

Tendências / Trends

Estratificação de risco em linfoma difuso de grandes células B

Risk stratification of large B-cell lymphomas

Abrahão E. Hallack Neto^{1,2}

Juliana Pereira²

Rosaura Saboya²

Beatriz Beitler²

Luis Fernando Pracchia²

Frederico L Dullej²

Dalton A. F. Chamone²

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é uma entidade clínico-patológica heterogênea que corresponde de 30% a 35% dos casos de linfoma não-Hodgkin (LNH). É considerado como agressivo porque a sobrevida é curta na ausência de tratamento adequado. Desde 1993 o tratamento deste linfoma passou a ser direcionado pelo índice internacional de prognóstico (IPI) validado em vários estudos. Entretanto, diante das diferentes respostas à mesma terapêutica para pacientes de mesmo IPI houve necessidade de se instituírem novos marcadores de prognóstico para pacientes com LDGCB. Com os avanços do conhecimento biológico destes linfomas, outras variáveis começam a ser utilizadas na estratificação de risco destes linfomas. Nesta revisão abordamos os principais marcadores biológicos utilizados como fatores de prognóstico para o tratamento de pacientes com LDGCB. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006; 28(4):296-300.

Palavras-chave: Linfoma de grandes células; prognóstico; biomarcadores.

Introdução

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo de linfoma mais freqüente, cerca de 30% a 35% dos casos. Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) não os tenha subdividido¹, trata-se de doença clínica e biologicamente heterogênea. Sua patogênese envolve o acúmulo de múltiplos eventos genéticos em diferentes genes. A presença de mutação em genes da região variável da cadeia pesada das imunoglobulinas (Ig) é comumente utilizado como marcador de origem de CG.²

Para se avaliar o risco de recidiva de doença em portadores de LDGCB podem ser utilizados fatores clínico-laboratoriais capazes de influenciar a sobrevida dos pacientes. Algumas variáveis biológicas como o índice de proliferação, o grau de diferenciação da célula neoplásica são exemplos de fatores de prognóstico.^{3,4} Estas variáveis, associadas àquelas do IPI, começam a ser introduzidas na prática clínica para estratificar diferentes grupos de risco de LDGCB.⁵

Nesta revisão enfocamos uma análise prática dos fatores de risco biológicos dos LDGCB associando-os com as variáveis clínicas do IPI.

Estratificação de risco clínica

O estadiamento ou a definição da extensão do linfoma é determinado pelos critérios de Ann Arbor. Os pacientes são divididos em quatro estádios clínicos (EC): (I) pacientes com apenas uma cadeia de linfonodos acometida, (II) com duas ou mais cadeias do mesmo lado do diafragma, (III) duas ou mais cadeias dos dois lados do diafragma e (IV) com invasão não contígua de órgãos não linfóides (fígado, SNC, pulmão ou medula óssea). A presença de febre, sudorese ou emagrecimento acima de 10% do peso corporal em seis meses definem os sintomas B.⁶

A presença de sintomas B, a idade, o estado funcional do paciente, o estádio clínico, o volume tumoral, o nível de desidrogenase láctica (DHL), o número de sítios extranodais influenciam o prognóstico. Em 1993, foi proposto o IPI dividindo os LNH em quatro grupos de risco: baixo, intermediário baixo, intermediário alto e alto risco⁷ (Tabelas 1 e 2). Adaptado para pacientes com idade inferior a 60 anos (IPIa), consideramos o estado funcional, a dosagem de DHL e o estádio clínico.

À revelia do IPI, estudo conduzido pelo grupo "Southwest Oncology" demonstrou que pacientes com EC

¹Disciplina de Hematologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

²Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondência: Abrahão E. Hallack Neto

Avenida Rio Branco 2.679/714

36010-012 – Juiz de Fora-MG – Brasil

Tel: (32) 9112-6692 – E-mail: abrahallack@ig.com.br

Tabela 1
Fatores de risco do IPI para todas as idades

Variável	Adversidade	Pontos
Estádio	Ix, III e IV	1
Estado funcional	>1	1
DHL	> 1 x valor normal	1
Idade	> 60 anos	1
Extranodal	>1 sítio	1

Tabela 2
Risco de acordo com IPIa

Risco	Baixo	Intermediário	Intermediário alto	Alto
Pontos	0	1	2	3

II e massa tumoral superior a 10 cm (*bulky/x*) avaliados por 30 anos, apresentaram sobrevida global (SG) em cinco anos de 49% e de 46% para pacientes com EC III e IV. Desta forma, à semelhança de pacientes com EC III e IV, pacientes com EC IIx devem ser caracterizados como doença avançada. Outro estudo demonstrou SG de 82% para pacientes com EC II *bulky* tratados agressivamente e de 50% para os tratados com três CHOP e radioterapia.⁸

Em estudo realizado no HCFMUSP observamos que pacientes com *bulky* apresentavam menor taxa de remissão completa (RC), assim como aqueles com IPIa intermediário alto e alto. A SG foi de 54,8% em 60 meses e a sobrevida livre de doença (SLD) de 46,6% em 60 meses. A característica clínica de maior impacto na SG foi a obtenção de RC com esquema de primeira linha ($p < 0,0001$). Dos 81 pacientes que obtiveram RC, 47 (58%) eram de baixo risco.⁹

Em pacientes com IPI de alto risco submetidos a transplante de medula autoplástica (ATMO) mostraram-se como fatores de prognóstico para SG e SLD o acometimento de MO, mais de um sítio extranodal e o fenótipo T.¹⁰

Estudo comparativo com pacientes de IPIa de baixo risco e intermediário baixo, consolidados ou não com ATMO, não mostrou benefícios desta terapêutica, com exceção no grupo de pacientes com DHL elevada ao diagnóstico.¹¹

O IPIa mostrou ser fator prognóstico em portadores de LDGCB refratários ou recidivados que estão em quimioterapia de resgate pré-ATMO, sem diferença na resposta entre pacientes refratários ou em recidiva.¹² A resposta à quimioterapia de resgate e a capacidade de mobilização também mostram relação com maior SG e SLD em portadores a LNH pré ATMO.^{12,13}

Tomografia por emissão de pósitron (PET) e prognóstico

A PET (Figura 1), que tem como marcador a fluoro-deoxiglicose (FDG), tem emergido como potencial método de imagem para avaliar pacientes com LNH.¹⁴

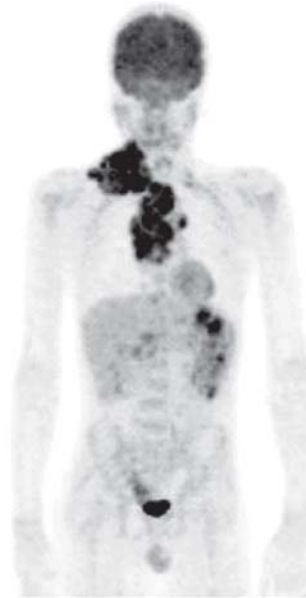


Figura 1. PET-FDG de portador de LDGCB com captação acima e abaixo do diafragma

O uso da PET-FDG para prever prognóstico após o primeiro tratamento para LDGCB como preditor de resposta após término do tratamento tem sido avaliado em diversos estudos. Uma análise de 96 pacientes com LNH agressivo demonstrou que 67 apresentavam PET negativo após término da quimioterapia. Destes, 80% permaneceram em RC em dois anos de acompanhamento. Todos, dos 29 com PET-FDG positivo após o tratamento, recaíram em média de 105 dias. Aqueles com PET negativo recaíram em torno de 316 dias.¹⁵ Estudo similar demonstrou valor preditivo positivo de 100% e negativo de 82%.¹⁶

A persistência de PET-FDG positivo durante o tratamento associa-se a menor SLD. Pacientes com PET negativo após o segundo ou quarto ciclo de quimioterapia tiveram risco de recaída de 0% e 16% e aqueles com PET positivo, de 87% a 100%, retrospectivamente. O PET precoce tem sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 90% e acurácia de 96%.¹⁷ Estes resultados sugerem que o PET-FDG precoce pode ser útil como fator preditivo de resposta em portadores de LDGCB.

Entretanto, o valor do PET ainda não está bem estabelecido. Mesmo com alto valor preditivo, sua utilidade clínica ainda não é clara. Ainda não há elementos suficientes que autorizem alteração de conduta terapêutica com base nos achados do PET.

Variáveis biológicas

Pacientes de mesmo IPI podem apresentar diferentes respostas, sugerindo que outros comemorativos devem influenciar o prognóstico. Atualmente tenta-se validar a importância das variáveis genéticas implicadas no comportamento do tumor.^{3,4} A análise de expressão gênica com DNA

microarray revelou distintos grupos de prognóstico de LDGCB. Aqueles com origem no centro germinativo (CG) possuem melhor prognóstico em relação aos originados de células B ativadas, independentes do IPI.¹⁸

Na prática, esses subgrupos podem ser separados por imuno-histoquímica. A expressão de CD10 e Bcl-6 associa-se a LDGCB advindos do CG e a expressão de MUM1/IRF4 e CD138 com origem em células B ativadas. Entretanto, o real significado clínico da presença desses marcadores em LDGCB ainda não está bem estabelecido, embora alguns estudos tenham demonstrado que esses fatores, associados ao IPI, possuem impacto no prognóstico.¹⁸

Quando associamos estes marcadores às características morfológicas descritas na classificação Working Formulation, observamos que os linfomas com morfologia associada aos CG (células grandes clivadas) têm melhor RC e SLD do que os do tipo imunoblástico, porém, sem significância estatística. Entretanto, na análise isolada dos marcadores que diferenciam os dois grupos morfológicos observa-se que alguns apresentam impacto na RC (CD10 e Bcl-6), enquanto a expressão de Bcl-2 influencia ambas, as SG e as SLD.¹⁹

Embora a origem da célula neoplásica exerça influência sobre o prognóstico dos LDGCB de novo, o mesmo não ocorre para os LDGCB refratários ou recidivados. Não há diferença em relação à resposta à quimioterapia de resgate ou ao ATMO quanto à SG e SLD no que tange à origem celular ou à expressão dos marcadores que diferenciam a origem celular em CG (CD10, bcl-6, MUM1) ou pós-CG (bcl-2, p53, MUC-1, MDR, MIB-1).¹²

Outro estudo demonstrou que a expressão de BCL-2 foi inversamente proporcional à SG em pacientes com LDGCB originados em células B ativadas, mas sem impacto para os LDGCB do CG.^{20,21} Outros marcadores associados à apoptose, diferenciação e proliferação celular e moléculas de adesão também estão sendo pesquisados como possíveis fatores de prognóstico em LDGCB (Tabela 3).

Todos esses marcadores, em diferentes graus, podem influenciar a sobrevida em LDGCB. O antígeno de proliferação nuclear Ki-67, expressa percentual de células neoplásicas em proliferação. Seu papel prognóstico é controverso. Uma

possível razão para a divergência observada nos diferentes estudos pode estar associada à falta de padronização dos critérios de limites de positividade para este antígeno. Por outro lado, a correlação entre expressão de Ki-67 e prognóstico em LDGCB é dificultada, pois estes linfomas, mesmo com alta expressão de Ki67, apresentam menor quimiorresistência do que os linfomas indolentes, com baixa expressão de Ki67. A maior parte do clone dos linfomas indolentes está em G0/G1, de forma a possibilitar a ação do sistema de reparo da lesão do DNA induzida pela quimioterapia e a consequente sobrevida celular.²¹

As ciclinas D são proteínas que interferem na passagem da fase G1 para a fase "S" do ciclo celular. A hiperexpressão de ciclina D3 ou D2 pode associar-se com pior prognóstico, independente do IPI.²²⁻²⁵

O antígeno CD10 é uma proteína que passa a ser expressa no linfócito na fase de diferenciação pró-B,²⁶ persiste nas fases B comum e pré-B, desaparecendo em seguida para ser reexpressa durante a fase de maturação linfocitária dentro do CG. Cerca de 20% a 30% dos LBGCB expressam este antígeno.^{27,28} Seu papel como preditor de prognóstico ainda não está bem estabelecido, mas sua presença tem sido associada a melhor SG30.

O antígeno CD5 é um marcador de linfócito "T", porém, pode ser encontrado em células B *naive* (CD20+/CD5+). Cerca de 10% dos casos de LDGCB expressam esse antígeno,³¹ principalmente nos pacientes de IPI de alto risco. Seu papel no prognóstico dos LDGCB também permanece por ser definido.^{32,33}

Anormalidades envolvendo o oncogene BCL6, exclusivo dos linfócitos B do CG, são as mais comumente encontradas nos LDGCB. Em análise multivariada tem se mostrado como marcador de bom prognóstico independente do IPI.^{21,34} A expressão isolada de CD10 e BCL6 está associada a maior SG, assim como a expressão de MUM1, BCL2 e ciclina D2 prediz pior SG. A combinação de CD10, BCL6 e BCL2 com o IPI aumenta a sensibilidade da estratificação de risco em LDGCB.^{35,36}

A maioria dos biomarcadores avaliados até o momento é de valor clínico complementar ao IPI na estratificação de risco dos LDGCB. Os modelos preditores de sobrevida por expressão gênica e/ou protéica ainda se baseiam na análise de pequeno número de variáveis. Portanto, sua introdução na prática clínica ainda requer maior validação e consequente maior número de estudos. Entretanto, o uso de marcadores biológicos como prognóstico permitirá a individualização da terapia, com perspectiva de maior racionalidade no tratamento do câncer.

Conclusão

A heterogeneidade dos LDGCB tem saído do campo filosófico-especulativo para tornar-se realidade. O agrupamento de variáveis clínicas advindas do paciente às biológi-

Tabela 3
Biomarcadores de Prognóstico

Função	Marcadores
Ciclo celular	TP53, p27, ciclina D1, Ki-67
Apoptose	Survivan, BCL2, Caspases
Diferenciação B	BCL6, HGAL, CD10, CD5, FOXP1, PKC- β, CD21
Adesão celular	ICAM-1, CD-44
Angiogênese	Endostatin, fator de crescimento vascular endotelial, MMP-9, MMP-2
Outros	nm23-H1, IL-10, fator crescimento de hepatócito, complexo maior de histocompatibilidade

cas inerentes ao tumor certamente terminará por individualizar novas categorias de LDGCB. Passo este essencial rumo ao propósito da individualização terapêutica deste tumor. Por outro lado, a categorização das variáveis biológicas deverá ser considerada em futuros estudos clínicos e no desenvolvimento de novas opções terapêuticas para pacientes com LDGCB, à semelhança do avanço já obtido com o anticorpo monoclonal anti-CD20 que só pôde ser idealizado e concebido após a caracterização imunofenotípica da célula neoplásica dos linfomas.

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma is a heterogeneous clinical pathological entity which accounts for about 30% to 35% of all non-Hodgkin's lymphoma cases. It is considered to be aggressive due to the patient's short survival time when incorrect treatment is provided. Since 1993, treatment has been carried out according to IPI, which has been validated in several studies. However, since there are different responses from patients with the same IPI submitted to similar therapies, new prognostic markers are needed for these patients. As the biological nature of such lymphomas is becoming better known, other variables are starting to be used in order to stratify risk. In this review we will approach the key biological markers used as prognostic factors to treat diffuse Large B-Cell Lymphoma patients. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006; 28(4):296-300.

Key words: Large cell lymphoma; prognosis; review.

Referências Bibliográficas

- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink H K, Vardiman J. Lymphoma classification - from controversy to consensus: The REAL and WHO classifications of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11(supl1):3-10.
- Stevenson F, Sahota S, Zhu D, et al. Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of immunoglobulin variable region genes. *Immunol Rev* 1998;162:247-59.
- Quackenbush J. Computational analysis of microarray data. *Nat Rev Genet* 2001;2:418-27.
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profile. *Nature* 2000;3:503-11.
- Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RC, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling an supervised machine learning. *Nat Med* 2002;8:68-74.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshof K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 1993;329:987-94.
- Miller TP. The Limits of Limited Stage Lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2982-84.
- Hallack Neto AE, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, Beitler B, Chamone DAF. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2005;27(1):27-30.
- Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J, et al. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: A cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2004;22:2.826-34.
- Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *New Engl J Med* 2004;350:1.287-95.
- Moskowitz CH, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Cell of origin, germinal center versus nongermlinal center, determined by immunohistochemistry on tissue microarray, does not correlate with outcome in patients with relapsed and refractory DLBCL. *Blood* 2005;106:3.383-85.
- Pavone V, Gaudio F, Console G, et al. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:719-24.
- Schöder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18 fluorodeoxyglucose uptake in PET distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23:4.643-51.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET with 18-fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19:414-9.
- Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, et al. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol* 2000;11(suppl 1):147-50.
- Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. PET predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nuc Med* 2002;43:1.018-27.
- Chang CC, McClintock S, Cleveland RP, Trzpie T, Vesole DH, Logan B, et al. Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:464-70.
- De Paepe P, Achten R, Verhoef G, et al. Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23:7.060-68.
- Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, Dave BJ, Horsman DE, Rosenwald A, et al. BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:961-68.
- Lossos IS, Morgensztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:995-1.007.
- Filipits M, Jaeger U, Pohl G, et al. Cyclin D3 is a predictive and prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:729-733.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Expression of PKC-beta or cyclin D2 predicts for inferior survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2005;18:1.377-1.384.
- Saez AI, Saez AJ, Artiga MJ, et al. Building an outcome predictor model for diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2004;164:613-622.
- Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med* 2004;350:1.828-1.837.
- LeBien TW, McCormack RT. The common acute lymphoblastic leukemia antigen (CD10): Emancipation from a functional enigma. *Blood* 1989;73:625-635.
- Winter J, Weller E, Horning S, et al. Rituximab® alters the prognostic indicator profile in diffuse aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003;102:101a-102a.

28. Lossos IS, Jones CD, Warnke R, *et al.* Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2001;98:945-951.
29. Fabiani B, Delmer A, Lepage E, *et al.* CD10 expression in diffuse large B-cell lymphomas does not influence survival. *Virchows Arch* 2004;445:545-551.
30. Ohshima K, Kawasaki C, Muta H, *et al.* CD10 and Bcl10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis. *Histopathology* 2001;39:156-162.
31. Taniguchi M, Oka K, Hiasa A, *et al.* De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas express VH genes with somatic mutation. *Blood* 1998;91:1.145-1.151.
32. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, *et al.* De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002;99:815-821.
33. Katzenberger T, Lohr A, Schwarz S, *et al.* Genetic analysis of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas suggests an origin from a somatically mutated CD5+ progenitor B cell. *Blood* 2003; 101:699-702.
34. Winter JN, Weller EA, Horning SJ, *et al.* Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 2006;107:4.207-4.213.
35. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, *et al.* Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103:275-282.
36. Barrans SL, O'Connor SJ, Evans PA, *et al.* Rearrangement of the BCL6 locus at 3q27 is an independent poor prognostic factor in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2002;117:322-332.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido 10/05/2006

Aceito 22/07/2006