

V. Linfoma agresivo. Tratamiento

Juan R. Labardini-Méndez*

El tratamiento de los linfomas agresivos continúa siendo un área de gran controversia. Algunos autores creen y tienen datos¹ que apoyan la opinión de que el tratamiento ha mejorado en los últimos 20 años, de 30% de curaciones con CHOP y regímenes similares a más de 60% con regímenes combinados más recientes. Otros² afirman que CHOP, régimen ideado en los años 70, sigue siendo el tratamiento de elección para los linfomas difusos agresivos.

El doctor Fisher³ del SWOG realizó un estudio fase III en el que comparó CHOP con m-BACOD, ProMACE-CytaBOM y MACOP-B. El ECOG se unió al estudio en enero 15, 1988 y a finales de ese año el Instituto Nacional de Cáncer designó al estudio de linfoma: alta prioridad nacional. Ingresaron al estudio 1138 pacientes, pero 239 fueron excluidos por cambio de diagnóstico. Los restantes 899 se distribuyeron así: CHOP 225, m-BACOD 223, ProMACE-CytaBOM 233 y MACOP-B 218. No

* Dirección de Docencia Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan R. Labardini Méndez, Cerro Tres Marías 271 C.P. 04200, Coyoacán, México, D.F.

hubo diferencia en edad, pacientes mayores de 65 años, invasión a la médula ósea (MO), enfermedad voluminosa, DHL mayor de 250 U/L ni en los grupos de la Fórmula de Trabajo.

Se definió remisión completa (RC), como desaparición de toda evidencia de tumor activo por un mínimo de 4 semanas, repetición de todos los estudios de imagen que habían sido positivos y que si ahora muestran alteración, ésta debe ser menor de 2.5 cm de diámetro. Remisión parcial (RP): disminución mayor del 50% de los diámetros máximos perpendiculares que dure al menos 4 semanas. Progresión: aparición de nuevas lesiones o aumento del 25% en el tamaño de las lesiones preexistentes.

RC: 44% en CHOP, 48% en m-BACOD, 56% en ProMACE-CytaBOM y 51% en MACOP-B. RP: 36% para CHOP, 34% para m-BACOD, 31% para Pro-MACE-CytaBOM y 32% para MACOP-B. No hubo diferencia en RC, RP o respuestas objetivas. De los 899 casos, 44 % estaba vivo y sin enfermedad a los 3 años. En los grupos CHOP y MACOP-B el 41% y en los grupos m-BACOD y ProMACE-CytaBOM el 46%. Se estimó que el 52% estaba vivo a los 3 años. En los grupos ProMACE-CytaBOM y MACOP-B el 50%, en el grupo m-BACOD el 52% y en el CHOP el 54%. La toxicidad fatal y la que puso en peligro la vida fueron menores con CHOP y ProMACE-CytaBOM que con m-BACOD y MACOP-B. CHOP es más barato que las otras combinaciones; si a CHOP se le da un costo de 1, MACOP-B cuesta 1.13, ProMACE-CytaBOM cuesta 1.44 y m-BACOD 2.26 (sobre la base de precios de venta actuales).

El índice internacional de factores pronósticos (IIFP) incluye: edad mayor de 60 años, pobre desempeño físico, estadios III-IV, enfermedad extraganglionar en 2 ó más sitios y niveles elevados de DHL⁴ Con ellos se hacen 4 grupos: bajo riesgo: 0 a 1 factor; intermedio bajo: 2 factores; intermedio alto: 3 factores; alto riesgo: 4-5 factores. No hubo diferencia entre los regímenes ni entre los grupos de riesgo al comparar CHOP con los otros 3 regímenes.

¿Por qué los regímenes m-BACOD, ProMACE-CytaBOM y MACOP-B dan resultados similares a CHOP? Algunos autores piensan que la adición de drogas que no dan resistencia cruzada pero que quizás son menos activas comprometen las dosis de doxorubicina y ciclofosfamida.

Si entendiéramos bien cómo se relacionan factores pronósticos clínicos⁴ con la heterogeneidad biológica de los linfomas agresivos podría mejorar nuestra habilidad para desarrollar tratamientos más efectivos y hacerlos a la medida de cada paciente.

Con el reciente desarrollo de los efectivos factores de crecimiento hematopoyéticos (FCH) y la reducción significativa en la cifra de muertes tóxicas en el trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) de sangre periférica, la mayoría de los nuevos ensayos para tratar linfomas agresivos de alto riesgo puede probar el concepto de aumento significativo de las dosis como tratamiento inicial.⁵

Se están investigando algunas nuevas formas para intensificar las dosis de quimioterapia en los regímenes para tratamientos primarios de los linfomas agresivos de alto riesgo.⁵ Algunas de ellas son: a) *escalar dosis* de drogas mielotóxicas en los regímenes estándares *con el apoyo de FCH* y de productos sanguíneos, b) uso de drogas a dosis mieloablativas con *rescate de TAMO* o TCPH de sangre periférica como tratamiento de consolidación en pacientes con alto riesgo en primera RC, c) desarrollo de *nuevos regímenes a altas dosis* como tratamiento inicial.

Escalar dosis con FCH

Gordon et al.⁶ informan los resultados de un estudio fase I del ECOG para escalar las drogas mielotóxicas en ProMACE-CytaBOM con apoyo de FCH en pacientes con linfoma agresivo difuso virgen a tratamiento. Las dosis máximas toleradas (DMT) fueron el 200% de las dosis estándar de ciclofosfamida (CFM) (1300 mg/m²), doxorubicina (DXR) (50mg/m²), etopósido (E) (240mg/m²) y Ara-C (600mg/m²). La mediana de dosis recibida en el regimen 200%, fue de 1.85 para CFM a 1.43 para Ara C. El régimen fue bien tolerado y no hubo muertes tóxicas. En otro estudio fase I⁷ escalan la CFM a 4 g/m² y la DXR a 70 mg/m² en un CHOP con mesna y FCH. Estos datos confirman que estos estudios pueden realizarse pero no demuestran que sean más eficaces.

En otro estudio del ECOG con Pro-MACE-CytaBOM al 200% obtienen en un período de 2 años a falla de tratamiento 62% comparado con 50% de

los controles históricos tratados con CHOP estándar o ProMACE-CytaBOM estándar.^{3,6} Esta mejoría sólo puede representar una gran diferencia en las características de los pacientes entre los dos estudios. La mediana de edad en la fase II del estudio con dosis que escalan fue 44 años y ningún paciente con más de 65 años, comparados con una mediana de 57 años y 25% de los pacientes mayores de 65 años en el grupo control histórico. Es poco probable que la intensificación de dosis con apoyo de FCH represente una mejoría significativa en el tratamiento de los linfomas agresivos.

TAMO en primera RC

Proporcionando tratamiento intensivo temprano, en un momento en que los pacientes están en mejores condiciones físicas, han sido expuestos a menor número de tratamientos citotóxicos y tienen una carga tumoral pequeña, el impacto del trasplante potencialmente puede hacerse más importante.

Haioun et al.⁸ comparan la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en RC, obtenida con quimioterapia combinada, entre trasplante vs consolidación sin trasplante. Ingresaron 1043 casos menores de 55 años, todos tenían al menos un factor pronóstico adverso del IIFP. La RC se obtuvo con (ACVB(DXR, CFM, vindesina, bleomicina), prednisona (PDN) o NCVB (mitoxantrona en lugar de DXR). Si se obtenía RC después de 4 ciclos, se administraban 2 ciclos de metotrexate (MTX) a dosis altas y luego quimioterapia de consolidación con ifosfamida, E, L-Asparaginasa y Ara-C y en el grupo de trasplante, CFM a dosis altas, carmustinea y E seguidos de TAMO. Se obtuvo RC en 614 (67%) de 916 pacientes elegibles y 541 se asignaron a quimioterapia secuencial o TAMO. Con una mediana de seguimiento de 54 meses no se han presentado diferencias. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años: 54% para consolidación y 62% para TAMO; la supervivencia global (SG) a 5 años: 67% y 69%, respectivamente. Aunque existen muchas posibles explicaciones para la evolución observada, debe reconocerse que el TAMO en primera RC puede no conferir una ventaja en la supervivencia para estos pacientes.

En el estudio previo,⁸ los pacientes asignados a TAMO ya se encontraban en RC. Puesto que obtener RC es un factor muy importante para determinar la evolución en los linfomas agresivos, la oportunidad para demostrar beneficios adicionales con el TAMO puede ser disminuida con esta estrategia.

Desafortunadamente, el abordaje anterior no se dirige al 40% aproximado de pacientes de alto riesgo que nunca obtienen RC con quimioterapia estándar.

Aunque sigue siendo controversial, se ha sugerido que los pacientes que responden lentamente: RP después de 3 a 4 ciclos de quimioterapia estándar, tienen un pronóstico pobre. Es difícil afirmar cuándo ha fallado esta quimioterapia y debe abandonarse; éstas serían las circunstancias para valorar un trasplante. Martelli et al.⁹ randomizan 49 pacientes en RP, después de 8 semanas de MACOP-B ó 4 ciclos de F-MACHOP, a TAMO o DHAP (dexametasona, Ara C a dosis altas, cisplatino). Sólo 14% de grupo TAMO alcanzan RC, cifra semejante a los tratados con DHAP(15%). La diferencia en supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años: 73% para TAMO y 54% para DHAP y la SG 73% y 59%, respectivamente, no alcanzan significación a causa del pequeño número de pacientes. Además, existe un efecto que potencialmente puede confundir: incluir como RP a pacientes que sólo tienen masas fibróticas residuales pero que en realidad tienen RC. También es posible que el cambiar a régimen de segunda línea como el DHAP, sea menos efectivo que continuar con terapéutica de primera.

Los resultados de Martelli,⁹ confirman los resultados previos de Verdonck et al.¹⁰ que usaron CHOP para tratar 320 pacientes con linfoma agresivo, menores de 60 años. A 69 pacientes en RP y sin invasión a la MO, considerados con respuesta lenta, se les randomizó para recibir 5 ciclos más de CHOP o un cuarto ciclo de CHOP seguido de TAMO. De los 35 casos que siguieron con CHOP y de los 34 con TAMO, 26 (74%) y 23(68%), respectivamente, obtuvieron RC. La SLE estimada a 4 años con CHOP fue 53% y con TAMO 41%; la SG fue 85% y 56%, respectivamente. Se tomó como conclusión que es improbable que el TAMO ofrezca beneficio a los pacientes que tienen enfermedad que responde lentamente.

Regímenes nuevos de dosis altas como terapia inicial

Algunos centros han informado resultados recientes de terapia muy breve, intensas dosis, generalmente con apoyo de FCH, seguidos tan pronto fue posible de un régimen mieloablativo con TAMO o TCPH de sangre periférica.

Pettengell et al.¹¹ en 33 pacientes de alto riesgo sin tratamiento previo, probaron 7 semanas de terapia estándar seguidas de 3 ciclos de dosis intensas de ifosfamida y Ara-C y consolidadas con dosis mieloablativas de CFM y busulfán con rescate de TCPH de sangre periférica. Hubo 2 muertes relacionadas con el trasplante. A los 2 años, la SLE y la SG fueron 61 y 64%, respectivamente. Esto se compara favorablemente con datos históricos de la misma institución en los que 12 semanas de tratamiento estándar dieron SLE y SG de 35% para un grupo similar de pacientes de alto riesgo. Aunque alentadores, estos resultados requieren confirmación en un ensayo randomizado.

Gisselbrecht et al.¹² randomizan 302 pacientes con linfoma agresivo, sin tratamiento previo, a 6 ciclos de ACVB vs 1 ciclo de dosis estándar de CFM, epirrubicina, VCR, PDN, seguido de 2 ciclos de dosis escalantes (CFM 2g/m², epirrubicina 120 mg/m², V, Bleo, PDN) con apoyo de FCH seguidos de terapia mieloablativa con rescate de TCPH de sangre periférica el día 60. Las cifras de RC (66%) y muertes tóxicas (3.5) fueron idénticas en cada tratamiento. A una mediana de seguimiento de 16 meses, la SLE fue 57% para el régimen estándar y 48% para el de altas dosis y la SG también fue mayor para el régimen estándar (73% vs 61%). A pesar de su naturaleza preliminar no apoya el uso de dosis tempranas e intensas en linfoma agresivo.

Un estudio que sí ha demostrado utilidad del trasplante como parte del tratamiento inicial se basa en la administración de algunas drogas sin resistencia cruzada, en rápida sucesión, como agentes únicos a las máximas dosis toleradas. El abordaje de Gianni et al.¹³ evita comprometer dosis a causa de toxicidades que se traslapan como ocurre a menudo con la administración concurrente de drogas. El ensayo randomizó 98 pacientes de alto riesgo a MACOP-B (n=48) vs dosis altas secuenciales (n=50) (DAS): DXR, PDN, VCR, 1-2 ciclos (cada 21 días) → CFM 7g/

m² → para recuperación FCH → leucaféresis y cosecha de MO → VCR, MTX 8g/m², rescate con ácido fólico → E2g/m² TAMO. Como preparación para éste, se usaron 2 regímenes, A: irradiación corporal total, melfalán 120-140 mg/m², TCPH de sangre periférica ± rescate con MO; B: mitoxantrona 60 mg/ml, melfalán 180 mg/m², TCPH de sangre periférica ± rescate con MO.

No fueron elegibles pacientes con invasión a MO o fenotipo T. Las cifras de RC fueron 70% con MACOP-B y 96% con DAS. La SLE a 7 años fue 76% para DAS y 49% para MACOP-B y la SG, 81% para DAS y 55% para MACOP-B. Las muertes debidas a toxicidad fueron 6% para MACOP-B (todas relacionadas con infección) y 8% para DAS (4% relacionadas con infección y 4% debidas a enfermedad venoclusiva del hígado).

Además de los excelentes resultados en el brazo DAS, los resultados con MACOP-B de Gianni son mejores que los reportados en el estudio intergrupos de Fisher.³ Sin embargo, la selección de pacientes hace difícil comparar estos resultados directamente. Aunque el 74% de los pacientes tratados en el estudio de Gianni eran intermedios altos o riesgo alto de acuerdo con el IIFP, eran más jóvenes que los tratados en el estudio intergrupos (mediana de edad: 34 años vs 57 años). El grupo experimental con DAS tuvo mayores cifras de RC, precondition para obtener curación y un tiempo prolongado previo a la recaída.

El estado actual de las evidencias está en contra del uso general de terapias con altas dosis y TAMO para pacientes con linfomas agresivos difusos que se encuentran en primera RC. En ausencia de grandes ventajas demostradas, el riesgo, la toxicidad y los costos son demasiado elevados.

La eficacia de altas dosis con apoyo de células progenitoras hematopoyéticas, autólogas o alogénicas en el tratamiento de linfoma, ha sido aparente en grupos seleccionados, desde que se hicieron los primeros estudios. Desafortunadamente, aunque los ensayos comparativos adecuados son un fenómeno relativamente reciente en los trasplantes, existe gran experiencia en el uso de ellos pero pocas respuestas definitivas sobre su relevancia en situaciones particulares. Numerosos estudios piloto y fase II, sugieren pero no establecen un papel para el trasplante.

Referencias

1. **Longo DL.** Lymphoma. Editorial Overview. *Curr Opin Oncol* 1997;9:389-91.
2. **Morrison VA, Peterson BA.** High-Dose Therapy and Transplantation in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:84-98.
3. **Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM et al.** Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328: 1002-6.
4. **Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna O, Brittinger G et al.** A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987-94.
5. **Bartlett NL.** Treatment of aggressive histology lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1997;9:41 3-9.
6. **Gordon LI, Andersen J, Habermann TM, Winter JN, Glick J, Schilder U et al.** Phase 1 trial of dose escalation with growth factor support in patients with previously untreated diffuse aggressive lymphomas: determination of the maximum tolerated dose of ProMACE-CytaBOM. *J Clin Oncol* 1996;14:1275-81.
7. **Shipp MA, Neuberg D, Janicek M, Canellos GP, Shulman LN.** 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;13:2916-23.
8. **Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Bastion Y, Colffier B, Brice P et al.** Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH 87-2. *J Clin Oncol* 1997;15:1131-7.
9. **Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Meloni O, Fiacchini M et al.** 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;14:534-42.
10. **Verdonck LF, Van Putten WLJ, Hagenbeek A, Schouten H, Sonneveld P, Van Imhoff GW et al.** Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;332:1045-51
11. **Pettengell R, Radford JA, Morgenstern GR, Scarffe JH, Harris M, Woll PJ et al.** Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood progenitor-cell transplantation in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:586-92.
12. **Gisselbrecht C, Lepage E, Morel P, Lederlin P, Coiffier B, Tilly H et al.** Intensified induction phase including autologous peripheral stem cell transplantation does not improve response rate and survival in lymphoma with at least 2 adverse prognostic factors when compared to ACVB regimen. *Blood* 1996;88: 120a.
13. **Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F et al.** High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997;336:1290-7.

