



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 5

Innovación del tratamiento en múltiples tumores

Material
Formativo

Linfoma difuso de
células B grandes

5.4 Innovación en el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) tiende a crecer rápidamente. El tratamiento más frecuente es la quimioterapia, generalmente con un régimen de cuatro medicamentos que se conocen como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), más el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan). Este régimen, conocido como R-CHOP, se administra con más frecuencia en ciclos de cada 3 semanas. Puede que este régimen no sea adecuado para pacientes con problemas cardíacos ya que contiene el medicamento doxorubicina que puede causar daños al corazón. Por lo tanto, se pueden emplear otros regímenes de quimioterapia.

Etapas I o etapa II

Para el DLBCL que sólo se encuentra en uno o dos grupos de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (el músculo delgado que separa el tórax del abdomen), el R-CHOP se administra a menudo por 3 a 6 ciclos, los cuales podrían ser seguidos de radioterapia a las áreas de ganglios linfáticos afectadas.

Etapas III o IV

La mayoría de los médicos administrarán 6 ciclos de R-CHOP como tratamiento de primera línea. Después de varios ciclos, los médicos pueden ordenar estudios por imágenes, como una exploración de PET/CT para ver qué tanto funciona el tratamiento. Las personas que tienen un mayor riesgo de que el linfoma regrese posteriormente en los tejidos que rodean el cerebro y la médula espinal se pueden tratar con quimioterapia inyectada al líquido cefalorraquídeo (quimioterapia intratecal). Otra opción es administrar altas dosis de metotrexato por vía intravenosa (este medicamento puede alcanzar el líquido cefalorraquídeo).

La quimioterapia de dosis alta seguida de un trasplante de células madre puede ser una opción en pacientes más jóvenes con un mayor riesgo de que el linfoma regrese (según la puntuación del Índice Internacional de Pronóstico [IPI]). Sin embargo, todavía no está

claro si los trasplantes son mejores que el tratamiento inicial. Los médicos creen que si un trasplante se hace como parte del tratamiento inicial se debe hacer en un estudio clínico.

Si el linfoma no desaparece completamente con el tratamiento, o si recurre (regresa) después del tratamiento, los médicos usualmente recomendarán otro régimen de quimioterapia. Se pueden usar varios regímenes diferentes que pueden incluir rituximab. De ser posible, y si el linfoma se reduce con este tratamiento, puede ir seguido de un trasplante de células madre, ya que ofrece la mejor probabilidad de curar el linfoma. Los trasplantes de células madre no son eficaces a menos que el linfoma responda a la quimioterapia. Desafortunadamente, no todos los pacientes están lo suficientemente saludables para recibir un trasplante de células madre.

Las terapias de células T con CAR o algún anticuerpo monoclonal dirigido al CD79b pueden considerarse si se han intentado dos o más tratamientos. Los estudios clínicos de nuevos tratamientos pueden ser otra buena opción para algunas personas.

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) se puede curar en casi la mitad de todos los pacientes, pero la etapa de la enfermedad y la puntuación IPI pueden tener un gran efecto en esto. Los pacientes con etapas menos avanzadas tienen mejores tasas de supervivencias, así como los pacientes con un índice internacional de pronóstico (IPI) más bajo.

REFERENCIA:

<https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/tratamiento/linfoma-de-celulas-b.html#referencias>

Innovación inmunoterápica en el LBDCG

A pesar de los notables avances en el conocimiento de la biología del LBDCG, que nos permite identificar nuevas dianas terapéuticas potenciales, seguimos necesitando biomarcadores más robustos y aplicables en la práctica clínica convencional para valorar

los resultados de los ensayos clínicos actuales y optimizar el diseño de nuevos. Una de las áreas de más interés es el estudio de marcadores moleculares, que puedan predecir el fracaso del tratamiento estándar inicial. Sólo un pequeño número de genes presentan mutaciones recurrentes en más del 20% de los LBDCG, como MLL2, PIM1, TP53, CREBBP, RDG, FOXO1, etc., aunque conocemos pocos datos sobre la relevancia clínica de muchas de ellas²⁵¹.

Desde el año 2000 podemos diferenciar dos grupos de LBDCG con distinto pronóstico: aquellos con perfil de expresión genómica GCB, con mejor pronóstico, y los que presentan perfil ABC. Los LBDCG con perfil GCB con frecuencia presentan mutaciones que afectan a la epigenética, como CREBBP, EZH2 y MLL2, mientras que los que

presentan un perfil activado (ABC) se caracterizan por una activación constitutiva de la vía del factor nuclear kB (NF-kB). Ambos subtipos presentan alteraciones de BCL2, aunque por mecanismos diferentes 252. A continuación, vamos a hacer un somero repaso de las diferentes estrategias terapéuticas con fármacos diana y modificadores de la respuesta inmune. vs. rituximab + CHOP + venetoclax.

Anticuerpos Monoclonales

Brentuximab vedotin es un anticuerpo anti-CD30, antígeno expresado con frecuencia en el LBDCG (alrededor del 25% al diagnóstico)²⁸. Un reciente estudio fase 2 que incluyó 49 pacientes diagnosticados de LBDCG con expresión variable de CD30 en situación de recidiva/refractario, obtuvo unas RG del 44% (RC 17%)²⁶⁶.

Obinutuzumab (GA-101), anticuerpo anti-CD20 humanizado de tipo 2 que ha sido utilizado en un ensayo clínico fase II como monoterapia para pacientes con LBDCG R/R, alcanzando unas RG del 32% en pacientes con varias líneas de tratamiento previas²⁶⁷.

Actualmente se está comparando en un ensayo fase III R-CHOP vs. CHOP-obinutuzumab, en primera línea.

Inotuzumab ozogamicina, anticuerpo anti-CD22 conjugado con calicheamicina, presenta en monoterapia unas RG del 15%²⁶⁸, que aumentan al 28% en asociación con rituximab²⁶⁹, aunque estos resultados deben ser confirmados con nuevos estudios.

Anticuerpos Biespecíficos (BiTEs)

Blinatumomab: anticuerpo biespecífico (anti-CD3/CD19) que une de forma temporal células T (CD3+) y B (CD19+) ha mostrado una notable actividad en monoterapia en un reciente ensayo clínico fase II que incluyó 21 pacientes que habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento: un 43% presentaron una respuesta objetiva, 19% completa²⁷⁰.

Bloqueadores de Immunocheckpoints

Los inhibidores de PD-1, PD1 ligando y CTLA-4 actúan aumentando la capacidad antitumoral de los linfocitos T del paciente, intentando evitar la evasión inmune de las células tumorales, y constituyen un nuevo tipo de terapia antitumoral. Distintos subtipos de LBDCG expresan PD-1 con intensidad, existiendo datos prometedores en los pocos ensayos fase I-II disponibles. Hoy se sabe que su uso después del TAPH es capaz de prolongar la SLP en los pacientes que, tras el mismo, presentan PET/TC positivo²⁷¹.

T-CARs: Células T con Receptor Antigénico

QUIMÉRICO

La tecnología que permite inducir a las células T autólogas a expresar un receptor quimérico con especificidad CD19 se comenzó a utilizar en Leucemias Linfoblásticas y en Leucemia Linfática Crónica. Actualmente estas células, con especificidad anti-CD19 o anti-CD20, constituyen, junto a los tratamientos dirigidos frente a los immun checkpoints, los tratamientos más prometedores en el LBDCG.

REFERENCIA:

Guía de GETALMO para el tratamiento de Linfoma B Difuso de Célula Grande. Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula osea.

https://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/G_LBDCG17.pdf

RECURSOS EXTRA:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>