

Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfoma no Hodgkin

Gabriela Hernández-Rivera,^{a*} Álvaro Aguayo-González,^b Raúl Cano-Castellanos^a y Luis Martín Loarca-Piña^a

^aAgrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, México D.F., México

^bDepartamento de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 19 de diciembre de 2007

— Aceptado: 29 de febrero de 2008

RESUMEN

El linfoma es un cáncer de las células linfoides originado en los tejidos linfoides. El tipo no Hodgkin (LNH) representa 90% de los casos. En México, el linfoma no Hodgkin constituye el tercer cáncer más común en el sexo masculino y el sexto en el femenino. El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década, pasando a ser una neoplasia con alta probabilidad de curación. Actualmente se dispone de rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 expresado en las células malignas B maduras, que induce la destrucción de las células del linfoma no Hodgkin tipo B a través de citotoxicidad mediada por complemento, apoptosis y sensibilización al efecto tóxico de la quimioterapia. Rituximab ha revolucionado los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes con linfomas agresivos una mayor posibilidad de curación, y en los linfomas indolentes aumenta el período sin enfermedad. El tratamiento estándar actual en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo es rituximab-CHOP (inmunoterapia). La adición de rituximab al tratamiento del linfoma no Hodgkin tiene ventajas fármaco-económicas, demostradas en estudios de costo-utilidad y costo-efectividad.

Palabras clave:

Rituximab, linfoma no Hodgkin, fármaco-economía, costo-efectividad

SUMMARY

Lymphoma is a lymphoid cell cancer that originates in lymphoid tissues. Non Hodgkin (NHL) type represents 90% of cases. In Mexico, NHL constitutes the third most common cancer in males and the sixth among females. NHL treatment has achieved significant advances in the last decade and NHL is currently becoming a disease with a high probability of cure. Rituximab has become an alternative for the treatment of NHL. Rituximab is a monoclonal antibody that targets the CD20 antigen expressed in the mature malignant B cells. It induces NHL B cells destruction by complement-mediated cytotoxicity, apoptosis and sensitization to the toxic effect of chemotherapy. Rituximab has revolutionized treatment results by offering patients with aggressive NHL a higher possibility of cure and in the case of the intractable forms of NHL it increases the disease free period. The standard treatment for a patient with NHL is rituximab-CHOP (immunotherapy). In addition, rituximab has pharmacoeconomic advantages as shown in various cost-utility and cost-effectiveness studies.

Key words:

Rituximab, no Hodgkin lymphoma, therapeutics, pharmacoeconomics, cost-effectiveness

Introducción

La Organización Mundial de la Salud clasifica al linfoma en B y T de acuerdo con su estirpe celular. El linfoma no Hodgkin es el más frecuente y predomina el de linfocitos B, que representa más de 90% de los casos.

En 2003 en México, el linfoma no Hodgkin constituyó la tercera causa de cáncer en hombres (7.83% de las neoplasias registradas), después del cáncer de piel y próstata. En mujeres, el linfoma fue la sexta causa de cáncer (3.97% del total de cáncer en este sexo).¹ En México también se ha observado tendencia al incremento en la frecuencia de los linfomas, ya que en 1997 los casos de linfoma en hombres y mujeres correspondían a 7.1 y 2.6%, respectivamente. La

mayor incidencia del linfoma no Hodgkin ocurre en la etapa productiva del individuo, presentándose 90% entre los 40 y 60 años de edad.

El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década, pasando a ser una neoplasia con altas tasas de curación gracias al uso de terapias dirigidas, particularmente del rituximab.

Evolución de la terapia en el linfoma no Hodgkin

Durante las últimas dos décadas, el tratamiento del linfoma se basó en el uso de quimioterapia administrada sola o en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Gabriela Hernández-Rivera. Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (55) 5487 0900, extensión 2719. Correo electrónico: gahernanrivera@hotmail.com

diversas combinaciones e intensidad de dosis. Cuando se comparó la eficacia de los principales esquemas de tratamiento en los linfomas de alto grado, la combinación denominada CHOP (750 mg/m² de ciclofosfamida+50 mg/m² de adriablastina+1.4 mg/m² de vincristina+100 mg/m² de prednisona durante cinco días y después cada 21 días por 6 ciclos), demostró ser igual de eficaz en términos de respuesta de la enfermedad y con menos toxicidad que otras opciones. La facilidad de administración, seguridad y bajo costo, hicieron que se considerara a CHOP como el modelo para el manejo del linfoma no Hodgkin. Existen diversos intentos para mejorar la eficacia de CHOP, como el uso del trasplante de médula ósea para evitar la posibilidad de recaída, incrementar la dosis de quimioterapia (MegaCHOP), aumentar la frecuencia de administración de los ciclos (CHOP14) o el número de ciclos (CHOPx8), así como el uso de radioterapia aunada a CHOP en diferentes etapas del tratamiento, que no han demostrado mejorar los resultados; actualmente su empleo está limitado a casos particulares.

El conocimiento de las bases celulares y moleculares del cáncer y en particular del linfoma, ha dado lugar a la utilización de medicamentos dirigidos a blancos terapéuticos. Destaca la identificación de una proteína denominada CD20, que se expresa únicamente en la superficie de los linfocitos B maduros (no se encuentra en precursores linfoides ni en células plasmáticas), que desempeña un papel fundamental en la regulación de los canales de calcio e inicia la estimulación de apoptosis a través de bcl2; por ello fue escogida como blanco celular para el tratamiento del linfoma. El CD20 se identifica por inmunocitometría de flujo e inmunohistoquímica, disponibles en la gran mayoría de los centros de nuestro país. Estas técnicas permiten identificar a los pacientes con linfoma no Hodgkin tipo B susceptibles de beneficiarse del tratamiento con anticuerpos antiCD20 (rituximab). El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico altamente específico, que al bloquear el CD20 induce la destrucción de las células del linfoma B mediante cuatro mecanismos: toxicidad mediada por complemento, citotoxicidad, inducción de apoptosis y sensibilización a la quimioterapia (sobrexprende CD55).

Impacto de la adición de rituximab al estándar convencional de quimioterapia

La introducción de rituximab ha venido a revolucionar los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes una mayor posibilidad de curación (76% a cinco años)² en los linfomas agresivos, y aumentar el periodo sin enfermedad de siete a 27 meses en los linfomas indolentes.³

Respuesta de acuerdo al subtipo del linfoma

Linfoma agresivo, tratamiento de primera línea

El subtipo más común es el linfoma difuso de células grandes B (hasta 58%) y todo tratamiento con intención de curación deberá incluir CHOP+rituximab cada 21 días por

ocho ciclos. Esta combinación denominada inmunoterapia (R-CHOP) es el estándar de oro actual. Al comparar R-CHOP vs. sólo CHOP a siete años, la supervivencia global fue de 53 vs. 36% ($p=0.0004$), respectivamente; siete años es tiempo superior al mínimo requerido para considerar al paciente curado (cinco años). Esta diferencia ha sido documentada en pacientes mayores y menores a 60 años. La adición de rituximab no agrega toxicidad a la quimioterapia.

Linfoma de bajo grado, tratamiento de primera línea

El linfoma folicular ocupa el primer lugar en frecuencia dentro de los de comportamiento indolente y el segundo dentro de todos los linfomas (25%). Tiene alta recurrencia de la enfermedad, de manera tal que tan solo dos de cada 10 pacientes estarán vivos a más de 12 años. Cuando se comparó R-CHOP vs. CHOP, la respuesta global fue de 85.1 vs. 72 % ($p<0.001$), y las tasas de respuesta completa de 29.5 vs. 15.6% ($p<0.001$), respectivamente. Además, se ha demostrado que la supervivencia libre de enfermedad se incrementa de 22 a 33 meses al agregar rituximab a CHOP.⁴ Aún en quimioterapias menos intensivas, la adición de rituximab muestra beneficios: al comparar ciclofosfamida+vincristina+prednisona vs. este mismo esquema+rituximab, la respuesta global y remisión completa fueron de 41 y 81% vs. 10 y 57% ($p<0.0001$), respectivamente.³

Terapia de mantenimiento en linfoma de bajo grado

El linfoma folicular es considerado incurable, por lo que la terapia de mantenimiento tiene el propósito de evitar que el remanente celular que quede después de la inducción crezca y se haga evidente. Al momento, el uso de rituximab como mantenimiento, cada tres meses, muestra un aumento en la supervivencia global de 85 vs. 77% con vigilancia de los pacientes en un seguimiento a tres años, así como aumento de la supervivencia libre de progresión de 51.1 meses a 14.9 meses.⁴

Análisis fármaco-económico

Rituximab representa un adelanto importante en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin CD20 positivo y se ha convertido en el estándar de oro del tratamiento. Sin embargo, han surgido preocupaciones relacionadas con el costo de adquisición del medicamento, ya que por ser de manufactura biotecnológica, su fabricación implica un mayor costo en comparación con los medicamentos convencionales. Por ello, el rituximab ha sido evaluado a través de la perspectiva de diferentes tipos de estudios fármaco-económicos encaminados a demostrar el beneficio de su uso.

El primer ejemplo de este tipo de análisis lo constituye el denominado de costo-utilidad, donde se evalúa el uso de rituximab en pacientes con linfoma no Hodgkin en comparación con el régimen de terapia convencional. En este punto, el tratamiento de primera línea con rituximab agregado a un régimen de quimioterapia convencional proyectado a cinco años permite incrementar la supervivencia (1.04 años), con un

costo mayor por el uso de rituximab, pero al hacer el análisis costo-utilidad (diferencia de costos/incremento de la esperanza de vida) se observan ahorros importantes (cerca de 20 mil dólares por paciente por año de vida ganado).⁵

Otro tipo de estudio es la evaluación de costo-efectividad, que en rituximab se ha realizado tanto en Estados Unidos como en diversos países europeos,⁶ demostrando que este medicamento combinado con CHOP es costo-efectivo para tratar linfoma no Hodgkin de células B difuso extenso, en comparación con la quimioterapia CHOP convencional. Se demostró que la adición de rituximab a CHOP produce una ventaja en la sobrevida global media, la cual se incrementa a lo largo del tiempo, porque estos pacientes permanecen sin evidencia de enfermedad, duplicándose el beneficio inicial y disminuyendo el costo a medida que avanza el tiempo, de tal forma que el ahorro a 10 años por rituximab ascendió a 32 180 libras esterlinas por paciente.⁶ Otros estudios han verificado esta mejoría, incluso se ha demostrado que cuando se ajusta este tiempo de sobrevida al tiempo de sobrevida con adecuada calidad de vida (término conocido como QALY por sus siglas en inglés), el uso de rituximab incrementa este resultado.^{5,7}

Conclusiones

En México, el linfoma no Hodgkin se encuentra entre las primeras seis causas de cáncer y su frecuencia ha aumentado en las últimas dos décadas. Su tratamiento ha tenido un avance significativo en la última década gracias al uso de

terapias dirigidas, pasando a ser un cáncer con altas tasas de curación.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal que al bloquear el antígeno CD20, induce la destrucción de las células del linfoma no Hodgkin tipo B y las sensibiliza al efecto tóxico de la quimioterapia.

La adición de rituximab al tratamiento del linfoma no Hodgkin tiene ventajas fármaco-económicas demostradas en estudios de costo-utilidad y costo-efectividad.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias malignas. Compendio mortalidad-morbilidad. México: Secretaría de Salud; 2003.
2. **Feugier P, Van Hoof A, Ceban C, Solal-Celigny P, Boiabdallah R, Fermé C, et al.** Long-term results of R-CHOP Study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:1-10.
3. **Marcus R.** Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:38-49.
4. **Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al.** Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-301.
5. **Hornberger JC, Best JH.** Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2005;103:1644-1651.
6. **Hamblin T, Best JH, Hornberger J.** Cost-effectiveness of rituximab in treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2002;117 Suppl 1:59-60 [abstract 170].
7. **Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F.** Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value Health* 2005;8:462-470.