

Trasplante de células hematopoyéticas primitivas en linfomas

Prof. Javier García-Conde.

Departamento de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. España.



1.- FUNDAMENTOS Y DIFICULTADES DEL TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS PRIMITIVAS (TCHP) EN LINFOMAS

Los linfomas representan un grupo muy heterogéneo de enfermedades en donde los distintos subgrupos proceden de células linfoides diferentes. Estas diferencias derivan de su función en el sistema inmune, de su sensibilidad o resistencia a la quimioterapia o inmunoterapia, derivadas de su diferente especificidad, y de las alteraciones propias del trastorno que caracteriza al linfoma.

Por este motivo los tratamientos en los linfomas son muy diversos y las orientaciones terapéuticas inciden, cada vez más, en las características patogénicas, inmunológicas o genéticas de estos trastornos.

El TCHP, autólogo o alogénico, basan su eficacia en un efecto-dosis erradicativo de la quimioterapia o radioterapia o bien de un efecto inmune del injerto contra el tumor (ICT) siempre que se den las circunstancias de existir receptores (MHC) en el tumor y de un fenómeno de coestimulación entre las células de éste y los linfocitos T citotóxicos del donante. Por otra parte los linfomas presentan aspectos patogénicos, consecuencia de alteraciones de la apoptosis (linfomas foliculares) o del ciclo celular (linfoma del manto) y en otros casos presentan un sistema MCH muy limitado (linfoma de Burkitt). Estos aspectos permiten comprender la dificultad para que la erradicación de los linfomas pueda depender exclusivamente de la intensidad de la dosis de quimioterapia o radioterapia administradas o de una acción inmunoterápica aislada.

Es necesario para el estudio de cualquier técnica terapéutica en linfomas delimitar subgrupos y en el caso particular del TCHP el momento de aplicación, ya que estos tumores o tienen posibilidades importantes de curación con los tratamientos iniciales o poseen largas supervivencias e incluso tiempos muy prolongados libres de enfermedad como en los linfomas foliculares con factores pronósticos favorables.

1.1.- Efecto dosis intensidad de la quimioterapia

Los tratamientos con quimioterapia a altas dosis están limitados por: a) el tipo de fármacos que se pueden emplear y b) por la realidad del efecto-dosis. Sólo un grupo determinado de fármacos activos en linfomas (ciclofosfamida, etoposido, BCNU) pueden, sobrepasando la toxicidad hematopoyética, respetar la función de los órganos fundamentales. Por ello la dosis de los fármacos en programas de intensificación depende más de los límites de toxicidad que del límite eficaz de las dosis.

Por otra parte el efecto dosis intensidad en escasas ocasiones se ha relacionado con el pronóstico, y ello se observa más dentro de esquemas de dosis bajas versus dosis intermedias que de dosis altas (fig. 1) (1).

El cálculo de dosis intensidad relativa se obtiene de la siguiente forma:

Dosis intensidad = dosis en mg/m²/sem.

$$DIR = \frac{\text{Dosis/m}^2/\text{sem. de cada fármaco en el programa a estudiar}}{\text{Dosis/m}^2/\text{semana en el protocolo "gold standard"}}$$



Fig. 1. Curva dosis respuesta. La curva muestra una reducción de la relación dosis respuesta a partir del nivel de dosis estandar.

Este criterio de DIR en linfomas (2) se correlaciona con el % de RC en estadios avanzados, pero en los escasos estudios randomizados que se han realizado no supone un beneficio en relación con la supervivencia (3). La heterogeneidad de diversos factores utilizados dificultan la comparación entre los estudios realizados en linfomas para definir la eficacia del tipo de dosis administrada (tabla 1).

Sin embargo existen datos (2) que permiten suponer una posibilidad favorable del efecto dosis intensidad, particularmente en los linfomas difusos de células grandes y en la enfermedad de Hodgkin (EH) (4). Estos factores se relacionan con un claro efecto beneficioso en formas resistentes de la EH, en el número de programas terapéuticos administrados con anterioridad al TCGH y en la quimiosensibilidad del linfoma.

1.2.- Efecto antitumoral inmune del injerto contra el tumor (ICT)

Las diferencias entre el TauCHP y el TaloCHP estriba en que en éste último existe, si las condiciones inmunes tumor y células del donante son adecuadas,

un efecto ICT. De forma específica y en cada tipo de linfoma, existe una información muy limitada pero parece evidente que el tumor, donde los resultados del TaloCHP han sido más eficaces (5) es en LF, sin embargo en el linfoma de Burkitt los resultados son muy limitados posiblemente por el escaso contenido en las células tumorales de moléculas MHC (6).

De forma global, en TaloCHP realizados en linfomas con diversos subtipos y situaciones clínicas (7), parece que existe un efecto ICT pero que este tipo de tratamiento no aumenta la supervivencia y tiene en ciertas condiciones una mortalidad muy elevada.

La valoración de una actividad ICT puede realizarse por diversos métodos pero estos son indirectos o complejos en su interpretación para poder establecer entre ellos una comparación (Tabla 2).

2.- TRASPLANTE DE CHP EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Tanto la radioterapia como la quimioterapia son muy eficaces, obteniendo curaciones en el 75% de los enfermos. En los estadios localizados las curaciones se producen en 85% de los casos y en el 60-70% en la enfermedad avanzada.

Las características de la EH que tienen una trascendencia en posteriores indicaciones del TauCHP son las siguientes:

1.- Las recaídas en la enfermedad avanzada es de un 30%. Aproximadamente un 15% de los enfermos son resistentes inicialmente al tratamiento.

2.- Los pacientes resistentes inicialmente al tratamiento o las recaídas anteriores al año tienen muy escasas posibilidades de curación con los tratamientos convencionales (8).

3.- Las recaídas superiores al año después de la RC se curan en un 25% de los casos excepto cuando el tiempo a la recaída es prolongado, la lesión es única y no se acompaña de síntomas B, en cuyo caso tienen un pronóstico favorable.

Tabla 1. HETEROGENEIDAD DE FACTORES EN LOS ESTUDIOS TERAPÉUTICOS EN LNH

| FACTORES | VARIABLES |
|--|--|
| Paciente | Edad, sexo, P.S., previos al tratamiento |
| Enfermedad | Subtipo histológico, estadio, síntomas, masa tumoral, lugares afectos, LDH, b_2 y otros marcadores biológicos. |
| Técnicas de valoración, definición y duración de respuesta | TAC, Galio, RMI, biopsia, biología molecular, RC, RP, estabilidad, RCI. Tiempo seguimiento, tiempo de supervivencia, SLR, TLP. Pacientes censados y no censados. |
| Desarrollo del Ensayo | Unicéntrico vs Multicéntrico, Hospital comarcal o de referencia |

Tabla 2. METODOS PARA LA VALORACION DEL EFECTO INJERTO CONTRA TUMOR

- 1.- Supervivencia libre de recaída entre dos series de enfermos similares.
- 2.- Efecto terapéutico ante la reducción de ciclosporina.
- 3.- Efecto terapéutico de la infusión de linfocitos del donante.
- 4.- Técnicas ex vivo de citotoxicidad frente al tumor específico.

4.- Las recaídas en el primer año y segundo año en la enfermedad avanzada representan aproximadamente el 50% y el 40% de los casos respectivamente (acumulativas en torno al 85%) y el rescate de estos casos en términos de RC prolongadas es del 10% y del 27% respectivamente. Las recaídas después del 5º año son inferiores al 5%.

5.- El estudio de Canellos (9) comparando MOPP, ABVD y MOPP-ABVD demuestra con los dos últimos tratamientos mayor número de RC (80%) que con MOPP (67%) con una SLR a cinco años entre 60-65%.

Estos criterios y los resultados obtenidos con TauCHP permiten sugerir las siguientes indicaciones y resultados:

1.- Resistencia primaria a la quimioterapia tipo ABVD o con esquemas híbridos con alquilantes expresada por la no obtención de RC. Los resultados con TauCHP es de 31% de RC prolongadas (10).

2.- Recaída dentro del primer año (como único factor de mal pronóstico) de la RC con tratamiento estándar correcto para enfermedad avanzada. Con TauCHP las RC prolongadas comprende aproximadamente el 70% de los casos (11).

3.- Recaída después de quimioterapia estándar pasado el primer año, excepto cuando esta recaída se localiza en una sola región ganglionar, no presenta síntomas B y ha pasado un tiempo prolongado desde la RC (@2 años). Los resultados con TauCHP dependen de los factores pronósticos asociados (12) representados en la fig. 2.

4.- El TauCHP en los estadios IV de de mal pronóstico enfermedad de Hodgkin en 1ª línea no tiene aún una confirmación sólida. Es importante considerar estas situaciones para TauCHP cuando no obtienen remisiones completas Ga67- después de 3 ciclos de ABVD. Es necesario revisar estos casos para excluir las formas Hodgkin-like que responden mejor a tratamientos propios de los LNH agresivos.

En la EH rara vez ésta afecta la médula ósea, no hay evidencia de efecto ICT y los resultados de un segundo trasplante de tipo alogénico tienen una gran toxicidad.

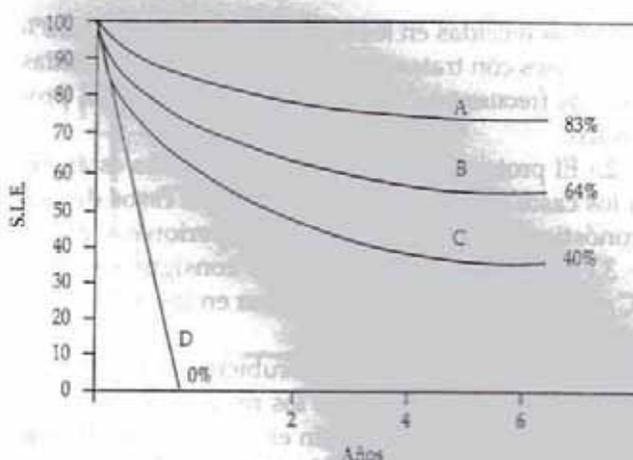


Fig. 2. Supervivencia libre de enfermedad en EH. A: intensificación en primera recaída sin factores de mal pronóstico. B: intensificación global en primera recaída. C: intensificación en recaída, enfermedad resistente o primera recaída con 2 factores de mal pronóstico. D: intensificación en primera recaída con 3 factores de mal pronóstico.

Factores de mal pronóstico:

- Síntomas B en recaída
- Duración de RC > 1 año
- Enfermedad extraganglionar en la recaída

3.- TRASPLANTE DE CHP EN LOS LINFOMAS DIFUSOS DE CELULAS GRANDES (LDCG)

El tratamiento de los LDCG responde a los criterios (13) que se expresan en la tabla 3.

Los LDCG en estadios II, III y IV tienen una probabilidad de curación a 3 años sin recaída del 44% (14) con tratamientos tipo CHOP, MACOP-B, m-BACOD y ProMACE-CytaBOM. La variabilidad de resultados dentro de este grupo depende de diversos factores pronósticos. Las curaciones en los estadios I superan el 80% de los casos.

Las indicaciones de TauCHP requiere considerar los siguientes aspectos:

Tabla 3. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTEMICO DE LOS LINFOMAS DIFUSOS DE CELULAS GRANDES

- 1.- Para que un tratamiento sea curativo debe obtener un nivel alto de RC.
- 2.- La curación debe obtenerse con el tratamiento de primera línea.
- 3.- Los fármacos deben ser administrados a dosis curativas.
- 4.- La rapidez en alcanzar la RC está en relación con la posibilidad de curación.
- 5.- El tratamiento prolongado de los LDCG es innecesario.
- 6.- El tratamiento intensivo en los LDCG es tóxico.

1.- Las recaídas en los LDCG comprenden un 50% de los casos con tratamientos correctos. Estas recaídas son más frecuentes cuando hay factores de mal pronóstico.

2.- El protocolo CHOP es el tratamiento estándar en los casos de buen pronóstico. En los casos de mal pronóstico las curaciones no son superiores al 20%.

3.- Los tratamientos de rescate consiguen 48% de RC y no más de 20% de curaciones en las situaciones más favorables (15).

4.- Dosis escaladas de doxorubicina en el protocolo BACOP no han mejorado los resultados en términos de supervivencia (16), sin embargo dosis altas de CHOP con 70 mg./m² de doxorubicina, 4 g/m² de ciclofosfamida y G-CSF obtiene 86% de RC y 69% están libres de enfermedad a los 20 meses (17).

5.- La técnica de valoración con Ga-67, realizada precozmente, después de 2-3 ciclos de tratamientos con dosis altas de quimioterapia y G-CSF predice el pronóstico en este tipo de linfomas (18).

Estos criterios y los resultados obtenidos con TauCHP permiten establecer las siguientes indicaciones:

1. Las recaídas quimiosensibles se benefician del TauCHP. El estudio PARMA (Fig 3) (19) demuestra que con TauCHP las RC son del 84% y la SLR a los 5 años, con una mediana de seguimiento de 63 meses del 46%, mientras que en el grupo control las RC son del 44% y la SLR del 12%.

2. Los LDCG con 2 ó 3 factores de mal pronóstico que alcanzan la RC (Grupo GELA) se benefician de TauCHP (20). El grupo control, que realiza una terapéutica secuencial alcanzan una SLR a 5 años del 39% y los que reciben TauCHP del 59%.

La eficacia del TauCHP en los pacientes con respuestas lentas (21) a la quimioterapia inicial o en RP (22) no son concluyentes.

El TaloCHP en muy escasas ocasiones (23) ha sido comparado inicialmente con el TauCHP como segun-

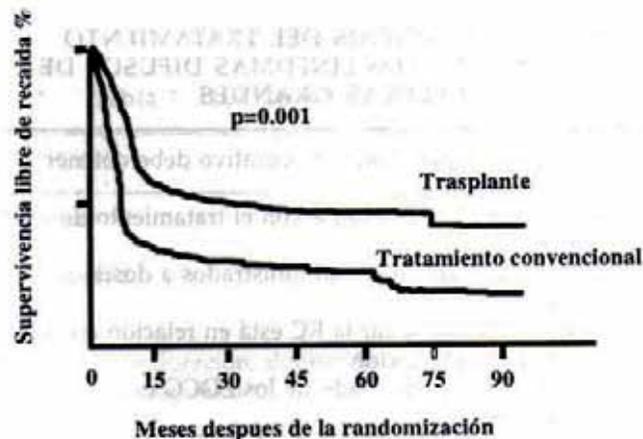


Fig. 3. Protocolo Parma en LDCG en recaída quimiosensible diferencias en SLR entre trasplante y tratamiento convencional.

do trasplante los resultados son, como en la EH, muy deficientes. Tampoco en los LDCG en recaída hay una demostración evidente del efecto ICT.

4.- TRASPLANTE DE CHP EN LOS LINFOMAS FOLICULARES

En la leucemia linfática crónica, linfoma folicular como en el mieloma múltiple se ha demostrado un efecto ICT, sin embargo es posible que el mecanismo inmune del tumor y del mecanismo ICT sean diferentes.

En los LF existen actualmente ciertas características que orientan las estrategias terapéuticas:

1.- La mayoría de los pacientes con LF obtienen RC con tratamientos tipo FMD o ATT. Aproximadamente en el 40-50% existe RM (BCL-2 negativo por PCR). Estos pacientes tienen muy buen pronóstico (24), con largas SLR, similares o incluso superiores a las obtenidas con TauCHP y tratamiento ex vivo con Ac Mo, en los que también el bcl-2 es negativo, representando esta fracción un 50% del total (25, 26).

2.- La médula ósea y la sangre periférica está contaminada en casi la totalidad de los pacientes, por lo cual es difícil plantearse un TauCHP si en la M.O. existe PCR+ para BCL-2.

3.- El mecanismo fundamental del LF es un trastorno dependiente del efecto antiapoptótico de la proteína BCL-2, cuyo sistema BCL-2/BAX es regulado por la p53 y otras proteínas. Es posible que la erradicación de este tumor requiera una mayor especificidad coadyuvante frente a BCL-2 (oligonucleotidos antisentido) o sobre ciertos antígenos de la membrana del linfocito B folicular (radioinmunoconjugados o Ac Mo anti-CD20).

4.- En el LF existe una anergia entre el linfocito tumoral y las células T citotóxicas. La coestimulación de este sistema mediante la inducción del ligando CD40 permitiría en ciertas circunstancias (5) (TaloCHP, por acción de células dendríticas con idiotipo antitumoral o mediante GM-CSF e IL-2) una actividad citotóxica sobre el tumor.

5.- En los LF un 20% (28) de los casos presentan características iniciales de mal pronóstico y las recaídas de estos casos se producen en los 15 primeros meses con una supervivencia inferior a 4 años, en cierto modo similar a la LMC y al mieloma.

Estos criterios y los resultados obtenidos permiten sugerir los siguientes criterios en las indicaciones:

1.- El TauCHP con células que contienen BCL+ no aumenta la curación de los LF y las recaídas son constantes. Los resultados del grupo de Nebraska con TauCHP después de un único tratamiento de qui-

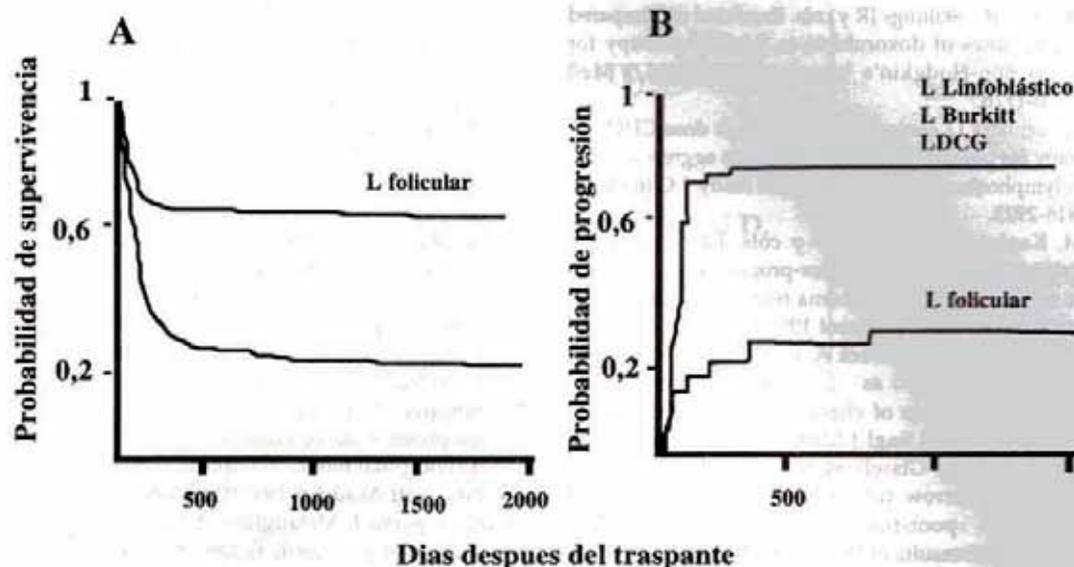


Fig. 4. TaloCHP en linfomas según el tipo histológico. A) Supervivencia: diferencias entre linfoma folicular, linfoma linfoblástico, linfoma Burkitt y LDCG. B) Probabilidad

mioterapia son interesantes pero requieren mayor seguimiento (29). En términos generales, los TauCHP, sin purga del injerto, aumentan la SLR pero no la supervivencia. No existe experiencia con TauCHP con M.O. obtenida de pacientes en los que se obtuvo RM. El TauCHP en 1ª línea con tratamiento ex vivo (25,26) que conduce a un injerto BCL-2 negativo no se ha mostrado superior al efecto inicial de los programas con fludarabina (24). Ciertos estudios con selección CD34 (30) parecen permitir eliminar BCL-2 y supondría una base razonable para TauCHP.

2.- En pacientes jóvenes con donante HLA, factores de mal pronóstico, situación de recaída, particularmente si ésta es precoz, la indicación más adecuada sería TaloCHP que permite unas posibilidades de curación del 50% (5, 31) (Fig 4).

Los resultados del trasplante en los linfomas requieren un seguimiento prolongado ya que las recaídas de los L F y de los LDCG pueden producirse después de 2 años (32). En la tabla 4 se resumen las indicaciones actuales del TCHP en linfomas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- De Vita VT Jr, Jaffe ES, Maunch P, Longo DL. Lymphocytic lymphomas. In: **Cancer: Principles and Practice of Oncology**. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), JB Lippincott, Philadelphia, 1989:1741-1798.
- 2.- De Vita VT Jr, Hubbard SM, Longo DL. The chemotherapy of lymphomas : Looking back, moving forward-The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. **Cancer Res** 1987;47:5810-5824.
- 3.- Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MDE. The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 1991;9:339-347.

- 4.- Van Rijswijk RE, Haanen C, Dekker AW y cols. Dose intensity of MOPP chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. **J Clin Oncol** 1989;7:1776-1782.
- 5.- Van Besien K, Mehra C, Giralt S y cols. Allogeneic bone marrow transplantation for poor-prognosis lymphoma: Response, toxicity, and survival depend on disease histology. **Am J Med** 1996;100:299.
- 6.- Masucci MG, Stam NJ, Torsteinsdottir S y cols. Allele-specific down-regulation of MHC class I antigens in Burkitt's lymphoma lines. **Cell Immunol** 1989;120:396-400.
- 7.- Jones R, Ambinder R, Piantadosi, Santos GW. Evidence of graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. **Blood** 1991;77:649-653.
- 8.- Longo DL, Young RC, Wesley M y cols. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. **J Clin Oncol** 1991;9:1409-1420.
- 9.- Canellos GP, Anderson JR, Propert K y cols. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. **N Engl J Med** 1992;327:1478-1484.
- 10.- Gianni AM, Siena S, Bregni M y cols. High dose sequential chemo-therapy with peripheral blood progenitor cell support for relapsed or refractory Hodgkin-disease. A 6 year update. **Ann Oncol** 1993;4:889-891.
- 11.- Chopra R, McMillan AK, Lynch DC, y cols. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor risk Hodgkin' disease. A single-Center eight year study of 155 patients. **Blood** 1993;81:1137-1145.
- 12.- Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ y cols. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide+/-cisplatin and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. **Blood** 1994;83:1193-1199.
- 13.- Armitage JO, Cheson BD. Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma. **J Clin Oncol** 1988;6:1335-1347.
- 14.- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S y cols. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. **N Engl Med** 1993; 328:1002-1006
- 15.- Rodriguez MA, Cabanillas F, Velasquez W y cols. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. **J Clin Oncol** 1995;13:1734-1741.

- 16.- Meyer RM, Quirt IC, Skillings JR y cols. Escalated as compared with standard doses of doxorubicin in BACOP therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:1770-1776.
- 17.- Shipp MA, Neuberg D, Janicek M y cols. High dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol* 1995;13:2916-2923.
- 18.- Janicek M, Kaplan W, Neuberg D y cols. Early restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:1631-1637.
- 19.- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, y cols. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.
- 20.- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, y cols. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. *J Clin Oncol* 1997;15:1131-1137.
- 21.- Verdonck LF, van Putten WLJ, Hagenbeek A y cols. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;332:1045-1051.
- 22.- Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, y cols. High dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: A prospective randomized Italian multicenter study. *J Clin Oncol* 1996;14:534-542.
- 23.- Ratanatharathorn V, Uberti J, Chatchada K, y cols. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994;84:1050-1055.
- 24.- Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, y cols. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* (submitted)
- 25.- Gribben J, Neuberg D, Barber M, y cols. Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. *Blood* 1994;83:3800-3807.
- 26.- Freedman A, Gribben J, Neuberg D, y cols. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood* 1996;88:2780-2786.
- 27.- Schultze J, Cardoso A, Freeman G, y cols. Follicular lymphomas can be induced to present alloantigen efficiently: A conceptual model to improve their tumor immunogenicity. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:8200-8204.
- 28.- Romaguera J, McLaughlin P, North L, y cols. Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: A risk model. *J Clin Oncol* 1991;5:762-769.
- 29.- Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, y cols. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:445-450.
- 30.- Voso MT, Hohaus S, Moos M, Haas R. Lack of t(14;18) polymerase chain reaction-positive cells in highly purified CD34+ cells and their CD19 subsets in patients with follicular lymphoma. *Blood* 1997;89:3763-3768.
- 31.- Garcia-Conde J, Tormo M, Terol MJ, Benet I. Linfomas foliculares. *Sangre* 1997;42:243-245.
- 32.- Bolwell B, Goormastic M, Andresen S. Durability of remission after ABMT for NHL: the importance of the 2-year evaluation point. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:443-448.