

Transplante em Linfoma Difuso de Grandes Células B

Guilherme Duffles¹ , Carmino de Souza^{1,*} 

1. Universidade Estadual de Campinas 
– Faculdade de Ciências Médicas – Hematology and Hemotherapy Center, Campinas (SP), Brazil.

 https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.445_pt

*Autor correspondente:
carmino@unicamp.br

Editor de Seção
Ilka Boin

Recebido
Fev. 14, 2022

Aprovado
Abr. 20, 2022

Conflito de interesse
Nada a declarar

Como Citar

Duffles G, Souza C. Transplante em Linfoma Difuso de Grandes Células B. BJT. 2022. 25(02): e0422. https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.445_pt

eISSN
2764-1589



Resumo: O linfoma difuso de grandes células B é o tipo mais comum de linfoma agressivo. Os pacientes que não respondem à terapia de primeira linha têm um prognóstico ruim. O transplante de medula óssea representa um tratamento de salvamento eficaz e estabelecido para aqueles pacientes, com potencial curativo. O transplante autólogo utiliza células-tronco do paciente para salvamento após a quimioterapia mieloablativa em altas doses, enquanto o transplante alogênico depende de uma célula-tronco diferente para um efeito enxerto-versus-lymphoma. Com toxicidade distinta e capacidade de induzir a remissão, essas terapias têm grande valor no manejo de pacientes com linfoma difuso de células B recidivante e refratário.

Descritores: Linfoma; Transplante Autólogo; Transplante Alogênico.

INTRODUÇÃO

Linfomas agressivos podem ser classificados como um grupo de neoplasmas de linfócitos maduros nos quais a sobrevivência global é medida em meses se não for tratada.¹ Os mais comuns na prática clínica são o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), o linfoma de Hodgkin, o linfoma de Burkitt, o linfoma de células manto e os linfomas periféricos de células T. Esta discussão se concentra no LDGCB, o tipo de linfoma mais prevalente e com mais dados.

PERSPECTIVA GERAL

O LDGCB é o tipo mais comum de linfoma,² com uma taxa estimada de novos casos de 5,6 por 100.000 homens e mulheres por ano.³ A maioria dos pacientes tem entre 65 e 75 anos de idade no momento do diagnóstico. Como um linfoma agressivo, os pacientes tendem a ter doença avançada na apresentação, com sintomas constitucionais e grandes linfonodos. O envolvimento extranodal é menos frequente, mas pode ocorrer em cerca de 30% dos pacientes.⁴

O LDGCB é considerado uma doença curável, com uma estimativa de cerca de 60% dos pacientes estando livres de doenças a longo prazo.⁵ Para aqueles pacientes que eventualmente recaem e são considerados elegíveis, a quimioterapia de resgate de alta dose com células-tronco (ou transplante autólogo) é a terapia padrão. Entretanto, apenas 50% dos pacientes com recidiva responderão ao tratamento de segunda linha ou terão condições clínicas para suportarem a terapia de alta dose. O prognóstico é muito pobre dentro do grupo primário refratário, com uma mediana de sobrevivência global de menos de sete meses.⁶

Existem novas opções de tratamento para a população recidivante/refratária (R/R) de LDGCB, mas a que tem resultados aparentemente melhores são as células T receptoras de antígenos quiméricos (células CAR-T). O ZUMA-7, estudo de fase 3 comparando transplante autólogo e célula CAR-T na segunda linha para pacientes com doença R/R, com resultados publicados recentemente, pode ajudar a entender onde melhor se encaixa esse novo tratamento.⁷ Entretanto, na maioria dos centros do mundo, atualmente, o transplante autólogo é a escolha para pacientes R/R de com LDGCB com intenção curativa.

O transplante alogênico é controverso para pacientes com LDGCB, embora um efeito enxerto-versus-linfoma (EVL) tenha sido comprovado. As taxas de mortalidade não relacionada a recidiva (MNR) podem ser elevadas até cerca de 30% em três anos,⁸ especialmente devido à doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH) e infecções. A MNR precoce pode ser reduzida com condicionamento de intensidade reduzida (CIR) e melhor profilaxia da DECH; e, desde a difusão das plataformas haploidênticas, quase todos os pacientes têm um doador potencial. O poder curativo do transplante alogênico depende de um forte efeito EVL, mas isso pode levar tempo. Portanto a situação da doença no momento do transplante é de grande importância. Os pacientes com uma remissão metabólica completa têm um resultado melhor, mas isso é muitas vezes difícil de se obter em doença refratária à quimioterapia e após múltiplas linhas de terapia.

DISCUSSÃO DOS DADOS ATUAIS

Transplante autólogo

Desde o ensaio PARMA, nos anos 1990, o transplante autólogo é considerado um tratamento-padrão de salvamento para linfomas.⁹ Vários estudos abordaram qual deveria ser a melhor terapia de segunda linha, mas sempre com o transplante autólogo como uma consolidação quando viável.

O estudo CORAL avaliou a quimioterapia de salvamento com R-ICE *versus* R-DHAP em pacientes R/R com LDGCB.¹⁰ Foi um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, fase 3, com cerca de 200 pacientes em cada grupo, mas apenas 62% foram anteriormente expostos ao rituximabe. Critérios de resposta com tomografia computadorizada (CT) e biópsia de medula óssea, sem tomografia por emissão de pósitrons (PET)/CT. A idade mediana de 55 anos e o índice de prognóstico internacional ajustado à idade de 0-1 são aparentemente uma faixa de pacientes com melhor prognóstico. Se quimiossensíveis, todos os pacientes foram submetidos a um transplante autólogo com BEAM como regime de condicionamento. Sem diferença estatística entre eles, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 37% (intervalo de confiança de 95% – 95%CI 31–42), e sobrevivência global por 3 anos foi de 49% (95%CI 43–55). Apenas 50% dos pacientes receberam o transplante.

Com o advento da terapia com células CAR-T e os resultados impressionantes em pacientes com LDGCB multirrefratários, a escolha do transplante autólogo no tratamento de salvamento está sendo questionada. Até que mais dados venham à tona na comparação entre esses tratamentos na segunda linha, o autotransplante deve ser oferecido a todos os pacientes que podem recebê-lo.

Transplante alogênico

O momento do transplante alogênico é um debate constante. A Sociedade Europeia de Transplante de Medula Óssea revisou os primeiros transplantes para LDGCB de 2002 a 2010, seja autólogo ou alogênico.¹¹ Havia 4.210 pacientes, 230 com um transplante alogênico (CIR para 98 pacientes). Resultados para transplantes autólogo, transplante alogênico de CIR e transplante alogênico de condicionamento mieloablativo, respectivamente, com taxas de quatro anos foram de: MNR 7, 20 e 27%; incidência de recaída 45, 40 e 38%; SLP 48, 52 e 35%; e sobrevida global 60, 52 e 38%. Após ajuste para fatores de confusão, a MNR foi significativamente pior para pacientes submetidos a transplante alogênico, enquanto não houve diferença na incidência de recidivas.

González-Barca et al.¹² avaliaram pacientes com recidiva após transplante autólogo, entre 2003 e 2013, em um estudo multicêntrico e retrospectivo. Eles selecionaram somente terapia ativa, excluindo o tratamento paliativo. Havia 541 pacientes, mas faltavam 164 pacientes com informações em prontuário. Após a exclusão do tratamento paliativo, 256 foram avaliados. Idade mediana de 50 anos, 74% com doença avançada, tempo do diagnóstico ao autólogo de 10 meses (6,2-21,6), tempo da primeira recidiva ao autólogo de sete meses (3-16), com 65% recaindo menos de um ano após o transplante autólogo. Status em autólogo: remissão completa 51%, remissão parcial 31%, doença estável/doença progressiva 17%. Foram 69 pacientes para um transplante alogênico, com 65% de mortes por doença progressiva ou mortalidade relacionada ao transplante. Sobrevivência global em 3

anos de 36% (25,4-51,2). Em uma análise univariada, os parâmetros associados com a sobrevivência global foram: desidrogenase láctica elevada (razão de risco – RR = 2,08, 1,49–2,86), status de desempenho de Karnofsky < 80% (RR = 1,69, 1,26–2,32), e tempo de recidiva após auto maior que um ano (RR = 0,52, 0,38–0,71). Ao separar grupos com recidiva de autólogo maior e menor que um ano, respectivamente, a sobrevivência global por 3 anos foi de 41 (31–53) vs. 20% (14–24).

Em um grande estudo retrospectivo do grupo de linfomas da Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula, entre 1997 e 2006, mais de 100 pacientes foram tratados com transplante alogênico para recidiva após autólogo.⁸ A maioria tinha a condição CIR (64 pacientes), sangue periférico como fonte (76 pacientes) e um doador compatível. A idade mediana de 46 anos e 64 pacientes não tinham sido expostos ao rituximabe. Com um acompanhamento mediana de 36 meses (sobreviventes), os resultados de 3 anos foram: MNR 28,2% (95%CI, 20-39), risco de recidiva 30,1% (95%CI 22-41), SLP 41,7% (95%CI 32-52) e OS 53,8% (95%CI 44-64). A MNR foi significativamente pior em pacientes com mais de 45 anos e com SLP mais baixa quando houve recidiva menor que 12 meses de transplante autólogo.

Entretanto um problema frequente na prática da vida real é conseguir que o paciente seja transplantado. O grupo GITMO relatou, em um grande estudo retrospectivo, que menos de 20% dos pacientes que recidivaram após um transplante autólogo foram capazes de receber um transplante alogênico.¹³ Isso se deve a várias razões, tais como doença progressiva e perda do status de desempenho do paciente, mas mostra que a indicação de um transplante alogênico está, às vezes, muito longe de ser realmente indicada.

A escolha de um doador pode ser problemática quando não há um irmão com antígeno leucocitário humano idêntico. Atualmente, os doadores alternativos são considerados uma boa opção em transplantes alogênicos para linfoma. Os doadores haploidênticos com plataforma de ciclofosfamida pós-transplante para DECH têm resultados similares ao doador compatível e parecem ser melhores que o cordão umbilical, tornando muito mais fácil oferecer este tratamento em tempo hábil.^{14,15}

CONCLUSÃO

Com melhor conhecimento da biologia da doença, terapias-alvo com baixa toxicidade têm sido o foco dos estudos atuais. O transplante é uma estratégia de tratamento antiga, mas ainda com resultados muito consagrados e uso mundial. O transplante alogênico ainda é reservado para casos multirrefratários, como uma tentativa para uma possível cura. A advertência de grande toxicidade existe, mas com taxas mais baixas do que antes. O transplante autólogo continua sendo uma parte padrão da terapia de segunda linha, mesmo com o cenário das opções de tratamento atuais. Em lugares onde as novas terapias são mais difíceis de chegar, os transplantes ainda devem continuar muito presentes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Ambos os autores contribuíram igualmente.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Hoffman R, Benz Jr. EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Hematology basic principles and practice. 6. ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
3. National Cancer Institute. Cancer stat facts: NHL – diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [Internet]. National Cancer Institute [cited on Dec, 2017]. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>.
4. Yin X, Xu A, Fan F, Huang Z, Cheng Q, Zhang L, et al. Incidence and mortality trends and risk prediction nomogram for extranodal diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Front Oncol.* 2019;9:1198. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01198>
5. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617-629. <https://doi.org/10.1002/ajh.26151>
6. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Neste EVD, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>
7. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640-54. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116133>
8. van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1342-8. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.2596>
9. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-5. <https://doi.org/10.1056/nejm199512073332305>
10. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-90. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.1618>
11. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poiré X, Nicolas-Virelizier E, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(3):365-71. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.286>
12. González-Barca E, Boumendil A, Blaise D, Trneny M, Masszi T, Finel H, et al. Outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who relapse after autologous stem cell transplantation and receive active therapy. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):393-9. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0650-x>
13. Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A GITMO study. *Ann Hematol.* 2012;91(6):931-9. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1395-9>
14. Fatobene G, Rocha V, Martin AS, Hamadani M, Robinson S, Bashey A, et al. Nonmyeloablative alternative donor transplantation for hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: from the LWP-EBMT, Eurocord, and CIBMTR. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1518-26. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02408>
15. Gosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3141-9. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.66.3476>