

Trasplante en Linfoma Difuso de Células B Grandes

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_esp

Autor correspondiente:
carmino@unicamp.br

Editora de Sección
Ilka Boin

Recibido
Feb. 14, 2022

Aprobado
Apr. 20, 2022

Conflicto de interés
Nada que declarar

Cómo Citar

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

eISSN
2764-1589



Resumen: El linfoma difuso de células B grandes es el tipo más común de linfoma agresivo. Los pacientes que no responden a la terapia de primera línea tienen un mal pronóstico. El trasplante de médula ósea representa un tratamiento de rescate eficaz y establecido para estos pacientes, con potencial curativo. El trasplante autólogo utiliza la célula madre del paciente para el rescate después de realizar una quimioterapia mieloablativa de dosis alta, mientras que el trasplante alogénico se basa en una célula madre diferente para un efecto de injerto contra linfoma. Con una toxicidad distinta y capacidad para inducir la remisión, esas terapias tienen un gran valor en el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células B grandes en recaída y refractario.

Descriptores: Linfoma; Trasplante Autólogo; Trasplante Alogeneico.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas agresivos pueden clasificarse como un grupo de neoplasias de linfocitos maduros en los que la supervivencia global se mide en meses si no se tratan.¹ Los más comunes en la práctica clínica son el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma de Hodgkin, el linfoma de Burkitt, el linfoma de células del manto y los linfomas de células T periféricas. Esta discusión se centra en DLBCL, el tipo de linfoma más prevalente y con más datos.

DESCRIPCIÓN GENERAL

El DLBCL es el tipo más común de linfoma,² con una tasa estimada de casos nuevos de 5,6 por cada 100.000 hombres y mujeres al año.³ La mayoría de los pacientes tienen entre 65 y 75 años al momento del diagnóstico. Como un linfoma agresivo, los pacientes tienden a tener una enfermedad avanzada al momento de la presentación, con síntomas constitucionales y ganglios linfáticos grandes. La afectación extraganglionar es menos frecuente, pero puede ocurrir en alrededor del 30 % de los pacientes.⁴

Se considera una enfermedad curable, estimándose que alrededor del 60 % de los pacientes quedan libres de enfermedad a largo plazo.⁵ Para aquellos pacientes que eventualmente recaen y se consideran elegibles, la quimioterapia de dosis alta con rescate de células madre (o trasplante autólogo) es la terapia estándar. Sin embargo, solo el 50 % de los pacientes con recaída responderán al tratamiento de segunda línea o tendrán condiciones clínicas para apoyar la terapia de dosis alta. Dentro del grupo refractario primario, el pronóstico es muy malo, con una mediana de supervivencia general de menos de siete meses.⁶

Hay nuevas opciones de tratamiento para la población del DLBCL en recaída/refractaria (R/R), pero la que aparentemente tiene mejores resultados son las células

T receptoras de antígenos quiméricos (células T CAR). El estudio de fase 3 ZUMA-7 que compara el trasplante autólogo y las células CAR T en segunda línea para pacientes con enfermedad R/R, con resultados publicados recientemente, puede ayudar a comprender dónde encaja mejor este nuevo tratamiento.⁷ Sin embargo, en la mayoría de los centros del mundo, actualmente, el trasplante autólogo es la opción para los pacientes con DLBCL R/R con intención curativa.

El trasplante alogénico es controvertido para pacientes con DLBCL, aunque se ha demostrado un efecto de injerto contra linfoma (GVL). Las tasas de mortalidad sin recaídas (NRM) pueden ser altas hasta cerca del 30 % en tres años,⁸ especialmente debido a la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y las infecciones. La NRM temprana puede reducirse con acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) y una mejor profilaxis de GVHD, y desde la generalización de las plataformas haploidenticas, casi todos los pacientes tienen un donante potencial. El poder curativo del trasplante alogénico se basa en un fuerte efecto GVL, pero eso puede llevar tiempo. Por tanto, el estado de la enfermedad en el momento del trasplante es de gran importancia. Los pacientes con una remisión metabólica completa tienen un mejor resultado, pero esto suele ser difícil de lograr en la enfermedad quimiorrefractaria y después de múltiples líneas de terapia.

DISCUSIÓN DE LOS DATOS ACTUALES

Trasplante autólogo

Desde el ensayo PARMA, en los años 90, el trasplante autólogo se considera un tratamiento de rescate estándar para los linfomas.⁹ Varios estudios abordaron cuál debería ser la mejor terapia de segunda línea, pero siempre con el trasplante autólogo como consolidación cuando sea factible.

El estudio CORAL evaluó la quimioterapia de rescate con R-ICE versus R-DHAP en DLBCL, R/R.¹⁰ Fue un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, de fase 3. Había alrededor de 200 pacientes en cada grupo, pero solo el 62 % estuvo expuesto previamente a rituximab. Criterios de respuesta con tomografía computarizada (TC) y biopsia de médula ósea, no tomografía por emisión de positrones (PET)/TC. La mediana de edad de 55 años y la mayoría del índice pronóstico internacional ajustado por edad (aaIPI) de 0-1 son aparentemente un grupo de pacientes con mejor pronóstico. Si eran quimiosensibles, todos los pacientes se sometieron a un trasplante autólogo con BEAM como régimen de acondicionamiento. Sin diferencia estadística entre los grupos, la supervivencia libre de progresión (PFS) a los 3 años fue del 37 % (intervalo de confianza del 95 %, IC del 95 %: 31-42), y la supervivencia general a los 3 años fue del 49 % (IC del 95 %: 43-55). Sólo el 50 % de los pacientes recibieron el trasplante.

Con el advenimiento de la terapia de células T con CAR y los impresionantes resultados en pacientes con LDCBG multirrefractarios, se cuestiona el objetivo de siempre de la terapia autóloga en el tratamiento de rescate. Hasta que salgan a la luz más datos sobre la comparación entre aquellos tratamientos en segunda línea, debería ofrecerse el autotrasplante a todos los pacientes que puedan recibirlo.

Trasplante alogénico

El momento del trasplante alogénico es un debate constante. La Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) revisó los primeros trasplantes para DLBCL de 2002 a 2010, ya sea autólogo o alogénico.¹¹ Hubo 4.210 pacientes, 230 con trasplante alogénico (RIC para 98 pacientes). Resultados para autotrasplante, trasplante alogénico RIC y trasplante alogénico de acondicionamiento mieloablativo (MAC), respectivamente, con tasas de cuatro años: MRN 7, 20 y 27 %; incidencia de recaídas 45, 40 y 38 %; SLP 48, 52 y 35 %; y supervivencia global 60, 52 y 38 %. Después del ajuste por factores de confusión, la NRM fue significativamente peor para los pacientes que se sometieron a un trasplante alogénico, mientras que no hubo diferencias en la incidencia de recaídas.

González-Barca et al.¹² evaluaron pacientes con recaída después de autólogo, entre 2003 y 2013, en un estudio multicéntrico y retrospectivo. Seleccionaron solo la terapia activa, excluyendo el tratamiento paliativo. Hubo 541 pacientes, pero 164 carecían de información en el gráfico. Tras excluir el tratamiento paliativo, se evaluaron 256. La mediana de edad de 50 años, 74 % con enfermedad avanzada, tiempo desde el diagnóstico hasta el autólogo de 10 meses (6,2-21,6), tiempo desde la primera recaída hasta el autólogo de siete meses (3-16), con un 65 % con recaída < uno año del autólogo. Estado en autólogo: remisión completa 51 %, remisión parcial 31 %, enfermedad estable/enfermedad progresiva 17 %. Sesenta y nueve pacientes se sometieron a un trasplante alogénico, con un 65 % de muertes por enfermedad progresiva o mortalidad relacionada con el trasplante. Supervivencia global a los 3 años del 36 % (25,4-51,2). En un análisis univariado, los parámetros asociados con la supervivencia general fueron lactato deshidrogenasa (LDH) elevada (cociente de riesgos instantáneos: HR = 2,08, 1,49-2,86), estado funcional de Karnofsky <80 % (HR = 1,69, 1,26-2,32) y tiempo de recaída tras autólogo > un año (HR=0,52, 0,38-0,71). Al separar los grupos con recaída de autólogo > un año y < un año, respectivamente, la supervivencia global a los 3 años 41 (31-53) frente al 20 % (14-24).

En un gran estudio retrospectivo del grupo de linfoma de la EBMT, entre 1997 y 2006, más de 100 pacientes fueron tratados con trasplante alogénico por recaída después de trasplante autólogo.⁸ La mayoría tenía condición RIC (64 pacientes), sangre periférica como fuente (76 pacientes) y un donante relacionado compatible (MRD). La mediana de edad de 46 años y 64 pacientes no habían recibido Rituximab. Con una mediana de seguimiento de 36 meses (sobrevivientes), los resultados a los 3 años fueron: NRM 28,2 % (IC del 95 %, 20–39), riesgo de recaída 30,1 % (IC del 95 % 22–41), SLP 41,7 % (IC del 95 % 32–52) y SG 53,8 % (IC del 95 % 44–64). La NRM fue significativamente peor en pacientes mayores de 45 años y menor PFS cuando la recaída <12 meses después del trasplante autólogo.

Sin embargo, un problema frecuente en la práctica de la vida real es conseguir que el paciente se trasplante. El grupo GITMO informó, en un gran estudio retrospectivo, que menos del 20 % de los pacientes que recaen después de un trasplante autólogo pudieron recibir un trasplante alogénico.¹³ Esto se debe a varias razones, como la progresión de la enfermedad y la pérdida del estado funcional del paciente, pero muestra que a veces hay un largo camino desde la indicación para realizar realmente un trasplante alogénico.

La elección de un donante puede ser problemática cuando no hay un hermano idéntico al antígeno leucocitario humano. Los donantes alternativos se establecen en la actualidad como una buena opción en los trasplantes alogénicos para el linfoma. Los donantes haploidenticos con plataforma de ciclofosfamida postrasplante para GVHD tienen resultados similares a los de MRD y parecen ser mejores que los del cordón umbilical, lo que hace que sea mucho más fácil ofrecer este tratamiento en el momento adecuado.^{14,15}

CONCLUSIÓN

Con un mejor conocimiento de la biología de la enfermedad, las terapias dirigidas con baja toxicidad han sido el foco de los estudios actuales. El trasplante es una estrategia de tratamiento antigua, pero aún con resultados muy establecidos y uso mundial. El alogénico todavía se reserva para casos multirefractarios, como una posibilidad remota de una posible cura. Existe la advertencia de una gran toxicidad, pero con tasas más bajas que antes. El autólogo sigue siendo una parte estándar de la terapia de segunda línea, incluso con el panorama de las opciones de tratamiento actuales. En lugares en donde es más difícil que lleguen las terapias novedosas, los trasplantes deberían seguir estando muy presentes.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Ambos autores contribuyeron por igual.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Todos los datos fueron generados o analizados en el presente estudio.

FINANCIACIÓN

No aplicable.

RECONOCIMIENTOS

No aplicable.

REFERENCIAS

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>