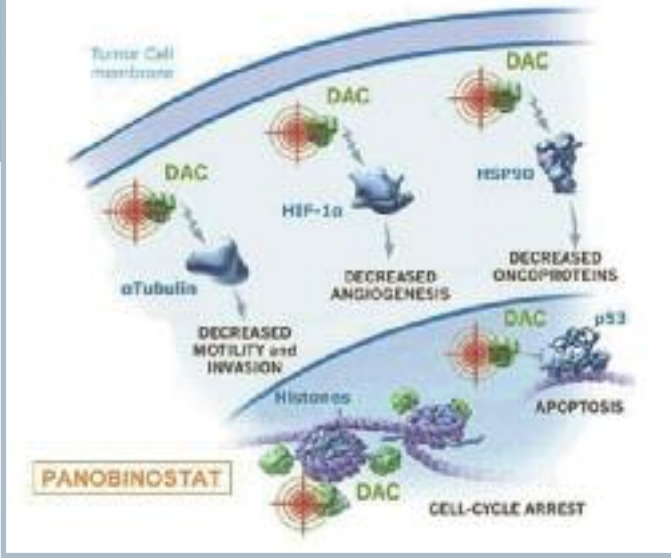


Figura 75: Panobinostat y su mecanismo de acción.

se ha demostrado que actúa de forma sinérgica con el bortezomib (Fig. 75).

Fue aprobado recientemente por la FDA y la EMA para su uso en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que han recibido dos o más regímenes anteriores,

incluyendo bortezomib y un fármaco inmunomodulador. Panobinostat se aprobó basándose en los resultados del estudio en fase III PANORAMA 1 en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario, en los cuales se mostró que panobinostat más bortezomib y dexametasona aumentó significativamente la supervivencia libre de progresión (mediana, 12,0 meses) en comparación con placebo más bortezomib y dexametasona (mediana, 8,1 meses;  $p < 0,0001$ ) (106).

**Elotuzumab** es un anticuerpo monoclonal inmunoestimulante dirigido a la vía de señalización de la molécula de activación linfocítica F7 (SLAMF7) directamente (activación de las células NK) y de forma indirecta por la vía de CD16. Ha mostrado actividad en la combinación con lenalidomida y dexametasona (ELD) en un estudio de fases I b-II en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Fue aprobado por la FDA en noviembre de 2015 en las condiciones del estudio anteriormente mencionado. La extensión de seguimiento del estudio denominado ELOCUENTE-2 (NCT01239797) mostró una reducción del 27% en el riesgo de progresión de la enfermedad/muerte para ELD vs. LD y con una tendencia favorable en la SG (107, 108) (Fig. 76).

**Daratumumab** es el primer anticuerpo monoclonal (mAb) dirigido contra la molécula CD38. Actúa uniéndose a CD38, una molécula señalizadora que se expresa principalmente en la superficie de las células del mieloma múltiple, con independencia del estadio de la enfermedad. Como resultado de esta acción, daratumumab pone en marcha el sistema inmunitario del propio paciente para que ataque a las células

Figura 76: Elotuzumab. Mecanismo de acción.

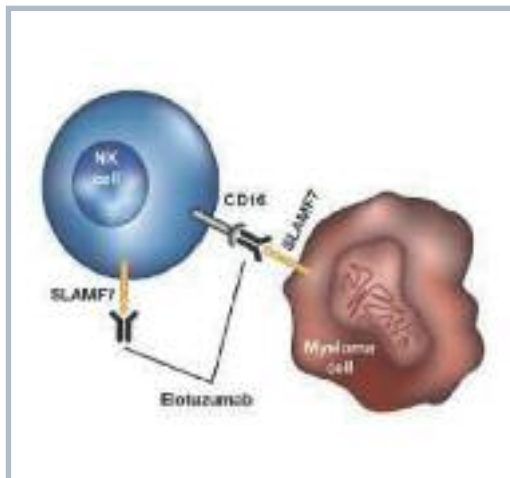
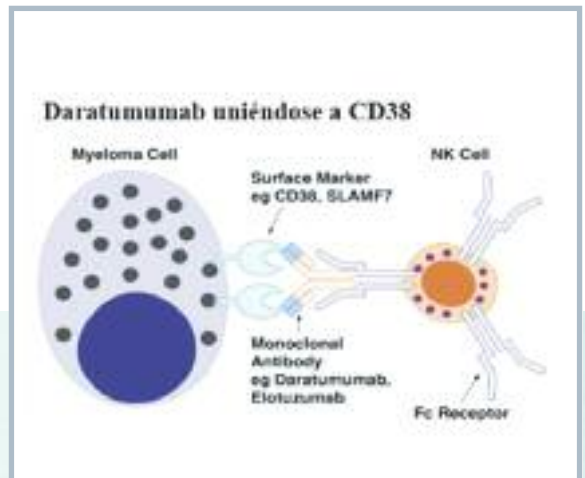


Figura 77: Daratumumab. Mecanismo de acción.





cancerosas, lo que provoca una muerte rápida de las células tumorales mediante múltiples mecanismos de acción inmunitarios, activando las células NK y vía del complemento y efectos inmunomoduladores, activación de macrófagos, además de la muerte directa de las células tumorales mediante apoptosis (Fig. 77).

La autorización de daratumumab se basa en los datos del estudio de fase II MMY2002 (SIRIUS), el estudio de fases I/II GEN501 y los datos de tres estudios de apoyo adicionales. Los resultados del análisis combinado de la eficacia de los ensayos GEN501 y MMY2002 (SIRIUS) demostraron que después de un seguimiento medio de 14,8 meses, la mediana calculada de supervivencia global con daratumumab en monoterapia (16 mg/kg) para estos pacientes altamente pretratados fue de 20 meses. La tasa de respuesta global en el análisis combinado fue del 31% y el 83% de los pacientes lograron estabilizar la enfermedad o una respuesta menor. Se demostró que daratumumab tiene un perfil de seguridad adecuado y clínicamente controlable en monoterapia para pacientes muy pretratados (109, 110).

Una nueva área de tratamiento del mieloma múltiple es el campo de los anticuerpos monoclonales **AntiPD1/antiPD-L1**. La historia de fondo del desarrollo de los inhibidores de PD-1 implica a muchos científicos cuyos descubrimientos revelaron cómo la vía PD-1 inhibe la respuesta inmune y las células cancerosas secuestran a PD-1 para evitar que los sistemas inmunológicos las reconozcan y las eliminen. Como ya ha sido comentado en el capítulo de linfomas, dos científicos de Boston fueron los que mayor contribución han aportado a la comprensión de la inhibición de PD-1. **Gordon Freeman**, del Cancer Dana-Farber, y su esposa, **Arlene Sharpe**, del Departamento de Microbiología e Inmunobiología en la Escuela de Medicina de Harvard, han sido fundamentales en el encaje de las piezas de este rompecabezas de la inmunoterapia. Los descubrimientos de los respectivos laboratorios donde trabajaba la pareja se ha traducido en una nueva modalidad terapéutica que está cambiando el rostro del tratamiento contra el cáncer, un proceso que se extendió por aproximadamente 15 años.

Harvard y el Dana Farber no tenían la licencia exclusiva de la propiedad intelectual, por lo que todos estos esfuerzos podrían multiplicarse. Esto dio lugar a que numerosos científicos reiniciaran nuevas investigaciones y desarrollaran diferentes anticuerpos. La licencia no exclusiva de la propiedad intelectual relacionada con PD-1 fue una verdadera bendición.

Cualquier relato de la historia del desarrollo de los inhibidores de la DP-1 debe mencionar a **Tasuku Honjo**, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Kyoto, que junto a sus colaboradores

Figura 78: Gordon Freeman. Arlene Sharpe. Tasuku Honjo. Lieping Chen.



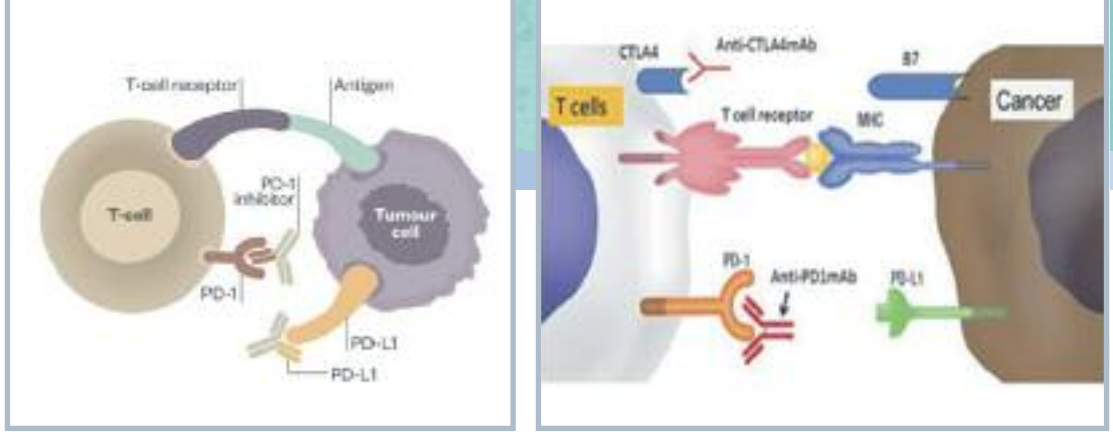


Figura 79: Inhibidores de DP-1 y DP-L1. Mecanismo de acción de antiCTLA-4.

identificaron primero la molécula PD-1 en la década de 1990. El Dr. Gordon Freeman mostró que el PD-1 interacciona con PD-L1, dando como resultado una "regulación negativa de la activación de los linfocitos." Se apaga la respuesta inmune, siendo, por tanto, un objetivo o diana terapéutica. Al mismo tiempo, PD-L1 fue descubierto independientemente por **Lieping Chen**, en la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut, quien también ofreció ideas sobre su significado (111) (Figs. 78, 79).

En una colaboración con **Rafi Ahmed**, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Emory, los Dres. Sharpe y Freeman y sus colegas mostraron que PD-1 pertenece a una familia de moléculas, que incluye CTLA4 (el objetivo para ipilimumab), cuya unión a su ligando (B7) da lugar a la inhibición de la función de las células T. Su bloqueo por un anticuerpo monoclonal estimula la función de los linfocitos T. Efectivamente, el bloqueo de PD-1 o PD-L1 utilizando anticuerpos desarrollados en el laboratorio del Dr. Freeman tuvieron un efecto dramático: las células T revivían y asumían su papel normal.

La sorpresa fue cuando los Dres. Sharpe y Freeman descubrieron que PD-L1 se sobreexpresa en las células tumorales. De este modo, las células tumorales habían aprendido a secuestrar al receptor PD-1 en las células T, que infiltran los tumores. PD-L1 interacciona con PD-1 en el microambiente tumoral y se apaga la respuesta inmune tan crucial para el reconocimiento y la eliminación del tumor. Por todo ello los Drs. Sharpe, Freeman, Honjo y Chen recibieron el **William B. Coley Award** de 2014 por sus investigaciones.

CTLA-4 es también un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. Su bloqueo con anticuerpos induce inmunoestimulación, lo que da lugar a la reactivación de clones que en condiciones normales no habrían progresado. Esto resulta en un efecto antitumoral, pero también y simultáneamente en efectos adversos de origen inmunitario. **James Allison** y su equipo identificaron el ligando de **CTLA-4** como un receptor inhibitorio en las células T en 1995 (B7). Receptor que está en la superficie de las células tumorales y que bloquea la respuesta inmunológica, inhibiendo la activación de las células T, por lo que fue un objetivo potencial en la terapia contra el cáncer. Este investigador desarrolló el anticuerpo antiCTLA-4 que bloquea esta proteína, permitiendo al sistema inmunológico atacar a los tumores.

**PD-1**, junto con **CTLA-4** y **TIM3**, pertenece a un grupo llamado "**puntos de control inmunológico**" porque ponen los frenos en el sistema inmunológico; con la inhibición de estos puntos, la respuesta inmune puede ser reactivada para reconocer y erradicar tumores. Los inhibidores de DP-1 parecen revertir el "escape tumoral" de la vigilancia inmunológica en varios tipos de cáncer, incluyendo el melanoma, pulmón, vejiga, riñón linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple.

Se ha observado que PD-L1 muestra un incremento en la expresión en las células de mieloma con un fenotipo aberrante, lo que sugiere una función importante de esta molécula en la supresión de la inmunidad local en el microambiente del mieloma múltiple. De hecho, se ha demostrado que las células de mieloma que sobreexpresan PD-L1 inhiben a las células T citotóxicas *in vitro*, un efecto inmunosupresor que se puede prevenir con la preincubación con un anticuerpo antiPD-L1. Además, se ha demostrado recientemente que la vía PD-1/PD-L1 no solo promueve la progresión del mieloma indirectamente al causar fracaso del control inmune, sino también que células estromales de la médula ósea inducen expresión de PD-L1 en las células de mieloma, lo que resulta en aumento de la proliferación de las células tumorales y reduciendo la susceptibilidad a la quimioterapia antimieloma. En consecuencia, se observó progresión clínica en pacientes cuyas células de mieloma expresaban altos niveles de PD-L1. Estos datos apoyarían el inicio de los ensayos clínicos para investigar la eficacia del tratamiento con anticuerpos antiPD-1 o antiPD-L1 en mieloma múltiple, ya sea solo o en combinación, por ejemplo, con lenalidomida. Queda por determinar si la expresión de PD-L1 en las células plasmáticas normales, representa un obstáculo para los enfoques de este tipo (112). Todos los fármacos relacionados con la inmunoterapia están aún en fase de investigación. Por ejemplo, está en curso un fase I/II de nivolumab más ipilimumab después de un trasplante de células madre en pacientes con mieloma múltiple en alto. También un ensayo de fase III de nivolumab, elotuzumab, pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios, etc. (Fig. 80).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aceptado recientemente la solicitud de autorización de comercialización de **ixazomib**, un inhibidor oral del proteasoma en investigación para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, siendo indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. La FDA lo aprobó en noviembre de 2015, en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple con similares requerimientos.

El ixazomib pertenece a la misma clase estructural que el bortezomib y actúa a través del mismo mecanismo, pero en con-



### Anticuerpos monoclonales

Inhibidores de puntos de control inmunológico

Diana terapéutica	Anticuerpo
PD-1	Pembrolizumab
PD-1	Nivolumab
PD-L1	Atezolizumab
PD-L1	Avelumab
PD-L1	Durvalumab
CTLA-4	Ipilimumab

Figura 80:  
Rafi Ahmed.  
James Allison.  
Anticuerpos monoclonales.

traste con el mismo tiene una vida media más corta y los estudios preclínicos demostraron una mayor penetración en los tejidos. En el plasma, el citrato de ixazomib es hidrolizado a ixazomib, que consta de un núcleo dipéptido alanina-leucina, con un ácido borónico biológicamente activo, que de manera inmediata y completa inhibe de forma reversible y selectiva la subunidad  $\beta 5$  tipo quimotripsina del proteasoma 20S. También es un potente inhibidor del inmunoproteasoma 20S (una isoforma del proteasoma 20S encontrada en tejidos inmunes, como el bazo). La inhibición del proteasoma resulta en la acumulación de sustratos poliubiquitinados dentro de la célula y conduce a la interrupción del ciclo celular; con la activación simultánea de las vías de apoptosis y muerte celular. Además, a altas concentraciones, ixazomib es capaz de inhibir otros sitios proteolíticos del proteasoma 20S, incluyendo la caspasa como la subunidad  $\beta 1$ , que escinde proteínas después de residuos ácidos, y subunidad  $\beta 2$  similar a la tripsina, que escinde después de residuos básicos (113) (Fig. 81).

La aprobación de ixazomib se ha basado en el estudio pivotal en fase III (Tourmaline-MM1) dirigido por **Paul Richardson**, responsable del programa clínico y director de investigación clínica del Centro del Mieloma Múltiple Jerome Lipper y médico del Instituto de Oncología Dana-Farber. Tourmaline-MM1 fue el primer ensayo doble ciego y controlado con placebo de un inhibidor del proteasoma, donde fueron incluidos 722 pacientes y diseñado para evaluar ixazomib más lenalidomida y dexametasona comparados con placebo más lenalidomida y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída/refractario. Los resultados mostraron que la combinación con ixazomib es efectivo para prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y con un perfil de seguridad controlable. Los pacientes que recibieron ixazomib vivieron una mediana de 20,6 meses sin que la enfermedad progresara. Aquellos que recibieron placebo en lugar de ixazomib demostraron que la supervivencia libre de progresión fue solo de 14,7 meses. La toxicidad fue similar entre ambos grupos de tratamiento, el 68% de los pacientes en el brazo ixazomib sufrió acontecimientos adversos graves, pero no pusieron en peligro la vida, en comparación con el 61% de los del grupo placebo (114).

Están en desarrollo otros nuevos fármacos tales como **selinexor (KPT-330)**, que funciona inhibiendo XPO1, una proteína que se encuentra en el núcleo de las células cancerosas induciendo la apoptosis. **Epoxomicin**, un potente inhibidor del proteasoma. **ONX-0914 (PR-957)**, también

un potente inhibidor del proteasoma, al igual que el **MGI32**. El anticuerpo antiCD38 **isatuximab** ha mostrado una actividad como agente único en pacientes con mieloma múltiple altamente pretratados con recaída/recurrencia. En este estudio abierto, de un solo brazo, los pacientes tratados con isatuximab en  $\geq 10$  mg/kg ( $n = 74$ ) tuvieron una mediana de super-

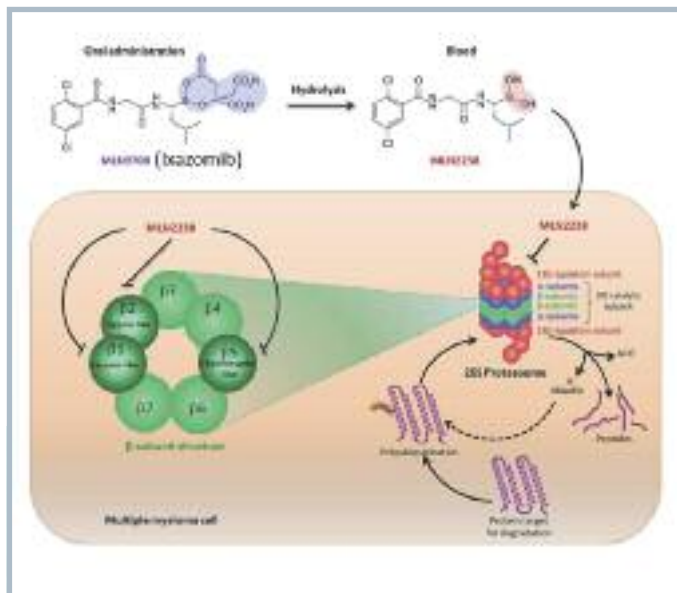


Figura 81: Ixazomib. Mecanismo de acción.

vivencia libre de progresión (SLP) de 3,65 meses (IC del 95%: 2,33-5,55) y una mediana global la supervivencia (OS) de 18,63 meses (IC del 95%, 15,7 no alcanzado). La tasa de respuesta objetiva fue del 24,3%, incluyendo aquellos con citogenética de alto riesgo. Según los autores, "esta supervivencia libre de progresión para un solo agente en una población altamente pretratados es bastante impresionante, sin embargo, lo que creen que es aún más impresionante son los datos de supervivencia global. Las posibilidades de futuro son incuestionables pero el tiempo nos dirá su papel real en el tratamiento del mieloma múltiple (115).

Para terminar este apartado de nuevos fármacos, solo unas referencias a los **bifosfonatos** inhibidores específicos de la actividad osteoclástica y que se utilizan en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Los bifosfonatos han demostrado ser eficaces en la reducción de fracturas vertebrales y en la reducción del dolor; sin embargo, su papel en la mejora de la supervivencia global permanece poco claro. Es una revisión Cochrane publicada por primera vez en 2002, y actualizada en 2010, se encontró que el agregado de los bifosfonatos (en particular clodronato o pamidronato) al tratamiento de mieloma reduce las fracturas vertebrales, el dolor y la hipercalcemia. No se encontró un efecto significativo de los bifosfonatos sobre la mortalidad. En general, no hubo efectos adversos significativos asociados con la administración de los bifosfonatos, recomendándose ser cuidadosos ante la aparición de osteonecrosis mandibular y evitar la toxicidad renal (116).

El International Myeloma Working Group publicó en 2013 unas recomendaciones para el tratamiento de la afectación ósea del mieloma múltiple, basados en datos publicados hasta 2012. Los bifosfonatos deben ser considerados en todos los pacientes con mieloma múltiple que reciben una primera línea de tratamiento para el mieloma, independientemente de la presencia de lesiones óseas osteolíticas en la radiografía convencional. Sin embargo, se desconoce si los bifosfonatos ofrecen alguna ventaja en pacientes sin enfermedad ósea evaluada por imágenes de resonancia magnética o por TAP-TAC. El ácido zoledrónico o pamidronato son los recomendados para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con mieloma múltiple. El ácido zoledrónico es preferido sobre el clodronato oral en pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple, debido a sus potenciales efectos contra el mieloma y beneficios de supervivencia. Los bifosfonatos se deben administrar iv cada tres a cuatro semanas durante la terapia inicial. El ácido zoledrónico o el pamidronato deben continuarse en pacientes con enfermedad activa y han de reanudarse después de la recaída de la enfermedad, y discontinuado en pacientes que lograron una respuesta parcial o completa muy buena. La **cifoplastia** debe considerarse para fracturas vertebrales por compresión sintomática. La **radioterapia** a dosis baja puede ser utilizada para aliviar el dolor no controlado, fractura patológica inminente, o compresión de la médula espinal. La consulta al especialista se debe buscar para las fracturas de huesos largos, compresión de la médula espinal, columna vertebral y la inestabilidad (117).

## Hitos en la estrategia terapéutica del mieloma múltiple

Durante la última década, muchos tratamientos nuevos han ampliado la mediana del tiempo de supervivencia en los pacientes con mieloma múltiple desde menos de tres años hasta más de siete años y es posible en un futuro próximo mejorar aún más el tratamiento y, por tanto, la supervivencia. El tratamiento específico antimieloma es recomendado cuando el mieloma se vuelve sintomático, reflejado normalmente por un incremento del componente M y/o aparición de problemas clínicos que requieren tratamiento. Las situaciones que precisan tratamiento incluyen la lesión ósea (lesiones líticas y/u osteoporosis), insuficiencia renal, reducción de los recuentos celulares en sangre periférica (p.e., anemia, neutropenia), hipercalcemia, compresión nerviosa, o cualquier otra que suponga afectación de tejidos u órganos por el mieloma o la proteína del mieloma. El objetivo global del tratamiento es manejar los problemas específicos para conseguir un control general de la enfermedad. Los pacientes con **mieloma asintomático** deberán ser seguidos de cerca, sin iniciar inmediatamente tratamiento ya que no está demostrado claramente los beneficios de un inicio en esta fase asintomática. Sin embargo, aunque el riesgo de progresión a enfermedad activa en pacientes con mieloma múltiple asintomático es bajo (10% anual), hay un subgrupo de individuos de alto riesgo para los cuales la probabilidad de progresión a enfermedad activa en los primeros dos años después del diagnóstico supera el 50%. Este subgrupo de alto riesgo, lo que representa aproximadamente el 40% de todos los pacientes con mieloma indolente o asintomático, es una población objetivo de investigación de las intervenciones terapéuticas precoces. Dado que estos pacientes son asintomáticos y de otra manera no recibirían tratamiento, la terapia temprana ideal debe tener una toxicidad limitada. Un ensayo en fase III aleatorio, del **Grupo Español de Mieloma (GEMPETHEMA)**, comparó el tratamiento temprano de inducción con lenalidomida y dexametasona, seguido de tratamiento de mantenimiento con lenalidomida, con un grupo de observación constituido por pacientes con alto riesgo de mieloma asintomático sin tratamiento. Se consideró enfermedad de alto riesgo cuando presentaba una infiltración de la médula ósea de al menos el 10% y un componente monoclonal (que se define como un nivel de IgG de  $\geq 3$  g por decilitro, un nivel de IgA de  $\geq 2$  g por decilitro, o una proteinuria de Bence-Jones de  $> 1$  g por 24 horas) o solo uno de los dos criterios descritos anteriormente, además de al menos un 95% de células fenotípicamente aberrantes en el compartimiento de células plasmáticas de la médula ósea, con reducciones en una o dos inmunoglobulinas no involucradas de más de 25%, en comparación con los valores normales. Los pacientes con hipercalcemia, lesiones óseas, insuficiencia renal o anemia fueron excluidos.

En conclusión, este estudio aleatorizado mostró que el tratamiento precoz con lenalidomida y dexametasona, seguido de terapia de mantenimiento con lenalidomida, en pacientes con alto riesgo de mieloma múltiple asintomático, retrasó significativamente el tiempo hasta la progresión de la enfermedad sintomática y dio lugar a un beneficio de supervivencia global, con un perfil de toxicidad aceptable. Este estudio ha sido publicado nuevamente en julio de 2016 (*The Lancet Oncology*), confirmando

los resultados que junto a los resultados positivos de los ensayos en curso apoyarían el uso de un tratamiento temprano para los pacientes asintomáticos con enfermedad de alto riesgo en un futuro próximo (118, 119) (Fig. 82).

Durante décadas, el tratamiento del mieloma se basaba en fármacos alquilantes orales y esteroides, por lo general melfalán o ciclofosfamida con prednisona. Este tratamiento fue eficaz, con un 50-60% de pacientes que lograron al menos una remisión parcial. Sin embargo, durante décadas, la supervivencia global se mantuvo aproximadamente dos-tres años después del diagnóstico.



Figura 82: Firmantes del estudio: M.V. Mateos, Joan Blade, J.J. Lahuerta y J. San Miguel.

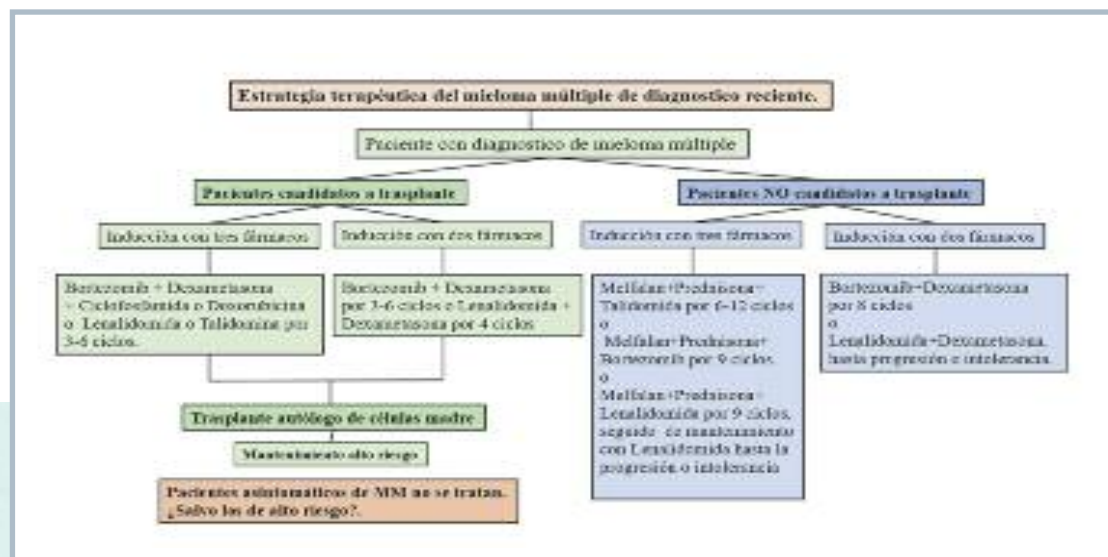
Uno de los hitos importantes en el tratamiento del mieloma múltiple de reciente diagnóstico es **clasificarlos si son candidatos o no a trasplante autólogo de médula ósea**, como aparece en la figura 83, lo que supone la identificación de dos tipos de pacientes, estrategias diferentes y posibilidades de supervivencia distintas.

### I. Pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

En el tratamiento de la década de 1990 destacó la perfusión intravenosa con doxorubicina, vincristina y los pulsos de muy alta dosis de dexametasona (terapia VAD), y varios ensayos de gran tamaño mostraron una eficacia adicional de autotrasplante de células madre. La combinación de VAD, autotrasplante de células madre y las distintas terapias de rescate mejoraron la supervivencia global, con una media de aproximadamente cuatro-cinco años.

Varios ensayos importantes en fase III han establecido el uso de la quimioterapia en dosis elevadas y el trasplante autólogo de células madre como el estándar para los pacientes jóvenes y en buen

Figura 83: Estrategia terapéutica del mieloma múltiple de diagnóstico reciente.



estado de salud. La terapia de inducción inicial debe preservar la función de las células madre hematopoyéticas, de modo que puedan ser recolectadas, para posteriormente ser perfundidas. Varios estudios aleatorizados han mostrado que los regímenes de inducción que incorporan uno o más agentes nuevos inducen mayor respuesta de la enfermedad antes y después del trasplante autólogo de células madre, alargando la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Generalmente son candidatos a trasplante los pacientes menores de 65 años (aunque pueden ser trasplantados pacientes de más edad) que no tengan enfermedades asociadas que pudieran contraindicar la realización de dicho procedimiento. El objetivo es conseguir una respuesta lo más rápida y profunda posible mediante tratamiento de inducción y posterior consolidación con el trasplante. Existen múltiples tratamientos de inducción, siendo los más eficaces los que combinan varias de estas drogas: bortezomib, talidomida, lenalidomida, ciclofosfamida, dexametasona. Para el trasplante, la droga más utilizada en el acondicionamiento es el melfalán. Una vez finalizado el trasplante, algunos esquemas propugnan el **tratamiento de mantenimiento** con lenalidomida o bortezomib, cuyo uso deberá ser estudiado de forma individualizada, valorando beneficio/riesgo, ya que pueden asociarse a efectos secundarios. El ensayo CALGB de mantenimiento de lenalidomida frente a la observación obtuvo claros beneficios en SLP y SG asociados con el mantenimiento con lenalidomida; sin embargo, el beneficio en pacientes de alto riesgo fue de corta duración, por lo que un mantenimiento más agresivo de tres fármacos puede mejorar los resultados en estos casos. Por tanto, si tenemos en cuenta cómo utilizar la genética para adaptar el tratamiento, es probable que no sea en la fase de inducción, sino más bien en el entorno de la terapia de mantenimiento, lo que se podría planificar desde el momento del diagnóstico de estos pacientes de mayor riesgo (120, 121).

También es utilizado como mantenimiento el interferón o la prednisona a dosis bajas.

Un estudio aleatorizado controlado ha examinado el uso del doble trasplante autólogo de células madre, con el fin de profundizar la respuesta y alargar la supervivencia libre de progresión; el beneficio parece estar restringido a los pacientes que no responden bien al primer trasplante.

El trasplante alogénico de células madre tiene potencial curativo pero una elevada mortalidad. Un metaanálisis no halló ventajas en cuanto a la supervivencia en comparación con el resultado después del trasplante autólogo de células madre. Este método solo debe considerarse en el contexto de un estudio clínico de investigación (122).

## 2. Pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante

Desde 1960, la combinación de melfalán y prednisona ha sido el principal tratamiento para los pacientes mayores con mieloma múltiple. Este esquema ha cambiado después de los resultados de varios ensayos aleatorizados que compararon esta combinación con una mezcla de agentes más nuevos como la talidomida o el bortezomib.

Un metaanálisis de seis ensayos concluyó que agregar talidomida mejoró 5,4 meses la supervivencia libre de progresión y 6,6 meses la supervivencia global. El agregado de bortezomib mejoró la tasa de respuesta, el tiempo hasta la progresión y aumentó la supervivencia global en 13 meses. Por tanto, melfalán y prednisona más talidomida, bortezomib o lenalidomida es actualmente considerado el es-



tándar de atención para los pacientes no elegibles para el trasplante. En resumen, con la incorporación de los nuevos agentes como talidomida o bortezomib al tratamiento de pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años no candidatos a trasplante, se logra un notable beneficio en cuanto a tasa de respuestas y de respuestas completas obtenidas, cuyo impacto parece traducirse también en un beneficio en el tiempo hasta la progresión y supervivencia global de los pacientes, como resultados confirmados para las combinaciones MPT, MPV y Len-MP seguido de lenalidomida, en estudios aleatorizados (123).

### 3. Valoración de la respuesta

Los criterios de valoración de la respuesta al tratamiento del mieloma múltiple han sido tomados de la Guía del Instituto Catalán de Oncología (ICO) (versión 2016), donde han participado numerosos autores y revisores de la misma (124) (Figs. 84, 85).

Figura 84: Valoración de la respuesta al tratamiento del mieloma múltiple.

Respuesta	Criterios
<b>Respuesta completa (RC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intensificación negativa en suero y orina.</li> <li>Disaparición de todos los plasmocitos anómalos de partes blandas.</li> <li>&lt; 3% de células plasmáticas en médula ósea.</li> <li>En pacientes en los que la enfermedad sólo sea medible por las cadenas libres en suero (mieloma oligosecretor) hay que considerar la RC si se alcanza una concentración (entre 0,26 y 1,65) en dos determinaciones consecutivas, además del resto de criterios.</li> <li>En pacientes en RC pueden definirse dos subgrupos con mayor profundidad de respuesta:               <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Respuesta completa signata (RCs) (Stereotyped complete response [sCR])</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Razón de cadenas ligeras libres normal.</li> <li>Asimetría de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes en la médula ósea por determinación con citometría de flujo multiparamétrica (≥ 4 colores) con un sesgo normal inferior de 3.000 células plasmáticas.</li> </ul> </li> <li><b>Respuesta completa molecular (RCm)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Además de todos los criterios previos de RC, ASO-PCR negativo (sensibilidad 99%).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Muy buena respuesta parcial (MBRP) (Very good partial response [VGPR])</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína M en suero y orina detectable por inmunofluorescencia, pero no por electroforesis, o bien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de la proteína M en suero a &lt; 90% y una cantidad de proteína M en orina menor de 100 mg en 24 horas (0,1 g/24 h).</li> </ul> </li> <li>En pacientes en los que la enfermedad sólo puede medirse mediante las cadenas libres en suero (mieloma oligosecretor), hay que considerar la MBRP si se consigue una disminución &gt; 90% de la diferencia de niveles entre la cadena afectada y la no afectada en dos determinaciones consecutivas, además del resto de criterios.</li> </ul>
<b>Respuesta parcial (RP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de la proteína M en suero a &lt; 50% y reducción de proteína M en orina a &lt; 90% o menor de 200 mg en 24 horas (0,2 g/24 h).</li> <li>Si la proteína M no es medible en suero ni orina, es necesaria una reducción de &lt; 50% en la diferencia entre los niveles de la cadena ligera afectada y los de la cadena ligera no afectada, y si las cadenas ligeras libres en suero tampoco son medibles es necesaria una disminución &gt; 50% del porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea respecto que el nivel basal sea &lt; 30%.</li> <li>Además del criterio previo, si en el momento basal había plasmocitos anómalos de partes blandas, estos tienen que haberse reducido a menos del 50% del tamaño basal.</li> </ul>

Figura 85: Valoración de la respuesta al tratamiento del mieloma múltiple.

<b>Respuesta menor (RM)</b>	<p>Esta categoría es aplicable únicamente a pacientes con mieloma recidivante/refractario dada su utilidad al comparar grupos de pacientes en estudios clínicos. Hay que considerar siempre un apartado específico de la enfermedad estable y en la comunicación de resultados se tiene que separar del RP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de la proteína M en suero a &lt; 25% pero &lt; 49% y reducción de la proteína M en orina de 24 horas entre el 50 y el 89%, pero todavía superior a 200 mg/24 horas (0,2 g/24 h).</li> <li>Además del cambio de criterio previo, reducción del tamaño de los plasmocitos anómalos de partes blandas entre el 25-49% si había plasmocitos anómalos en la situación basal.</li> <li>Inexistencia de crecimiento en número o tamaño de las lesiones osteolíticas basales (la aparición de una fractura por compresión no excluye la respuesta).</li> <li>No tiene criterios de CR, MBRP o RP pero tampoco de progresión (hay que incluir la RM como subgrupo de la RE).</li> </ul>
<b>Enfermedad estable (EE) (Stable disease [SD])</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento &lt; 25% respecto al nivel más bajo alcanzado de cualquiera de los siguientes parámetros:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína M en suero (con aumento absoluto &lt; 0,5 g/dL).</li> <li>Proteína M en orina (con aumento absoluto &lt; 200 mg/24 h).</li> </ul> </li> <li>Para pacientes sin componente M medible ni en suero ni en orina, aumento absoluto &lt; 30 mg/L en la diferencia entre los niveles de cadena ligera afectada y no afectada.</li> <li>Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea (con incremento absoluto &lt; 10%).</li> <li>Nuevas lesiones óseas o plasmocitos anómalos de partes blandas o aumento de tamaño de las presentes en el momento basal.</li> <li>Aparición de hipercalemia (valor sérico corregido &gt; 11,5 mg/dL) atribuible únicamente al mieloma.</li> </ul>
<b>Progresión o enfermedad progresiva (EP) (Progressive disease [PD])</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento &gt; 25% respecto al nivel más bajo alcanzado de cualquiera de los siguientes parámetros:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína M en suero (con aumento absoluto &gt; 0,5 g/dL).</li> <li>Proteína M en orina (con aumento absoluto &gt; 200 mg/24 h).</li> </ul> </li> <li>Para pacientes sin componente M medible ni en suero ni en orina, aumento absoluto &gt; 30 mg/L en la diferencia entre los niveles de cadena ligera afectada y no afectada.</li> <li>Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea (con incremento absoluto &gt; 10%).</li> <li>Nuevas lesiones óseas o plasmocitos anómalos de partes blandas o aumento de tamaño de las presentes en el momento basal.</li> <li>Aparición de hipercalemia (valor sérico corregido &gt; 11,5 mg/dL) atribuible únicamente al mieloma.</li> </ul>

Todas las categorías de respuesta tienen que ser evaluadas en dos evaluaciones consecutivas, practicadas en cualquier momento, pero antes de iniciar un nuevo tratamiento. La valoración de médula ósea no requiere confirmación. No es necesario practicar pruebas de imagen para valorar la respuesta excepto si hay sospecha clínica de progresión. Las categorías RC, RP y RM también requieren que no exista evidencia de enfermedad progresiva.

#### 4. Tratamiento de los pacientes en recaída

En general, la mayoría de pacientes todavía son incurables, con un patrón de recaídas continuas, siendo las respuestas siguientes cada vez de menor calidad y duración a las sucesivas líneas de tratamiento. Sin embargo, la disponibilidad de un amplio número de fármacos con diferentes mecanismos de acción, diversas toxicidades y distintos patrones de resistencia, permite una buena secuenciación de tratamientos durante las recaídas, proporcionando a los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario una supervivencia relativamente prolongada con una calidad de vida aceptable. El objetivo del Grupo Internacional de Consenso de Mieloma (IMWG) fue desarrollar un conjunto de directrices para la comunicación uniforme de los resultados de los ensayos clínicos en el mieloma. Todos los investigadores son conscientes de que algunos compromisos tienen que hacerse para asegurar que una guía cumpla con los requisitos que son útiles en la mayoría de países, para las prácticas académicas y comunitarias, y para los grupos que realizan ensayos clínicos en el mieloma. Así por ejemplo, para identificar mejores subpoblaciones de pacientes en recaída y progresión e interpretar mejor la evidencia científica hay que tener en cuenta las siguientes definiciones del IMWG:

**A) Mieloma múltiple refractario:** el mieloma refractario se define como una enfermedad que no responde durante la terapia primaria o de rescate, o progresa dentro de los 60 días después de haber interrumpido o completado la última línea terapéutica. Se entiende como ausencia de respuesta la progresión durante la terapia o la inexistencia de una respuesta mínima durante el tratamiento continuado. Se pueden definir dos categorías distintas dentro del concepto de mieloma múltiple refractario: mieloma múltiple primariamente refractario y mieloma múltiple en recaída y refractario.

**B) Mieloma múltiple primariamente refractario:** mieloma refractario primario se define como una enfermedad que no responde en pacientes que nunca han logrado una respuesta mínima o menor a ninguno de los tratamientos previos y en los cuales no hay cambios significativos en la proteína M (proteína monoclonal) y no hay evidencia de progresión clínica (pacientes no respondedores, no progresivos). Comprende a otro subgrupo que además de no presentar respuesta menor, progresan con tratamiento (pacientes progresivos).

**C) Mieloma recidivado y refractario:** se define como una enfermedad que no responde durante la terapia de rescate, o progresa dentro de los 60 días de la última terapia en pacientes que han logrado una respuesta mínima o mejor; en algún momento previamente antes de progresar en el curso de la enfermedad.

**D) Mieloma en recaída:** es aquel que recae o progresa sin cumplir criterios de mieloma múltiple refractario. Por consiguiente, mielomas múltiples que han conseguido cuando menos una respuesta menor que ha durado como mínimo 60 días después de completada la línea terapéutica (Fig. 86).

Para definir la **recaída clínica** se utilizan los criterios de la IMWG y se requieren uno o más de los siguientes indicadores directos de incremento de la enfermedad y/o la disfunción de órganos que están relacionados con la proliferación de las células plasmáticas mielomatosas:

- Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas en el examen del esqueleto, imágenes de resonancia magnética u otras.

Mieloma múltiple: Tipos de pacientes en recaída	
Categoría	Definición
A) Mieloma múltiple refractario	Mieloma que no responde durante la terapia primaria o de rescate, o progresa dentro de los 60 días después de haber interrumpido o completado la última línea terapéutica.
B) Mieloma múltiple primariamente refractario	Se define como una enfermedad que no responde en pacientes que nunca han logrado una respuesta mínima o menor a ninguno de los tratamientos previos y en los cuales no hay cambios significativos en la proteína M (proteína monoclonal) y no hay evidencia de progresión clínica (pacientes no respondedores, no progresivos). Comprende a otro subgrupo que además de no presentar respuesta menor, progresan con tratamiento (pacientes progresivos).
C) Mieloma resistente y refractario	Se define como una enfermedad que no responde durante la terapia de rescate, o progresa dentro de los 60 días de la última terapia en pacientes que han logrado una respuesta mínima o mejor en algún momento, previamente antes de progresar en su curso de la enfermedad.
D) Mieloma en recaída	Mieloma que recae o progresa sin cumplir criterios de mieloma múltiple refractario. Por consiguiente, mielomas múltiples que han conseguido cuando menos una respuesta menor que ha durado como a mínimo 60 días después de completado la línea terapéutica.
Mieloma doble refractario	Enfermedad resistente tanto a los inhibidores del proteasoma como a fármacos inmunomoduladores.

Figura 86: Mieloma múltiple. Tipos de pacientes en recaída.

- Incremento real del tamaño de plasmocitomas existentes o lesiones óseas. Un aumento definitivo se define como un 50% (y por lo menos 1 cm) de aumento medido en serie por la suma de los productos de los diámetros cruzados de la lesión medible.
- La hipercalcemia ( $> 11,5$  mg/dl;  $> 2,875$  mM/l).
- Disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl (1,25 mM) o menos de 10 g/dl).
- Aumento de la creatinina sérica en  $\geq 2$  mg/dl ( $\geq 177$  mm/l).
- Hiperviscosidad.

En algunos pacientes, el dolor óseo puede ser el síntoma inicial de la recaída en ausencia de cualquiera de las características enumeradas anteriormente. Sin embargo, el dolor de huesos sin confirmación de imágenes no es suficiente para diagnosticar recaída.

En los pacientes que no tienen la recaída clínica, una recaída bioquímica (paraproteína) se define como la duplicación del componente M, en dos mediciones consecutivas separadas por menos de dos meses, o un aumento en los niveles absolutos de proteína M en suero en  $> 1$  g/dl, o proteína M en la orina en  $> 500$  mg/24 horas, o el nivel de FLC (cadenas ligeras libres) involucradas en más o igual a 20 mg/dl en dos mediciones consecutivas separadas por menos de dos meses. Esta definición de "recaída por paraproteína" está representada por la velocidad de subida o el nivel absoluto de aumento de la proteína M en la que se considera que el tratamiento del mieloma debe reiniciarse en pacientes en la práctica clínica, incluso si los signos y síntomas de la nueva lesión de órganos diana no son aún aparentes (125).

La estrategia de manejo de la enfermedad refractaria/en recaída (MMRR) tiene que considerar diferentes aspectos, entre los que son esenciales, como en el tratamiento anterior; la duración de la remisión, la persistencia de la toxicidad farmacológica y las comorbilidades. Igualmente, características de la recaída son la aparición progresiva de síntomas o aparición brusca de complicaciones, incluidas hipercalcemia, complicaciones óseas e insuficiencia renal. También debe valorarse la intención del tratamiento y planificación de tratamientos posteriores.

Se recomienda incluir en un ensayo clínico a los pacientes en situación de recaída siempre que sea posible. Los pacientes con mieloma múltiple en progresión después de tratamiento en primera línea se pueden tratar con el mismo esquema recibido en primera línea únicamente en casos de respuesta óptima. Es decir, en pacientes tratados con VTD y TPH se entiende por respuesta óptima más de 24 meses libres de tratamiento desde el TPH. En este caso se puede administrar nuevamente VTD (hasta

cuatro ciclos) seguido de un segundo TPH de consolidación (nivel de evidencia IIB). En pacientes tratados con MPV, se entiende por respuesta óptima más de 18 meses libres de tratamiento. En este caso se recomienda valorar Btz + Dexa o Btz + prednisona, preferiblemente repetir MPV por el riesgo de mielotoxicidad con posible compromiso en líneas posteriores (nivel de evidencia IIB).

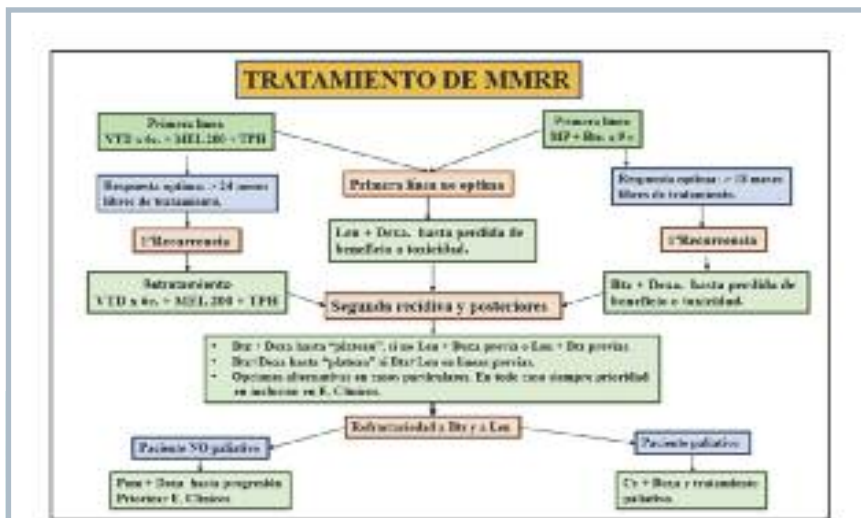
El resto de pacientes en progresión de primera línea han de recibir tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la falta de beneficio clínico. Se entiende por "falta de beneficio clínico" la progresión, el incremento confirmado de componente monoclonal, aunque no se cumpla el criterio de progresión o la persistencia mantenida de clínica relacionada con el mieloma.

En líneas posteriores de tratamiento, las opciones son Btz + Dexa o Len + Dexa, excepto que en líneas previas ya se haya constatado refractariedad a alguna de estas dos combinaciones (nivel de evidencia IA). La elección debe basarse en la mejor respuesta previa, la toxicidad de las líneas previas, las características de la recaída y las opciones posteriores de tratamiento. En pacientes candidatos a Len + Dexa tras recurrencia o refractarios, una opción es el empleo de daratumumab + Len + Dexa vs. Len + Dexa, lo que alarga significativamente la supervivencia libre de progresión (126). Similares resultados se obtienen en pacientes recurrentes o recurrentes/refractarios con la asociación de daratumumab + Btz + Dexa vs. Btz + Dexa, con un incremento de la supervivencia libre de progresión significativamente más larga que con bortezomib + dexametasona solo, y se asoció con reacciones relacionadas con la infusión y tasas más altas de trombocitopenia y neutropenia que bortezomib + dexametasona solo (127).

En pacientes doblemente refractarios a lenalidomida y a bortezomib, y con estado general adecuado para recibir tratamiento activo, el tratamiento de elección es pomalidomida y dexametasona (nivel de evidencia IA).

En pacientes no candidatos a las opciones anteriores, sea por refractariedad a todos los agentes mencionados o estado general inadecuado para recibir tratamiento activo, las opciones de apoyo con mayor evidencia de buena tolerancia y contención relativamente buena de la enfermedad son ciclofosfamida (oral o endovenosa) asociada a dexametasona o prednisona. También es más adecuada que otras combinaciones de alquilantes en pacientes con afectación extramedular que reciben simultáneamente radioterapia (las antraciclinas y el BCNU no se deberían emplear en esta situación) (128) (Fig. 87).

Fig. 87. Tratamiento de MMRR.



## Comentario final

Para todos aquellos especialistas que se dedican a tratar pacientes con mieloma múltiple, considero importante que conozcan la historia de esta neoplasia hematológica y todos los avances que a través del tiempo se han producido, y sus protagonistas, siempre que estos hayan podido ser identificados.

Creo que los avances en la investigación y la atención clínica de los pacientes con mieloma múltiple darán lugar a tratamientos más personalizados en la próxima década. Hasta entonces, debemos aprovechar al máximo las herramientas con las que contamos y continuar la labor que ya está realizándose hacia un futuro próximo en el que el mieloma sea poco más que una enfermedad crónica y, en última instancia, una patología curable. Es indudable que el tratamiento del mieloma múltiple ha mejorado dramáticamente durante la última década como consecuencia de la disponibilidad de nuevos fármacos basados en la biología, tales como los inhibidores del proteasoma y agentes inmunomoduladores. La mayor atención a las características biológicas, así como a las diferentes características basadas en situación funcional de los pacientes pueden influir en el tratamiento. Es trabajo del clínico conciliar la dicotomía entre, por una parte, una enfermedad molecular complicada con inestabilidad genómica progresiva y, por otro lado, la experiencia clínica que sugiere que algunos pacientes se recuperan y un subconjunto puede tener remisiones duraderas o incluso curarse. La respuesta obvia es que no todos los pacientes con mieloma son lo mismo y que tal vez hay un papel para la terapia a la medida. Igualmente, calcular en qué momento debe la terapia ser diferente al diagnóstico vs. al mantenimiento, y manifestar que sabemos lo suficiente acerca de las diferencias biológicas para tratarlos de forma diferente.

Para los pacientes con mieloma hay dos grandes discriminadores de resultados que tienen implicaciones importantes para la supervivencia: **el estado funcional** y la **genética**. Estas dos evaluaciones iniciales son claves, pues probablemente valorándolas con más detalles nos señalarán cómo serán tratados los pacientes, ya que determinan la intensidad de la terapia. Frente a la heterogeneidad genómica entre los enfermos con mieloma de alto riesgo es necesario tener en cuenta cómo uno administra terapias menos intensivas en el paciente frágil.

La evaluación del **estado funcional** se ha realizado mediante el uso de una serie de diferentes herramientas, desde la prueba ocular subjetiva por los médicos a los instrumentos más objetivos, tales como el Charlson Comorbidity Index (129), el Freiburg Comorbidity Index (130, 131), el Hematopoietic Cell Transplantation - Comorbidity Index (132) o el recientemente publicado Frailty Index (Katz -Activity of Daily Living/Katz - Actividad de la vida diaria; Lawton Instrumental - Activity of Daily Living/Lawton Instrumental - La actividad de la vida diaria (133). La ventaja de las herramientas más objetivas es que han sido validados en ensayos de gran tamaño, por lo que hay resultados con subgrupos de pacientes. Con estos instrumentos podemos hacer una valoración de la fragilidad en tres categorías: aceptable estado (valor 0), estado intermedio (valor 1) y frágiles (valor  $\geq 2$ ). La **edad** juega un papel en la decisión de si se debe administrar una terapia agresiva a un paciente. Sin embargo, es importante las evaluaciones del estado funcional antes y en el momento de ser diagnosticado de mieloma y cómo los síntomas de mieloma puedan contribuir a un déficit de estado funcional. Como se tiene en cuenta el uso de estas

evaluaciones funcionales en los individuos de edad avanzada, recordar que la pregunta en cuestión no es si un paciente puede tolerar la intensidad de someterse a un trasplante; más bien, para muchos la cuestión es si pueden tolerar la terapia que incluye una inducción de tres fármacos y luego someterse a una reducción de la dosis de melfalán antes del trasplante autólogo (melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>). Esta diferencia en el inicio es importante porque ahora hay una fuerte evidencia de que aquellos de edad avanzada (>70 años) pueden tolerar bien someterse a un autotrasplante, siempre y cuando reciban una dosis reducida de melfalán como parte del acondicionamiento. La reducción de la dosis es la razón principal del límite de edad para el trasplante en pacientes con mieloma. No es raro por ello ver pacientes sometidos a terapia de dosis alta a los 75-78 años. El trasplante, y un estado funcional que permite este, se asocia con una mejor supervivencia global. Si los pacientes son realmente frágiles, hay una serie de pruebas que sugieren un régimen de dos medicamentos que se tolera mejor en el paciente de edad avanzada y frágil, pero también tiene equivalencia de los resultados en comparación con un régimen de tres fármacos. De hecho, la fragilidad explica por qué algunos ensayos de inducción muestran que los regímenes de dos y tres fármacos son similares, mientras que otros muestran que dos agentes son superiores. Si se obvian pacientes frágiles a partir del análisis, se hace evidente que la inducción de tres fármacos es lo óptimo si un individuo tiene suficientemente buen estado de forma para recibir esta terapia (134-136).

El segundo discriminador que tiene el potencial para dar forma a la terapia es el **riesgo genómico del mieloma** individual de cada individuo. La identificación de enfermos con mieloma de alto riesgo representa parte de la meta de la estratificación del riesgo genético. Sabemos que la identificación de la delección de 17p, t(4; 14), t(14; 16) y t(14; 20) requiere mayor duración de la terapia de mantenimiento, probablemente con tres agentes. Los estudios en curso proporcionarán datos adicionales sobre cómo se pueden utilizar los patrones de mutaciones para identificar respondedores extraordinarios o pacientes que no son propensos a responder bien a la inducción o cualquier terapia. Patrones adicionales de mutaciones pueden predecir una larga o corta duración de la remisión. Sin embargo, se necesita un seguimiento más prolongado con estos regímenes de inducción modernos para identificar más y validar estos hallazgos. La interacción entre los patrones de mutaciones y tratamientos de base inmunológica más recientes, tales como elotuzumab, daratumumab, e inhibidores de *checkpoint*, también será de gran interés, ya que pueden proporcionar enfoques de riesgo al diagnóstico en el mieloma múltiple. Por tanto, si tenemos en cuenta cómo utilizar la genética para adaptar el tratamiento, es probable que no sea en la fase de inducción, sino, más bien, en el entorno de la terapia de mantenimiento donde los tratamientos se diferencien, por lo que su identificación en el momento del diagnóstico es el principal factor de riesgo (137).

La mayoría de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple hoy puede esperar a tener el control de la enfermedad durante largos espacios de tiempo, con acceso a todas las terapias disponibles. En el intento de definir las mejores estrategias terapéuticas, los ensayos futuros no solo deben investigar parámetros pronósticos en el momento del diagnóstico, sino también evaluar la respuesta de la enfermedad dentro de la médula ósea y sitios extramedulares, y evaluar la dinámica de la expansión clonal de la enfermedad. Un reto importante es el desarrollo de terapias eficaces para el mieloma múltiple de alto riesgo, para los pacientes de edad avanzada y frágil, para aquellos fuera de los ensayos clínicos y para pacientes ampliamente pretratados, enfermedad refractaria o mieloma extramedular y la leucemia de células plasmáticas (138).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Hodgking lymphoma and Non-Hodgkin lymphoma.2015.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*.2015;136(5):E359-E386.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
4. Strouhal E. Malignant tumours in past populations in Middle Europa. La Verghetta, M., Capasso, L., editors. *Proceedings of the XIIIth European Meeting of the Paleopathology Association*. Teramo: Edigrafical. 2001;265-272.
5. Gamba S and Fornaciari G. The problema of cancer in antiquity: brief review of 94 cases. Division of Paleopathology, University Pisa. Medical School. 1996.
6. Strouhal E and Kritscher H. Neolithic case of a multiple myeloma from Mauer (Vienna, Austria). *Anthropologie*. 1990;28:78-97.
7. Nerlich Ag, Rohrbach H, Bachmeier B et al. Malignant tumors in two ancient populations: An approach to historical tumor epidemiology. *Oncology Reports*. 2006;16:197-202.
8. Strouhal E. Myeloma Multiplex versus Osteolytic Metastatic Carcinoma: Differential Diagnosis in Dry Bones. *International Journal of Osteoarchaeology*. 1991;1:219-224.
9. Lesyka S y Abramzon F. Evaluación tomográfica multicorte de momias egipcias en Buenos Aires. *Rev Argent Radiol*. 2014;78(3):171-180.
10. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans*. 1844;27: [435]-461;498-3-498-8.
11. Kyle RA and Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6):2962-2972.
12. Kyle RA. Historical Review. Multiple Myeloma: an odyssey of discovery. *British Journal of Haematology*. 2000;111:1035-1044
13. Hajdu SI. A Note from History: The First Biochemical Test for Detection of Cancer. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2006;36(2):222-223.
14. Wright JH. A case of multiple myeloma. *Trans Assoc Am Phys*. 1900;15:137-147.
15. Arinkin MI. Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Folia Haematol*. 1929;38:233-240.
16. Rosenthal N and Vogel P. Value of the sternal puncture in the diagnosis of multiple myeloma. *J Mt Sinai Hosp*. 1938;4:1001-1019.
17. Diaz-Maqueo JC. Historia del mieloma múltiple. *Rev Biomed*. 2006;17:225-229.
18. Geschickter CF and Copeland MM. Multiple myeloma. *Arch Surg*. 1928;16:807-863.
19. Kyle R A and Steensma DP. History of Multiple Myeloma. Editors: Thomas Moehler and Hartmut Goldschmidt. Ed. Springer. 2011:3-23.
20. Korngold L and Lipari R. Multiple-Myeloma proteins. I. Immunological studies. *Cancer*. 1956;9(1):183-192.
21. Perizweig WA, Delrue G, Geschickter C et al. Hyperproteinemia associated with multiple myelomas: report of an unusual case. *Journal of the American Medical Association*. 1928;90:755-757.
22. Longsworth LG, Shedlovsky T, Macinnes DA et al. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. *Journal of Experimental Medicine*. 1939;70:399-413.
23. Kunkel HG. The 'abnormality' of myeloma proteins. *Cancer Research*. 1968;28:1351-1353.
24. Ramos-Bello D y Llorente L. Cincuentenario del descubrimiento de la estructura química de los anticuerpos. *Reumatol Clin*. 2009;5(6):280-284.
25. Ortiz Hidalgo C. De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica. *Patología*. 2011;49(2):120-131.
26. Palafox D y Llorente L. Henry G Kunkel y el mieloma múltiple. *Hematología*. 2010;11(3):146-151.
27. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect*. 1961;56:211-231.
28. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *Am J Med*. 1978;64:814-826.
29. Köhler G and Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predetermined specificity. *Nature*. 1975;256:495-497.
30. Alkan SS. Monoclonal antibodies: the story of a discovery that revolutionized science and medicine. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4:153-156.
31. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Timm M et al. Quantification of circulating clonal plasma cells (cPCs) via multiparametric flow cytometry (MFC) to identify patients with smoldering multiple myeloma (SMM) at high risk of progression. *J Clin Oncol*. 2016;34 (suppl; abstr 8015).
32. Ghobrial IM. Myeloma as a model for the process of metastasis: implications for therapy. *Blood*. 2012;120(1):20-30.
33. Podar K, Chauhan D, Anderson KC et al. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*. 2009;23(1):10-24.
34. Chauhan D, Singh AV, Brahmandam M et al. Functional interaction of plasmacytoid dendritic cells with multiple myeloma cells: a therapeutic target. *Cancer Cell*. 2009;16(4):309-323.
35. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem*. 2001;47(4):673-80.
36. Delgado MF. Utilidad del ensayo de cadenas livianas libres en suero en el manejo de gammopatías monoclonales: diagnóstico, pronóstico y monitoreo. *Rev Méd Urug*. 2014;30.1. Versión On-line ISSN 1688-0390.
37. Ruiz-Reyes G y López-Borrasca A. Proteínas plasmáticas y sistema del complemento. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología, Capítulo XXVI, Ediciones de la Universidad de Salamanca, Salamanca*. 1992. Vol. 2: 483-489.
37. López-Corral L, Ramón García-Sanz R y San Miguel JF. Aplicaciones del test sérico de cadenas ligeras libres en las gammopatías monoclonales. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(8):368-374.
38. Nair S, Branagan Ar, Liu J et al. Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:555-561.
39. Connte M, Isnardi SY, Sieza Y. Enfermedad ósea en el mieloma múltiple. *Hematología*. 2010;14(2):29-40.

40. García-Sanz R, Mateos MV y San Miguel JF. Mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(3):104-115.
41. Campos-Hernández LD, Carillo-Mezo R, Bourlon-Cuellar R et al. Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple. *Med Int Méx*. 2014;30:745-754.
42. de Los Reyes N, Monserrat-Coll J, Martínez-Sánchez MV et al. La citometría de flujo en el estudio de las discrasias de células plasmáticas. *Rev. Hematol Mex*. 2011;12(2):90-98.
43. Conte G, Braggio E, Figueroa G, y col. La genética como factor pronóstico y terapéutico en el mieloma múltiple. *Rev Méd Chile* 2009;137:552-558.
44. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412-3420.
45. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869.
46. Palumbo A, Vincent Rajkumar S, San Miguel JF et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):587-600.
47. Tandon N, Rajkumar SV, Lacy M et al. Clinical utility of the revised international staging system (RISS) in newly diagnosis multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2016;34 (suppl; abstr 8017).
48. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24:1121-1127.
49. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48.
50. Barbosa-de-Carvalho, NM y Morais-Sarmento-Campos ML. Identificación de cadenas ligeras libres en suero y su aplicación en las gammopatías monoclonales. *Hematología*. 2010;10(4):199-207.
51. Dispenzieri AA, Kyle RA, Katzmann JS et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(2):785-789.
52. Bianchi G and Ghobrial IM. Does My Patient with a Serum Monoclonal Spike have Multiple Myeloma? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(2):383-393.
53. Rajkumar SV, Kyle RA, Theraume TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-817.
54. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-2592.
55. Campos MI, Barbosa DE, Carvalho NM y Martín-Reyes G. Valor del ensayo de las cadenas ligeras libres en suero para los pacientes de gammopatías monoclonales e insuficiencia renal. *Nefrología*. 2012;32(1):15-19.
56. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J. Clin Oncol*. 2016;34(13):1544-1557.
57. Snapper I and Schneid B. On the influence of stilbamidine upon myeloma cells. *Blood*. 1946;1(6):534-536
58. Alwall N. Urethane and stilbamidine in multiple myeloma: report on two cases. *Lancet*. 1947;2:388-389.
59. Sanabria Gómez F. Tratamiento del mieloma múltiple. *Rev Clin Española*. 1957. Tomo LXVII, 6:400-404.
60. Luttgens WF and Bayrd ED. Treatment of multiple myeloma with urethan; experience with 66 cases over a 2 1/2 year period. *J Am Med Assoc*. 1951 Oct 27;147(9):824-7.
61. Luttgens Wf and Bayrd ED. Treatment of multiple myeloma with urethane. *JAMA*. 1951;147:824-827.
62. Holland JR, Hosley H, Scharlau C et al. A controlled trial of urethane treatment in neoplastic myeloma. *Blood* 1966; 27:328-342.
63. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N et al. Clinical experiences with sarcosin in neoplastic diseases. *Ann NY Acad Sci*. 1958;68:1128-1132.
64. Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C et al. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma: IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep*. 1962;21:87-99.
65. Hoogstraten B, Sheehee PR, Cuttner J et al. Melphalan in multiple myeloma. *Blood*. 1967;30:74-83.
66. Besses C. Hace 40 años en Medicina Clínica. La introducción del melfalan en España. *Med Clin*. 2001;117:24-26.
67. White FR. New agent data summaries. Sarcosin and related compounds. *Cancer Chemother Rep*. 1960;6:61-93.
68. Pizarro IF. Historia de los corticoides. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(4):858-860.
69. Gómez Ordóñez S, Gutiérrez Álvarez AM y Valenzuela Plata EL. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. *Rev Cienc Salud*. 2007;5(3):58-69.
70. Maas RE. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep*. 1962;16:257-259.
71. Salmon SE, Shaddock RK and Schilling A. Intermittent high-dose prednisone (NSC-10023) therapy for multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep*. 1967;51:179-187.
72. McIntyre OR, Pajak TF, Kyle RA et al. Response rate and survival in myeloma patients receiving prednisone alone. *Med Pediatr Oncol*. 1985;13:239-243.
73. Alexanian R, Haut A, Khan AU et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*. 1969;208:1680-1685.
74. Lee BJ, Sahakian G, Clarkson BD et al. Proceedings: combination chemotherapy of multiple myeloma with alkeran, cytoxan, vincristine, prednisone, and



- BCNU. *Cancer*. 1974;33:533-538.
75. Case DC Jr, Lee, DJ and Clarkson BD. Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. *Am J Med*. 1977;63:897-903.
  76. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy vs melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*. 1998;16:3832-3842.
  77. Ruiz-Argüelles G y Gómez-Almaguer D. El trasplante de médula ósea, el Premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas. *Medicina Universitaria*. 2012;14(57):183-184.
  78. Osserman EF, Dire LB, Dire J et al. Identical Twin Marrow Transplantation in Multiple Myeloma. *Acta Haematol* 1982;68:215-223.
  79. Fefer A, Cheever MA and Greenberg PD. Identical-twin (syngeneic) marrow transplantation for hematologic cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76(6):1269-1273.
  80. Gahrton G, Tura S, Fleisch M et al. Bone marrow transplantation in multiple myeloma: report from the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1987;69:1262-1264.
  81. McElwain TJ and Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983; 2:822-824.
  82. Selby PJ, Mcelwain TJ, Nand AC et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol*. 1987;66:55-62.
  83. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70:869-872.
  84. D'Amato RJ, Loughnan, MS, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;26;9(9):4082-4085.
  85. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565-71.
  86. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A and Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol*. 2003;21:4444-4454.
  87. San Miguel JF. Tratamiento del mieloma: un modelo basado en la biología celular. *Hematológica* (ed. esp.). 2003;87(supl):6:81-91.
  88. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA et al. Proteasome inhibitors: a new class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res*. 1999;59:2615-2622.
  89. Adams J and Kauffman M. Development of the proteasome inhibitor Velcade (Bortezomib). *Cancer Invest*. 2004;22(2):304-11.
  90. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*. 2001;61:3071-3076.
  91. Orłowski M and Wilk S. Ubiquitin-independent proteolytic functions of the proteasome. *Arch Biochem Biophys*. 2003 Jul 1; 415(1):1-5.
  92. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20:4420-4427.
  93. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348:2609-2617.
  94. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352:2487-2498.
  95. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized Phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25:3892-3901.
  96. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2002;100:3063-3067.
  97. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006;108:3458-3464.
  98. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005;106:4050-4053.
  99. Siegel DS, Martin T, Wang M et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817-2825.
  100. Papadopoulos KP, Siegel DS, Vesole DH et al. Phase I study of 30-minute infusion of carfilzomib as single agent or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):732-739.
  101. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 372:142-152.
  102. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
  103. Chanan-Khan A, Swaika A, Paulus A et al. Pomalidomide: The new immunomodulatory agent for the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2013;3(9):e143.
  104. San-Miguel JF, Katja C, Weisel KC, Moreau PH et al. MM
  103. A phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl; abstr 8510).
  105. Bajaj N, Shaaban H, Maroules M et al. Pomalidomide: A novel immunomodulatory drug for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2014;3(3):200-207

106. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF et al. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(21):4767-4773.
107. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:621-631.
108. Lonial S, Richardson PG, Mateos MV et al. ELOQUENT-2 update: Phase III study of elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone (Eld) vs Ld in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)-Identifying responders by subset analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl; abstr 8037).
109. Lonial S, Weiss B, M, Usmani SZ et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial. *He Lancet*. 2016;387(10027):1551-1560.
110. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JL et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:1207-1219.
111. Ansell SM, Lesokhin LA, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319.
112. Yousef S, Marvin J, Steinbach M et al. Immunomodulatory molecule PD-1 is expressed on malignant plasma cells and myeloma-propagating preplasma cells in the bone marrow of multiple myeloma patients. *Blood Cancer Journal*. 2015;5:e285;doi:10.1038/bcj.2015.7.
113. Fantl D. Ixazomib: un inhibidor del proteasoma oral. *Hematología*. 2016;20,1:105-109.
114. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexametasona for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1621-1634.
115. Richter JR, Martin TG, Vij R et al. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent Isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2016;34 (suppl; abstr 8005).
116. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K et al. Bifosfonatos para el mieloma múltiple: un metaanálisis de la red. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.
117. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347-2357.
118. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369:438-447.
119. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up a randomized, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. Published On-line: 08 July 2016.
120. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in highrisk myeloma patients. *Leukemia*. 2014;28:690-693.
121. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770-1781.
122. Moreau PH and Touzeau C. Initial Treatment of Transplant Candidates With Multiple Myeloma. *Semin Oncol*. 2013;40(5):585-591.
123. Röllig C, Knop S and Bornhäuser M. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2015;385(9983):2197-2208.
124. ICO. Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. 2ª edición: abril 2016;1-91.
125. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473.
126. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-1331.
127. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754-766.
128. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-4595.
129. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and Validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
130. Kleber M, Ihorst G, Gross B et al. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:541-551.
131. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: Comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J*. 2011; 1:e35.
132. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912-2919.
133. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125:2068-2074.
134. Badros A, Barlogie B, Siegel E et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*. 2001;114:600-607.
135. Shah GL, Winn AN, Lin PJ et al. Cost-effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplantation for elderly patients with multiple myeloma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare database. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1823-1829.
136. Sharma M, Zhang MJ, Zhong X et al. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1796-1803.
137. Lonial S, Yellapantula VD, Liang W et al. Interim analysis of the Mmrf Compass Trial: Identification of novel rearrangements potentially associated with disease initiation and progression. *Blood*. 2014;124:722.
138. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M et al. European Myeloma Network Recommendations On The Evaluation And Treatment Of Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma. *Haematologica*. 2014;99:232-242.

# HITOS QUE CAMBIARON LA HISTORIA DE LOS MELANOMAS

## Introducción

Los melanomas constituyen el 2-3% de todas las neoplasias; el 95% se presentan como neoplasias dermatológicas y el 5% restante son de localización extracutánea. Representan el 4% de todos los tumores malignos de la piel; sin embargo, son responsables del 80% de las muertes por cáncer de piel.

La incidencia en España ajustada por 100.000 habitantes es de 5,85 para varones y de 7,50 para mujeres, según datos de diversos registros. En EE.UU., la estimación para 2015 fue de 76.870 nuevos casos y el número de fallecimientos de 9.940, con una supervivencia a cinco años del 91,5%, según datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program). El incremento de incidencia desde 1975 a 2010 es claramente significativo, pasando de 7,9/100.000 habitantes a 22,9 en el año 2012. Uno de cada 50 individuos presentará melanoma, cuando en 1930 era solo uno por cada 1.500. Por ello, es una de las neoplasias que más se está incrementando, tanto en jóvenes como en viejos, solo superada por el cáncer de hígado y tiroides (Fig. 1).

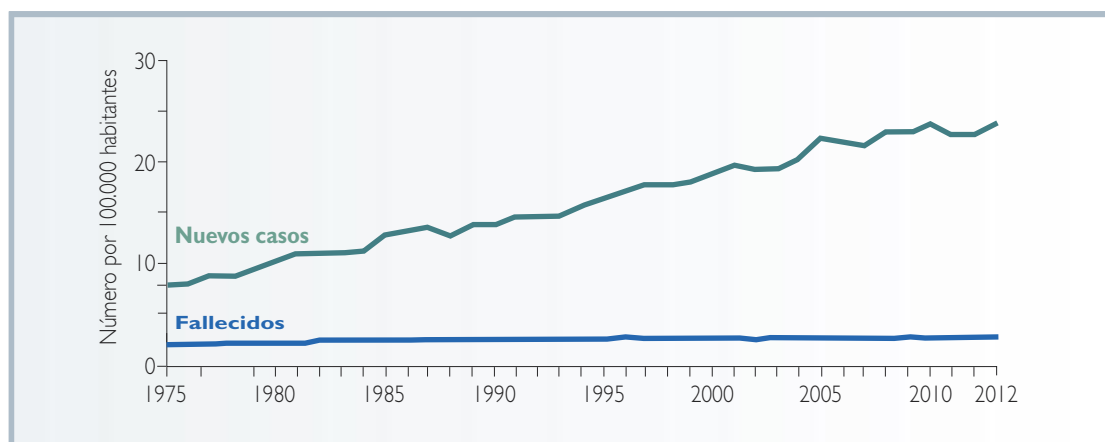


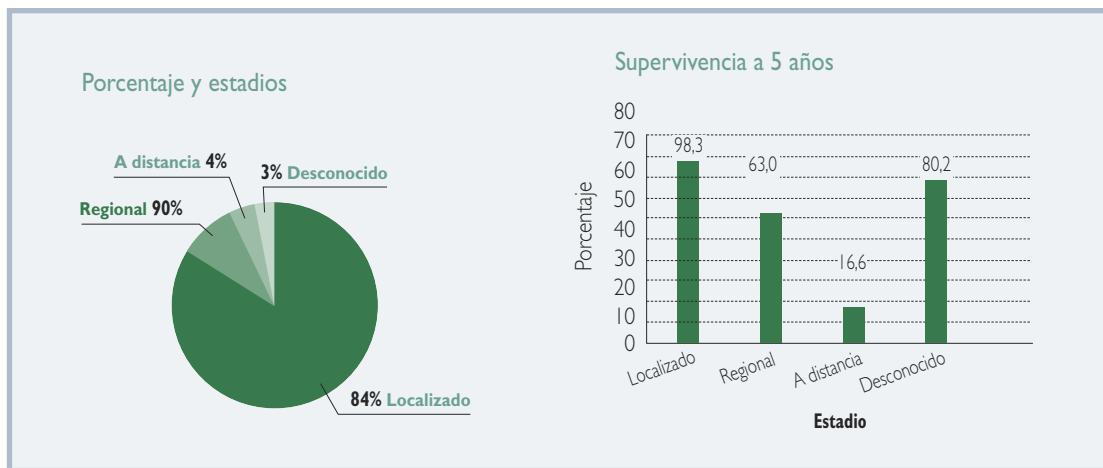
Figura 1: Incidencia y mortalidad. SEER.

Esta elevada incidencia, especialmente en los últimos 20 años, ha generado una alarma social y médica de gran alcance, lo que obliga a tomar acciones concretas para poder abordar con garantía el problema. La mejoría en la información a profesionales y la sociedad se traduce en una disminución de la incidencia y mortalidad por melanoma.

A pesar del aumento del número de casos, especialmente en las localizaciones cutáneas, la mortalidad se mantiene estable, probablemente por la clara mejoría en el campo del diagnóstico y la precocidad de las indicaciones quirúrgicas. Esto es concordante con la mejoría de la supervivencia a cinco años para todas las edades, del 81,9% en 1975 al 91,5% en 2015 (1) (Fig. 2).

Hay una relación directa entre la exposición solar y la incidencia de melanoma. El riesgo a desarrollar melanoma es doble para las personas que se han quemado una vez o más durante la infancia, de ahí la importancia de la mayor protección en niños. El tiempo total de exposición al sol durante toda la vida se asocia con el riesgo de melanoma. El espectro ultravioleta (UV) completo se clasifica como carcinogénico para los seres humanos. Ya que la mayor parte de UVB (280-315 nm) y todos los UVC (100-280 nm) son eliminados por el ozono de la estratosfera, aproximadamente el 95% en la superficie de la Tierra es UVA (315-400 nm) y 5% UVB. Cada individuo está expuesto simultáneamente a UVA y UVB cuando se encuentra al aire libre y es difícil distinguir entre el efecto de UVA y UVB en estudios humanos. UVB es un factor de riesgo establecido para quemaduras solares, mientras que tanto UVB como UVA pueden causar melanoma.

Figura 2: Porcentaje y estadios. SEER.



## Aspectos históricos generales

Históricamente, la primera descripción detallada se debe a **Hipócrates (460-373 a.C.)**, que lo describe como "tumores negros fatales" (2).

**Rufus de Éfeso (60-120 a.C.)** también hace referencia al melanoma como "tumores negros" de la piel. (3) (Fig. 3).

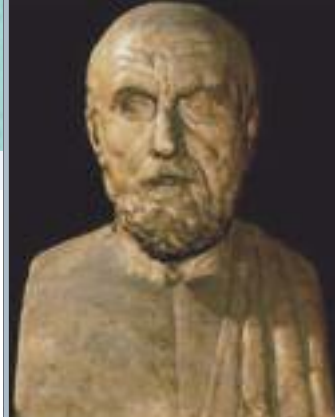
En **momias peruanas** de 400 años a.C. han sido descritas masas cutáneas melanóticas redondeadas con metástasis óseas en huesos del cráneo y extremidades (Fig. 4).

**John Hunter (1728-1793)** fue el primero en operar un melanoma en 1787. A pesar de no saber con precisión lo que era, lo describió como una "excrecencia fungosa cancerosa" que estaba situada en el área posterior el ángulo maxilar. El tumor extirpado era conservado en el Museo Hunterian del Colegio Real de Cirujanos de Inglaterra, en el frasco número 219. El patólogo **D. C. Bodenham**, en 1968, extrajo la pieza y realizó el estudio histológico, pudiendo determinar que la tumoración operada por Hunter catalogada como "tumor fungoide" era realmente un melanoma maligno (4).

Este museo fue parcialmente dañado durante los bombardeos de la Segunda Guerra Mundial, pero el frasco donde se encontraba el tumor escapó a esta destrucción, gracias a lo cual hoy podemos conocer el primer melanoma de la historia que fue tratado quirúrgicamente (Fig. 5).

Figura 3:  
Hipócrates.  
Rufus de Éfeso y su obra.

Figura 4: Momia peruana de 400 años a.C.



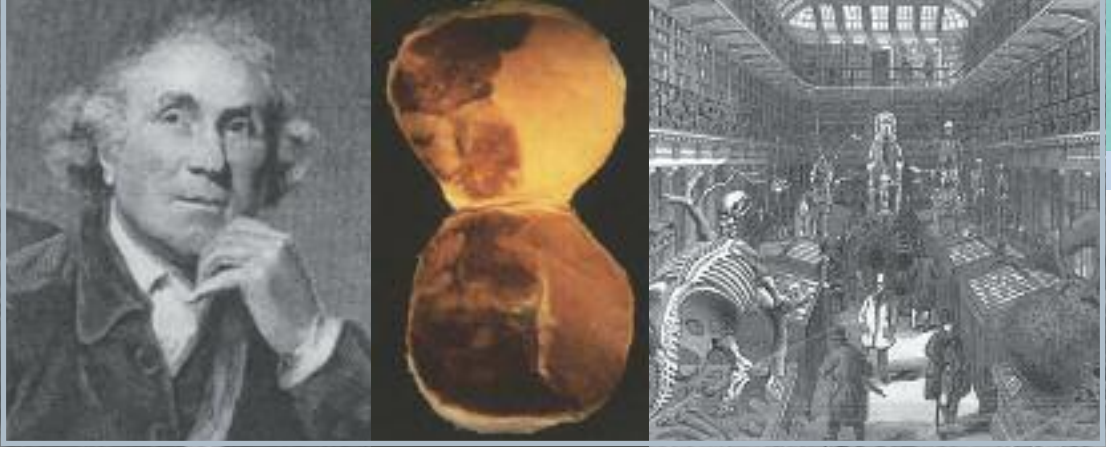


Figura 5: John Hunter. Pieza del museo de melanoma. Museo Hunterian del Colegio Real de Cirujanos de Inglaterra.



Figura 6:  
René T. Laënnec.  
Gilbert Breschet.

**René Théophile Laënnec (1781-1826)**, en las memorias presentadas a la Facultad de Medicina de París en 1806 describe una entidad patológica que denomina melanosis en relación al color negro de la misma. **G. Dupuytren** tomó la publicación de Laënnec y le dio un crédito insuficiente para este trabajo. Durante los años siguientes, un amargo intercambio existió entre los dos en relación con el descubrimiento del melanoma. Sin embargo, Laënnec no hizo mención de esta diferencia en su posterior libro sobre las enfermedades del tórax. Fue, por tanto, el primero en reconocer que las lesiones melánicas que se encontraban en los pulmones de autopsias no eran granulomas negros tuberculosos o depósitos de carbón (antracosis), sino metástasis de melanosis. También describió la afectación por la melanosis a nivel del hígado y peritoneo.

Todos estos datos fueron recogidos y luego publicados por **Gilbert Breschet (1784-1845)** en 1821 (5) (Fig. 6).

**Jean Cruveilhier (1791-1874)** publicó entre 1829 y 1842 un texto de patología, "Anatomie Pathologique du Corps Humaine", donde relata casos de melanoma de la mano, del pie y de la vulva, así como también describe casos de autopsia mostrando las metástasis en pulmón, intestino, corazón, hígado, etc., (Fig. 7).

**William Norris**, en 1820, describe al melanoma como una "enfermedad fungoide", que presentaba un paciente de 59 años a quien operó en 1817 por un tumor de la pared abdominal, que se había desarrollado en un lunar preexistente. Meses después, el tumor reapareció con un color marrón oscuro, que se ulceraba y segregaba un líquido maloliente. Poco tiempo después aparecen nódulos rodeando al primitivo y los ganglios inguinales de aspecto tumefacto. La evolución del paciente fue fatal y el Dr. Norris practicó la autopsia, encontrando metástasis en el esternón, en los pulmones y en el abdomen, donde encuentra "miles y miles" de manchas color alquitrán. Este caso fue publicado en *The Edinburg Medical and Surgical Journal*

en el año 1820. W. Norris comenta: “Este tumor, he señalado, se originó en un lunar; y merece la pena mencionar que no solo mi paciente y sus hijos tenían muchos lunares en varias partes de sus cuerpos, sino también su propio padre y sus hermanos tenían muchos de ellos. El hijo más joven tiene una de estas marcas exactamente en el mismo lugar donde la enfermedad en su padre se manifestó primero. Estos hechos, junto con el caso que ha sido objeto de mi atención, bastante similar; me inclina a creer que esta enfermedad es hereditaria”. Posteriormente, este mismo autor publica en 1857 ocho casos de melanosis con anotaciones terapéuticas. Como tratamiento sugirió, en 1857, una amplia escisión local del tumor y la piel circundante para reducir el riesgo de recurrencia. (6).

**Thomas Fawcington**, cirujano y profesor, escribió en 1826: “A Case of Melanosis with General Observations on the Pathology of the Interesting Disease”, donde describe un paciente con melanoma ocular y declaró que la paliación fue la opción de tratamiento.

**Sir Robert Carswell (1793-1857)** fue un profesor escocés de la patología, que describió e ilustró muchos de los detalles clínicos de la esclerosis múltiple, pero no la identificó como una enfermedad independiente. En su obra “Las ilustraciones de las formas elementales de la enfermedad”, de 1838, dibujó los depósitos de melanoma en el hígado, los pulmones y la piel. Sus dibujos se basaron en un paciente anciano que le fue llevado parcialmente paralizado al Hôtel-Dieu de París; el paciente pronto quedó completamente paralizado y murió. En la autopsia se encontraron tumores grandes negros o marrones en varios órganos. “El cerebro contenía dos en cada hemisferio, tan grandes como huevos de gallina” (Fig. 8).

En 1840, **Samuel Cooper (1780-1848)**, cirujano británico, reconoció que los estadios avanzados del melanoma eran intratables, cuando declaró que “... la única oportunidad para la curación depende de la eliminación temprana de la enfermedad ...”. Continúa siendo una realidad 170 años después.

**Sir Jonathan Hutchinson (1828-1913)** describe en 1857 el “melanoma subungueal” y en 1892 la “peca melanótica”, y lo publica en el *British Medical Journal*.

**R. Virchow (1821-1902)**, en 1863, publicó su libro “Die Krankhafter Gesschwaelste”, donde desde el punto de vista histopatológico separa la melanosis de los auténticos melanomas. Mostró el origen histológico de este tumor; naciendo la denomi-



Figura 7:  
Cruveilhier y uno de sus textos.  
Metástasis hepáticas de melanoma.

A CASE OF MELANOSIS, &c.

**T**HE disease, which is designated by the term Melanosis, has but recently attracted the notice of the medical world; and though some equivocal traces of it are to be found in the celebrated works of Morgagni, Broussais, and Haller, it was left to the pathologists of our time to describe and treat of it as a distinct and peculiar organization; and for the knowledge we now possess, limited as it is, we are indebted chiefly to the labours of our continental brethren. In the beginning of the present century, M. M. Bayle and Lacaze, published the result of their investigations upon this intricate subject, and thus first drew the attention of the profession to it. But it would appear from a controversy



Figura 8:  
Texto de Thomas Fawcington.  
Sir Robert Carswell.  
"Depósitos" de melanoma.



nación de melanoma, reemplazando el término melanosis usado por Norris y Lawrence. Antes de conocerse su histogénesis a partir de la neurocresta, a finales del siglo XIX y hasta mediados del siglo XX, varios autores usaron los términos de melanosarcomas y melanocarcinomas, según el tipo celular; fusiforme o epitelioide que predominara en estos tumores (Fig. 9).

En 1892 fue cuando **Herbert Lumley Snow (1847-1930)**, cirujano, promovió la extirpación quirúrgica del melanoma y la linfadenectomía profiláctica (7).

**Oliver Pemberton** publica en 1858 (Londres) "Observation on the history pathology and treatment of cancerous disease", donde habla de la melanosis e incluía 60 casos de melanomas, 33 con autopsia. Publicación donde se detalla las características del melanoma y los sitios de propagación. Pemberton fue la primera persona en describir el melanoma en un individuo con la piel negra de Madagascar (8) (Fig. 10).

En 1866 se publicó en París una monografía titulada "Melanomes" por **R. Anger** y **L. S. Worthington**, en cuya portada aparece una mujer con una diseminación subcutánea de un melanoma. Era una síntesis de los conocimientos sobre melanomas de la época.

A comienzos del siglo XX, **William Sampson Handley (1872-1962)** publica dos conferencias (*Hunterian Lectures*) bajo el título: "The pathology of Melanotic growth in relation to Operative Treatment", preconizando la resección amplia, el vaciamiento ganglionar; y en algunos casos la amputación, en melanomas. Estas dos conferencias fueron publicadas en *Lancet* de 1907, volumen I, página 927. La base de todo estaba en su trabajo pionero en los

Figura 9:  
Samuel Cooper.  
Sir Jonathan Hutchinson.  
Rudolf Virchow.



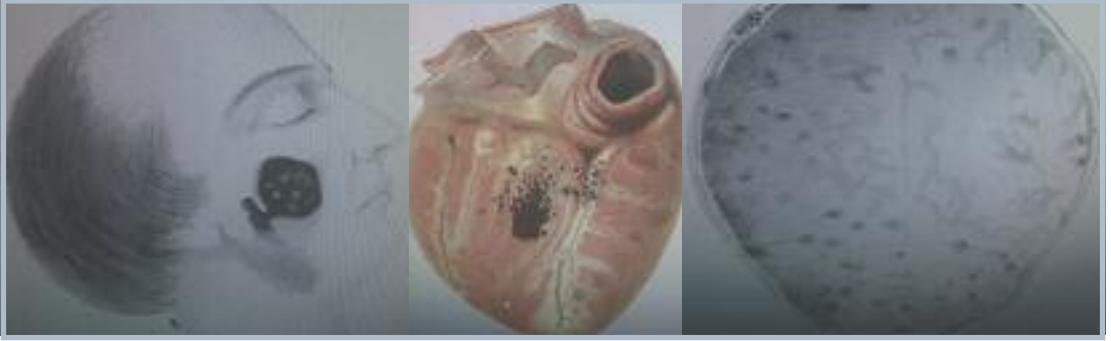


Figura 10: Láminas publicadas por Oliver Pemberton sobre "melanosis".

laboratorios de investigación del cáncer en el Hospital Middlesex en Londres; Handley propuso la teoría de la permeación linfática centrífuga como el mecanismo principal para la propagación del cáncer (9, 10) (Fig. 11).

**George T. Pack (1922-2008)** fue uno de los cirujanos más importantes de la primera mitad del siglo XX; se le conocía como "Mr. Melanoma" en el Memorial Sloane-Kettering Cancer Center. Preconizaba la resección en monobloque del tumor primario y región ganglionar, sin solución de continuidad con lo que publicó después de años en *Surgery* 1945;7:849, titulado "The principle of excision and dissection in continuity for primary and metastatic melanoma of the skin" (11) (Fig. 12).

**Enrique Oliver Lancaster**, un profesor australiano, descubrió en 1956 que los melanomas se asociaban directamente con la intensidad de la luz solar y la exposición prolongada a la misma por lo que desde entonces, es una de las medidas preventivas más importantes, evitar la exposición prolongada al sol.

Figura 11: "Melanomes". William Sampson Handley.

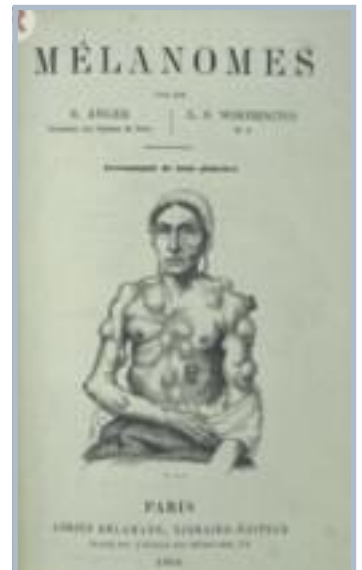
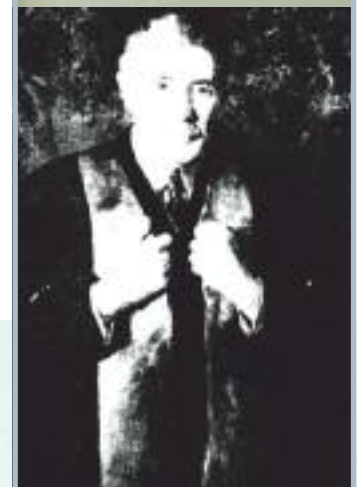
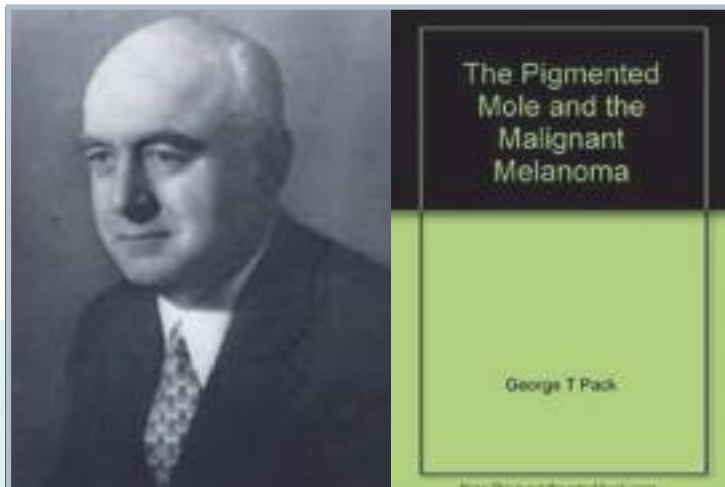


Figura 12: George T. Pack. Obra del Dr. Pack.



# Hitos en la estadificación de los melanomas

## MICROESTADIFICACIÓN

En 1967, **W. H. Clark (1924-1997)** publica la importancia del nivel de invasión tumoral en la profundidad de la epidermis. Poco tiempo después se describió que el espesor medido en milímetros de la lesión en la piel es el parámetro de pronóstico histológico más importante en los estadios localizados. Este estudio es mérito de uno de los miembros del Grupo WHO Melanoma Programme, el **Dr. A. Breslow** que lo publica en *Ann. Surg.*, 1970;172:902-908, con el título "Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma". De este estudio se puede concluir que los tumores de hasta 1 mm de espesor tienen excelente pronóstico y que existe una relación directa entre el aumento del espesor y la gravedad de la enfermedad; así por ejemplo, las lesiones de 4 mm de espesor tienen un alto porcentaje de contaminación de la vía linfática y, por ende, el pronóstico es más grave (12) (Fig. 13). Tanto los niveles de Clark como el espesor de Breslow han contribuido al actual sistema de estadificación AJCC Melanoma.

## GANGLIO CENTINELA

El término **ganglio centinela** fue concebido por primera vez por **E.A. Gould** en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático encontrado en una disección radical de cuello durante una parotidectomía (13). **S. Chiappa** y cols., en 1966, señalaron la existencia de centros linfáticos testiculares primarios, lo cual dio origen a múltiples estudios sobre sitios ganglionares metastásicos mediante exploración quirúrgica e histopatológica (14).

**K. Kett**, en 1970, tras la administración de un medio de contraste en linfáticos mamarios, visualizados a través de una inyección areolar de colorante azul, notó la existencia de flujo desde el ganglio aislado, denominado "ganglio de Sorgius", hacia los ganglios y vasos linfáticos del sistema colector situados alrede-

Figura 13: Wallace H. Clark. Publicación de 1976. Relación de niveles de Clark y Breslow.



# Lymphatics in Cancer

Haagensen, C. D.

Now. This is not the actual book cover.



Figura 14:  
Libro de C. D. Haagensen en 1972.  
Ganglios de "Sorgius".  
R. M. Cabanas

dor de la vena axilar. Posteriormente, **C. D. Haagensen**, en 1972, demostró que los "ganglios de Sorgius" no eran los que presentaban con mayor frecuencia células metastásicas, pero sí los únicos involucrados en muchos casos. En 1977, **R. M. Cabanas** aportó la primera descripción fisiológica del ganglio centinela, refiriéndose a un centro linfático específico de drenaje en pacientes con carcinoma de pene, estableciendo que no solo era el primer sitio de metástasis, sino que podría ser el único ganglio involucrado (15, 16) (Fig. 14).

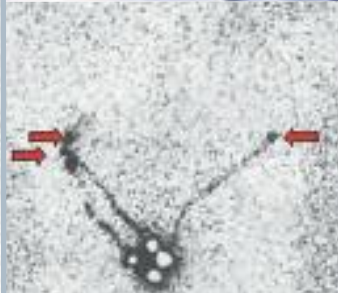
**M. P. Osborne** y cols. indicaron que un ganglio linfático regional primario que drenaba la mama podría ser identificado y correlacionado con el estatus de los ganglios axilares (17). Sin embargo, no es hasta 1993 cuando **David Krag** y cols. aplicaron la técnica de la sonda gamma para la radiolocalización del ganglio centinela con el fin de determinar el estatus ganglionar axilar. D. Krag, posteriormente, aplicó esta técnica para el estadiaje del cáncer de mama. En su estudio utilizó tecnecio-99, identificando el ganglio centinela en el 82%, sin falsos negativos (18). **Armando Guliano** y cols., en 1994, modificaron la técnica de Morton usando azul de isosulfán en 174 pacientes con cáncer de mama. Se identificó el ganglio centinela en el 66%. Se halló una sensibilidad del 88% y una tasa de falsos negativos de 6,5% (19).

En 1998, **T. J. Miner** utilizó un radiofármaco inyectado guiado por ultrasonido alrededor del tumor; obteniendo un valor predictivo positivo de 98% (20). En el mismo año, el grupo de **U. Veronesi** en Milán mostró las ventajas del uso del radiomarcador con la sonda gamma manual para la detección del ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar; identificándolo en 97,6%, valor predictivo positivo de 97,1%, y en 37,7% el único ganglio positivo fue el centinela. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que el uso de radioisótopos y colorantes es lo óptimo y permiten una detección mayor del 90%, con una tasa de falsos negativos menor del 5%, siendo la técnica de elección (15) (Fig. 15).

**Donald L. Morton (1934-2014)** comenzó a trabajar en el concepto de drenaje linfático del melanoma en 1977 y fue, junto a su grupo de trabajo en el John Wayne Cancer Institute, cuando en 1992 describen la técnica de la disección de ganglio centinela (DGC) en el manejo de esta neoplasia. En el año 1992, Morton, partiendo de la base de que la fase inicial de las metástasis, en la mayoría de pacientes con melanoma maligno es la vía linfática, ob-



Figura 15:  
David Krag.  
A. Guliano.  
U. Veronesi.



servaron cómo la linfadenectomía rutinaria en pacientes en estadio clínico I de la enfermedad muchas veces daba resultados negativos; por tanto, se planteó la controversia de hacer o no sistemáticamente este tipo de linfadenectomías, ya que no aportaban beneficios y podían ocasionar problemas posoperatorios, como el edema de miembros. En melanomas cutáneos estadio I observaron que el ganglio centinela fue encontrado en el 82% de los casos, con una tasa de falsos negativos del 1%, sin falsos positivos. Por tanto, la biopsia selectiva del ganglio centinela es una excelente técnica de estadificación y puede utilizarse para identificar pacientes que no se beneficiarían de una linfadenectomía. Además, a pesar de su naturaleza menos invasiva, la biopsia selectiva del ganglio centinela obtiene una información de estadificación más exacta que la linfadenectomía. La biopsia selectiva del ganglio centinela y la linfogammagrafía permiten la identificación de ganglios linfáticos afectados que no hubieran sido evaluados rutinariamente durante una linfadenectomía reglada, como ganglios en tránsito y ganglios linfáticos en cuencas linfáticas “menores”. La linfogammagrafía es esencial, sobre todo en melanomas de cabeza y cuello, que son técnicamente más complicados debido al impredecible y complicado drenaje linfático, que resulta en menores tasas de identificación del ganglio centinela y mayores tasas de falsos negativos (21) (Fig. 16).

El estatus del ganglio centinela es el factor más importante en relación a la SG en pacientes con estadios I/II. Este proceder de estadificación fue completamente establecido y publicado por **Christiane A. Voit** y cols. en el *J. Clin. Oncol.* 2009;27:4994-5000 (22). El concepto de ganglio centinela que se utiliza en el melanoma, mama y otros tipos de cáncer, ahorra al sistema de salud de Estados Unidos más de 3.800 millones de dólares al año y un sinnúmero de operaciones innecesarias y el correspondiente sufrimiento para los pacientes (tabla 1).

Figura 16: Donald L. Morton. Ganglio centinela. Christiane A. Voit.

**Tabla I. Distribution of US-Guided FNAC Positivity According to SN Tumor Burden**

	SN Tumor Burden								Total
	SN negative (n = 321)		<0,1 mm (n = 13)		0,1 a 1,0 mm (n = 24)		>1,0 mm (n= 28)		
US- Guided FNAC Result	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Negative	317	99	10	77	13	54	4	14	345
Positive	4	1	3	23	11	46	24	86	55
Total	321		13		24		28		400

Note: Fourteen patients underwent direct complete lymph node dessection, for a total of 79% patients with node -positive disease. Abbreviations: US ultrasound. FNAC fin-needle aspiration cytology. SN: sentinel node.

Fueron también D. L. Morton y cols., en 1968, los que estudiaron en suero de 27 pacientes con melanoma y 25 sueros normales la reactividad frente a siete melanomas distintos. Demostraron anticuerpos antimelanomatosos en el 61% de las pruebas con sueros de pacientes de melanoma y solo un 20% en las pruebas de los sueros normales. Señalan que esto indicaría la existencia de un antígeno citológico superficial que da reacción cruzada entre los pacientes con melanoma (*Surgery*. 1968;64:233-240).

**F. R. Eliber y D. L. Morton** estudiaron una serie de pacientes con melanoma, los cuales antes de la cirugía se sensibilizaban con DNCB (dinitroclorobenceno). El 90% de los que se sensibilizaron estaban vivos sin enfermedad al año (*Cancer*. 1970;25:362-367). Todo esto son indicios del papel inmunógeno de los melanomas, lo que se ha visto consolidado con los nuevos fármacos del siglo XXI. Morton fue considerado como una de las principales autoridades mundiales en la investigación y el tratamiento de la forma más peligrosa de cáncer de piel, el melanoma (23).

### ULCERACIÓN

Otro de los conceptos de patología que está en relación con el mal pronóstico es la ulceración, hecho destacado por **C. Balch** y cols., lo que es incluido en la clasificación de la AJCC/UICC de 2009. Cuando se detecta ulceración, definida como la ausencia de epidermis intacta en la superficie de un melanoma primario, el pronóstico empeora y, de hecho, el melanoma ulcerado se clasifica en un estadio inmediatamente superior al de un melanoma sin ulceración. Está presente en el 6% de los tumores de 1 mm y en el 63% de los tumores de >4 mm. Se ha observado que los melanomas ulcerados >4 mm, sin afección ganglionar tienen peor pronóstico que algunos melanomas con metástasis locorregionales, aunque no parece que tenga significación pronóstica en melanomas <1 mm (24) (Fig. 17).

Figura 17: C. Balch. Ulceración de melanoma.



## HITOS EN LA TIPIFICACIÓN DE ESTADIOS

La estadificación del tumor es uno de los avances más importantes en relación a la investigación clínica y a la asistencia del paciente, permitiendo el trasvase de conocimiento entre los diferentes grupos de trabajo. Por esto es un hito destacable en el estudio en este caso de los melanomas.

El estudio anatomopatológico de la lesión primaria y las exploraciones complementarias nos llevan a la estadificación por estadios como paso previo a una planificación terapéutica posterior. La valoración del grado de invasión de Clark y del espesor de Breslow nos mide el crecimiento vertical del melanoma ("T"), mientras que las exploraciones complementarias nos valoran la afectación ganglionar regional ("N") y las metástasis a distancia ("M"). La primera clasificación era publicada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1977, que abordaba las características de "T", "N" y "M" y el agrupamiento por estadios (tabla II).

La clasificación publicada en 2009 para su aplicación en 2010 de la AJCC/UICC (séptima edición) tiene evidentes diferencias en comparación con la de 1997 y más aún con la de 1977. Se simplifica la escala de Breslow de 1, 2 y 4 mm y considera la presencia o ausencia de ulceración y también evalúa el número de mitosis/mm<sup>2</sup> (Se define como el coeficiente del número de células en mitosis/número total de células x mm<sup>2</sup>). Se clasifica adecuadamente la afectación de los ganglios linfáticos y, en la fase metastásica, distingue tipos de metástasis y el valor pronóstico de niveles elevados de LDH. Esta clasificación finalmente incluye la evaluación del ganglio linfático centinela. Todo esto permite la identificación de las diferentes etapas, así como distintos grupos

**Tabla II. First edition of the melanoma staging system (1977)**

Primary tumor	
T1	Invasion of papillary dermis and/or less than 0,75 mm thickness
T1a	Satellite (s) within immediate or regional area of primary lesion
T1b	Intransit metastasis directed toward lymph node-draining basin
T2	Papillary-reticular dermis interface and/or 0,75 to 1,5 mm thickness
T2a	Satellite (s) within immediate or regional area of the primary lesion
T2b	Intransit metastasis directed toward lymph node-draining basin
T3	Reticular dermis and/or 1,51 to 3,0 mm thickness
T3a	Satellite (s) within immediate or regional area of the primary lesion
T3b	Intransit metastasis directed toward lymph node-draining basin
T4	Subcutaneous tissue and/or greater than 3 mm thickness
T4a	Satellite (s) within immediate regional area of the primary lesion
T4b	Intransit metastasis directed towards lymph node-draining basin
Nodal involvement	
N0	No Regional lymph node involvement
N1	Regional lymph node involvement of first station nodes only
N2	Lymph node involvement other than first station nodes
Distant metastasis	
MX	Not assessed
M0	No known distant metastases
M1	Distant metastasis present: Specify (pulmonary, osseous, hepatic, brain, lymph nodes, bone marrow, pleura, skin, eye, other)
Stage groupings	
Stage I	Any T N0 M0
Stage II	Any Ta, Tb, N0 or N1, M0
Stage III	Any T, Ta, or Tb. Anv N, M1, or M2: Any T, Ta, or Tb, N1: N2, Anv M

**Clasificación actual de la American Joint Committee on Cancer para el MMC.**

Clasificación T: Grueso melanocítico de Breslow Sin evidencia de tumor primario		Límnulos	
T0	No está	Cualquiera	
T1	1-2 mm	Cualquiera	
T2	2.01-3.0 mm	a. sin ulceración y rotura de la lámina basal b. sin ulceración o rotura que sí la tiene	
T3	3.01-4.0 mm	a. sin ulceración b. con ulceración	
T4	>4.0 mm	a. sin ulceración b. con ulceración	
Clasificación N: N° de ganglios metastásicos		Metástasis de ganglios metastásicos	
N1	1 ganglio	a. micrometástasis b. macrometástasis	
N2	2-3 ganglios	a. "micrometástasis" b. macrometástasis	
N3	4 o más ganglios, ulceración de escoriación o metástasis satélite/ly linfático con cualquier metástasis ganglionar	c. metástasis satélite/ly; linfático con metástasis satélite	
Clasificación M: Localización		LDH sérica	
M1a	Metástasis subcutánea o metástasis focal	Normal	
M1b	Metástasis pulmonar	Normal	
M1c	Todas las demás localizaciones Cualquier localización	Normal Elevada	

Definiciones de los grupos de estratificación del melanoma maligno cutáneo.									
Estratificación clínica					Estratificación patofisiológica				
ID	T	N	M	LDH	ID	T	N	M	LDH
IA	T1a	N0	M0	NO	IA	T1a	N0	M0	NO
IB	T1b	N0	M0	NO	IB	T1b	N0	M0	NO
IIA	T2a	N0	M0	NO	IIA	T2a	N0	M0	NO
IIB	T2b	N0	M0	NO	IIB	T2b	N0	M0	NO
IIIC	T2c	N0	M0	NO	IIIC	T2c	N0	M0	NO
IIIA	T3a	N0	M0	NO	IIIA	T3a	N0	M0	NO
IIIB	T3b	N0	M0	NO	IIIB	T3b	N0	M0	NO
IIIC	T3c	N0	M0	NO	IIIC	T3c	N0	M0	NO
IIIA	T4a	N0	M0	NO	IIIA	T4a	N0	M0	NO
IIIB	T4b	N0	M0	NO	IIIB	T4b	N0	M0	NO
IIIC	T4c	N0	M0	NO	IIIC	T4c	N0	M0	NO
IIIA	T4a	N1	M0	NO	IIIA	T4a	N1	M0	NO
IIIB	T4b	N1	M0	NO	IIIB	T4b	N1	M0	NO
IIIC	T4c	N1	M0	NO	IIIC	T4c	N1	M0	NO
IIIA	T4a	N2	M0	NO	IIIA	T4a	N2	M0	NO
IIIB	T4b	N2	M0	NO	IIIB	T4b	N2	M0	NO
IIIC	T4c	N2	M0	NO	IIIC	T4c	N2	M0	NO
IIIA	T4a	N3	M0	NO	IIIA	T4a	N3	M0	NO
IIIB	T4b	N3	M0	NO	IIIB	T4b	N3	M0	NO
IIIC	T4c	N3	M0	NO	IIIC	T4c	N3	M0	NO
IIIA	T4a	N1	M1	NO	IIIA	T4a	N1	M1	NO
IIIB	T4b	N1	M1	NO	IIIB	T4b	N1	M1	NO
IIIC	T4c	N1	M1	NO	IIIC	T4c	N1	M1	NO
IIIA	T4a	N2	M1	NO	IIIA	T4a	N2	M1	NO
IIIB	T4b	N2	M1	NO	IIIB	T4b	N2	M1	NO
IIIC	T4c	N2	M1	NO	IIIC	T4c	N2	M1	NO
IIIA	T4a	N3	M1	NO	IIIA	T4a	N3	M1	NO
IIIB	T4b	N3	M1	NO	IIIB	T4b	N3	M1	NO
IIIC	T4c	N3	M1	NO	IIIC	T4c	N3	M1	NO
IIIA	T4a	N1	M1	NO	IIIA	T4a	N1	M1	NO
IIIB	T4b	N1	M1	NO	IIIB	T4b	N1	M1	NO
IIIC	T4c	N1	M1	NO	IIIC	T4c	N1	M1	NO
IIIA	T4a	N2	M1	NO	IIIA	T4a	N2	M1	NO
IIIB	T4b	N2	M1	NO	IIIB	T4b	N2	M1	NO
IIIC	T4c	N2	M1	NO	IIIC	T4c	N2	M1	NO
IIIA	T4a	N3	M1	NO	IIIA	T4a	N3	M1	NO
IIIB	T4b	N3	M1	NO	IIIB	T4b	N3	M1	NO
IIIC	T4c	N3	M1	NO	IIIC	T4c	N3	M1	NO
IIIA	T4a	N1	M1	NO	IIIA	T4a	N1	M1	NO
IIIB	T4b	N1	M1	NO	IIIB	T4b	N1	M1	NO
IIIC	T4c	N1	M1	NO	IIIC	T4c	N1	M1	NO
IIIA	T4a	N2	M1	NO	IIIA	T4a	N2	M1	NO
IIIB	T4b	N2	M1	NO	IIIB	T4b	N2	M1	NO
IIIC	T4c	N2	M1	NO	IIIC	T4c	N2	M1	NO
IIIA	T4a	N3	M1	NO	IIIA	T4a	N3	M1	NO
IIIB	T4b	N3	M1	NO	IIIB	T4b	N3	M1	NO
IIIC	T4c	N3	M1	NO	IIIC	T4c	N3	M1	NO
IIIA	T4a	N1	M1	NO	IIIA	T4a	N1	M1	NO
IIIB	T4b	N1	M1	NO	IIIB	T4b	N1	M1	NO
IIIC	T4c	N1	M1	NO	IIIC	T4c	N1	M1	NO
IIIA	T4a	N2	M1	NO	IIIA	T4a	N2	M1	NO
IIIB	T4b	N2	M1	NO	IIIB	T4b	N2	M1	NO
IIIC	T4c	N2	M1	NO	IIIC	T4c	N2	M1	NO
IIIA	T4a	N3	M1	NO	IIIA	T4a	N3	M1	NO
IIIB	T4b	N3	M1	NO	IIIB	T4b	N3	M1	NO
IIIC	T4c	N3	M1	NO	IIIC	T4c	N3	M1	NO
IIIA	T4a	N1	M1	NO	IIIA	T4a	N1	M1	NO
IIIB	T4b	N1	M1	NO	IIIB	T4b	N1	M1	NO
IIIC	T4c	N1	M1	NO	IIIC	T4c	N1	M1	NO
IIIA	T4a	N2	M1	NO	IIIA	T4a	N2	M1	NO
IIIB	T4b	N2	M1	NO	IIIB	T4b	N2	M1	NO
IIIC	T4c	N2	M1	NO	IIIC	T4c	N2	M1	NO
IIIA	T4a	N3	M1	NO	IIIA	T4a	N3	M1	NO
IIIB	T4b	N3	M1	NO	IIIB	T4b	N3	M1	NO
IIIC	T4c	N3	M1	NO	IIIC	T4c	N3	M1	NO
IIIA	T4a	N1	M1	NO	IIIA	T4a	N1	M1	NO
IIIB	T4b	N1	M1	NO	IIIB	T4b	N1	M1	NO
IIIC	T4c	N1	M1	NO	IIIC	T4c	N1	M1	NO
IIIA	T4a	N2	M1	NO	IIIA	T4a	N2	M1	NO
IIIB	T4b	N2	M1	NO	IIIB	T4b	N2	M1	NO
IIIC	T4c	N2	M1	NO	IIIC	T4c	N2	M1	NO
IIIA	T4a	N3	M1	NO	IIIA	T4a	N3	M1	NO
IIIB	T4b	N3	M1	NO	IIIB	T4b	N3	M1	NO
IIIC	T4c	N3	M1	NO	IIIC	T4c	N3	M1	NO

Tabla III. Clasificación de la American Joint Committee on Cancer para el MMC (2009).

Hitos que cambiaron la historia de los MELANOMAS

de riesgo, un aspecto importante para decidir los tratamientos complementarios. Los estudios de perfiles de expresión génica mediante técnicas de *microarrays* completarán el diagnóstico de melanoma y pueden delinear adecuadamente la susceptibilidad, el pronóstico y el tratamiento del paciente personalizado (25) (tabla III).

Los pacientes con estadios I y II no evidencian metástasis en los ganglios linfáticos distantes y las tasas de supervivencia son de 40 a 95%, tal como se define por el grado de infiltración y la presencia o no de ulceración. Esto significa que la subetapa IIA solo se considera de riesgo intermedio cuando está ulcerado (Breslow 1, 1-2 mm) o tiene un espesor de 2, 1-4 mm sin ulceración. Pacientes de alto riesgo incluyen subestadio IIB (Breslow 2, 1-4 mm ulcerado o >4 mm no ulcerado) y IIC (Breslow >4 mm ulcerado). La variabilidad de la supervivencia en estas etapas indica su heterogeneidad, y así otros factores de pronóstico (tasa mitótica, suero YKL-40, PTEN y expresión de Ki-67, etc.) deben ser incluidos para discriminar mejor los diferentes subgrupos de pacientes. Aquellos en estadio III también son un grupo muy heterogéneo, con alto riesgo y de peor pronóstico, ya que siempre implican afectación linfática en la que el número de ganglios afectados es un indicador de la supervivencia, con la edad, la ubicación, la presencia de metástasis macro o micro en el ganglio linfático (67 vs. 43% hasta cinco años;  $p < 0,001$ ), etc., también tiene una influencia. En esta etapa, y en un futuro próximo, otros factores deben ser considerados como los niveles en suero de S-100B, que es un factor pronóstico independiente como una medida de referencia inicial, pero también durante el seguimiento; las diferentes expresiones de genes, las células circulantes del melanoma proporcionarían información que se suma a la razón clínica e histológica estándar y así lograr una mejora en la precisión tanto del diagnóstico como del pronóstico, y contribuir, como ya se mencionó, a este futuro terapéutico (26) (tabla IV).

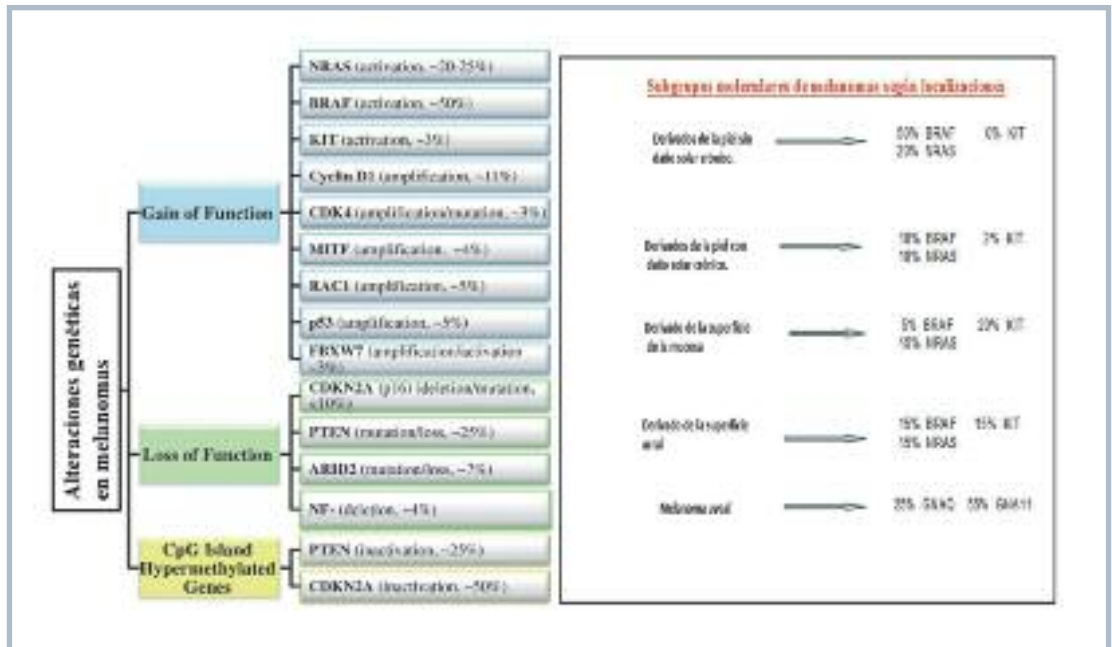
Tabla IV. Melanomas: grupos de riesgo	
1. Melanomas de bajo riesgo:	
• Estadio I	
2. Melanomas de riesgo intermedio:	
• Estadio II A	(Breslow de 1, 1 - 2 mm ulcerado) (Breslow de 2, 1 - 4 mm no ulcerado)
3. Melanomas de alto riesgo	
• IIB	(Breslow de 2, 1 - 4 mm ulcerado) (Breslow de >4 mm no ulcerado)
• Estadio IIC	(Breslow de >4 mm ulcerado)
• Estadio III	

## ALTERACIONES GENÉTICAS EN MELANOMAS

En la actualidad es conocida la fuerte relación entre mutaciones de genes y la localización del melanoma primario (Fig. 18). Estas mutaciones conducen a la activación de la vía MAPK, que incrementa la proliferación celular, previene la apoptosis y promueve la angiogénesis. Se han identificado varios oncogenes en el melanoma como BRAF, NRAS, c-Kit, GNAQ y GNAI1, cada uno de ellos capaz de la activación de la vía MAPK, si bien NRAS y c-Kit también activan la vía PI3 quinasa, entre otras, siendo BRAF el oncogén más comúnmente activado. Del 80 al 90% de las mutaciones de BRAF se deben a una sustitución de glutamato por valina en la posición 600 dentro de la secuencia de aminoácidos de BRAF. La segunda mutación más frecuente es una sustitución de la lisina en la misma posición. Las dos sustituciones (V600E y V600K) representan el 95% de todas las mutaciones del gen BRAF en el melanoma, y ambas crean una quinasa que es constitutivamente activa, independiente del receptor tirosinquinasa o RAS. Al ser una quinasa serina-treonina que consume ATP como una fuente de energía, hace que BRAF sea una diana para inhibidores competitivos de ATP, como moléculas pequeñas, siendo las más desarrolladas vemurafenib, trametinib y dabrafenib, que en un futuro pueden jugar un papel importante en el tratamiento adyuvante, bien en monoterapia o asociados a quimioterapia o interferón.

Las mutaciones en BRAF, c-KIT y las ANR se pueden encontrar en aproximadamente el 70% de todos los melanomas. Estas mutaciones rara vez se encuentran simultáneamente en el mismo tumor en proporciones similares. La distribución de mutación varía dependiendo del sitio de origen y también por la ausencia o presencia de daño solar crónico. Por otro lado, hay datos que señalan que las mutaciones de BRAF suponen un mayor riesgo de recurrencia y muerte (26, 27).

Figura 18: Alteraciones genéticas en melanomas.





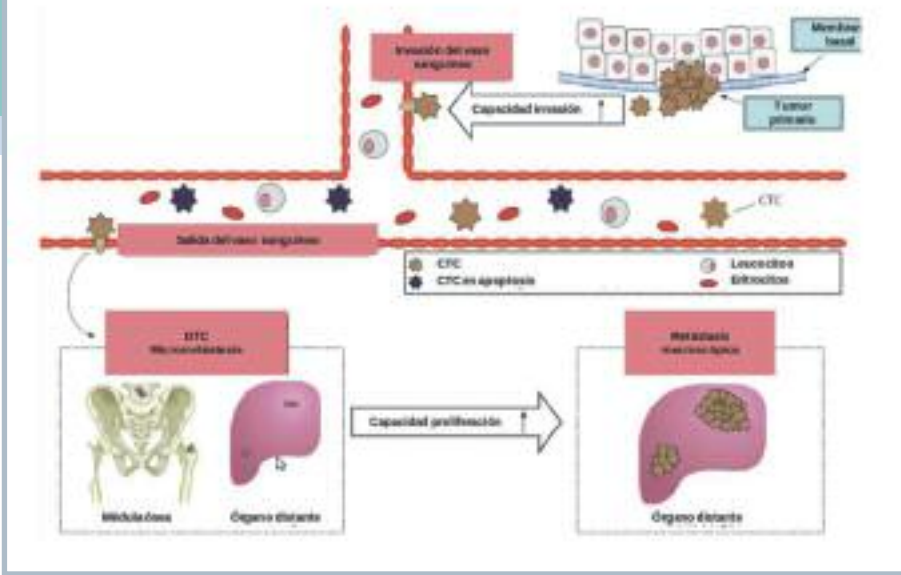


Figura 19: Células Tumorales Circulantes (CTC).

## CÉLULAS CIRCULANTES DEL MELANOMA

Otro parámetro a considerar en un próximo futuro es la valoración de las **células circulantes del melanoma**, por el significado que ello representa (Fig. 19).

Más de 90% de las muertes por cáncer resultan del desarrollo de metástasis hematógenas diseminadas. La presencia de células tumorales circulantes (CTC) en pacientes con cáncer fue reportado por primera vez en 1869 por **T. R. Ashworth**, al analizar un caso de cáncer en el que se observaron células similares a las de los tumores en la sangre después de la muerte (28). En 1934 se identificaron CTC de cáncer de estómago por **E. H. Pool** y **C. R. Dunlop**. Posteriormente, **H. Engell**, en 1955 y 1959, detectó células tumorales circulantes en pacientes con varios tipos de carcinoma. Otros estudios pioneros fueron los de **E. R. Fischer** en 1955, **G. E. Moore** en 1957, **R. A. Malmgren** en 1958 y **S. Roberts** también en 1958 (29, 30) (Fig. 20).

**B. Smith** y cols., en 1991, fueron los primeros realmente en desarrollar un método de detección de células de melanoma en sangre, utilizando la técnica de RT-PCR. Mediante la misma lograron detectar la presencia del ARN mensajero transcrito a partir del gen de la tirosinasa, el cual se expresa activamente en células del melanoma y es un importante marcador del linaje melanocítico. Estos investigadores encontraron expresión del gen tirosinasa en los siete pacientes

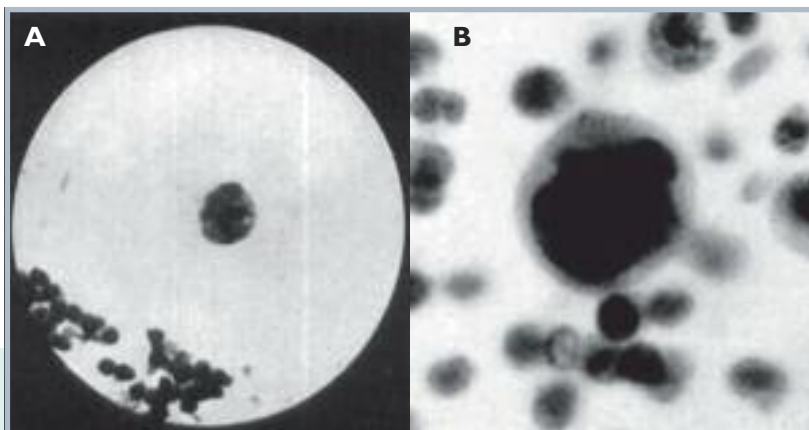
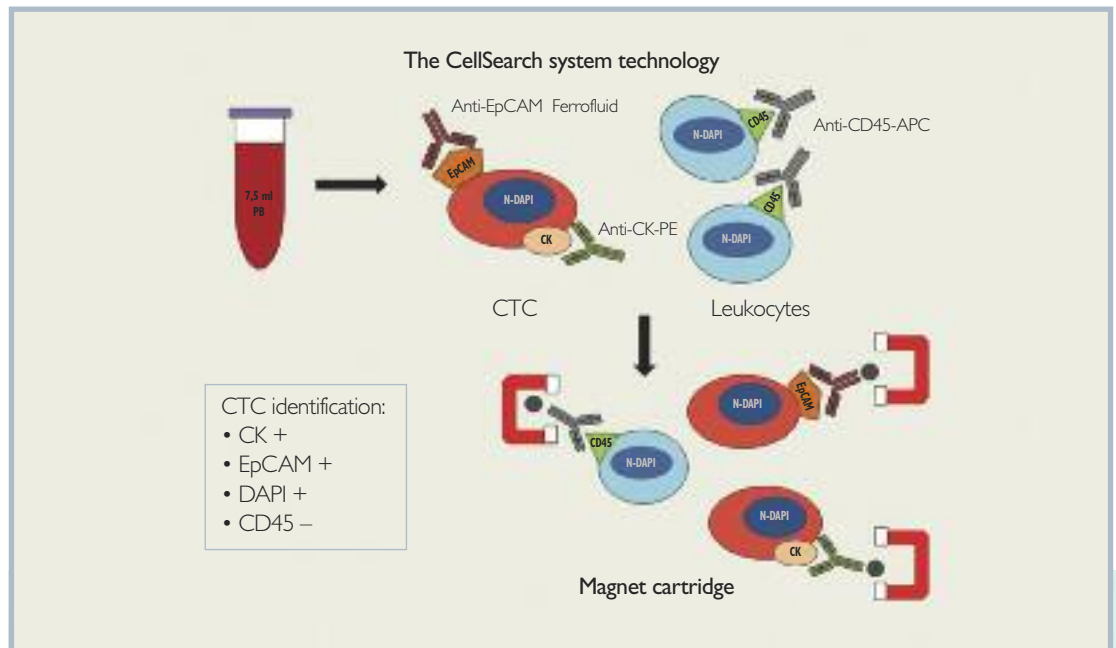


Figura 20:  
 A: Una sola CTC de un paciente con cáncer de estómago aislada en 1934 por centrifugación y sección de una capa leucocitaria embebida en parafina (E. H. Pool and C. R. Dunlop).  
 B: CTC de un paciente con neuroblastoma aislado en 1959 por centrifugación en combinación con la filtración.

con melanoma estudiados y ninguna señal de expresión del gen en un grupo de individuos control ni con otros tipos de cáncer (31). Estudios posteriores con RT-PCR en diferentes tumores sólidos mostraron una asociación de las CTC con la estadificación clínica y el pronóstico. La técnica de RT-PCR se ha convertido en el método preferido debido a su alta sensibilidad, capaz de detectar incluso una sola célula por mililitro (ml) de sangre periférica. Por tanto, la detección de células tumorales de origen melanocítico en circulación sanguínea puede hacerse mediante la determinación de la expresión de marcadores específicos de estas células por medio de la técnica de RT-PCR tiempo real (transcriptasa reversa), ya que, normalmente, células epiteliales, mesenquimales o melanocitos no se encuentran en sangre periférica. También existe la posibilidad de la técnica de CellSearch. Hasta ahora, el sistema CellSearch es el único aprobado por la FDA para el estudio del cáncer de mama metastásico, de próstata, cáncer colorrectal, etc., y destinado a detectar CTC de origen epitelial en la sangre y para evaluar el pronóstico. Se basa en la captura inmunomagnética de CTC utilizando anticuerpos contra la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), que se expresa en la superficie celular de muchos tumores malignos epiteliales, seguido por la caracterización adicional con 4-6-diamidino-2-fenilindol (para demostrar que el evento detectado es una célula nucleada), y por análisis de inmunofluorescencia con anticuerpos contra citoqueratina (para demostrar que es epitelial) y CD45 (para demostrar que no es un leucocito). Numerosos estudios han evidenciado que la presencia de niveles elevados de CTC, según la determinación por CellSearch, se correlaciona negativamente con el pronóstico en pacientes con cáncer metastásico de mama, próstata y colon (Fig. 21).

En una comunicación presentada en ASCO 2015 se evaluó el estado mutacional de BRAF en ADN tumoral circulante. Se procesaron 232 muestras de 42 pacientes y se constató la concordancia entre estado mutacional en el tejido y en el ADN circulante para todos los pacientes. Esta determi-

Figura 21: Esquema de la tecnología del sistema CellSearch.



nación se asoció con la respuesta, y en aquellos que se tratan con terapias dirigidas y responden, se demuestra reducción de los niveles de ADN tumoral y, en cambio, su aumento es capaz de predecir la progresión clínica en el mes siguiente a la determinación. El análisis de BRAF mutado en ADN tumoral circulante en plasma permite un diagnóstico rápido del estado de BRAF en pacientes con melanoma avanzado, y BRAF mutado puede representar la carga tumoral proliferativa mutante, siendo una promesa como una herramienta de monitoreo terapéutico para estos pacientes (31). En otra comunicación se evaluó el papel pronóstico de las células circulantes de melanoma en enfermos en estadio III con el sistema CellSearch. Se identificaron células circulantes en el 43% de los pacientes, sin encontrarse relación entre la presencia de estas y factores propios del tumor como Breslow, tasa mitótica o ulceración. La recaída se observó en 10 de 44 (23%) pacientes con  $\geq 1$  CTC, frente a cuatro de 57 (7%) de los pacientes sin CTC al inicio del estudio y en segunda extracción de sangre (*log-rank*  $p = 0,04$ ; HR = 3,25; IC del 95%: 1,01-10,37;  $p = 0,04$ ). Si bien es cierto que estas células circulantes ayudan a la predicción de la recidiva, distan mucho de ser de utilidad clínica ya que más del 75% de los pacientes que las presentan no experimentan recaída (32, 33). Sin embargo, es probable que se transforme en una herramienta de enorme utilidad en el diagnóstico, valoración del riesgo, seguimiento y control del tratamiento tanto en melanomas como en otros tumores sólidos.

## PET-TAC

La correcta estadificación del melanoma tiene un papel extremadamente importante en cuanto es diagnosticado. Aquellos pacientes con un tumor localizado tienen aproximadamente una tasa de supervivencia a cinco años del 98%, mientras que los que tienen enfermedad metastásica su supervivencia y pronóstico son desafortunados. Los pacientes que tienen ganglios locorregionales alcanzan una supervivencia del 60% a cinco años, pero con enfermedad metastásica se reduce al 16% o menos a cinco años. De ahí la importancia del diagnóstico de extensión suficientemente amplio, especialmente en pacientes de alto riesgo. Destacamos solo el papel que juega la PET-TAC con FDG (2-[ $^{18}$ F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa) en los estudios de extensión en el melanoma, al ser este un tipo de tumor maligno con un patrón impredecible y heterogéneo en el desarrollo de metástasis a distancia.

Experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado una alta acumulación de FDG en células tumorales de melanomas, incluso mayor que en cualquier otro tipo de tumores malignos. Como resultado de los mismos, encontramos que los focos de melanoma macroscópicos (refiriéndonos específicamente al tamaño que debe estar por arriba de la capacidad de resolución del equipo, que en general tienen una capacidad de resolución espacial teórica de 5-6 mm) son fácilmente detectados en la imagen de PET con FDG. El grado de captación de FDG en las células con MMC se correlaciona con la viabilidad tumoral y la proliferación celular. Más aún, múltiples estudios publicados han demostrado que la evaluación mediante las imágenes de PET son de mucha mayor utilidad para la estadificación, con adecuada relación coste-beneficio, comparativamente con la batería de estudios convencionales (por ejemplo, radiografías, TC, RM). Además, el estudio de PET-TAC ha influido e impactado de forma significativa en el cambio de la estrategia terapéutica en pacientes con melanoma

de alto riesgo (entre el 15 y 49%). Por todo lo anterior, muchos autores apoyan que a excepción del cerebro, la evaluación de cuerpo completo mediante el estudio de PET-TAC con FDG puede reemplazar con mucho a la batería de estudios convencionales en los pacientes con melanoma de alto riesgo (34, 35) (Fig. 22).

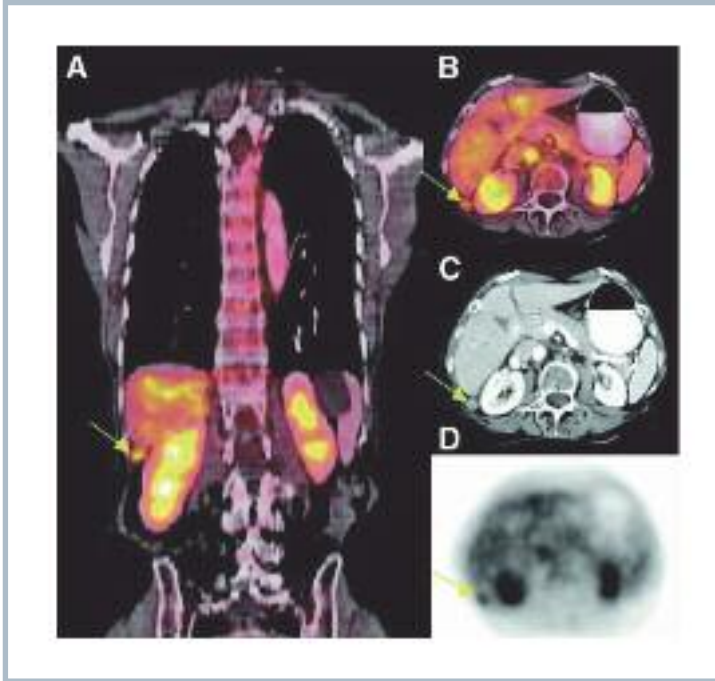


Figura 22: Foco pequeño de aumento moderado de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Corresponde a pequeño nódulo cuya biopsia confirmó el melanoma, y se realizó una cirugía posterior para esta metástasis solitaria.

# Hitos en el tratamiento de los melanomas

## CIRUGÍA

El tratamiento de elección para el melanoma cutáneo primario localizado (estadios I, II y III) es la **cirugía**, y si hay afectación regional de los ganglios linfáticos o si el ganglio linfático centinela es positivo, esto se debe completar con linfadenectomía. La resección debe ser profunda, de acuerdo con el grosor de la lesión primaria. Los resultados de diversos ensayos aleatorizados y controlados han demostrado que el margen lateral idóneo en cada caso depende de la profundidad de la lesión (espesor de Breslow), no evidenciándose ningún beneficio con las ampliaciones laterales de más de 3 cm. Todo ello ha conducido a una reducción de los márgenes recomendados en el pasado. Por otro lado, la cirugía micrográfica de Mohs ha demostrado ser una opción válida en tumores de difícil delimitación y en localizaciones anatómicas en las que la obtención de un margen adecuado pueda resultar difícil y/o mutilante. La anchura recomendada de los márgenes debe ser de 1 cm para las lesiones de 1 mm de espesor. En melanomas de 1-4 mm se recomienda aproximadamente 2 cm, y para las lesiones de más de 4 mm, aproximadamente 3 cm. Linfadenectomía regional electiva no se recomienda, a menos que se establezca en el estudio del ganglio centinela y si este es positivo, ya que hasta en el 37% de estos casos no se ven afectados los ganglios. Linfadenectomía terapéutica se debe realizar cuando las metástasis ganglionares se han diagnosticado clínicamente. La cirugía debe ser evaluada una vez más por la enfermedad metastásica, especialmente para las metástasis de la piel o de órganos, ya que pueden ser candidatos para el tratamiento adyuvante (tabla V).

## TRATAMIENTO REGIONAL

El **tratamiento regional** con la perfusión de citostáticos, tras el aislamiento de una extremidad del torrente circulatorio general se empezó a utilizar en 1957, y la hipertermia se añadió, a mediados de los años 60, para tratar las metástasis en tránsito y la satelitosis de los melanomas de las extremidades superiores e inferiores. El fármaco más utilizado es el melfalán, sin existir estudios que demuestren definitivamente si la hipertermia es esencial o no en la perfusión de citostáticos. En un trabajo antiguo se observó un 76% de supervivencia a los cinco años en 30 pacientes tratados con perfusión e hipertermia y solo un 20% en los tratados sin ella.

En general, las RG con melfalán están entre un 60-80%, con altas tasas de RC de un 40%. La asociación de melfalán con TNF muestra unas RG de un 90%, con similares tasas de RC (36, 37) (Fig. 23).

Tabla V. Márgenes de escisión según el Breslow

Breslow del melanoma (mm)	Margen de escisión
<i>In situ</i>	5 mm
<1,00	1 cm (en cualquier zona anatómica)
1,01 - 2,00	1 cm (cabeza/cuello, extremidad distal) 2 cm (tronco y extremidad proximal)
>2,00	1 cm (cabeza/cuello, extremidad distal) 2 cm (tronco y extremidad proximal)

Adaptada de las Guías del NCCN 2014.4.

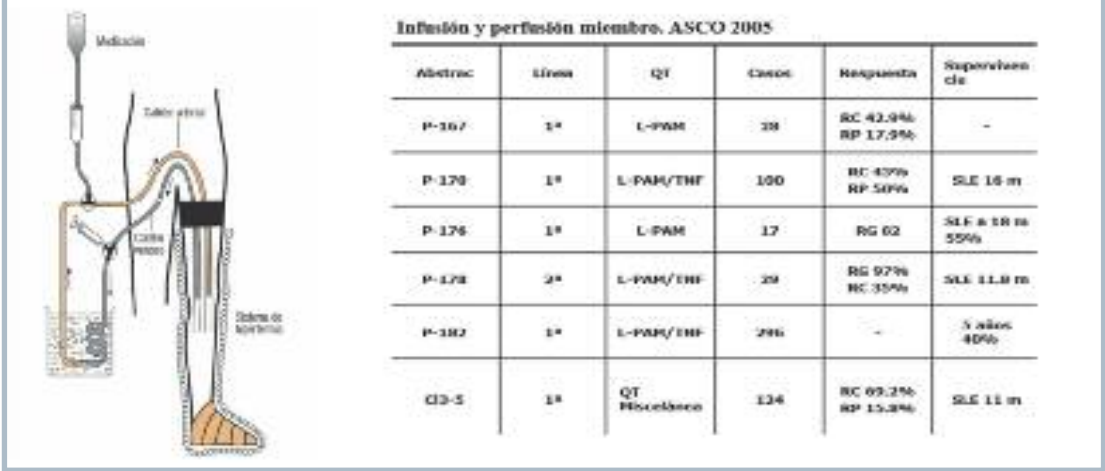


Figura 23: Tratamiento del melanoma recidivado de miembro inferior.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE

La justificación para el tratamiento adyuvante, además de la cirugía, se basa en el mal pronóstico para los melanomas de alto riesgo, con un índice de recaída de 50 a 80% y las bajas tasas de supervivencia a cinco años de alrededor del 25-70%. Otro factor sería que la enfermedad metastásica no ha tenido un tratamiento eficiente, capaz de prolongar significativamente la supervivencia del paciente, si bien ha mejorado en los últimos años con nuevos fármacos que serán comentados. En la actualidad los pacientes incluidos en el grupo de alto riesgo deben ser evaluados para el tratamiento adyuvante con dosis altas de interferón  $\alpha$ -2b, ya que es el único tratamiento que ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia libre de enfermedad y posiblemente la supervivencia global y en espera de los resultados obtenidos con los nuevos fármacos. Otros tipos diferentes de tratamiento adyuvante han sido investigados sin resultados satisfactorios.

La **quimioterapia adyuvante** en estudios aleatorizados no ha demostrado beneficios significativos, incluido las altas dosis con soporte autólogo de médula ósea (tabla VI).

En la enfermedad avanzada o metastásica no candidata a tratamiento quirúrgico, la quimioterapia es una posibilidad terapéutica con la que cuenta el clínico. Varios agentes citotóxicos han demostrado actividad en el melanoma, pero la tasa de respuestas es baja, de corta duración y pocas veces se consiguen

Tabla VI. Quimioterapia en melanomas

Fármacos activos en el tratamiento del melanoma			Melanomas: quimioterapia adyuvante. Estudios aleatorizados					
Fármaco	RO/Nº pacientes	Esquemas recomendados	Autores	Nº de casos	Estadio	Tratamiento	Seguimiento (a)	Significación estadística
Dacarbazina (DTIC)	371/1868 (20%)	250 mg/m <sup>2</sup> , iv x 5 d/4 semanas	Fisher 1981	181	II-III	CCNU Observación	3 a.	NS
Carmustina (BCNU)	22/122 (18%)	100 mg/m <sup>2</sup> , iv x 2 d/6 semanas	Veronesi 1982	931	II-III	DTIC BCG	5 a	NS
Lomustina (CCNU)	35/270 (13%)	130 mg/m <sup>2</sup> , po x 1 d/6 semanas						
Vinblastina	8/62 (13%)	0,1 a 0,2 mg/kg, iv, 1 d/1 ó 2 semanas	Lejeune 1988	325		I-IIA-II B Levamisol Placebo	DTIC	4 a NS
Cisplatino (CDDP)	17/144 (15%)	80 a 120 mg/m <sup>2</sup> , iv x 1 d/3 semanas						
Paclitaxel	5/14 (15%)	250 mg/m <sup>2</sup> , iv x 1 d/3 semanas	Meisenberg 1993	39	III	Autotrasplante de M. O.	NA	NS
Docetaxel	5/40 (12,5%)	100 mg/m <sup>2</sup> , iv x 1 d/3 semanas						
Temozolamida	12/56 (21%)	200 mg/m <sup>2</sup> , vo, 1-5 d/4 semanas						

NA: no anunciado. NS: no significativo

**Tabla VII. Quimioterapia en melanomas metastásicos**

Melanomas. poliquimioterapia			Melanoma. Poliquimioterapia. Estudios aleatorios					
Régimen	Nº de pacientes	RG (%)	Autor	Regimen de QT	Nº	RG8%	Media SLP (n)	Supervivencia media (n)
DTIC + vincas	248	19	P.B. Chapman (JCO 2000)	Reg. Dartmouth	119	18,5		7,7
DTIC + nitrosoureas	316	20		DTIC	121	10,2		6,3
DTIC + cisplatino	104	22	Middleton (JCO 2000)	DTIC	149	12,1	1,5	6,4
DTIC + ciclofosfamida	140	16		Temozolomida	156	13,5	1,9	7,7
DTIC + vincas nitrosoureas	901	24						
DTIC + vincas + cisplatino	178	28						
DTIC + nitro + vincas + bleo	28	230						

C: cisplatino. V: vinblastina. DTIC: (Reg. Dartmouth)

remisiones completas, pero estas circunstancias están cambiando en la actualidad con el uso de los nuevos fármacos (36) (tabla VII).

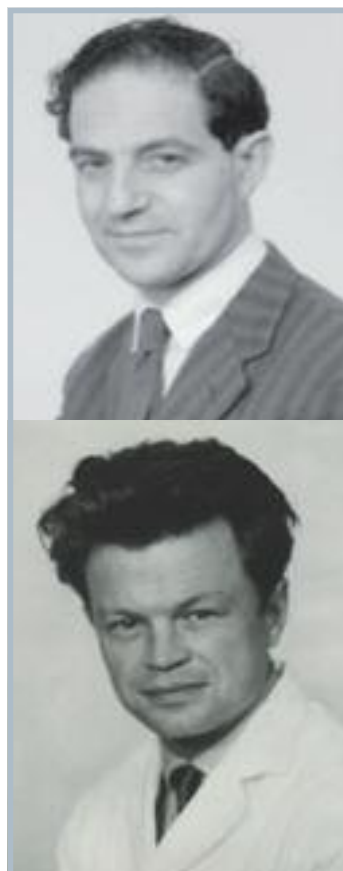
Los primeros avances más importantes en el tratamiento del melanoma metastásico y en la adyuvancia corresponden al campo de la inmunoterapia en los años 1970 y 1980, con el descubrimiento de citoquinas como el **interferón alfa (IFN $\alpha$ )**.

El interferón es una glicoproteína descrita en 1957 por **Alick Isaacs (1921-1967)** y **Jean Lindenmann (1924-2015)** como un producto de las células infectadas por virus y que interfería la replicación de virus vivos en cultivos celulares. En la década de los años ochenta, con la clonación por ingeniería genética de un gen humano del interferón en *Escherichia coli*, se permitió la producción de grandes cantidades de interferón, facilitando la investigación clínica en el tratamiento del cáncer, especialmente melanomas, cáncer renal, linfomas y leucemia de células peludas (38) (Fig. 24).

El interferón actúa uniéndose a una proteína receptora específica de membrana, lo que desencadena una cascada de señales, cuyo resultado final es la expresión de un número determinado de genes. El interferón  $\alpha$  y  $\beta$  comparten el mismo receptor; pero el  $\beta$  tiene una mayor afinidad, encontrándose el gen de dicho receptor en el cromosoma 21 y el del interferón  $\gamma$  en el 6 (39, 40).

Las proteínas que se producen como consecuencia de la activación y expresión genética participan en diferentes actividades biológicas, como la actividad antiviral, inmunomoduladora, disminución de la proliferación celular; supresión de la expresión de genes, inhibición de la angiogénesis, inducción de la diferenciación celular, etc.

Figura 24:  
Alick Isaacs.  
J. Lindeemann.  
Interferón  $\alpha$ -2a.



En patología oncológica se utiliza esencialmente el interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ -2a e IFN $\alpha$ -2b) como agentes únicos o en combinación con quimioterapia u otras citoquinas y anticuerpos monoclonales. El interferón  $\alpha$ -2b fue el primero en ser producido mediante la técnica del ADN recombinante y aprobado por la FDA.

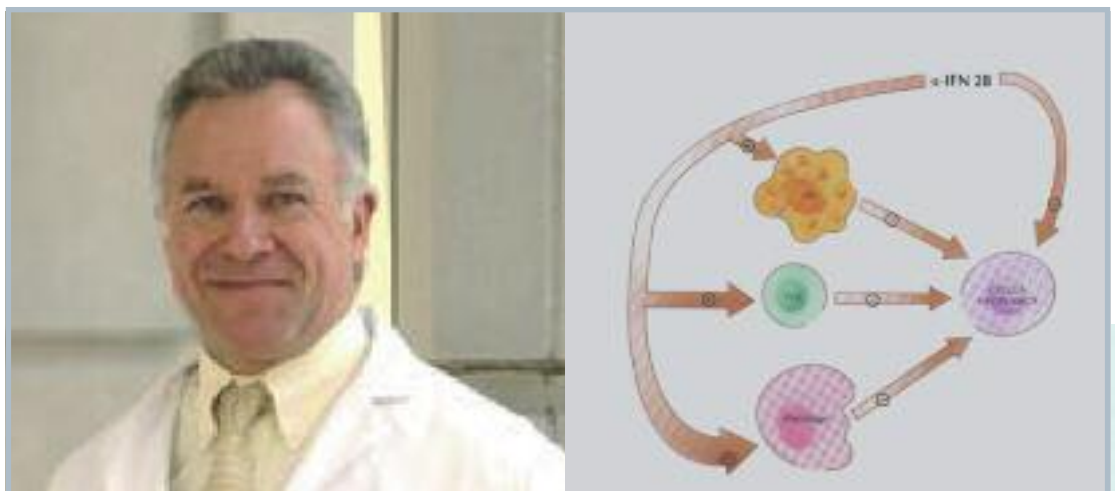
La actividad antineoplásica del interferón tiene un doble mecanismo, inhibitoria sobre la proliferación y crecimiento de las células tumorales, afectando de forma directa todas las fases del ciclo celular (M, G1 y G2), prolongando el ciclo celular y disminuyendo la tasa de células que entran en fase S y G2. El efecto acumulativo de la prolongación del ciclo celular tiene acción citostática e incremento de la apoptosis. En segundo lugar actúa de forma indirecta al inducir un aumento de la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clases I y II, en la superficie de las células tumorales, ejerciendo un efecto sobre la modulación de la respuesta inmune sobre dichas células. Estos antígenos juegan un papel importante en el reconocimiento de las células neoplásicas por las células T citotóxicas, lo cual se une a un incremento de la efectividad de todas las células efectoras inmunes con capacidad citotóxica (células NK, macrófagos, etc.) sobre dichas células tumorales. El incremento de expresión de receptores de TNF $\alpha$  en la superficie de estas células inducido por el interferón, aumenta la acción citostática y citotóxica del TNF $\alpha$  cuya producción se halla también aumentada. Algo similar ocurre con otras citoquinas (CSF, IL-1, etc.) que están implicadas en los mecanismos de citotoxicidad inmune antitumoral (41, 42).

Otro de los efectos antitumorales del interferón es por inhibición de la angiogénesis tumoral. El tratamiento sistémico con interferón  $\alpha$  y  $\beta$  reduce el crecimiento de las células endoteliales esenciales en la formación de nuevos vasos, por inhibición de los factores angiogénicos, lo que tiene un efecto antiproliferativo indirecto. El interferón disminuye la expresión de FGF-2 y la transcripción de VEGF. A esto se le puede sumar otro posible mecanismo, la inhibición de IL-8, que tiene capacidad neoangiogénica en numerosas neoplasias (43).

El interferón ha sido investigado ampliamente en los melanomas, tanto de forma adyuvante al tratamiento locorregional como en la fase metastásica, por tratarse de un tumor con evidente actividad inmunógena (Fig. 25).

Hasta fechas recientes el único tratamiento adyuvante en los melanomas de alto riesgo, especialmente en EE.UU., era el interferón  $\alpha$ -2b a altas dosis según esquema de **John M. Kirkwood** (induc-

Figura 25: John M. Kirkwood. Mecanismo de acción del IFN $\alpha$ .





ción: interferón  $\alpha$ -2b: 20 millones/m<sup>2</sup> iv, cinco día a la semana por cuatro semanas. Mantenimiento: interferón  $\alpha$ -2b: 10 millones/m<sup>2</sup>, sc, tres veces por semana por 48 semanas), lo que también debe valorarse tras la cirugía de las metástasis sin evidencia de tumor. Con este esquema se realizaron cuatro estudios aleatorizados por el Eastern Cooperative Oncology Group e Intergroup, dirigido por J. M. Kirkwood, incluyéndose unos 1.916 pacientes, cuyos datos han sido actualizados en diferentes fechas. La actualización del estudio E1684 con una mediana de seguimiento de 12,6 años, mantenía los beneficios en SLR (HR = 1,38; p = 0,02). Los beneficios en cuanto a SG habían descendido ligeramente (HR = 1,22; p = 0,18), lo que puede deberse a muertes por otras causas en la población anciana del estudio (edad media actual de >60 años).

El segundo estudio E1690 mostró también beneficios en SLR tras un seguimiento de 6,6 años (HR = 1,24; p<sub>2</sub> = 0,09), no así en SG. El análisis conjunto de estos dos estudios del ECOG, con 713 pacientes y con una mediana de seguimiento de 7,2 años, interferón  $\alpha$ -2b en altas dosis fue superior al grupo de observación, en relación a SLR (HR = 1,30; p < 0,002). Sin embargo, este análisis no demostró un beneficio en SG (HR = 1,08; p = 0,42). El estudio E1694 mostró beneficios en SLR y SG frente a vacuna GMK, tras una mediana de seguimiento de 2,1 años. Igualmente, el estudio E2696 mostró que la combinación de la vacuna GMK e interferón  $\alpha$ -2b a altas dosis reduce el riesgo de recaída, comparado con solo GMK (44). Como conclusión, cabe destacar que existen argumentos a favor de la utilización de interferón  $\alpha$ -2b a dosis altas al demostrarse una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad en todos los estudios realizados y de la supervivencia global sin alcanzar la significación estadística. Es indudable que la toxicidad es elevada, pero manejable en los servicios con experiencia. Además, no existe otro régimen terapéutico que haya demostrado beneficios en la adyuvancia del melanoma, con amplio seguimiento.

En apoyo del uso de interferón en los melanomas, se publicó un metaanálisis con un gran número de pacientes y fue revisado el tratamiento adyuvante con IFN $\alpha$  en los casos alto riesgo, en relación a la SLE y a la SG e igualmente se ha analizado el efecto de la dosis y la duración del tratamiento. Fueron incluidos 14 estudios aleatorizados publicados entre 1990 y 2008, con 8.122 pacientes, de los cuales 4.362 fueron asignados a IFN $\alpha$  como único tratamiento frente a observación. El tratamiento con IFN $\alpha$  se asocia a una mejoría significativa de la SLE (p < 0,001/reducción del riesgo del 18%) y de una mejoría de la SG (p = 0,002/reducción del riesgo del 11%) (Fig. 26). El estudio, como señalan los autores, tiene limitaciones, no pueden recomendar régimen o dosis o duración del tratamiento, ni cuál sería el sub-

Figura 26: Metaanálisis. Supervivencia libre de enfermedad. Supervivencia global.

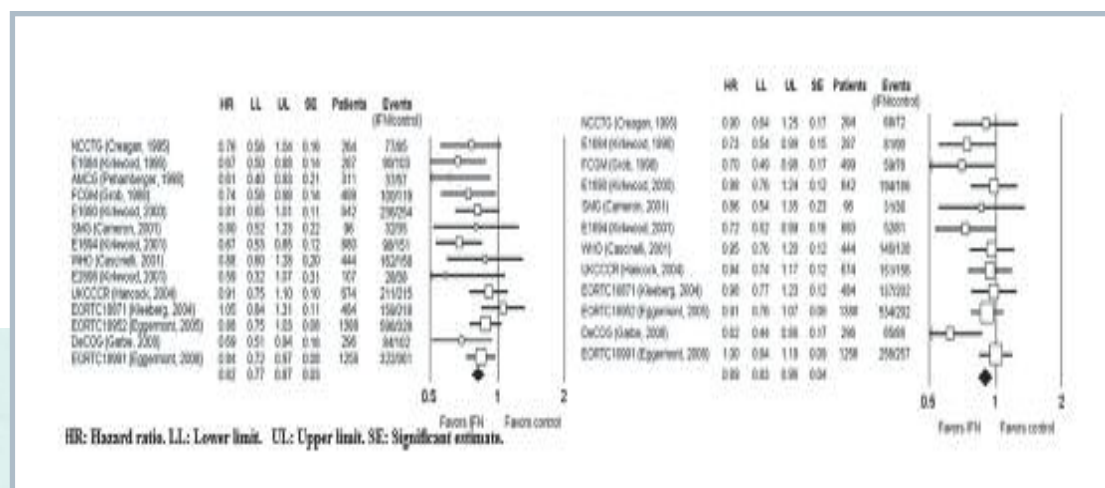


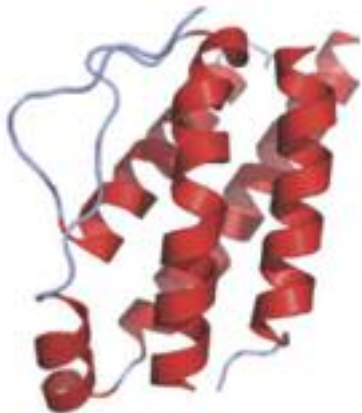
Figura 27:  
Robert C. Gallo,  
Francis W. Ruscetti.  
IL-2.



grupo de pacientes más respondedores al tratamiento adyuvante. Por tanto, dada la falta efectiva de un tratamiento sistémico contra el melanoma, el metaanálisis apoya el uso de IFN $\alpha$  en la práctica clínica diaria de rutina, hasta la fecha, para proporcionar a los pacientes la mejor oportunidad de supervivencia y debe recordarse que otros tratamientos adyuvantes contra el cáncer plenamente establecidos como en cáncer de mama, colorrectal y ovario se asocia a una reducción del riesgo análogo. Estos datos justifican todos los esfuerzos para identificar los subgrupos de pacientes que más se beneficiarían. Por ello es esencial investigar los mecanismos moleculares subyacentes que permitan explicar la sensibilidad al IFN $\alpha$  (45).

En 1976, **Robert C. Gallo** y su grupo de investigadores (**Donald L. Morton** y **Francis W. Ruscetti**) identificaron el factor de crecimiento de células T. El nombre fue cambiado en 1978 a la **IL-2 (interleuquina 2)** por el comité de nomenclatura de citoquinas en Interlaken (Suiza). El tratamiento aprobado con IL-2 inicialmente fue para cáncer renal metastásico (1992) y melanomas metastásicos (1998). Entre los pacientes con melanoma metastásico avanzado tratados con altas dosis de IL-2, el 5-10% experimentaron respuestas completas duraderas y muchos han permanecido libre de enfermedad más de 20 años. Sin embargo, el tratamiento con altas dosis de IL-2 no mejoró la supervivencia global y presenta muchos desafíos, incluyendo toxicidad grave. La IL-2 después de una larga experiencia de décadas en el tratamiento de los melanomas, no ha representado un hito que cambiara realmente la historia de esta neoplasia, y no hay datos significativos en adyuvancia (46) (Fig. 27).

El **GM-CSF** es un importante factor de crecimiento hematopoyético, codificado por un gen situado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21-q32), presente en los monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Ha sido utilizado para tratar neutropenias inducidas por QT. Los estudios *in vivo* han demostrado que GM-CSF recombinante aumenta la actividad citotóxica de los monocitos y linfocitos, y también eleva la actividad de los macrófagos mediante el aumento de la producción de metaloproteasas de la matriz e inhibición de la angiogénesis y, por tanto, un efecto antitumoral en general, junto con la elevación de la inmunogenicidad de la célula tumoral, facilitando la



presentación de antígenos. La razón de su uso como terapia adyuvante en melanoma de alto riesgo se debe a que también induce la diferenciación de células dendríticas. En 2000, los primeros resultados se publicaron de GM-CSF, mostrando beneficios sobre la supervivencia en relación con los controles históricos de pacientes en estadio III con un mal pronóstico o estadio IV con enfermedad reseca. El estudio E4697 de fase III comparó GM-CSF *versus* placebo como tratamiento adyuvante en la estadificación del melanoma III-IV que se extirpa; se incluyeron 815 pacientes (1999 a 2006), de los cuales 735 fueron elegibles. La tasa de supervivencia global media fue de 72,1 frente a 59,8 meses ( $p = 0,551$ ) y de la supervivencia libre de enfermedad fue de 11,8 frente a 8,8 meses ( $p = 0,034$ ), con una toxicidad mínima. Sin lugar a dudas, el uso de GM-CSF como monoterapia o en combinación en adyuvancia es una línea de investigación que debería ser plenamente investigada, sobre todo con la aparición de los nuevos fármacos de inmunoterapia (47, 48).

El uso de **inmunoestimulantes no específicos** en la década de los años ochenta en el tratamiento adyuvante de los melanomas y en fase metastásica no logró resultados significativos, sin suponer ningún cambio en el estándar terapéutico de esta neoplasia. La caracterización de los AAT (antígenos asociados a tumores) y TSA (antígenos específicos de tumores) estimuló el desarrollo de vacunas terapéuticas del cáncer; especialmente en melanomas, utilizando péptidos, proteínas enteras, células dendríticas (DCs), virus recombinantes, células enteras y el ADN plásmido. Sin embargo, con pocas excepciones, estas estrategias de vacunas han fracasado (38).

Han sido publicados diversos estudios de tratamiento combinado de quimioterapia y citoquinas, **bioquimioterapia**, con resultados contradictorios; sin embargo, es una vía interesante para ser investigada. Un primer estudio con 138 pacientes, 71 tratados con bioquimioterapia (cisplatino + vinblastina + DTIC + IFN + IL-2) frente a interferón  $\alpha$ -2b en dos modalidades, altas dosis (33 pacientes) vs. dosis intermedias (33 pacientes), no ha mostrado diferencias significativas en los diferentes grupos en cuanto a SG y SLR (49). Un segundo estudio compara DTIC 850 mg/m<sup>2</sup>, dos ciclos seguido de interferón  $\alpha$ -2b 3 mill/3 sc, durante seis meses, frente a observación en pacientes con estadios IIa, IIb, IIIa y IIIb, no existiendo diferencias significativas en cuanto a SLR y SG en pacientes de bajo riesgo (IIa), pero sí en alto riesgo, con una SLR a cinco años del 42 vs. 17% ( $p = 0,0018$ ) y la SG a siete años del 51 vs. 30% ( $p = 0,0077$ ). Los beneficios eran más evidentes en supervivencia libre de metástasis, con una toxicidad aceptable (50). Sin embargo, un amplio estudio en fase III del grupo DeCOG (Dermatologic Cooperative Oncology Grup), con 441 pacientes evaluables a los que se les practicó linfadenectomía por afectación ganglionar regional, se comparó IFN $\alpha$ -2a, 3 MU sc tres veces por semana (A), frente a igual tratamiento más DTIC 850 mg/m<sup>2</sup> cada 4-8 semanas por dos años (B) y frente a observación solo (C), mostrando una mejoría significativa en SLR y SG el grupo A vs. C, pero sin diferencias entre los grupos B y C, por lo que posiblemente DTIC revertiría el beneficio del IFN adyuvante (51).

También existe algún estudio en neoadyuvancia con bioquimioterapia. Un fase III con 48 pacientes ha analizado la asociación de cisplatino + vinblastina + DTIC + IFL + IL-2. A cinco años, la SG era del 66% y la SLR del 56%, superior a controles históricos (52).

El **melanoma de las membranas mucosas** es una entidad que debe ser considerada independientemente en relación con el tratamiento adyuvante. Un estudio presentado en la reunión de

ASCO 2012 (53) comparó observación (A) con dosis altas de IFN en el régimen estándar (B) y quimioterapia (temozolomida + cisplatino) (C) cada tres semanas durante seis ciclos, después de la cirugía de melanoma primario de la mucosa con un total de 184 pacientes evaluables. Después de un seguimiento de 26,8 meses, SLR fue de 5,4, 9,4 y 20,8 meses, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La SG era de 21,2, 41,1 y 49,6 meses ( $< 0,001$ ), siendo la toxicidad generalmente moderada. En conclusión, este estudio muestra que la quimioterapia mejora RFS y SG, por lo que este subconjunto de melanomas debe ser considerado como una entidad diferente debido a su mayor agresividad.

## NUEVOS FÁRMACOS

La aparición de **nuevos fármacos** ha cambiado el panorama terapéutico del melanoma en fase avanzada y metastásica, lo que se proyectará en la adyuvancia. Han sido muy fructíferos los últimos 15 años en el campo de la **inmunoterapia**, resultando en la actualidad uno de los hitos terapéuticos más importantes, junto a otros nuevos fármacos.

La historia de fondo comienza con el desarrollo de los inhibidores de PD-1, que implicó a muchos científicos cuyos descubrimientos revelaron cómo la vía PD-1 inhibe la respuesta inmune y las células cancerosas secuestran a PD-1 para evitar que los sistemas inmunológicos las reconozcan y las eliminen. Dos científicos de Boston han sido los que mayor contribución han aportado a la comprensión de la inhibición de PD-1. **Gordon Freeman**, del Cancer Dana-Farber; y su esposa, **Arlene Sharpe**, del Departamento de Microbiología e Inmunobiología en la Escuela de Medicina de Harvard, han sido fundamentales en el encaje de piezas de este rompecabezas de inmunoterapia. Los descubrimientos de los respectivos laboratorios donde trabajaba la pareja se han traducido en una nueva modalidad terapéutica que está cambiando el rostro del tratamiento contra el cáncer, un proceso que se extendió por aproximadamente 15 años.

Harvard y el Dana-Farber no tenían la licencia exclusiva de la propiedad intelectual, por lo que todos estos esfuerzos podrían multiplicarse. Esto dio lugar a que numerosos científicos reiniciaran nuevas investigaciones y desarrollar nuevos anticuerpos. La licencia no exclusiva de la propiedad intelectual relacionada con PD-1 fue una verdadera bendición.

Cualquier relato de la historia del desarrollo de los inhibidores de la DP-1 debe mencionar al Japón. Ahí es donde **Tasuku Honjo**, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Kyoto, y sus colegas identificaron primero la molécula PD-1 en la década de 1990. Sin embargo, el Dr. Gordon Freeman señala que la historia de PD-1 precede a la década de 1990 y se remonta a 1987, cuando fue descubierta una molécula llamada B7, el séptimo antígeno en las células B. B7 pertenece a una familia de ligandos que activan las células T. Con la finalización del Proyecto Genoma Humano, el Dr. Freeman y sus colegas observaron en la base de datos para otras secuencias que estas eran similares a las secuencias de B7. En PD-L1 y PD-L2 –"primos de B7"– descubrieron ligandos que se unen a PD-1. El Dr. Gordon Freeman mostró que el PD-1 interacciona con PD-L1, dando como resultado una "regulación negativa de la activación de los linfocitos." Se apaga la respuesta inmune, siendo, por tanto, un objetivo o diana terapéutica. Al mismo tiempo, PD-L1 fue descubierto independientemente por **Lieping Chen**, en la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut, quien también ofreció ideas sobre su significado (54) (Fig. 28).

En una colaboración con **Rafi Ahmed**, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Emory, los Dres. Sharpe y Freeman y sus colegas mostraron que PD-1 pertenece a una familia de moléculas, que incluye CTLA-4 (el objetivo para ipilimumab), cuya unión a su ligando da lugar a la inhibición de la función de las células T. Su bloqueo por un anticuerpo monoclonal estimula la función de los linfocitos T. Efectivamente, el bloqueo de PD-1 o PD-L1 utilizando anticuerpos desarrollados en el laboratorio del Dr. Freeman tuvo un efecto dramático: las células T revivían y asumían su papel normal.

La sorpresa fue cuando los Dres. Sharpe y Freeman descubrieron que PD-L1 se sobreexpresa en las células tumorales. De este modo, las células tumorales habían aprendido a secuestrar al receptor PD-1 en las células T, que infiltran los tumores. PD-L1 interacciona con PD-1 en el microambiente tumoral y se apaga la respuesta inmune tan crucial para el reconocimiento y la eliminación del tumor. Por todo ello, los doctores Sharpe, Freeman, Honjo y Chen recibieron el **William B. Coley Award** de 2014 por sus investigaciones (Fig. 29).

Varios anticuerpos monoclonales dirigidos a PD-1 (**nivolumab** [BMS-936558], **pidilizumab** [CT-011], y **lambrolizumab** o **pembrolizumab** [MK-3475]) y a PD-L1 (BMS-936559, MPDL3280A, MSB0010718C y MEDI4736) están en diversas etapas de desarrollo clínico. La aprobación de **pembrolizumab** por la FDA se basó en un análisis de un subgrupo de 61 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, cuyos tumores sobreexpresaban PD-L1. Para esta indicación se requiere el uso de la prueba de diagnóstico denominada **PD-L1 IHC 22C3 pharmDx**, que se usa para medir las concentraciones de expresión del PD-L1 del tumor del paciente. Es la primera prueba diagnóstica aprobada por la FDA para el PD-L1 y establecerá una nueva norma para pruebas futuras del PD-L1 al pasar el tiempo. La aprobación de la prueba compañera de diagnóstico beneficiará probablemente no solo a pacientes con cáncer de pulmón, ya que la FDA podrá usarla probablemente como norma de referencia común para examinar índices de respuesta en diferentes tipos de cánceres.

**CTLA-4** es también un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. Su bloqueo con anticuerpos induce inmunostimulación, lo que da lugar a la reactivación de clones que en condiciones

Figura 28:  
Gordon Freeman.  
Arlene Sharpe.  
Tasuku Honjo.



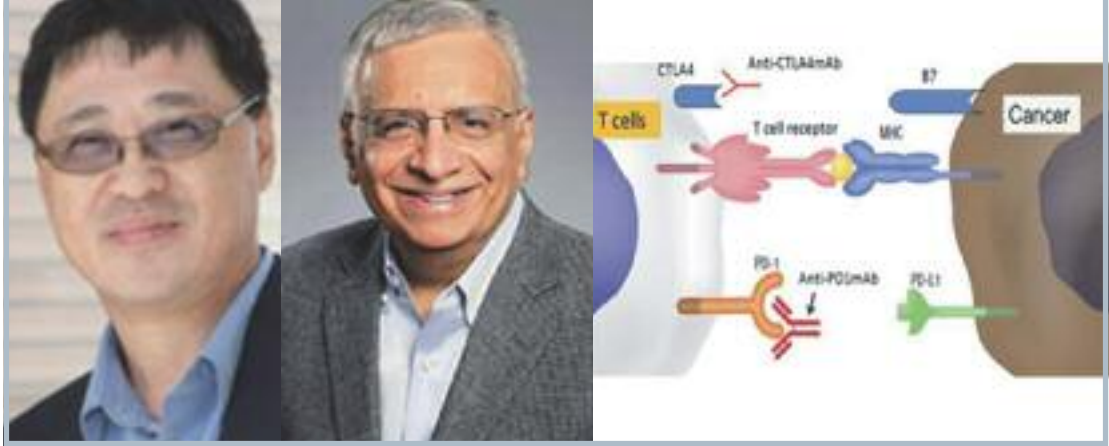


Figura 29: Lieping Chen. Rafi Ahmed. Via DP-1 y anti-DP-L1.

normales no habrían progresado. Esto resulta en un efecto antitumoral, pero también, y simultáneamente, en efectos adversos de origen inmunitario. **James Allison** y su equipo identificaron el ligando CTLA-4 como un receptor inhibitorio en las células T en 1995. Receptor que está en la superficie de las células T y que bloquea la respuesta inmunológica, inhibiendo la activación de estas células, por lo que fue un objetivo potencial en la terapia contra el cáncer. Este investigador desarrolló el anticuerpo antiCTLA-4 que bloquea esta proteína, permitiendo al sistema inmunológico atacar a los tumores. En los ensayos clínicos, el tratamiento con antiCTLA-4 (**ipilimumab** y **tremelimumab**) amplió considerablemente la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado, y en 2011 fue aprobado el ipilimumab por la FDA de los Estados Unidos para el tratamiento del melanoma metastásico. Este desarrollo cambió las reglas del juego. Muchos oncólogos ahora han concentrado su atención en el uso de inhibidores de *checkpoints* de control inmunológicos contra otros tipos de cáncer. En la actualidad existen numerosos ensayos de combinación de ipilimumab con IL-2, IFN pegilado, GM-CSF, nivolumab, etc., por lo que se abren nuevas perspectivas en el tratamiento del melanoma avanzado (Fig. 30).

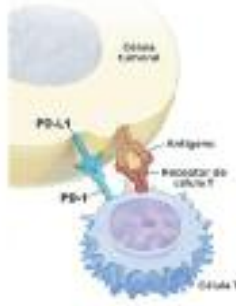
PD-1, junto con CTLA-4 y TIM3, pertenece a un grupo llamado “puntos de control inmunológico” porque ponen los frenos en el sistema inmunológico; en la inhibición de estos puntos, la respuesta inmune puede ser reactivada para reconocer y erradicar tumores. Los inhibidores de DP-1 parecen revertir el “escape tumoral” de la vigilancia inmunológica en varios tipos de cáncer, incluyendo el melanoma, pulmón, vejiga, riñón y el linfoma de Hodgkin. Estos tipos de cáncer están en el objetivo con inhibidores de PD-1 usados solos o en combinación con otros inhibidores que se dirigen a las vías específicas asociadas con la proliferación tumoral.

En el melanoma, BRAF es el oncogén más comúnmente activado. El profesor **Richard Marais** es uno de los científicos involucrados en el descubrimiento original de BRAF mutado y en colaboración con la profesora **Caroline Springer**, trabajan en el desarrollando drogas inhibitoras de BRAF.

Del 80 al 90% de las mutaciones de BRAF se deben a una sustitución de glutamato por valina en la posición 600 dentro de la secuencia de aminoácidos de BRAF. La segunda mutación más frecuente es una sustitución de la lisina en la misma posición. Las dos sustituciones (V600E y V600K) representan el 95% de todas las mutaciones del gen BRAF en el melanoma, y ambas crean una quinasa que es constitutivamente activa, independiente del receptor tirosinquinasa o RAS, como ya se ha comentado. Al ser una quinasa serina-treonina que consume ATP como una fuente de energía, hace que BRAF sea una diana para inhibidores competitivo, de ATP, como pequeñas moléculas, siendo las más desarrolladas **vemurafenib**, **trametinib** y **dabrafenib**, que en un futuro pueden jugar un papel importante en



La unión de PD-L1 y PD-1 inhibe que la célula T destruya la célula tumoral



Bloquear la PD-L1 o PD-1 permite a la célula T destruir la célula del tumor

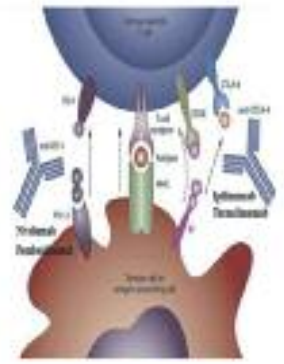


Figura 30: James Allison. PD-1 y PD-L1. Mecanismo de CTLA-4. Nuevos fármacos.

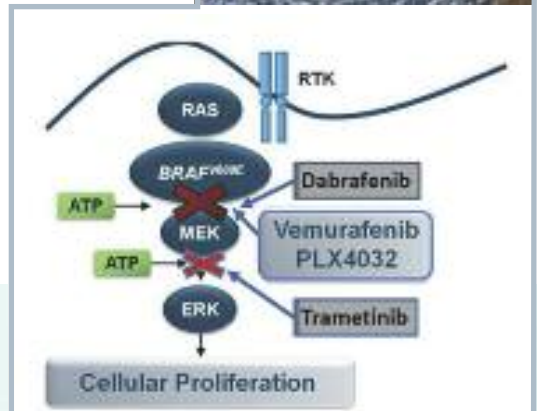
el tratamiento adyuvante, bien en monoterapia o asociados a quimioterapia o interferón. Una asociación lógica sería inhibidores de BRAF con ipilimumab en melanomas, pero deben tenerse muy en cuenta las toxicidades, sobre todo la hepática (55-57) (Fig. 31).

Numerosos estudios avalan ya estas nuevas estrategias terapéuticas. Un reciente estudio ha analizado **pembrolizumab** (el pembrolizumab se dirige a una proteína en las células inmunitarias denominada PD-1 y llamadas de “punto de control”, que pueden reprimir la respuesta inmunitaria) frente a ipilimumab en melanoma avanzado en 834 pacientes. La tasa de respuesta fue mejor con pembrolizumab (33,7%), en comparación con ipilimumab (11,9%) ( $p < 0,001$ ) y con una menor toxicidad. La droga antiPD-1 es claramente superior a la droga antiCTLA-4 para el tratamiento de melanoma avanzado, como se ha observado en dos estudios, pero la duración del beneficio a largo plazo queda por determinar (58) (Fig. 32).

En otro estudio se compara nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab en 142 pacientes con melanoma metastásico previamente no tratados. Se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción de 2:1 para recibir ipilimumab. Las tasas de respuestas objetivas confirmadas fueron del 61% (44 de 72 pacientes) en el grupo que recibió ipilimumab + nivolumab (brazo de combinación) frente al 11% (cuatro de 37 pacientes) en el grupo que recibió ipilimumab + placebo (grupo de ipilimumab en monoterapia) ( $p < 0,001$ ), con respuestas completas en 16 pacientes (22%) en el de combinación y ninguna de los pacientes en el grupo de ipilimumab solo. La supervivencia libre de pro-



Figura 31: Richard Marais, Caroline Springer. Inhibidores de BRAF.



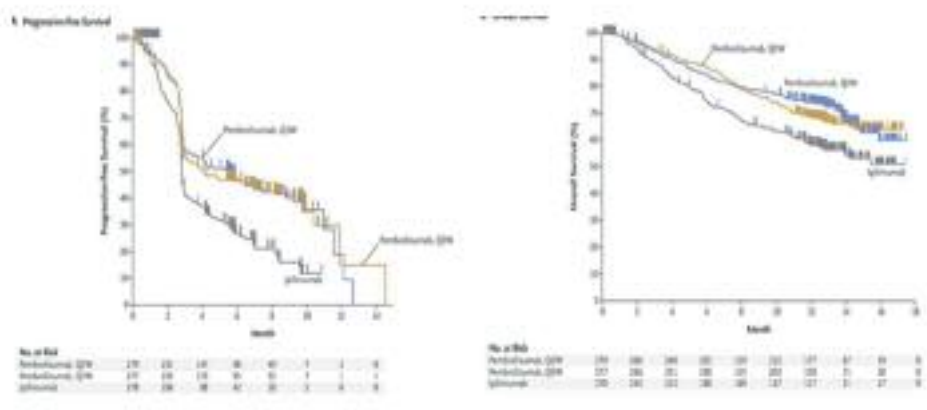


Figura 32: Pembrolizumab vs. ipilimumab.

gresión fue significativamente mayor con nivolumab combinado con ipilimumab que con la monoterapia con ipilimumab, con un perfil de seguridad aceptable (59) (Fig. 33).

Tanto el estudio BREAK3 de dabrafenib (inhibidor de BRAF) como el estudio METRIC de trametinib (inhibidor de MEK) han demostrado una mayor supervivencia libre de progresión de la enfermedad estadísticamente significativa en pacientes con melanoma avanzado o metastásico con mutación positiva BRAFV600, frente a los que recibieron quimioterapia. Además, los pacientes del estudio METRIC que recibieron trametinib vivieron significativamente más (supervivencia global) que los sometidos a quimioterapia con dacarbazina. El estudio BREAK3 contó con la participación de pacientes con melanoma metastásico con mutación positiva BRAFV600E y comparó dabrafenib con dacarbazina, la terapia con dabrafenib redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 70% (índice de riesgo, HR = 0,30; p <0,0001). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5,1 meses en el grupo de dabrafenib frente a 2,7 meses en el de dacarbazina. Los datos de supervivencia del estudio BREAK3 aún no son lo bastante maduros (Fig. 34).

En el estudio METRIC participaron individuos con melanoma metastásico positivo a la mutación de BRAF V600E o K e incluyó pacientes con un régimen anterior de quimioterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 4,8 meses en el grupo de trametinib, significativamente

Figura 33: Ipilimumab + nivolumab.

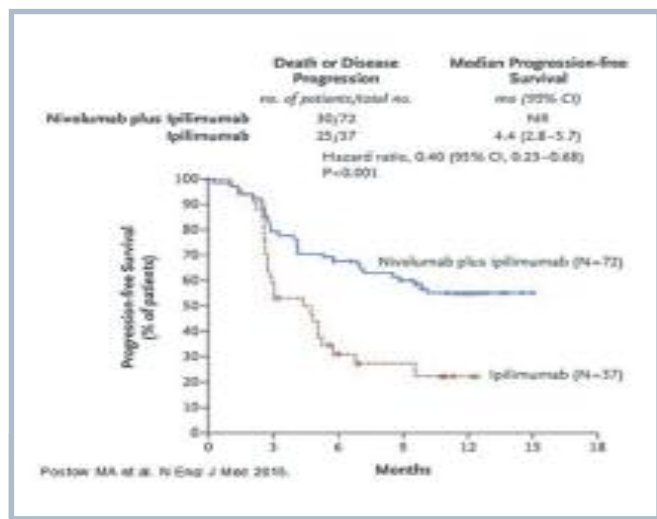
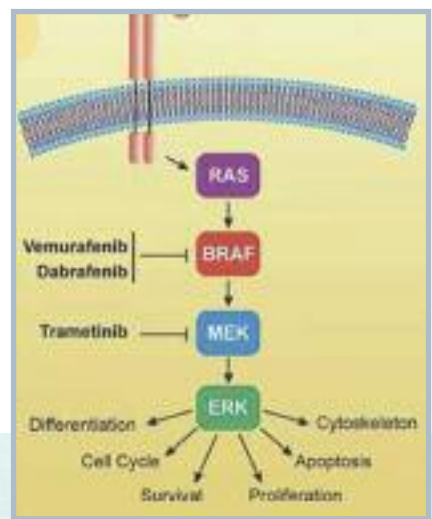


Figura 34: Dianas terapéuticas.





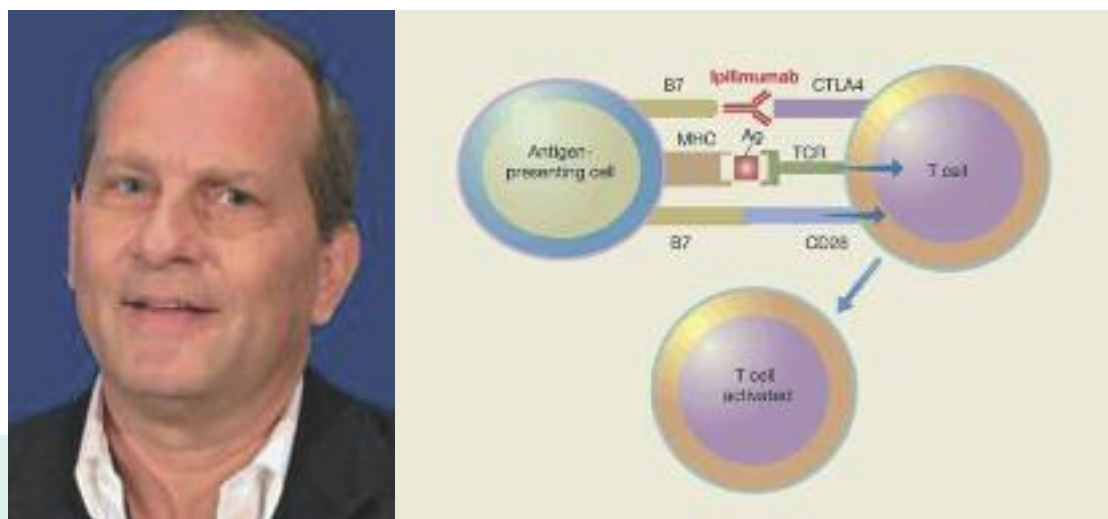
superior a los 1,5 meses de la SLP media del grupo de quimioterapia, con una reducción del 55% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (HR = 0,45;  $p < 0,0001$ ).

En un ensayo en fase III se asignaron aleatoriamente 423 pacientes no tratados previamente que tenían estadio IIIC inoperable o melanoma en estadio IV con una mutación BRAFV600E o V600K, a recibir una combinación de dabrafenib (150 mg por vía oral dos veces al día) y trametinib (2 mg por vía oral una vez al día) o dabrafenib y placebo.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9,3 meses en el grupo dabrafenib-trametinib y 8,8 meses en el grupo de dabrafenib solamente (razón de riesgo de progresión o muerte en el grupo dabrafenib-trametinib, 0,75; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,57 a 0,99;  $p = 0,03$ ). La tasa de respuestas globales fue del 67% en el grupo de dabrafenib-trametinib y el 51% en el grupo de dabrafenib solamente ( $p = 0,002$ ). A los seis meses, la tasa de supervivencia general fue del 93% con dabrafenib-trametinib y el 85% con dabrafenib solo (razón de riesgo de muerte, 0,63; IC del 95%: 0,42 a 0,94;  $p = 0,02$ ). Las tasas de eventos adversos fueron similares en los dos grupos, aunque más modificaciones de dosis ocurrieron en el grupo dabrafenib-trametinib. Por tanto, una combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con dabrafenib solo, mejoró la tasa de supervivencia libre de progresión en pacientes no tratados previamente que tenían melanoma metastásico con mutaciones de BRAFV600E o V600K (60-62). La combinación de dabrafenib más trametinib vs. vemurafenib se ha publicado recientemente en un ensayo en fase III, mostrando una mejoría significativa de la supervivencia global en paciente con melanoma metastásico previamente no tratados con mutaciones de BRAF V600E o V600K en favor de la combinación sin incremento real de la toxicidad (63).

En relación al tratamiento adyuvante en melanomas estadio III se han publicado recientemente por **A. M. M. Eggermont** y cols. (ensayo EORTC 18071) (64) (Fig. 35) los resultados de ipilimumab vs. placebo. Los pacientes habían sido sometidos a resección completa por melanoma cutáneo en estadio III y fueron asignados al azar para recibir ipilimumab a una dosis de 10 mg por kilogramo (475 pacientes) o placebo (476) cada tres semanas durante cuatro dosis, y después cada tres meses hasta por tres años o hasta recurrencia de la enfermedad o la aparición de un nivel inaceptable de efectos

Figura 35: A. M. M. Eggermont. Mecanismo acción del ipilimumab.



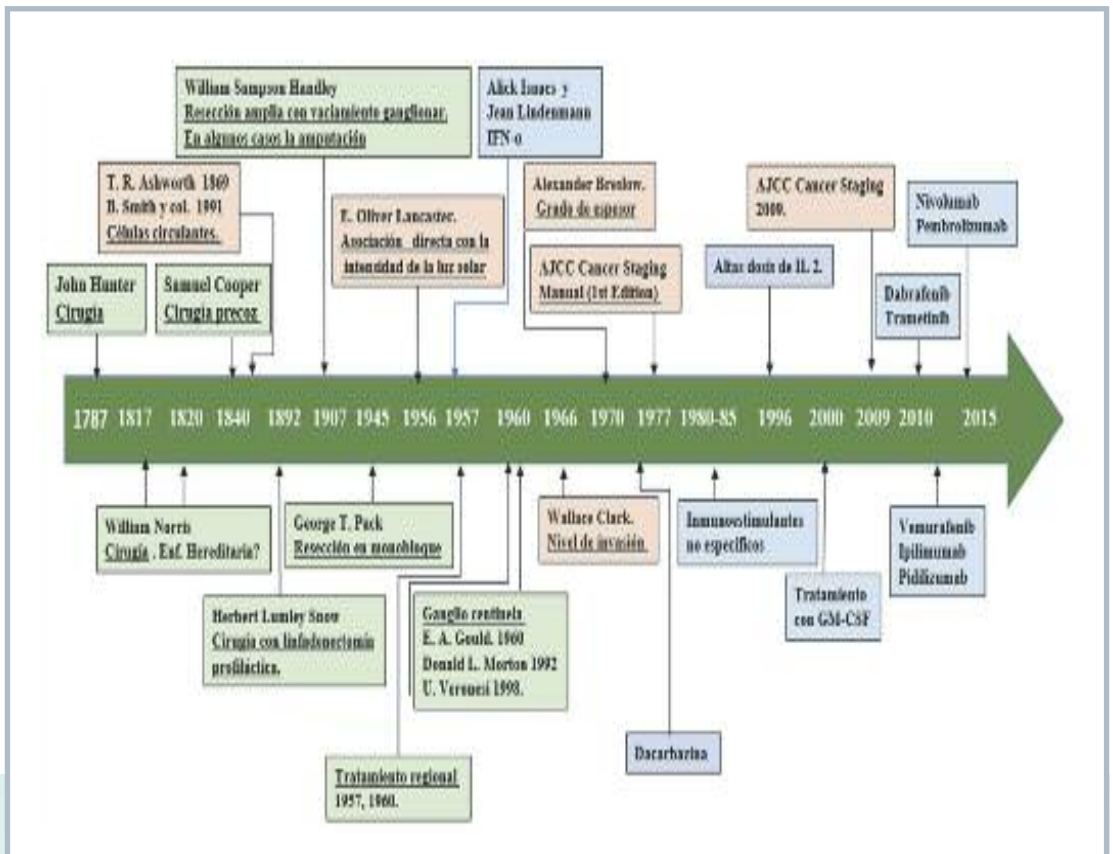
tóxicos. La supervivencia libre de recurrencia fue el objetivo primario y como objetivos secundarios incluyeron la supervivencia global, la supervivencia libre de metástasis a distancia y la seguridad. Con una mediana de seguimiento de 5,3 años, la tasa a cinco años de supervivencia libre de recidiva fue del 40,8% en el grupo de ipilimumab, en comparación con 30,3% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). La tasa de supervivencia global a los cinco años fue del 65,4% en el grupo de ipilimumab, en comparación con 54,4% en el grupo placebo ( $p = 0,001$ ). La tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a los cinco años fue del 48,3% en el grupo de ipilimumab, en comparación con 38,9% en el grupo placebo ( $p = 0,002$ ). Los eventos adversos de grados 3 o 4 se produjeron en el 54,1% de los pacientes del grupo de ipilimumab y en el 26,2% de los del grupo placebo. Eventos adversos relacionados con el sistema inmune de grados 3 o 4 se produjeron en el 41,6% de los pacientes del grupo de ipilimumab y en el 2,7% de los del brazo placebo. En el grupo de ipilimumab, cinco pacientes (1,1%) fallecieron debido a eventos adversos relacionados con el sistema inmune. En resumen, ipilimumab como terapia adyuvante para el melanoma de alto riesgo en estadio III, a una dosis de 10 mg por kilogramo, se traduce en tasas significativamente más altas de supervivencia libre de recurrencia, supervivencia global y supervivencia libre de metástasis a distancia que el placebo. Un mayor seguimiento y nuevos estudios deberán valorar estas nuevas opciones de tratamiento adyuvante.

# Comentarios finales

La inmunoterapia del cáncer ha sido estudiada y probada desde hace varias décadas, pero solo recientemente han sido publicadas terapias inmunológicas que proporcionan un beneficio de SG en pacientes con melanomas avanzados. Durante muchos años, el éxito fue limitado a un grupo selecto de pacientes. A medida que nuestra comprensión de las complejas interacciones entre los tumores y el sistema inmunológico ha avanzado, se ha desarrollado una gama de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, aún queda mucho trabajo por hacer para perfeccionar esas estrategias e integrarlas en la práctica clínica habitual. El reciente éxito de los inhibidores de CTLA-4, PD-1 y PD-L1 ha provocado un renacimiento en la inmunoterapia, ya que son las bases del llamado “liberamiento del sistema inmunológico”, como posibilidad real del tratamiento del cáncer.

En la historia del tratamiento del cáncer habrá un capítulo completo dedicado a liberar el sistema inmunológico mediante la liberación de sus puestos de control llamados “reguladores negativos” (65). (Figs. 36, 37). Sin embargo, deberá pensarse en la **aparición de resistencias**. Existen las recaídas retrasadas que se han señalado desde hace tiempo después de la regresión tumoral objetiva inicial, a

Figura 36: Resumen histórico de los melanomas.



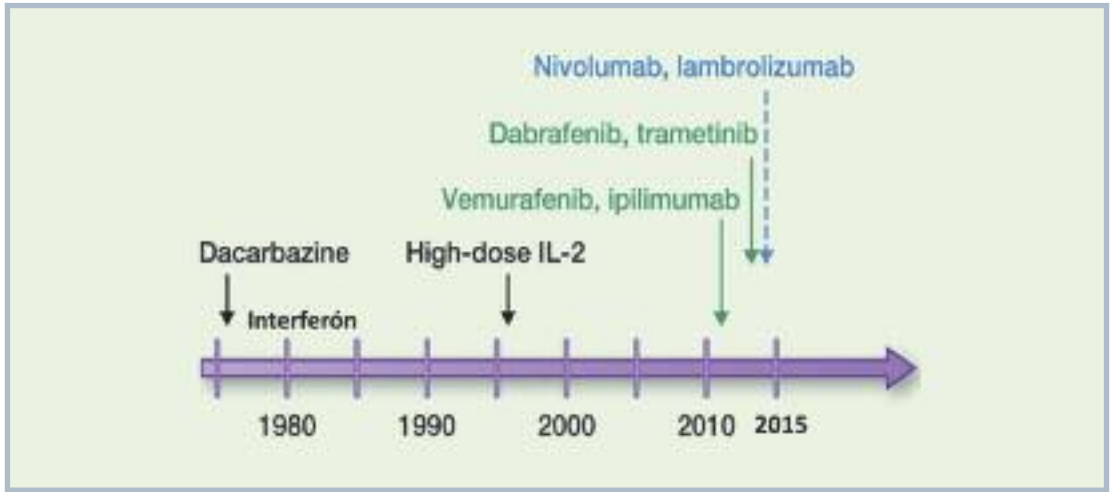


Figura 37: Historia del tratamiento sistémico del melanoma.

pesar del tratamiento continuo. Los mecanismos de escape inmune en este contexto son desconocidos. Un estudio reciente señala que la resistencia adquirida a la inmunoterapia de bloqueo PD-1 (pembrolizumab) en los pacientes con melanoma se asocia con defectos en las rutas implicadas en la señalización del receptor del interferón y a la presentación antigénica (66).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Surveillance, epidemiology and end results program. SEER. Stat Fact Sheets: Melanoma of the Skin. 2015.
2. González Aguilar O, Simkin D, Delgado Marín DE et al. Melanomas no cutáneos de cabeza y cuello. Enfermedad de pronóstico sombrío. Rev Argent Cirug. 2013;104(2):49-54.
3. Romero Reverón R. Rufus de Éfeso (I d.C.). Médico y Anatomista Greco-romano. Int J Morphol. 2013;3(4):1328-1330.
4. Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. Ann R Coll Surg Engl. 1968;43(4): 218-239.
5. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): The Man Behind the Stethoscope. Clin Med Res. 2006;4(3): 230-235.
6. Norris W. Case of Fungoid. Edinburgh Medical and Surgical Journal. 1820;16:562-565.
7. Neuhaus SJ, Clark MA and Thomas JM. Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847-1930): The Original Champion of Elective Lymph Node Dissection in Melanoma. Annals of Surgical Oncology, 2004;11(9):875-878.
8. Pemberton O. Observations on the History, Pathology, and Treatment of Cancerous Diseases: Part I. Melanosis. American Journal of the Medical Sciences. 1859;38;76:517-518.
9. Abdalla S and Ellis H. William Sampson Handley (1872-1962): champion of the permeation theory of dissemination of breast cancer. J Med Biogr. 2013; 21(2):108-111.
10. E.W.R. In Memoriam: William Sampson Handley. Ann R Coll Surg Engl. 1962;30(5):344-346.
11. Priario JC. Historia del melanoma maligno en Uruguay. Rev Méd Urug. 2005;21;4:255-268.
12. Elder DE, Murphy GF and Lavker RL. Wallace H. Clark, Jr., MD: a biography and annotated bibliography. Hum Pathol. 1999; 30(5):491-497.
13. Gould EA, Winship T, Philbin PH et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. Cancer. 1960;13:77-78.
14. Chaippa S, Usleghi C, Bonadonna G et al. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. Surg Gynecol Obstet. 1966;123(1):10-14.
15. Morales PE, Coromoto Navarro B, Monsalve LE. Historia del ganglio centinela. RFM. 2007;30:1.
16. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39:456-466.
17. Osborne MP, Payne JH and Richardson VJ. The preoperative detection of axillary lymph node metastases in breast cancer by isotope imaging. Br J Surg. 1983;70:141-144.
18. Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. Surg Onc. 1993;2:335-340.
19. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994;220:391-401.
20. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP et al. Maniscalco ME. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. Ann Surg Oncol. 1998; 5(4):315-321.
21. Morton D, Wen D, Wom et al. Management of early stage melanome of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. Surg Oncol Clin North Am. 1992;1:247-259.
22. Voit CA, van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G et al. Rotterdam Criteria for Sentinel Node (SN) Tumor Burden and the Accuracy of Ultrasound (US)-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology (FNAC): Can US-Guided FNAC Replace SN Staging in Patients With Melanoma? J Clin Oncol. 2009;27:4994-5000.
23. Morton DL, Malmgren RA, Holmes EC et al. Demonstration of antibodies against human malignant melanoma by immunofluorescence. Surgery, 1968;64:233-240.
24. Balch C, Wilkerson J, Murat T et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. Cancer. 1980;45: 3012-17.
25. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S et al. Final Versión of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol. 2009;27:6199-6206.
26. Moreno Nogueira JA, Valero Arbizu M and Moreno Rey C. Adyuvan Treatment of Melanoma: Ed. Ming Yu Cao. InTech (Croacia). 2011:119-140.
27. Sosman JA. Translating BRAF mutations into effective therapy for patients with melanoma. ASCO Educational Book. 2011;367-372.
28. Ashworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. Aust Med J. 1869;14:146-149.
29. Drye JC, Ramage WT Jr. and Anderson D. Prognostic Import of Circulating Cancer Cells after Curative Surgery: A Long Time Follow up Study. Ann Surg. 1962;155(5):733-739.
30. Pool EH and Dunlop GR. Cancer cells in the blood stream. Am J Cancer 1934;21:99-102.
31. Smith B, Selby P, Southgate J et al. Detección de células de melanoma en la sangre periférica por medio de la transcriptasa inversa y reacción en cadena de la polimerasa. Lancet. 1991;338(8777):1227-1229.
32. Schreue M, Meersseman G, Jansen Y et al. Quantitative assessment of BRAFV600 mutant cell-free tumor DNA from plasma as a diagnostic and therapeutic biomarker in pts with BRAFV600 mutant melanoma. ASCO Annual Meeting. 2015. Abstract No: 9015.
33. Lucci A, Hall CS, Karhade M et al. Circulating melanoma cells and recurrence in stage III melanoma patients". ASCO Annual Meeting. 2015. Abstract No 9016.
34. Yamada K, Brink I, Bisse E et al. Factors influencing [F-18] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18 FDG) uptake in melanoma cells: the role of proliferation rate, viability, glucose transporter expression and hexokinase activity. J Dermatology 2005;32:316-334.
35. Ronlad BW and Edward R. PET/CT Essentials for Clinical Practice. Editorial Springer 2006;75-88.
36. Álvarez-Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL et al. Quimioterapia en el melanoma. En: Melanomas. Ed. Just in Time S.L.; 2005;147-156.
37. Moreno-Ramírez D, de la Cruz L, Ferrández L et al. Melanoma localmente avanzado. Estudio y tratamiento. Actas Dermosifiliogr. 2009;100(9):767-779
38. Moreno Nogueira JA, Valero Arbizu M y Pérez Temprano R. Adjuvant treatment of melanoma. ISRN Dermatol 2013; 2013: 545631. doi: 10.1155/2013/545631.

39. Faltynek CR, Princler GL, Rossio JL et al. Relationship of the clinical response and binding of recombinant interferon-alpha in patients with lymphoproliferative diseases. *Blood*. 1986;67:1077-1082.
40. Pestka S. The interferon receptors. *Semin. Oncol.* 1997;24(3):18-40.
41. González Martín A y Moyano Jato AJ. La inmunoterapia. *El Siglo de la Oncología Médica*. Director: E. Díaz-Rubio. Ed. You&Us S.A. 2000;55-70.
42. Foss FM. Immunologic mechanisms of antitumor activity. *Semin Oncol.* 2002;29(3):7, 5-11.
43. Rodríguez Quesada A, Medina Torres MY, Muñoz-Chápuli R. Modulación farmacológica de la angiogénesis. *Terapia antiangiogénica y terapia antivascolar*. Cap. III. Angiogénesis. Ed. Consejo Social de la Universidad de Málaga. 2004;85-119.
44. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J et al. Análisis conjunto de los estudios del Eastern Cooperative Oncology Group e Intergroup sobre altas dosis de IFN como adyuvante para el melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2004;10:1670-1677.
45. Moncelli S, Paquali S, Rossi CR et al. Interferon alfa adjuvant therapy with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J. Natl Cancer Inst.* 2010;102:493-501.
46. Dillman RO, Barth NM, Vandermolen LA et al. Should high-dose interleukin-2 still be the preferred treatment for patients with metastatic melanoma? *Cancer Biother Radiopharm.* 2012;27(6):337-343.
47. Lawson DH, Lee SJ, Tarhini AA et al. E4697: Phase III cooperative group study of yeast-derived granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) versus placebo as adjuvant treatment of patients with completely resected stage III/IV melanoma. *J Clin Oncol. ASCO.* 2010;28:15S, Abst. 8504.
48. Markovic S, Burch PA, Heun JM et al. Adjuvant GM-CSF therapy for patients with resected stage III/IV melanoma: A retrospective review of a single-center experience. *ASCO 2011. J Clin Oncol.* 2011;29: abst. 8596.
49. Kin KB, Legha SS, González R et al. A phase III randomized trial of adjuvant biochemotherapy versus interferon- $\alpha$ 2b in patients with high risk for melanoma recurrence. *ASCO.* 2006;8003.
50. Stadler R and Luger T. Long term survival benefit adjuvant treatment of high risk cutaneous with dacarbazine and low dose natural interferon alpha: a controlled, randomized, multicentre trial. *ASCO.* 2005;7516.
51. Garbe C, Radny P, Linse R et al. Adjuvant low-dose interferon  $\alpha$ 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol* 2008, 19(6):1195-1201.
52. Lewis KD, Robinson WA, Mccarter M et al. Phase II study neoadjuvant biochemotherapy for stage III malignant melanoma: Results of long-term follow-up. *ASCO.* 2006;8035.
53. Lian B, Mao LL, Liang Cui CH et al. Phase II randomized study of high dose interferon alfa-2b (HDI) versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with resected mucosal melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl; abstr: 8506).
54. Ansell SM, Lesokhin LA, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311-319.
55. Eggermont A and Finn O. Advances in immuno-oncology. Foreword. *Ann Oncol.* 2012; 23: viii5.
56. Hu-Lieskovan S, Robert L, Homet Moreno B et al. Combining targeted therapy with immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: Promise and challenges. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2248-2254.
57. Rini B. Future approaches in immunotherapy. *Semin Oncol.* 2014;41(5):5, s30s40.
58. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-2532.
59. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2006-2017.
60. Flaherty KT, Caroline Robert C, Peter Hersey P et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367:107-114.
61. Hauschild A, Jacques Grob J, Demidov LV et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol.* (Reunión ASCO) 2012, vol. 30 No. 18, suppl LBA8500.
62. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1877-1888.
63. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39.
64. Eggermont Amm, Vanna Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375:1845-1855.
65. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. September 8, 2015. Doi: 10.1056/NEJMp1510079.
66. Zaretsky JM, García-Díaz A, Shin DS et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375:819829.



HITOS HISTÓRICOS EN LAS NEOPLASIAS MÁS COMUNES

# LINFOMAS MIELOMA MÚLTIPLE MELANOMAS



Bajo el auspicio de:



Fundación para la  
Excelencia y la  
Calidad de la  
Oncología