

## BIOMARCADORES EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

*Seminario virtual de Hematología - 23 de mayo del 2020*

*Ponente: Villela-Martínez Luis Mario*

*Redactó: Espinoza-Molina Ana Karen*

Entre la variedad de linfomas no Hodgkin se tiene que el más común, tanto en Estados Unidos como en México, es el linfoma difuso de células grandes (DLBCL). En México es aún más alto el porcentaje, por ello la importancia de estudiarlo y conocerlo. El DLBCL es una enfermedad heterogénea, tanto clínica como biológicamente hablando. El tratamiento de linfoma de células grandes ha evolucionado a lo largo de los años. En 1950 se utilizaba la radioterapia como única opción. Posteriormente, entre 1960 y 1970, la terapia cambió de manera que se utilizaba prednisona con algún elemento de quimioterapia, principalmente ciclofosfamida. En los años 80 se empezaron a usar los tratamientos "politerapia", entre ellos la combinación de ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina y prednisona (CHOP). Después, en el 2000 se agregó la inmunoterapia, esta utiliza un anticuerpo monoclonal llamado rituximab que va dirigido específicamente hacia el receptor CD20, resultando en terapia que se conoce como R-CHOP. Desde entonces la sobrevida global ha aumentado de un 10 a un 15%, por lo que se ha determinado al R-CHOP como el tratamiento de elección. Desafortunadamente sólo el 50% de los pacientes tratados van a lograr ser curados, mientras que el otro 50% presentarán una recaída o serán primariamente refractarios.

En México se han realizado estudios que argumentan que no hay necesidad de dar rituximab por características que puedan diferir en la población latinoamericana. La verdad es otra, ya que posteriormente se realizaron estudios que resultaron en gráficas y estadísticas que comparan poblaciones a las cuales se les administró solamente el tratamiento CHOP y poblaciones a las que se les administró CHOP + rituximab (R-CHOP), los resultados fueron claros: en cuanto a niveles de sobrevida, es mejor acompañar el tratamiento base con rituximab.

Se han realizado diversos estudios con la finalidad de obtener un mejor tratamiento para el DLBCL, ya sea con alternativas de tratamiento o agregando moléculas al tratamiento principal. Sin embargo, la mayoría de ellos no ha dado un buen resultado así como tampoco demuestran aumentar o disminuir la efectividad del tratamiento. El único tratamiento que ha demostrado ser diferente al R-CHOP y ligeramente más efectivo, es un estudio francés en el que se da al paciente una quimioterapia con ciertos compuestos no disponibles en México, por lo que en nuestro país se sigue optando por R-CHOP como tratamiento ideal. Otros cuantos estudios se encuentran en marcha y parece que pudieran vencer al R-CHOP, sin embargo, no han llegado a la fase 3 de investigación, por lo que no pueden tomarse en cuenta aún.

### Biomarcadores

Un biomarcador tiene como característica que es medido de manera objetiva y evaluado como un indicador de procesos biológicos normales y patológicos, para medir las respuestas farmacológicas que tiene el individuo a una terapia de intervención. Se pudiera agregar que además es fácil de hacer, rápido, accesible y algunas veces barato. Otro punto importante es saber diferenciar entre el término predictivo y pronóstico. Una prueba pronóstica siempre va a ser retrospectiva y va a ayudar a determinar grupos de riesgo bajo o alto. Mientras que una prueba predictiva, normalmente se va a determinar cuando se compara un medicamento estándar de tratamiento versus la nueva molécula.

Un ejemplo de grupos de riesgo o de pronóstico se muestra en un estudio que se realizó en el año 2001, donde se buscaba qué factores pueden predecir la remisión completa en pacientes con refractar-



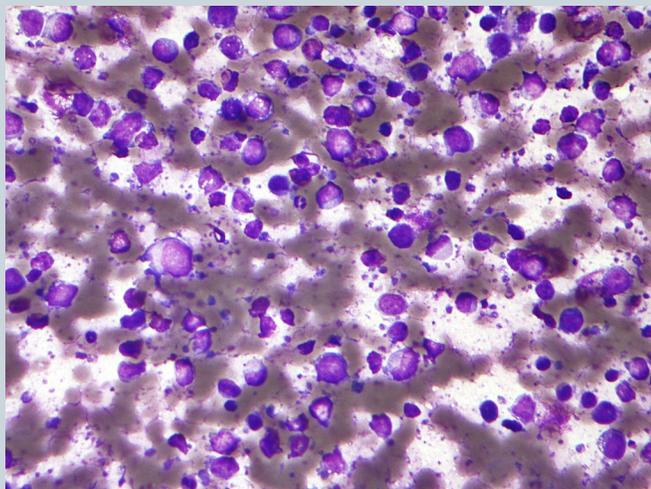


Figura 1. Micrografía de un linfoma difuso de células B grandes, abreviado DLBCL. (Autor: Nephron).

iedad primaria o con una respuesta parcial y se obtuvo que la respuesta inicial del paciente es un dato pronóstico muy importante.

Otro estudio muestra que la mutación de ciertos genes del ritmo circadiano, en especial el *Per3* puede dar un factor de buen pronóstico. Se compara un grupo de pacientes con el gen *Per3* mutado, que resultan con una sobrevida del 100%, versus los pacientes que no presentaban la mutación, que resultaron con sobrevida de 38% a unos 32 meses.

La biología molecular es una rama que ha contribuido con los perfiles de expresión génica que puede predecir quiénes pueden presentar una curación y quiénes pueden presentar un curso refractario fatal.

Dentro de otro estudio se registró un polimorfismo que se encuentra en el cromosoma 8, llamado *DGM1*, como un biomarcador patentado capaz de detectar qué pacientes tendrán mejor resultado y cuales tendrán uno malo. En los pacientes con *DGM1* positivo se encontró una mejor respuesta a R-CHOP agregando una pequeña molécula al tratamiento llamada enzastaurina.

### ¿Cómo evaluar a un paciente con linfoma?

En primer lugar, se deben de tomar en cuenta biomarcadores tradicionales, como lo son la edad, entre mayor sea ésta, menor será la sobrevida, otro es el

estado funcional debido a que si se encuentra alterado es indicativo de una sobrevida menor, de igual manera la deshidrogenasa láctica al encontrarse elevada es factor pronóstico negativo, y viceversa. La afectación y el estadio según la escala de Ann Arbor indican la cantidad tumoral y la agresividad, y finalmente, la Beta-2-microglobulina, que determina también la cantidad tumoral, pero desafortunadamente no se pide con frecuencia en México.

Existen además biomarcadores, como el ratio linfocito-monocito, el ratio entre neutrófilo-linfocito, el ratio entre plaqueta-linfocito, que nos pueden hablar de inflamación en el paciente, lo que indica un mal pronóstico, y entre otros marcadores están la hemoglobina y la albúmina sérica. Hablando de la albúmina sérica como marcador de pronóstico, lo que va a reflejar finalmente, es inflamación. En un estudio llevado a cabo en el MD Anderson, un hospital en Texas, se compararon los niveles de IL-6 sérica de pacientes con linfoma y pacientes controles, sin linfoma. Esto finalmente se tradujo a mortalidad, entre mayor IL-6 y menor albúmina sérica, es mayor la probabilidad de mortalidad y de que falle el tratamiento.

Otra forma de evaluar a los linfomas, es por el microambiente. Se han determinado dos tipos de microambientes, estromal-1 y estromal-2. El estromal 2, siendo el de peor pronóstico, se ha asociado mayormente a angiogénesis, cuenta con CD24+. Mientras tanto el tipo 1, es más de carácter inflamatorio e incluye biomarcadores como fibronectina, MMP9 y CTGF.

Mediante proteómica se separaron proteínas de alta y baja abundancia en el DLBCL y se encontraron distintas proteínas predominantes. La proteína que más llamó la atención fue la Glutación Peroxidasa 3 (GPX3), que está relacionada con inflamación y que se encontró en un alto porcentaje de pacientes con este tipo de linfoma. Los pacientes con mejor respuesta al tratamiento, eran los pacientes con niveles más altos de GPX3 y los de peor respuesta, eran los de niveles menores. Se determinó como un buen biomarcador, con una sensibilidad del 89% y una especificidad 71%.

El DLBCL es el linfoma no Hodgkin más predominante en México, por lo que su estudio es sumamente importante. Existen distintos biomarcadores, factores genéticos y proteínas que están dirigiendo las decisiones que se toman en cada paciente. Es una enfermedad compleja y heterogénea, por lo que aún no es posible unir todos los factores para tener terapias más precisas, sin embargo ya se conocen algunos marcadores pronósticos que han ayudado a detectar los grupos de riesgo y dar un tratamiento más específico al caso.

Tabla 1. Índice pronóstico internacional: IPI. (Autor: De la Serna, Javier.)

<b>Factores de riesgo</b>	
Edad > 60 años	
Estado funcional del paciente ECOG > 1	
Estadíos Ann Arbor III o IV	
Niveles de LDH en suero elevados	
Más de una localización extraganglionar	
<b>IPI</b>	<b>Grupos de riesgo</b>
0-1	Bajo Riesgo
2	Riesgo Intermedio-Bajo
3	Riesgo Intermedio-Alto
4-5	Riesgo Alto

