

¿Tiene algún lugar el trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en los linfomas B agresivos? Postura a favor del trasplante



CONTROVERSIAS EN
LINFOMAS AGRESIVOS

Does autologous stem cell transplantation have any role at first complete remission in aggressive B-cell lymphomas?
Stance in favor of transplantation

Shanley CM

Hospital Británico de Buenos Aires

claudiashanley@gmail.com

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario 48-53
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: linfoma B difuso a grandes células, trasplante de células madre hematopoyéticas, linfomas agresivos.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation, aggressive lymphomas.

Introducción

Hasta el desarrollo del rituximab con la consecuente implementación de esquemas de inmunquimioterapia (inmunoQT), la diferenciación entre linfomas agresivos B y T no modificaba la conducta terapéutica en la mayoría de los casos, siendo el pronóstico similar para ambas variedades. El rituximab fue, en definitiva, una bisagra en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos B, mejorando la supervivencia global (SG) en la gran mayoría de las entidades CD20+. Lamentablemente, un anticuerpo monoclo-

nal equivalente al rituximab nunca se ha desarrollado para linfomas T, los cuales a los largo de los últimos 40 años no han mejorado sus probabilidades de curación con quimioterapia tipo CHOP.

En la sesión de la Subcomisión de Linfomas se discutirá, en el formato de “controversia”, si el trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) tiene un lugar como consolidación en primera remisión completa (RC) en linfomas agresivos a grandes células B. Como disparador, se presentará un caso de

linfoma difuso a células grandes B (DLBCL) doble *hit*. A continuación, brevemente, expondré mis argumentos a favor del **SÍ**.

R-CHOP-21 por 6 ciclos como **único tratamiento** es el enfoque terapéutico estándar del DLBCL que alcanza RC post-R-CHOP. En la “vida real” aproximadamente 60% de los pacientes logran la curación con R-CHOP. No obstante, entre los DLBCL y variantes de linfomas a células grandes B hay algunos que no han reflejado de igual manera el impacto del rituximab en términos de mejoría de supervivencia global (SG), a saber^(1,2):

- DLBCL doble *hit* (DH)
- DLBCL doble expresor (DE)
- DLBCL transformado a partir de formas indolentes
- DLBCL subtipo ABC
- Linfomas con características intermedias entre DCGB y Burkitt
- DLBCL con IPI alto
- DLBCL con más de tres sitios extranodales
- DLBCL óseo a focos múltiples
- DLBCL primario del SNC (PCNSL)
- Linfoma intravascular
- Otros

Para algunos de los linfomas arriba señalados la intensificación de la inducción, reemplazando al R-CHOP por otros esquemas (R-DA-EPOCH, R-CODOX-M-IVAC, R-HyperCVAD, etc.), está considerado en los algoritmos terapéuticos de algunas instituciones, si bien la evidencia para realizar tales cambios es poco consistente⁽³⁾.

Como sucede en otras situaciones, siendo quizás el ejemplo más paradigmático los linfomas T nodales (con excepción del anaplásico ALK +), el TAMO surge como una alternativa teórica pero empírica para mejorar los resultados insatisfactorios de la inmunoterapia estándar⁽⁴⁾. Sin embargo, más allá de la enfermedad que consideremos, aleatorizar en trasplante de médula ósea ha sido y es muy difícil por múltiples razones, siendo probablemente la más relevante el hecho de que pocos pacientes aceptarían ser aleatorizados entre trasplante sí, trasplante no. En este sentido, la situación del TAMO en IRC en DLBCL no es la excepción y cualquier evidencia que pueda presentarse para argumentar tanto a su fa-

vor como en su contra, es muy pobre. Cuando sucede esto, los médicos tratantes debemos contentarnos con considerar esa evidencia con reservas, escuchar la opinión de expertos volcadas en guías de consenso y aprender de la propia experiencia⁽⁵⁻⁷⁾.

Antes de analizar las situaciones más frecuentes en particular, parece pertinente mencionar que **nuestras** Guías de la Sociedad Argentina de Hematología dicen textualmente en referencia al TAMO en DLBCL en IRC:

“El rol del TAMO en el DLBCL en IRC es controvertido. Un metanálisis Cochrane del 2008 sugiere un beneficio para los pacientes con IPI elevado. Sin embargo, un estudio prospectivo del 2013 conducido por el grupo SWOG demostró un incremento en la SLE pero no en la SG cuando se comparó consolidación con trasplante autólogo luego de inducción con 6 ciclos de esquema tipo R-CHOP vs los que recibieron 8 ciclos. **Las guías de EBMT 2015 lo consideran una opción clínica, sobre todo para pacientes con IPI elevado, double-hit, ki-67 >90, bajo grado transformado**; situaciones de mal pronóstico con los esquemas de quimioterapia estándar.” Asignándole, en base a lo arriba, expuesto el estatus de: **Opción Clínica (OC)**⁽⁸⁾.

A continuación analizaré algunas de las situaciones antes expuestas individualmente.

1) Linfomas doble-triple *hit* / doble-triple expresor (DH/DE)

Estos linfomas representan un porcentaje minoritario entre los DLBCL, siendo formas más agresivas con peor pronóstico. Habitualmente se presentan con compromiso extranodal, mayor riesgo de localización en sistema nervioso central y con estadios avanzados al diagnóstico. Probablemente debido a su baja incidencia, no hay un consenso sobre cuál sería el mejor tratamiento, tanto para DH como para DE. Sólo la edad (<60 años) y lograr RC se correlacionarían con mejor evolución, independientemente del tratamiento de inducción instituido⁽⁹⁾. Debido a la mala respuesta a la inmunoterapia estándar (R-CHOP), varios estudios retrospectivos sugieren que regímenes más intensos podrían ser beneficiosos^(10,11).

Según la British Columbia Cancer Agency (BCC)⁽¹²⁾, el esquema R-CODOX-M/IVAC seguido de consolidación con TAMO se asocia a mejoría en la SG de pacientes con linfoma DH comparado con los resultados de sus controles históricos. Se analizaron

32 pacientes (ptes) luego de la inducción con R-CODOX-M/IVAC, 9 ptes lograron RC y 13 remisión parcial (RP). Un 52% de los ptes con respuesta (RC/RP) se consolidó con TAMO. Con un seguimiento medio de 26 meses, 44% ptes estaban vivos en remisión. La supervivencia libre de progresión (SLP) y SG a 2 años fue de 47% y 61%, respectivamente, siendo más favorable que sus propios reportes históricos. En 2013 la BCC, que atiende a la gran mayoría de los pacientes de la costa oeste de Canadá, decidió tratar a todos los pacientes con linfomas DH con el esquema R-CODOX-M/IVAC seguido de consolidación con TAMO, generando así, evidencia de respuesta en la "vida real".

Petrich y colaboradores⁽¹³⁾ condujeron un estudio retrospectivo y multicéntrico, evaluando el impacto de los factores clínicos basales, el tratamiento de inducción y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la evolución de 311 ptes con linfoma DH sin tratamiento previo. El seguimiento medio fue de 23 meses. La SLP y SG de todos los ptes fue 10.9 y 21.9 meses, respectivamente. Una inducción intensiva se asoció a mejoría en la SLP, pero no a SG y el TAMO no se asoció a mejoría en SG entre los ptes que lograron RC (p: 0.14). Los regímenes de inducción más usados fueron R-CHOP en 32% ptes, R-HyperCVAD/MA 21% y R-DA-EPOCH en 21% y R-CODOX-M/IVAC en 14%. Se usó rituximab en el 83% de los ptes. Los porcentajes más altos de RC se alcanzaron con R-DA-EPOCH. 39 ptes fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en IRC (28 TAMO y 11 alotrasplante). De acuerdo al análisis de los autores, entre los ptes que lograron IRC, el trasplante en cualquiera de sus variedades no mejoró la SG. Ahora bien, para concluir que el TAMO no sería beneficioso como consolidación en pacientes DH, deberían cumplirse al menos dos requisitos, a saber, que el número de casos trasplantados sea adecuado para el análisis y que el régimen de inducción hubiera sido tipo R-CHOP. Sin embargo, sólo el 13% fueron sometidos a trasplante y sólo el 32% recibieron R-CHOP, siendo el resto inducidos en su mayoría con esquemas más intensivos. En el subgrupo de trasplante se incluyen pacientes sometidos a TMO alogénico, lo cual impacta decididamente en un incremento de la mortalidad por tratamiento. En definitiva, el estudio

retrospectivo mencionado no cumple las condiciones básicas para arribar a conclusiones consistentes. En otra serie retrospectiva del MD Anderson Cancer Center, Oki y colaboradores⁽¹⁴⁾ reportaron 129 ptes con linfoma DH que recibieron variados esquemas de inducción (R-CHOP, R-EPOCH, R-HyperCVAD/MA). De los ptes que lograron IRC (N=71) 23 se consolidaron con trasplante de progenitores hematopoyéticos. La SLE a 2 años fue 68% para el grupo trasplante vs 53% para el grupo observación (p: 0.13). La crítica a este estudio es muy similar a la del trabajo de Pietrich y colaboradores. Entre los ptes trasplantados sólo 4% recibió R-CHOP, mientras que el resto fueron inducidos de forma más intensiva, R-EPOCH 50%, R-HyperCVAD/MA 24% y 20% otros tratamientos, incluyendo radioterapia de consolidación. Si bien el trasplante no se asoció a mejoría significativa en SLE y SG, al limitar el análisis a ptes con enfermedad con estadios avanzados al diagnóstico, la consolidación con TAMO fue marginalmente asociada a SLE más prolongada (p:0.06). El SWOG S9704 es un ensayo fase III para linfomas agresivos B donde los ptes se aleatorizaron a recibir R-CHOP x 8 vs R-CHOP x 6 seguido de TAMO. El TAMO mejoró la SLP en ptes de alto riesgo por IPI, pero en el análisis original no se evaluaron separadamente los diferentes subtipos biológicos de linfoma. Un sub-análisis posterior⁽¹⁵⁾ analiza el 13.6% de ptes con sobreexpresión MYC y se hace énfasis en el impacto del TAMO. 27 ptes presentaron re-arreglos MYC, 19 ptes se pudieron randomizar, 11/19 recibieron R-CHOP x 8; 8/19 recibieron R-CHOP x 6 seguido de TAMO. 16 ptes eran doble expresores (DE) y se randomizaron 12/16: 7/12 recibieron R-CHOP x 8 y 5/12 recibieron R-CHOP x 6 seguido de TAMO. La media de seguimiento fue de 127 meses. Para MYC+, la mediana de SLP fue 6 meses para el grupo sin TAMO vs 31 meses para el grupo TAMO. La SG a 2 años fue 16% vs 63% para el grupo sin TAMO y TAMO, respectivamente (p: 0.04). Para los DE, la mediana de SLP fue 7 vs 31 meses para el grupo sin TAMO vs TAMO, y la SG a 2 años fue 18% vs 60% para los grupos sin TAMO vs TAMO, respectivamente (**Figuras 1 y 2**). Este análisis, efectuado en la era rituximab, muestra una tendencia en ptes MYC+ y DE a mejorar los resultados con la consolidación con TAMO en IRC.

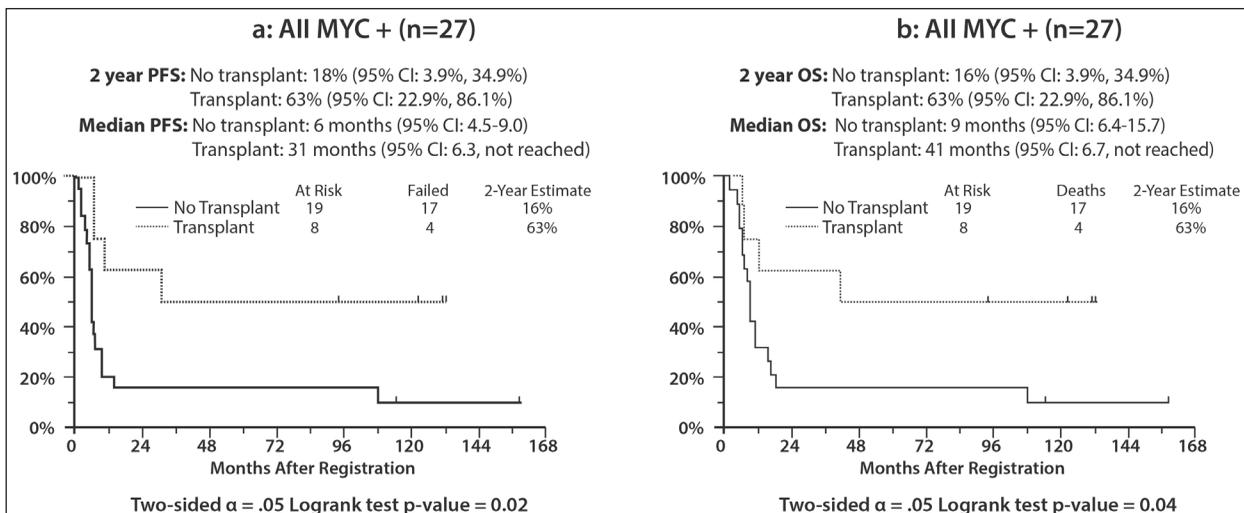


Figura 1. a) SLP y b) SG para todos los pacientes con y sin TAMO, MYC+

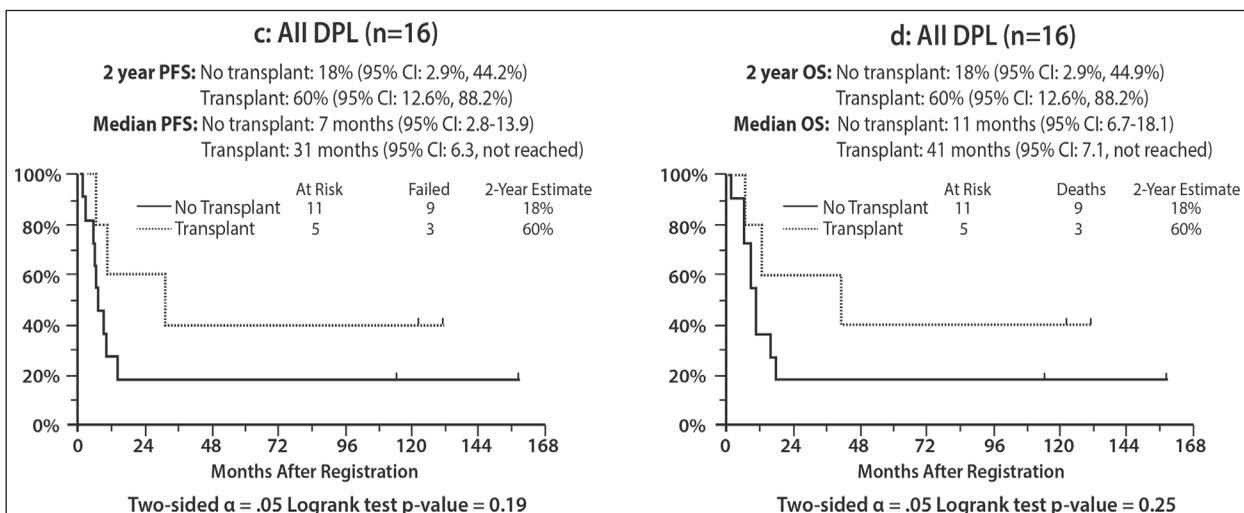


Figura 2. a) SLP y b) SG para todos los ptes con y sin TAMO, Doble expresor

2) Linfoma transformado

Los DLBCL secundarios a otros linfomas indolentes muestran, en términos generales, peor pronóstico que su contrapartida “de novo”. La mayoría de las series analizan la evolución de los linfomas transformados a partir de linfomas foliculares. En este sentido, con respecto a la utilidad del TAMO como consolidación, debemos remitirnos invariablemente a los datos generados por los registros internacionales y a recomendaciones de expertos. El CIBMTR reportó una serie de 108 ptes sometidos a TAMO donde la SLP a 3 años es del 35%⁽¹⁶⁾ y el Canadian Blood and Marrow Transplant Group comunica 96 ptes con trasplante autólogo, siendo la SLP a 5 años del 50% con amesetamiento de la curva⁽¹⁷⁾. Ambos trabajos acarrearán sesgo de selección e incluyen a pacientes tratados en segunda línea. Como recomendación

de expertos, debe destacarse la revisión de Casulo y colaboradores⁽¹⁸⁾ que desarrolla un algoritmo terapéutico para linfomas foliculares transformados y en los pacientes vírgenes de antraciclínicos recomienda R-CHOP con eventual consolidación con TAMO.

3) DLBCL de alto riesgo (IPI)

La sobrevida de pacientes con DLBCL de alto riesgo por IPI es mala aún en la era de rituximab. Aunque algunos trabajos muestran buena evolución con TAMO como consolidación post inducción en primera línea, su utilidad no ha sido confirmada por otros ensayos clínicos. La mayoría de las guías lo recomiendan como terapia de rescate en pacientes recaídos quimiosensibles. El problema es que los pacientes recaídos post-inmunoQT y, en particular, aquéllos que

sufren precozmente la recaída, tienen muy bajas posibilidades de curación con tratamientos de rescate. Algunos autores, para situaciones como ésta, desde un plateo teórico, consideran enfoques de “un tiro” (*one shot therapy*). Basado en el análisis de Stiff y col⁽¹⁹⁾, donde los ptes con alto riesgo mostraron mejor SLP y SG cuando fueron consolidados con TAMO, es que las National Comprehensive Cancer Network Guidelines desde 2015 incluyeron al TAMO como terapia opcional luego de R-CHOP para ptes de alto riesgo que logran RC post inducción⁽²⁰⁾.

4) Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)

Es una entidad infrecuente, en la cual el tratamiento de elección ha sido por muchos años la radioterapia, ofreciendo altas tasas de respuestas, pero con SG limitada a 10-18 meses con una alta incidencia de secuelas neurológicas. Todas las modificaciones terapéuticas ensayadas en los últimos años han perseguido dos objetivos: 1) evitar la radioterapia y su toxicidad y 2) mejorar la SLP/SG. Para el segundo punto hemos evolucionado desde esquemas basados sólo en altas dosis de MTX a la incorporación de nuevas drogas, como Ara-C, rituximab y tiotepa (TT), entre otras. Sin embargo, los resultados siguen siendo muy inferiores a los alcanzados en DLBCL ganglionar. Es por eso que el grupo más activo (IELSG) en el estudio de la entidad, ha planteado la consolidación con TAMO, utilizando regímenes condicionantes que crucen la barrera hematoencefálica. Ferreri y colaboradores presentaron parcialmente los resultados del estudio MATRix, donde los pacientes son, luego de la inducción, aleatorizados a TAMO vs observación (n 59 en cada rama). El esquema de acondicionamiento elegido fue BCNU más TT⁽²¹⁾, los resultados aún están pendientes. El grupo del Memorial Sloan Kettering⁽²²⁾ reportó que la consolidación con TAMO (BuCy + TT) luego de la inducción con altas dosis de MTX y rituximab alcanzó SLP y SG a 2 años de 79% y 81%, respectivamente. Si bien no hay rama control, estos resultados son muy superiores a la media histórica.

Discusión

Algunos linfomas agresivos a células grandes B tienen un pronóstico muy desfavorable y es claro que con esquemas tipo R-CHOP si logran IRC, muchos recaen precozmente. El TAMO en esta instancia po-

dría consolidar la respuesta inicial en un contexto donde rara vez hay buenas probabilidades de curación con segundas líneas. Lamentablemente, la falta de evidencia para definir las ventajas o ineficacia de este enfoque es la regla para todas las situaciones planteadas inicialmente: otra vez, la semejanza con la situación de los linfomas T nodales se vuelve clara. Varias guías, como se mencionó arriba, han tomado nota de esta carencia y dejan abierta la posibilidad de consolidar con TAMO a criterio del equipo tratante. La práctica de la medicina en general y de la oncohematología en particular nos enfrenta a diario al dilema de decidir sin evidencia sólida. Ante esa situación, casi parece una obviedad decir que lo único que no podemos hacer es no decidir. Algunas instituciones podrán ajustar la intensidad de la inducción con R-DA-EPOCH⁽²³⁻²⁵⁾ u otro esquema similar, pero en este sentido debe recordarse que el trasplante autólogo de médula ósea en IRC como consolidación es también una modalidad terapéutica que “apuesta” a la mayor intensidad del tratamiento quimioterápico.

Por último, para llevar el análisis a un campo real, en nuestra institución al día de la fecha, como sugieren las Guías de la SAH, el TAMO en IRC **SÍ** tiene lugar para algunos casos particulares.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios como conferencista / actividades educativas por parte de Takeda y Gador. Honorarios por consultorías y/o asesorías por parte de Takeda.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA y col. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.
2. Lynch R, Gratzinger D, Advani R. Clinical impact of the 2016 update to the WHO lymphoma classification. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 2017, 18:45.
3. Nandagopal L, Mehta A. Treatment approaches of hard-to-treat non-Hodgkin lymphomas. *Expert Review of Hematology*. 2017; on line.
4. Landsburg D, Falkiewicz M, Maly J. Outcomes of patients with double-hit lymphomas who achieve first complete remission. *J Clin Oncol*. 2017.20; 2260-2266.

5. Martin N, Borchiellini D, Coso D y col. High-dose chemotherapy with full BEAM followed by autologous stem cell transplantation is an effective treatment for elderly patients with poor-prognosis lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;56:2379-87.
6. Stiff P. What is the role of autologous transplant for lymphoma in the current era? *ASH Educational Book*. 2015:74-81.
7. Zahid U, Akbar F, Amareneni A y col. A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:227-233.
8. Sociedad Argentina Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. 2017.
9. Khelfa Y, Lebowicz Y, Jamil MO. Double-Hit large B cell lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2017;19:74.
10. Howlett C, Snedecor S, Landsburg D y col. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170: 504-514.
11. Friedberg J. How I treat double-hit lymphoma. *Blood*. 2017;130:590-596.
12. Sun H, Savage K, Karsan A y col. Outcome of patients with non-Hodgkin lymphomas with concurrent MYC and BCL2 rearrangements treated with CODOX-M/IVAC with rituximab followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2015;15:341-8.
13. Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B y col. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124:2354-2360.
14. Oki Y, Noorani M, Lin P y col. Double hit lymphoma: the MD Anderson Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166:891-901.
15. Puvvada S, Stiff P, Leblanc M y col. Outcomes of MYC-associated lymphomas after R-CHOP with and without consolidative autologous stem cell transplant: Subset analysis of randomized trial intergroup SWOG S9704. *Br J Haematol*. 2016;174:686-691.
16. Wirk B, Fenske TS, Hamadani M y col. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:951-9.
17. Villa D, Crump M, Panzarella T y col. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol*. 2013;31:1164-71.
18. Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125:40-7.
19. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR y col. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013, 369:1681-1690.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's lymphomas. 2016 Version 2.
21. Schorb E, Finke J, Ferreri A y col. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma - a randomized phase III trial (MATRix). *Cancer*. 2016; 16: 282.
22. Chen YB, Batchelor T, Li S y col. Phase 2 trial of high dose rituximab with high dose cytarabine mobilization therapy and high dose thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide autologous stem cell transplantation in patients with central nervous stem involvement by non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 2015;121:223-233.
23. Anderson MA, Tsui A, Wal M, y co. Current challenges and novel treatment strategies in double hit lymphomas. *Ther Adv Hematol*. 2016;7:52-64.
24. Burotto M, Berkovits A y Dunleavy K. Double hit lymphoma: From biology to therapeutic implications. *Exp Rev Hematol*. 2016.
25. Cheah CY, Oki Y, Westin J y col. A clinician's guide to double hit lymphomas. *Br J Hematol*. 2015;168:784-795.