



Volumen 15, Número 5, Junio 2004

## Resúmenes SIIC

### ● EL ACIDO ZOLEDRONICO SERIA MAS EFICAZ QUE EL PAMIDRONATO PARA EL TRATAMIENTO DE METASTASIS OSEAS DE CARCINOMA MAMARIO

California, EE.UU.

Los resultados a largo plazo confirman la superioridad del ácido zoledrónico en la reducción del riesgo de complicaciones esqueléticas en pacientes con metástasis óseas de carcinoma mamario y en individuos con mieloma múltiple.

**Cancer** 98(8):1735-1744, Oct 2003

*Autores:*

Rosen L<sup>1</sup>, Gordon D<sup>2</sup>, Kaminski M<sup>3</sup> y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

<sup>1</sup>Developmental Therapeutics, Cancer Institute Medical Group, Santa Monica; <sup>2</sup>Medical Oncology/Hematology, US Oncology, San Antonio; <sup>3</sup>American Medical Research Institute, Kennesaw; EE.UU.

*Título original:*

[Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma]

*Título en castellano:*

Eficacia a Largo Plazo y Seguridad del Acido Zoledrónico en Comparación con Pamidronato Disódico para el Tratamiento de las Complicaciones Esqueléticas en Pacientes con Mieloma Múltiple Avanzado o Carcinoma Mamario

### Introducción

Cada año, casi 800 000 mujeres de todo el mundo desarrollan carcinoma mamario; sólo en los EE.UU se efectúan aproximadamente 200 000 diagnósticos. Las lesiones óseas metastásicas, frecuentes durante la progresión de la enfermedad, afectan al 65-75% de los mujeres con neoplasias mamarias. Estas lesiones óseas aparecen también en casi todos los pacientes con mieloma múltiple en estadios avanzados, el cual afecta a casi 60 000 personas cada año en todo el mundo; y pueden producir morbilidad importante, incluyendo dolor óseo intenso y complicaciones discapacitantes, como fracturas patológicas, compresión de la médula ósea y, potencialmente, hipercalcemia maligna grave. El ácido zoledrónico es un bisfosfonato de nueva generación, muy potente, compuesto por nitrógeno, que ha demostrado en ensayos preclínicos mayor actividad respecto del pamidronato y cuya administración durante infusión de 15 minutos es segura. Este ácido ha mostrado también superioridad sobre el pamidronato para el tratamiento de la hipercalcemia maligna. Además, es el primer bisfosfonato eficaz en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos distintos al carcinoma mamario -como el cáncer de próstata, el carcinoma de pulmón a células no pequeñas y una variedad de otros tipos tumorales-. Resultados de seguridad y eficacia a los 13 meses -a partir de un trabajo comparativo multicéntrico, de fase III y aleatorizado- similares a los del presente estudio -que comprende 25 meses de seguimiento- se habían informado en pacientes con metástasis ocasionadas por neoplasias de la mama o mieloma múltiple; en este trabajo, los autores presentan los resultados finales.

## Material y métodos

Fueron incluidos en el estudio 1 648 pacientes adultos con por lo menos 1 lesión ósea osteolítica secundaria a mieloma múltiple en estadio III, o por lo menos 1 metástasis ósea secundaria a estadio IV de carcinoma mamario. Los individuos fueron aleatorizados para el tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg (n = 564), 4 a 8 mg (n = 526) o con pamidronato 90 mg (n = 558) como infusión, junto con la terapia antineoplásica estándar, cada 3 a 4 semanas durante 24 meses. Durante el estudio todos los pacientes recibieron un suplemento diario de 500 mg de calcio y 400 a 500 unidades internacionales de vitamina D. El estudio fue internacional, multicéntrico, estratificado a doble ciego y con grupo de estudio en paralelo. En el momento de la aleatorización los pacientes fueron divididos en 3 grupos: 1) con mieloma múltiple; 2) con carcinoma mamario que recibían quimioterapia con o sin terapia hormonal; y 3) pacientes con neoplasias de la mama que recibían tratamiento hormonal de primera o segunda línea. El objetivo primario para la seguridad en la fase de extensión a 25 meses fue determinar, en comparación con el pamidronato, los eventos adversos y los datos de laboratorio para cada grupo estudiado; en tanto que para la eficacia fue establecer el porcentaje de pacientes en cada grupo de tratamiento que tuvieron durante el seguimiento de 25 meses por lo menos 1 evento esquelético relacionado (EER), definido a partir de una fractura patológica, compresión de la médula ósea, tratamiento con radioterapia o cirugía ósea. Para los análisis estadísticos se utilizaron el test de Cochran-Mantel-Haenszel en la comparación entre los grupos, el test de Kaplan-Meier y el abordaje por el método de Andersen-Gill.

## Resultados

El porcentaje de pacientes que presentó un EER distinto de hipercalcemia maligna fue similar entre los grupos de tratamiento (47% para el ácido zoledrónico 4 mg y 51% para el pamidronato). El porcentaje de pacientes con cada tipo individual de EER fue permanentemente menor en el grupo tratado con 4 mg de zoledrónico respecto del pamidronato; esta diferencia fue significativa para el porcentaje de pacientes en la población global que requirió radioterapia ósea (19% para 4 mg de zoledrónico *versus* 24% para pamidronato). El tiempo medio hasta el primer EER que incluyera la hipercalcemia maligna fue similar en el grupo de 4 mg de zoledrónico y 90 mg de pamidronato para la población global, en la estratificación para mieloma múltiple y para carcinoma mamario tratado con quimioterapia (1.5 y 6 años, respectivamente). Sin embargo, en la estratificación de cáncer de mama y terapia hormonal, con la dosis de 4 mg de ácido zoledrónico el tiempo hasta el primer EER se extendió significativamente (415 días *vs.* 370 días para pamidronato). En los pacientes de la población general el zoledrónico redujo la incidencia anual de complicaciones esqueléticas en un 25% respecto del pamidronato (1.04 eventos por año *vs.* 1.39); estas reducciones fueron significativas en la estratificación para carcinoma mamario con terapia hormonal (0.83 eventos por año *vs.* 1.37, para ácido zoledrónico y pamidronato). El índice de morbilidad esquelética en el grupo de 4 mg de zoledrónico fue permanentemente menor en todas las estratificaciones de pacientes y para todos los tipos individuales, siendo significativo en la población global tratada con radioterapia ósea (0.47 *vs.* 0.71 eventos por año, respectivamente). En esta población, el tratamiento con 4 mg de ácido zoledrónico redujo el riesgo de desarrollar complicaciones esqueléticas en un 16% adicional respecto del pamidronato. El riesgo de complicaciones esqueléticas fue similar entre los grupos que recibieron 4 mg de zoledrónico y 90 mg de pamidronato en la estratificación para mieloma múltiple y para carcinoma mamario tratado con quimioterapia. Sin embargo, las pacientes con cáncer de mama que recibían terapia hormonal tratadas con 4 mg de zoledrónico tuvieron una disminución adicional del 30% en el riesgo de desarrollar complicaciones esqueléticas respecto del grupo tratado con pamidronato. En el grupo que recibió 8/4 mg de ácido zoledrónico la proporción de pacientes estratificados con un EER fue del 49%; en comparación con el grupo de pamidronato, menos pacientes requirieron cirugía ósea (4% *vs.* 6%) o presentaron hipercalcemia maligna (1%  *vs.*  3% para ácido zoledrónico 8/4 mg y pamidronato). La población global de pacientes en el grupo de 4 a 8 mg de zoledrónico presentó un tiempo medio de 351 días hasta el primer EER, que no fue estadísticamente diferente del grupo que recibió pamidronato (356 días). Sin embargo, el grupo tratado con 4 a 8 mg de ácido zoledrónico presentó una incidencia anual de EER menor en un 28%, incluyendo hipercalcemia maligna, en comparación con el pamidronato (1.0 *vs.* 1.39 eventos por año). Asimismo, los análisis de eventos múltiples mostraron tendencia hacia la reducción del riesgo de desarrollar EER entre la población global para 8/4 mg de ácido zoledrónico. El porcentaje de todos los pacientes con carcinoma mamario que tuvieron al menos 1 EER habiendo recibido tratamiento con 4 mg de zoledrónico fue similar al de los tratados con pamidronato (46% *vs.* 49%). La morbilidad

esquelética se redujo en 40% entre los individuos con carcinoma de la mama tratados con 4 mg de zoledrónico respecto del pamidronato; esta diferencia, si bien no esentó una incidencia anual de EER menor en un 28%, incluyendo hipercalcemia maligna, en comparación con el pamidronato (1.0 vs. 1.39 eventos por año). Asimismo, los análisis de eventos múltiples mostraron tendencia hacia la reducción estadísticamente significativa, fue mayor cuando se incluyó la hipercalcemia maligna como un EER para la determinación del índice de morbilidad esquelética,. Como también se determinara en estudios previos, los pacientes del presente estudio tuvieron un tiempo de supervivencia > 2 años. La estimación de Kaplan-Meier fue similar entre los grupos de tratamiento, pero difirió sustancialmente para los pacientes en cada estratificación. La supervivencia media fue mayor para los pacientes con mieloma múltiple (> 30 meses para todos los grupos de tratamiento), mientras que el grupo con carcinoma mamario que recibía terapia hormonal tuvo supervivencia media > 2 años, la cual resultó menor en pacientes con neoplasias mamarias que recibían quimioterapia. Sólo el 58% de los individuos en la extensión del estudio completó el curso total de la terapia. Los eventos adversos provocaron menos del 10% de las interrupciones; los más frecuentes fueron dolor óseo, náuseas, fatiga, hipertermia y vómitos. Por último, se observó que el ácido zoledrónico a 4 mg en infusión de 15 minutos tuvo un perfil de seguridad renal similar al pamidronato a la dosis de 90 mg en infusión de 2 horas.

### **Discusión**

El ácido zoledrónico demostró eficacia y seguridad favorables para el tratamiento de las complicaciones esqueléticas de lesiones óseas secundarias a mieloma múltiple y a una amplia variedad de tumores sólidos, incluidos los de mama, próstata y pulmón. La extensión a 25 meses de seguimiento ha confirmado estos datos de seguridad y eficacia; el ácido zoledrónico a la dosis de 4 mg en 15 minutos de infusión fue similar en perfil de seguridad a 90 mg de pamidronato en infusión de 2 horas, sin incremento del riesgo de lesión renal por su empleo a largo plazo. Asimismo, señalan los autores, los análisis de los objetivos secundarios y de los subgrupos de pacientes proporcionan evidencia preliminar de beneficio clínico favorable al ácido zoledrónico respecto del pamidronato, dado que reduce el riesgo de desarrollo de complicaciones esqueléticas entre la población global y en los pacientes con carcinoma mamario.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**Las metástasis óseas provienen fundamentalmente de neoplasias primarias de:**

- A. Pulmón.**
- B. Mamas.**
- C. Próstata.**
- D. Todos los anteriores.**

**[Respuesta Correcta](#)**

## ● ESTUDIAN UN NUEVO SISTEMA INESPECIFICO DE DEFENSA ANTITUMORAL

Pécs, Hungría

El sistema inmune no parece ejercer un papel absoluto en la prevención de tumores. El hecho de que la mayoría de las personas no presente neoplasias a lo largo de su vida obliga a pensar en otros mecanismos de defensa; uno de ellos parece ser la combinación de diversas sustancias presentes en condiciones normales en la circulación sistémica.

**Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals** 18(6):949-963, 2003

*Autores:*

Kulcsár G

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Faculty of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungría

*Título original:*

[Experimental Evidence for the Existence of the Passive Antitumor Defense System Formed by the Synergistic Action of Certain Small Substances of the Circulatory System]

*Título en castellano:*

Evidencia Experimental de la Existencia de un Sistema Pasivo de Defensa Antitumoral Formado por la Acción Sinérgica de Ciertas Sustancias Pequeñas del Sistema Circulatorio

### Introducción

Se sabe que el sida se asocia con la pérdida sustancial de todos los mecanismos de respuesta inmune humoral y celular. Sin embargo, aunque este fenómeno debería reflejarse en una mayor incidencia de todo tipo de tumores, resulta llamativo que en pacientes con sida sólo se eleve sustancialmente el riesgo de ciertas neoplasias, como el sarcoma de Kaposi (SK) y los linfomas no Hodgkin (LNH). Si se tiene en cuenta que la frecuencia del SK descendió notablemente como manifestación asociada al sida en pacientes de Europa y que existen amplias diferencias en la incidencia de la neoplasia entre homosexuales, heterosexuales y adictos al uso de drogas por vía intravenosa, es obvio considerar que los defectos del sistema inmunitario no son alteraciones etiológicas primarias. Además, el índice de SK se mantiene casi constante durante las distintas etapas de inmunosupresión y su frecuencia no es mayor en niños con sida. La evidencia en conjunto indica que, aunque la funcionalidad del sistema inmunitario cae progresivamente, la frecuencia de tumores no se incrementa en forma paralela, probablemente porque el papel de este sistema no es crucial en la prevención de la aparición de tumores. Las células neoplásicas cuentan con mecanismos activos y pasivos para evadir al sistema inmunitario –expresión del ligando del Fas por el tumor, citoquinas y neuropéptidos inhibitorios–. Además, la mayoría de las neoplasias no son o son sólo levemente inmunogénicas. Aun así, añade el experto, la mayoría de las personas no fallece como consecuencia de patología tumoral. Existen en teoría varias explicaciones para este fenómeno. Por ejemplo, es posible que la formación de células malignas sea bastante común pero que su capacidad de multiplicación sea casi nula, por lo que mueren poco tiempo después de haber aparecido. La muerte podría ser un evento completamente aleatorio o ser consecuencia de un sistema de defensa sistémico. El hecho de que en casi todos los individuos no aparezcan tumores a lo largo de la vida avala la existencia de algún sistema especial de defensa. Evidentemente, señala el autor, cualquier sistema general de defensa o "vigilancia" debe estar presente en la circulación; se sabe que diversas sustancias pequeñas, como aminoácidos, monosacáridos y vitaminas, pueden llegar y penetrar a células normales y neoplásicas. Existe notable evidencia de que la captación de estas partículas por parte de las células tumorales está muy aumentada. Hay un flujo neto de estas sustancias hacia las células del tumor y en ellas se logra una concentración sustancialmente mayor de la que se observa en tejidos vecinos. En opinión del autor y su grupo, estas partículas podrían destruir a la mayoría de las células malignas

que surgen a lo largo de la vida de un sujeto, siempre y cuando su número no sea excesivamente alto y la concentración de estos elementos no sea demasiado baja. Cuando la cantidad de células anormales es excesiva o cuando las partículas de defensa caen muy por debajo de lo normal (como podría ocurrir en situaciones patológicas) se produce un desequilibrio que permite la proliferación desmedida de las primeras. En caso de que estas nuevas células sean poco inmunogénicas, se genera un estado que permite el crecimiento del tumor. Este sistema de defensa podría denominarse *passive antitumor defense system* (PADS). Existen múltiples ejemplos de sustancias o proteínas que tienen más de un papel vital en el organismo. Esta función secundaria "asesina" brindaría protección ante la aparición y persistencia de células anormales. Este mecanismo doble es muy parecido al que se observa en relación con el efecto bactericida de muchas proteínas del organismo, como acción o papel secundario a sus funciones específicas. Sin embargo, las células tumorales no difieren tanto de las normales como lo hacen los microorganismos patógenos, y es por ello que parece muy improbable que una partícula individual del PADS pueda destruir en forma selectiva células neoplásicas. En cambio, su destrucción necesitaría la participación colectiva y simultánea de muchas de ellas con acción sinérgica. El grupo del autor demostró previamente que una mezcla de 16 sustancias (L-triptófano, L-tirosina, L-metionina, L-ascorbato, entre otras) ejerce una acción citotóxica *in vitro* e *in vivo* sobre varias líneas celulares de tumores, pero no sobre células normales. También se observó que la mezcla es capaz de inducir apoptosis de las células malignas. En este trabajo se investiga la existencia y función del sistema PADS en forma experimental.

### **Materiales y métodos**

Se efectuaron experimentos en animales: ratones hembra BALB/c de 6 a 8 semanas de vida y en líneas celulares: Sp2/0-Ag14 –mieloma murino– y K562 –línea celular de eritroleucemia humana–. El efecto de las mezclas de sustancias se valoró mediante el agregado de sus componentes en el cultivo de las líneas celulares, con estudio posterior de la viabilidad celular (con azul tripano en microscopio invertido) y de la apoptosis (fragmentación del ADN en electroforesis en gel). Los ratones fueron inoculados con un número variable de células de mieloma murino Sp2/0-Ag14 y se monitorizó la mortalidad en forma diaria.

### **Resultados**

Se evaluó el efecto de la mezcla activa con sus componentes en la máxima y mínima concentración presentes en plasma y de una mezcla control sobre las líneas celulares K562 y Sp2/0- Ag14. La mezcla control contenía algunos de los 89 componentes sin efecto citotóxico sobre células neoplásicas, identificados en experimentos de estudios previos. La concentración máxima y mínima de los integrantes de la mezcla activa se fundamentó en referencias bibliográficas. La mezcla activa, en concentración máxima, ejerció un efecto significativamente mayor que la mezcla mínima y destruyó todas las células K562 cuando éstas estuvieron en una concentración por debajo de las 125 células/ml. En cambio, el efecto destructivo de la mezcla mínima sólo se observó en experimentos con 60 células/ $\mu$ l. La mezcla control no ejerció ningún efecto citotóxico. En un experimento posterior se evaluó la relación entre la concentración de la mezcla activa y el tiempo necesario para detectar destrucción celular. La dilución de la mezcla se expresó en porcentaje de la mezcla inicial, denominada mezcla al 100%; se evaluó el tiempo requerido hasta que se observara muerte celular con mezcla activa al 50%, 25%, 12.5% y 6.25%. En la medida en que la concentración de la mezcla activa se elevó (hasta un 100%) y, en consecuencia aumentó la relación entre mezcla y células (M/C), disminuyó el tiempo necesario para destruir un mismo número de células. Visualmente, mediante microscopía invertida, se evaluó lo que ocurría en las células sometidas a una cantidad decreciente de mezcla activa (disminución de la relación M/C). Estos experimentos confirmaron la declinación del sistema de defensa, en un modelo inicial de 2 000 células por  $\mu$ L expuestas a la mezcla activa al 100%, 50%, 25%, 12.5% y 6.25%. Los cultivos se fotografiaron directamente con microscopio con contraste de fase. Las células no tratadas y las células tratadas con la mezcla control proliferaron en gran número durante 8 días; todas las células estaban vivas hacia el final del experimento. En cambio, todas las células tratadas con la mezcla activa al 100% murieron y no hubo ninguna evidencia de proliferación. Cuando se aplicó la mezcla activa al 50% las células también murieron, pero algunas de ellas pudieron replicarse antes de la muerte. Con la mezcla al 25% se generó el estado más parecido a la situación de equilibrio. La muerte de las células pareció ocurrir por apoptosis debido a la observación de burbujas y de cuerpos apoptóticos. Con la mezcla activa del 12.5%, la proliferación excedió al número de muertes. En un experimento posterior se trató de confirmar el

proceso apoptótico de muerte celular mediante la corrida en gel de electroforesis. Las células K562 tratadas con mezcla activa al 25% mostraron fragmentación del ADN en unidades características. Todos los ratones que recibieron  $5 \times 10^3$  o menos células de mieloma de ratón Sp2/0-Ag14 sobrevivieron y no mostraron evidencia de crecimiento tumoral al ser sacrificados 100 días después de la inyección celular. La inoculación de  $1 \times 10^4$  células o más se acompañó de muerte en todos los casos.

### **Discusión**

Las observaciones avalan la existencia de un sistema PADS, independiente del inmunitario. Los integrantes del primero son pequeñas sustancias presentes en el sistema circulatorio. La concentración de las partículas del PADS cambia continuamente según el estado de nutrición, la edad y el hábito de vida, entre otros factores. Cuando el número de células tumorales emergentes permanece por debajo de un umbral crítico, la concentración de dichas sustancias suele ser satisfactoriamente alta, por lo que se eliminan todas las células anormales. En opinión del autor, ésta es la secuencia de eventos que ocurre en la mayoría de las personas a lo largo de su vida. En cambio, cuando el número de células neoplásicas supera dicho umbral, la proliferación es mayor que la destrucción ejercida por el PADS. Mediante experimentos con distintas concentraciones de sustancias en la mezcla activa y con diferente cantidad de células, los expertos pudieron determinar el número crítico para la situación de equilibrio: entre 125 y 60 células/ $\mu$ l. Por debajo de este umbral todas las células son destruidas por la mezcla activa y ésta es probablemente la situación más común en la mayoría de las personas sanas. Un viejo principio en neoplasias hematológicas es que la recidiva no suele aparecer cuando, con el tratamiento, el número de células malignas desciende a  $10^6$  y  $10^5$ , porque los mecanismos de defensa de los sistemas vivientes pueden destruir las células remanentes. Los resultados de los experimentos de este estudio indican que el tiempo necesario de muerte de una misma cantidad de células desciende en la medida en que la concentración de la mezcla activa aumenta. Asimismo, el índice de división celular está condicionado por la concentración de las células y determina la aparición o no del tumor. Cuando se está en el valor crítico, el índice de proliferación celular y el de muerte son iguales. Por debajo de este valor, el índice de muerte es mayor que el de proliferación y el resultado final es el mismo. En cambio, por encima de dicho umbral crítico, el índice de división es más alto que el de destrucción y aparece el tumor. Este concepto coincide con hipótesis postuladas por otros grupos que consideran que el crecimiento de la neoplasia está regulado no sólo por el índice de replicación celular sino también, y más importante, por la velocidad con que mueren dichas células. La mezcla activa al 6.25% no es eficaz para destruir todas las células porque el índice de muerte es muy bajo y es superado por el índice de división. Al 12.5%, el índice de muerte sólo es ligeramente más alto que el de replicación y, por ende, la muerte de todas las células requiere unos 11 días. En el caso de la mezcla al 25% o más, el índice de destrucción celular supera ampliamente al de división y, por lo tanto, sólo se necesitan 3 días para que se destruyan todas las células anormales. Los resultados de estos experimentos muestran la importancia de que el sistema PADS se mantenga en las concentraciones adecuadas. Por su parte, los cambios morfológicos que sufren las células avalan el hecho de que la muerte ocurre por apoptosis. La identificación de las sustancias con función activa antitumoral en este sistema de defensa motivó interés por su potencial aplicación terapéutica. Actualmente, en Hungría y en otros países se evalúa la eficacia clínica de preparados que consisten en mezclas de estas partículas. Los resultados en su conjunto sugieren que la combinación de 16 sustancias seleccionadas a partir de resultados de estudios previos ejerce un efecto citotóxico sobre líneas celulares anormales, pero no en células sanas o animales. Según los expertos, estas partículas constituyen lo que han denominado PADS, sumamente eficaz en situaciones fisiológicas.

## ● EL MICROAMBIENTE PARTICIPARIA EN LA GENESIS Y EVOLUCION DE LA LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

Milán, Italia

La estimulación antigénica en microambientes específicos podría estar involucrada en la génesis de la leucemia linfocítica crónica; las interacciones microambientales regularían la acumulación y sobrevida de las células; los linfocitos T y las células estromales se encargarían de amplificar las interacciones e inhibir la apoptosis.

**British Journal of Haematology** 123:380-388, 2003

*Autores:*

Caligaris-Cappio F

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Università Vita Salute, San Raffaele, Milán, Italia

*Título original:*

[Role of the Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukaemia]

*Título en castellano:*

Papel del Microambiente en la Leucemia Linfocítica Crónica

En varios tipos de cáncer de células B el microambiente (MA) propicia el crecimiento y la sobrevida de los linfocitos. En el manejo de la leucemia linfocítica crónica (LLC), señala el experto, es necesario resolver 3 cuestiones respecto del MA: en primer lugar, determinar si favorece la evolución de la enfermedad o promueve su progresión; en segundo término, definir cuáles son los elementos del MA que influyen en el clon maligno y las vías moleculares; por último, aclarar el modo en que afecta la relación entre proliferación y sobrevida prolongada. Indicadores indirectos sugieren que la estimulación antigénica en el MA estaría involucrada en la génesis de la enfermedad. Los linfocitos T y las células estromales cumplirían un papel central en la amplificación de este MA que favorece la proliferación e inhibe la apoptosis de células malignas. La LLC de células B es la más común de las leucemias en los países occidentales, especialmente en los desarrollados. La mayoría de los linfocitos circulantes en la LLC están detenidos en la fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> temprana del ciclo celular y no responden a los estímulos convencionales que promueven la progresión del ciclo en las células B normales, si bien expresan marcadores de membrana de activación celular, tienen ARNm para casi todas las citoquinas investigadas y secretan varias de ellas como lo hacen las células B. En esencia, las células de LLC de la sangre periférica (SP) tienden a estar cinéticamente en reposo, fenotípicamente activadas y funcionalmente anérgicas. Se ha señalado que hay mutaciones somáticas asociadas a tiempos de sobrevida prolongados, lo cual implica la existencia de por lo menos 2 entidades molecularmente distintas (mutadas y no mutadas) agrupadas bajo el nombre de LLC. Hay, señala el autor, una predisposición genética y una tendencia familiar a la LLC. La principal característica biológica de la LLC es la acumulación sin pausa de células B monoclonales caracterizadas por sobrevida prolongada en los órganos linfoides periféricos, médula ósea (MO) y SP. La proteína Bcl-2 está constantemente sobreexpresada en las células de LLC, lo que hace que escapen a la apoptosis. Estas observaciones han llevado la atención hacia factores extrínsecos y sugerido la posibilidad de que la prolongación de la sobrevida de las células malignas esté determinada por la capacidad de las células para responder a ciertas señales del MA, regulando en alza la Bcl-2 y otras proteínas antiapoptóticas como Mcl-1.

### **Microambiente**

Todos los procesos fisiológicos que involucran a las células B normales ocurren en sitios específicos y dependen de interacciones complejas con poblaciones accesorias antígeno (Ag) específicas y no Ag específicas, que conforman el llamado MA especializado. Los principales elementos de este último son las células T y una variedad de células estromales. La pregunta sobre si el MA influye en los cánceres de células B surge de diferentes observaciones. En primer lugar, hay linfomas que

mantienen la arquitectura y las asociaciones típicas de las células que les dan origen; el ejemplo prototípico es el linfoma folicular (LF), el cual mantiene la estructura de los centros germinales (CG) normales, lo que hace pensar que la imitación de la organización del tejido linfoideo normal es esencial para su desarrollo. En segundo lugar, la estimulación con Ag parece estar involucrada en los cánceres de células B; es el caso de los linfomas de células B del tejido linfoideo asociado a mucosas (MALT) que se presenta en el contexto de las infecciones por *H. pylori*, del síndrome de Sjögren o de la tiroiditis de Hashimoto. En estas neoplasias, las células B monoclonales conviven con células T CD4<sup>+</sup> CD40Ligando (L)<sup>+</sup> activadas; se puede suponer que la estimulación antigénica ayudaría a la progresión del tumor al iniciar la expresión de CD40L por células T CD4<sup>+</sup> Ag específicas. Una tercera razón refiere que las células B neoplásicas pueden ser altamente interactivas con el MA, lo que favorecería la supervivencia y el crecimiento. Esto es lo que ocurre en el mieloma múltiple (MM), donde el crecimiento clonal se limita a la MO, cuyas células estromales favorecen el atrapamiento de células plasmáticas malignas y su expansión clonal *in situ*.

### **Posible papel de la selección de Ag en la LLC**

Ag específicos estarían involucrados en la génesis de la LLC mutada y no mutada; esto conduciría a la conclusión de que las células B de la LLC constituyen una expansión clonal de células B maduras inmunocompetentes que tuvieron algún tipo de exposición a Ag. Las hipermutaciones somáticas introducidas en los genes IgV<sub>H</sub> en las células B normales son características luego de reacciones inmunes dependientes de células T dentro de los CG de los folículos linfoides secundarios. Las células de la LLC pasarían por los CG y serían estimuladas por Ag, lo que promovería la evolución de la enfermedad, tanto en los casos mutados como en los no mutados. Este concepto es apoyado por las características inusuales del receptor de células B (RCB) de las células LLC. Este RCB regula la proliferación, diferenciación y apoptosis de células B, y abarca a sIg, que es la subunidad de unión con Ag, y al heterodímero CD79a/CD79b, la subunidad de señal. En la mayoría de los pacientes con LLC el dominio extracelular de CD79b está ausente, lo que conduciría a la inhibición de la señal de apoptosis. La carencia de CD79b en las células B de LLC reflejaría el estado de activación de las células malignas (posiblemente inducida por Ag).

### **MA y progresión**

*Compartimiento proliferativo de la LLC.*

La simple observación de que las células de LLC se acumulan *in vivo* pero que *in vitro* sufren apoptosis, dirige la atención al MA y su capacidad de emitir señales que aseguren la supervivencia de las células tumorales. El compartimiento de elementos que se acumulan en SP debe ser nutrido constantemente a partir de un compartimiento proliferante. Del equilibrio entre ambos dependería el curso altamente variable de la LLC. El compartimiento proliferativo de la LLC estaría representado por focos de prolinfocitos proliferantes y parainmunoblastos que forman los pseudofolículos o centros de proliferación, patognomónicos de la LLC. Los estudios inmunohistoquímicos demostraron que consisten en acúmulos de células CD5<sup>+</sup>, Ki67<sup>+</sup> rodeadas de capilares neoformados. Las células B de estos pseudofolículos tiñen más intensamente con anticuerpos (Ac) anti-CD20 y anti-CD23. En pacientes con LLC el número absoluto de células T está aumentado, y su distribución recuerda a la de los trastornos inmunorreguladores. En la MO y ganglios linfáticos comprometidos hay células T CD3<sup>+</sup>; la mayoría pertenece a la subclase de células T *helpers* CD4<sup>+</sup> activadas. Estas células se acumularían debido a quemoquinas producidas por las células de LLC capaces de atraer células T activadas CD4<sup>+</sup> CD40L<sup>+</sup>. Es decir que la estimulación de las células malignas por señales fisiológicas presentes en el MA les conferiría capacidad quimiotáctica de atraer células T CD4<sup>+</sup> activadas, que a su vez liberarían señales de supervivencia a las células tumorales. *Papel de las células T.* En la LLC hay mayor número de células T intrínsecamente normales. Las que se encuentran a nivel periférico están alteradas, y muestran aumento marcado de la oligoclonalidad en CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>; lo cual podría deberse a la activación de células T dependiente del tumor, o a subpoblaciones de células T funcionalmente relevantes. Las células T *natural killer* podrían estar implicadas en el control de la progresión de la enfermedad. Se ha señalado que los linfocitos T cumplirían un papel de amplificación de un MA capaz de inhibir la apoptosis de células B malignas y favorecer la progresión de la enfermedad, posiblemente a través de la acción de citoquinas. Algunas de ellas inhiben la apoptosis por regulación positiva de la proteína Bcl-2. Las interacciones CD40/CD40L serían fundamentales en la relación entre células T y tumorales: CD40 forma parte de la familia de los receptores de factor de necrosis tumoral (FNT), y CD40L es un miembro de la familia FNT expresado por células T activadas. La estimulación de CD40 evita la apoptosis de células LLC e induce su proliferación.



Además, la expresión de survivina podría ser modulada por el MA, importante en el control de la proliferación y acumulación de células LLC. *Papel de las células estromales.* El patrón de infiltración tisular por la LLC es variable; predominantemente se ven células malignas en la SP y la MO, pero en ocasiones se las observa en los ganglios linfáticos, con poco compromiso de la SP. Cuando predomina la linfadenopatía con pocos linfocitos periféricos, la enfermedad es generalmente denominada linfoma linfocítico pequeño. La MO está siempre infiltrada y suele ser el sitio de recidiva luego de las remisiones. Esto indicaría que hay mecanismos que controlan selectivamente la circulación y el anidamiento de linfocitos malignos en diferentes MA, uno de los cuales podrían ser las quemoquinas y sus receptores, que inducirían la atracción de células a sitios específicos. Un ejemplo sería la interacción entre CXCR4/CXCL12, encargada de proteger a las células tumorales de la apoptosis y de permitir la migración espontánea de estas células a través de las estromales en la MO, posible mecanismo de infiltración. Se demostró que el contacto directo entre células estromales de la MO y células leucémicas aumenta la sobrevivencia de las células LLC. Las células estromales son reguladoras de la linfopoiesis B normal. La interacción entre células malignas y estromales podría realizarse a través de integrinas, que evitarían la apoptosis de las células LLC. Otro sistema molecular expresado uniformemente en las membranas de las células LLC es el CD100, que tiene alta afinidad por el receptor plexina-B1, expresado en células estromales de la MO, células foliculares dendríticas y linfocitos T activados. Las células CD100<sup>+</sup> expuestas a plexina-B1 muestran aumento de la actividad proliferativa y mayor vida media. También en la SP de los pacientes con LLC habrían células que protegerían a las leucémicas de la apoptosis.

### **Intervenciones terapéuticas dirigidas a interferir con estímulos del MA**

La survivina podría ser un blanco importante para los nuevos tratamientos, al igual que el eje CXCR4/CXCL12. El comportamiento de células leucémicas que responden a señales fisiológicas del MA, como la unión a CD40, indicaría la persistencia de mecanismos regulatorios normales capaces de controlar la progresión de la enfermedad, permitiendo cierta reacción inmune «normal». En contraste, las células leucémicas que son intrínsecamente independientes de estímulos externos o que se vuelven independientes por alteraciones genéticas tienen mayor capacidad de proliferación autónoma, no controlada por el MA. Las células B estimuladas por CD40L se vuelven presentadoras de Ag, por lo que pueden estimular a las células T citotóxicas CD8<sup>+</sup>. La consecuencia es que la estimulación de CD40 favorece la progresión de la enfermedad; o bien, puede ser usada como blanco del tratamiento.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál es la característica de la leucemia linfocítica crónica (LLC)?**

- A. Acumulación de células B monoclonales.**
- B. Acumulación de células B policlonales.**
- C. Acumulación de células T monoclonales.**
- D. Acumulación de células T policlonales.**

### **Respuesta Correcta**