

Entendiendo el linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o resistente

El linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) es la forma más frecuente de linfoma no hodgkiniano (LNH) y representa aproximadamente 1 de cada 3 linfomas en los Estados Unidos. El DLBCL se da tanto en hombres como en mujeres, aunque es ligeramente más frecuente en los hombres. El DLBCL puede aparecer en la infancia, aunque su incidencia suele aumentar con la edad, y aproximadamente la mitad de los pacientes tienen más de 60 años.

El DLBCL es un linfoma *agresivo* (de crecimiento rápido) que puede surgir en los ganglios linfáticos y a menudo también se ven afectados el bazo, el hígado, la médula ósea u otros órganos. A menudo, el primer signo de DLBCL es una hinchazón rápida e indolora en el cuello, las axilas o la ingle provocada por el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Para algunos pacientes, la inflamación puede ser dolorosa. Otros síntomas pueden ser sudores nocturnos, fiebre y pérdida de peso sin causa aparente (también conocidos como síntomas "B"). Los pacientes pueden notar fatiga, pérdida de apetito, dificultad para respirar o dolor.



SUBTIPOS DE DLBCL

Existen varios subtipos de DLBCL que pueden afectar el *pronóstico* de un paciente (lo bien que le irá a un paciente con el tratamiento estándar) y las opciones de tratamiento. Los médicos determinan el subtipo basándose en las pruebas del tejido tumoral, así como en la presentación clínica (por ejemplo, la localización y extensión del tumor). Cada subtipo de DLBCL tiene un pronóstico diferente y puede tratarse de forma distinta. El subtipo más común de DLBCL se denomina linfoma difuso de linfocitos B grandes no especificado (DLBCL-NOS), y puede subdividirse a su vez en los subtipos similar a los linfocitos B de centro germinal (GCB) y similar a los linfocitos B activados (ABC), que hace referencia a la célula de origen (es decir, el origen de la célula que se convirtió en linfoma). Cada vez más, los médicos reconocen la complejidad biológica del DLBCL, y es posible que aparezcan nuevos subtipos en un futuro próximo. En algunos casos, los linfomas que antes se consideraban un subtipo de DLBCL ahora se consideran por separado del DLBCL; por ejemplo, el linfoma de linfocitos B de alto grado (HGBL) presenta anomalías genéticas específicas que pueden afectar la respuesta al tratamiento inicial.



ENFERMEDAD RECIDIVANTE O RESISTENTE

Aunque el DLBCL suele curarse, hasta el 40 % de los pacientes pueden recaer (la enfermedad reaparece tras el tratamiento) o volverse resistentes (la enfermedad no responde al tratamiento). Estos pacientes son elegibles para el tratamiento de *segunda línea*, que puede reducir los síntomas, controlar el crecimiento del cáncer, brindar una segunda oportunidad de curación y prolongar la vida.



OPCIONES DE TRATAMIENTO

Se recomienda la evaluación precoz en un centro especializado en el manejo de linfomas para los pacientes con DLBCL que recae o es resistente. Las opciones de tratamiento dependerán de si es elegible o no para un trasplante de células madre (consulte la Tabla 1).

TABLA 1. TRATAMIENTOS DE SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA PARA DLBCL RECIDIVANTE O RESISTENTE

PACIENTES RESISTENTES A LA QUIMIOINMUNOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA O QUE RECAYERON EN EL PLAZO DE 1 AÑO TRAS LA QUIMIOINMUNOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA.	
<i>El tratamiento de segunda línea preferido es la terapia con células CAR-T</i>	Axicabtagene Ciloleucl (Yescarta)
PACIENTES CANDIDATOS A UN TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE	
<i>El tratamiento de segunda línea preferido es la quimioterapia</i>	DHAP +/- rituximab (Rituxan)
	DHAX +/- rituximab (Rituxan)
	GDP +/- rituximab (Rituxan)
	ICE +/- rituximab (Rituxan)
	ESHAP +/- rituximab (Rituxan)
	GemOx +/- rituximab (Rituxan)
	MNE +/- rituximab (Rituxan)
PACIENTES QUE NO SON CANDIDATOS A UN TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE	
<i>El posible tratamiento de segunda línea es la quimioterapia</i>	GemOx +/- rituximab (Rituxan)
	CEPP +/- rituximab (Rituxan)
	CEOP +/- rituximab (Rituxan)
	Dosis ajustada de EPOCH +/- rituximab (Rituxan)
	GDP +/- rituximab (Rituxan)
	Gemcitabina y vinorelbina +/- rituximab (Rituxan)
<i>Otros regímenes de segunda línea</i>	Tafasitamab-cxix (Monjuvi) y lenalidomina (Revlimid)
<i>Después de >2 líneas de terapia sistémica</i>	Polatuzumab vedotin (Polivy) +/- rituximab (Rituxan) y +/- bendamustina (Treanda)
	Loncastuximab tesirina (Zynlonta)
	Axicabtagene Ciloleucl (Yescarta)
	Tisagenlecleucl (Kymriah)
	Lisocabtagene maraleucl (Breyanzi)
	Selinexor (Xpovio)

Célula CAR-T: célula T receptora de antígeno quimérico; CEPP: ciclofosfamida, etopósido, prednisona y procarbazona; CEOP: ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona; DHAP: dexametasona, cisplatino y citarabina; DHAX: dexametasona, citarabina y oxaliplatino; DLBCL: linfoma difuso de linfocitos B grandes; GDP: gemcitabina, dexametasona y cisplatino o carboplatino; ICE: ifosfamida, carboplatino y etopósido; EPOCH: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina; ESHAP: etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino; GemOx: gemcitabina y oxaliplatino.

Para los pacientes que no responden a la quimioinmunoterapia de primera línea (por ejemplo, R-CHOP) o que progresan en los 12 meses siguientes a la quimioinmunoterapia de primera línea, las células T receptoras de antígeno quimérico (células CAR-T) pueden ser una opción. Para los pacientes que experimentan una recurrencia del linfoma después de los 12 meses, se suele utilizar quimioinmunoterapia de segunda línea. En los pacientes que consiguen una buena respuesta a la quimioinmunoterapia, puede recomendarse la quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo de células madre para consolidar el éxito del tratamiento de segunda línea.

Los pacientes en remisión completa que se someten a un trasplante de células madre suelen recibir sus propias células madre (*trasplante autólogo de células madre*). En ocasiones, el paciente recibe células madre de un donante (*trasplante alogénico de células madre*) pero esto es menos común. Después de un trasplante de células madre, los pacientes también pueden recibir radioterapia en el sitio afectado (ISRT) para tratar una zona específica.

Los pacientes que recaen (enfermedad recidivante) o tienen enfermedad resistente que no son candidatos o que deciden no someterse a un trasplante de células madre tienen otras alternativas de tratamiento. En estos pacientes pueden utilizarse quimioterapias como bendamustina (Treanda) o gemcitabina (Gemzar), o fármacos dirigidos como lenalidomida (Revlimid) en combinación con rituximab (Rituxan) u otros anticuerpos monoclonales. Los pacientes con DLBCL recidivante o resistente al tratamiento tras dos terapias previas también pueden ser elegibles para el tratamiento con polatuzumab vedotin-piiq (Polivy) o selinexor (Xpovio). La enfermedad recidivante/resistente en pacientes adultos también puede tratarse con tafasitamab-cxix (Monjuvi), un anticuerpo monoclonal anti-CD19, o loncastuximab tesirina (Zynlonta), un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra CD19. Los pacientes también pueden ser candidatos a una terapia de células CAR-T de segunda línea con axicabtagene ciloleucl (Yescarta), tisagenlecleucl (Kymriah) o lisocabtagene maraleucl (Breyanzi). Para obtener más información, consulte la hoja informativa *Terapia de células CAR-T en el linfoma* en el sitio web de LRF (lymphoma.org/publications).



TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN

En la actualidad se están estudiando en estudios clínicos muchas terapias individuales y combinadas novedosas para el tratamiento de pacientes con DLBCL recidivante/resistente. A continuación, se enumeran algunos de los fármacos en investigación que se están desarrollando (Tabla 2).

Tabla 2. Medicamentos seleccionados en investigación para el DLBCL en estudios clínicos de fase 2-3

MEDICAMENTO	CLASE
Coplanlisib (Aliqopa)	Terapia dirigida; inhibidor de PI3K
DTRM-555	Terapia dirigida; inhibidor de BTK
PBCAR0191	Célula T CAR; anti-CD19
PBCAR20A	Célula T CAR; anti-CD20
Odronextamab	Inmunoterapia; anticuerpo biespecífico
Glofitamab	Inmunoterapia; anticuerpo biespecífico
Epcoritamab (GEN3013)	Inmunoterapia; anticuerpo biespecífico
Relmacabtagene autoleucel (Relma-cel, JWCAR029)	Célula T con CAR autólogas; anti-CD19
Venetoclax (Venclexta)	Terapia dirigida; inhibidor de BCL-2
Zilovertamab vedotin (MK-2140)	Inmunoterapia; conjugado anticuerpo-fármaco

Abreviaturas: BCL-2: linfoma de linfocitos B 2; BTK: tirosina quinasa de Bruton; CAR: receptor de antígeno quimérico; HDAC: histona desacetilasa; PD-1: proteína 1 de muerte celular programada; PI3K: fosfoinositida 3 quinasa.

Los estudios clínicos están investigando el uso de estos medicamentos en diversas fases del tratamiento y para poblaciones de pacientes específicas, incluidos los pacientes con enfermedad recidivante/resistente. Por ejemplo, dado que los pacientes con el subtipo GCB pueden responder mejor al tratamiento estándar de quimioterapia R-CHOP que aquellos con el subtipo ABC, los investigadores están explorando nuevos tratamientos que mejoren específicamente los resultados de los pacientes con DLBCL ABC. Los estudios clínicos que investigan estos fármacos se encuentran en diversas fases de desarrollo. Es fundamental recordar que la investigación científica actual evoluciona constantemente. Las opciones de tratamiento pueden cambiar a medida que se descubren nuevos tratamientos y se mejoran los actuales, por lo que es importante que los pacientes consulten con su médico o con LRF las actualizaciones de tratamiento que puedan haber surgido recientemente.



ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios clínicos son esenciales para identificar fármacos eficaces y determinar las dosis óptimas para los pacientes con linfoma. Los pacientes interesados en participar en un estudio clínico deben consultar la *hoja informativa* Comprender los estudios clínicos en el sitio web de LRF (lymphoma.org/publications), hablar con su médico o ponerse en contacto con la Línea de Ayuda de LRF para una búsqueda individualizada de estudios clínicos llamando al (800) 500-9976 o enviando un correo electrónico a helpline@lymphoma.org.



HACER UN SEGUIMIENTO

Los pacientes con linfoma deben realizar consultas regulares con un médico que esté familiarizado con sus antecedentes médicos y con los tratamientos que hayan recibido. Es posible que se soliciten pruebas médicas (tomografías computarizadas y tomografías por emisión de positrones) en distintos momentos durante la remisión a fin de evaluar la necesidad de un tratamiento adicional.

Algunos tratamientos pueden causar efectos secundarios a largo plazo o tardíos, que pueden variar según la duración y la frecuencia del tratamiento, y la edad, el sexo y el estado de salud general de cada paciente al momento del tratamiento. El médico controlará estos efectos durante el seguimiento. Mientras más tiempo la enfermedad se mantenga en remisión, disminuirá la frecuencia de las consultas necesarias.

Se recomienda a los pacientes y a sus cuidadores que conserven copias de la historia clínica y de todos los resultados de las pruebas, así como la información sobre los tipos, cantidades y duración de todos los tratamientos recibidos. Esta documentación será importante para hacer un seguimiento de los efectos secundarios del tratamiento o de las posibles recidivas de la enfermedad.



LÍNEA DE AYUDA Y RED DE APOYO PARA LINFOMAS DE LRF

Un diagnóstico de linfoma a menudo desencadena una variedad de sentimientos y preocupaciones. Además, el tratamiento del cáncer puede provocar molestias físicas. Los miembros del personal de la Línea de ayuda de LRF están disponibles para responder sus preguntas generales sobre el diagnóstico de linfoma y la información sobre el tratamiento, así como para brindar apoyo individual y referencias para usted y sus seres queridos. Las personas que llaman pueden solicitar los servicios de un intérprete de idiomas. Una parte de la línea de ayuda son los programas de apoyo entre pares de LRF, la red de apoyo para linfomas. Este programa conecta a pacientes y cuidadores con voluntarios que tienen experiencia en DLBCL recidivante/resistente, tratamientos similares o desafíos para motivación y apoyo emocional mutuo. Esto puede ser útil para los pacientes y sus seres queridos, ya sea que el paciente haya sido diagnosticado recientemente, esté en tratamiento o en remisión.

Recursos

LRF ofrece una gran variedad de recursos gratuitos que abordan las opciones de tratamiento, los últimos avances en investigación y las formas de hacer frente a todos los aspectos del linfoma y el DLBCL. LRF también ofrece muchas actividades educativas, que incluyen nuestras reuniones en persona y seminarios web para personas con linfoma. Si desea obtener más información sobre cualquiera de estos recursos, visite nuestros sitios web en lymphoma.org/DLBCL o lymphoma.org, o comuníquese con la línea de ayuda de LRF llamando al (800) 500-9976 o enviando un correo electrónico a helpline@lymphoma.org.

Revisor médico:

Luis Malpica Castillo, MD
MD Anderson Cancer Center

LRF agradece la experiencia y la revisión de nuestro Comité Editorial:

Leo I. Gordon, MD, FACP
Co-Chair

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Kristie A. Blum, MD
Co-Chair

Emory University School of Medicine

John Allan
Weill Cornell Medicine

Jennifer E. Amengual, MD
Columbia University

Jonathon Cohen
Emory University School of Medicine

Lorenzo Falchi, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Alex Herrera, MD
City of Hope

Shana Jacobs, MD
Children's National Hospital

Manali Kamdar, MD
University of Colorado

Peter Martin, MD,
Weill Cornell Medicine

Neha Mehta-Shah, MD, MSCI
Washington University School of Medicine in St. Louis

Pierluigi Porcu, MD
Thomas Jefferson University

Comuníquese con Lymphoma Research Foundation Línea de ayuda:

Línea de ayuda: (800) 500-9976

Correo electrónico:
helpline@lymphoma.org

www.lymphoma.org

Financiado a través de subvenciones de: Bristol Myers Squibb Genentech Biogen Genmab abbvie Lilly pharmacyclics janssen Kite BeiGene Incyte

Lymphoma Research Foundation (LRF) publica la serie de hojas informativas *Cómo entender el linfoma maligno* con el propósito de informar y educar a los lectores. Los hechos y las estadísticas se obtuvieron utilizando la información publicada, incluidos datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés). Debido a que el cuerpo y la respuesta al tratamiento de cada persona son diferentes, ninguna persona debería autodiagnosticarse o comenzar un tratamiento médico sin antes consultar a su médico. El revisor médico, la institución del revisor médico y LRF no son responsables de la atención o el tratamiento médico de ninguna persona.

© 2022 Lymphoma Research Foundation

Última actualización en 2022

Mantente conectado a través de nuestras redes sociales:

