

# Nuevas drogas en Linfoma de Hodgkin: Brentuximab y Nivolumab: ¿pueden mejorar una historia ya exitosa?

New drugs in Hodgkin Lymphoma:  
Can they make this story even better?

Astrid Pavlovsky

Centro de Hematología Pavlovsky  
FUNDALEU.

astridp@intramed.net



Avances en  
Linfoma de Hodgkin

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 114 - 121  
Número Extraordinario  
XXII CONGRESO  
Octubre 2015

**Palabras clave:** Linfoma de Hodgkin Clásico-Brentuximab Vedotin-Nivolumab

**Keywords:** *Classical Hodgkin Lymphoma-Brentuximab Vedotin-Nivolumab*

## Introducción

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin es considerado uno de los mayores éxitos en la historia de la oncología moderna. Aproximadamente el 90% de pacientes en estadios localizados y hasta el 80% en estadios avanzados logran remisiones completas duraderas y es acertado decir que muchos están curados. Se presenta característicamente en gente joven (mediana de 33 años), la mayoría con una supervivencia global prolongada. Es por esto que en las últimas décadas, parte del esfuerzo de los grupos cooperativos, se centró en disminuir la intensidad del tratamiento manteniendo eficacia, pero con menor toxicidad.

Sin embargo, el éxito no es completo: aproximadamente un 30% de los pacientes son refractarios primarios o recaen luego de una primera remisión completa, muchos de los cuales mueren por enfermedad

progresiva. Regímenes de salvataje y el trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica rescata a la mitad de los pacientes. Los pacientes que fallan a esta modalidad terapéutica tienen un pronóstico desfavorable con una media de supervivencia global de aproximadamente 2 años para aquellos que recaen tempranamente. Diferentes esquemas de quimioterapia, no han logrado hasta el momento, mejorar el pronóstico de este subgrupo de pacientes refractarios. Estos pacientes, relativamente jóvenes, no tenían hasta el momento una opción efectiva hasta que en el año 2011, por primera vez en la historia, se aprueba una droga específica para Linfoma de Hodgkin: un anti CD30 asociado a la Monometil Auristatina E, con gran eficacia en este grupo de pacientes.

Seguida de este éxito, aparece la posibilidad de la inmunoterapia en LH. Se desarrollaron moléculas anti PD1/ anti PDL1 que bloquean la interacción de la célula tumoral con el medio ambiente, demostrando su gran eficacia en pacientes con LH recaído o refractario.

**Brentuximab Vedotin**

La incorporación de agentes citotóxicos, específicamente para las células malignas, ha sido siempre un objetivo en la terapia del cáncer. El desarrollo de anticuerpos monoclonales ha hecho que este objetivo se vuelva alcanzable, siendo el Rituximab uno de los mejores ejemplos de esto.

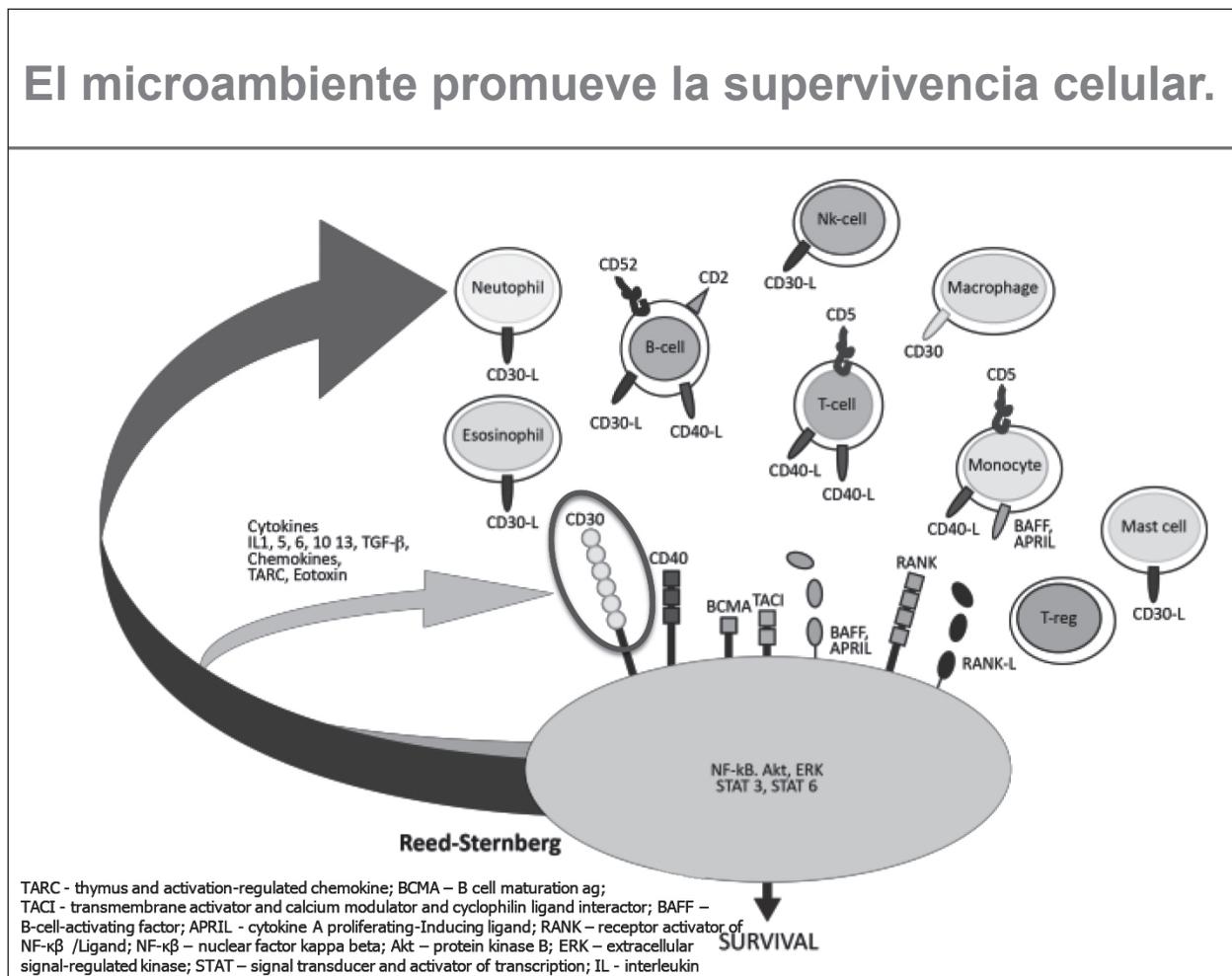
La célula maligna de Reed Stenberg, en Linfomas de Hodgkin Clásicos, es caracterizada por la expresión del CD30. El CD30 es una glicoproteína de membrana, miembro de la familia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). La señalización a través del CD30

puede tener diferentes efectos: promueve proliferación y supervivencia celular o reduce la viabilidad dependiendo del tipo y estado de activación de la célula que recibe la señal y también del microambiente en el cual se encuentra.

Esta glicoproteína tiene un rol pato-fisiológico en mantener el crecimiento y supervivencia de estas células malignas, principalmente a través de 3 mecanismos:

1. El CD30L estimula la producción de citoquinas, específicamente la interleukina 6 y EL TNF-alfa.
2. Estimula la producción de moléculas de adhesión expresadas en la célula tumoral.
3. Induce al NFK Beta resultando en la expresión de genes anti-apoptóticos, promoviendo el crecimiento y supervivencia celular. (Figura 1)<sup>(1)</sup>

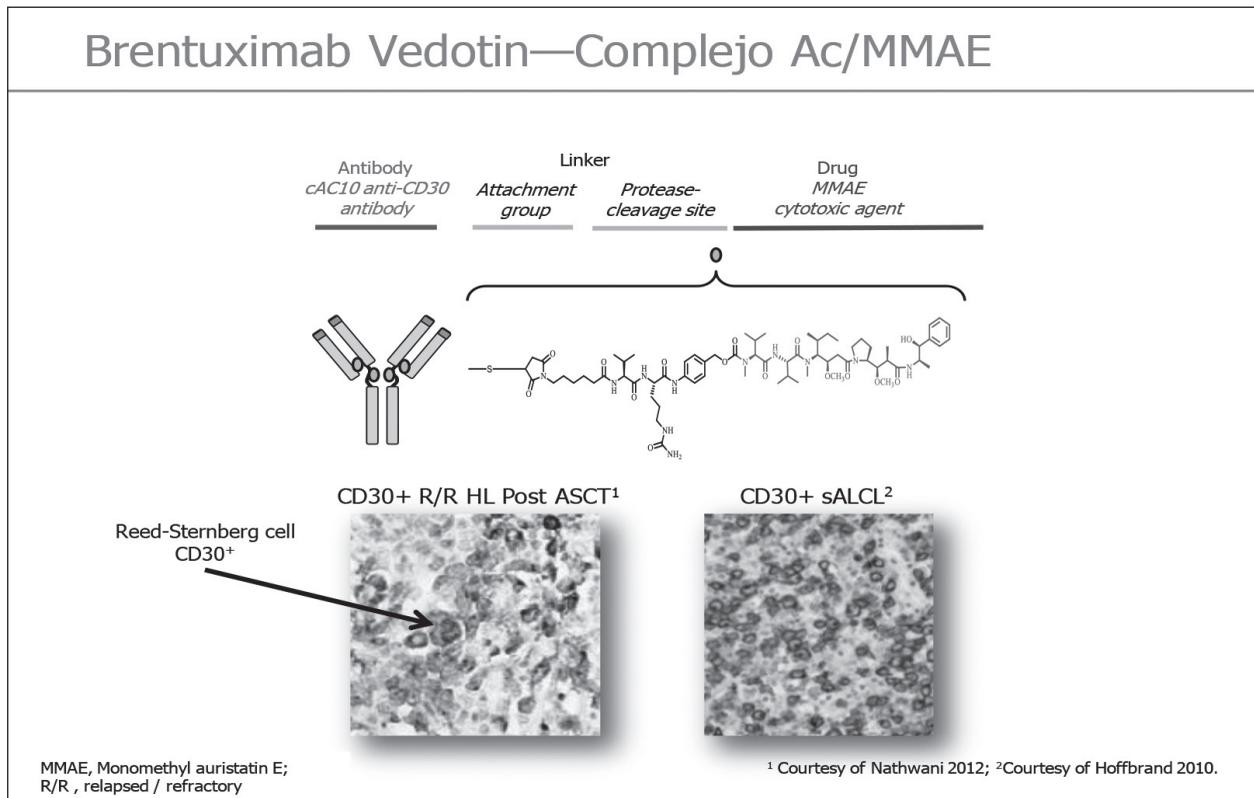
Figura 1



El CD 30 solo se expresa en un limitado número de células de tejidos humanos en condiciones fisiológicas, lo cual hace de este un antígeno atractivo como blanco terapéutico en neoplasias CD30 positivas. A diferencia del anticuerpo desnudo anti CD 20 que mostró gran eficacia en Linfomas CD20 positivos, el anticuerpo desnudo anti CD 30 es inactivo en linfoma de Hodgkin. El Brentuximab Vedotin (BV) es un conjugado an-

ticuerpo-droga del anti CD30 asociado a un potente agente anti-microtubulínico denominado Monometil Auristatina E (MMAE). La unión de este conjugado a la superficie celular inicia la internalización de este complejo, que luego se transporta al compartimento lisosomal, liberando la MMAE por clivaje proteolítico. La MMAE interrumpe los microtubulos e induce arresto celular y apoptosis en células tumorales que expresan CD30. (Figura 2)

Figura 2



**Brentuximab Vedotin en pacientes con LH recaído o refractario post Trasplante Autólogo de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TACPH)**

En el 2010 se publica la primera experiencia de esta droga en un estudio fase I en 45 pacientes con Linfomas recaídos o refractarios CD30+ y se determinó la dosis máxima tolerada en 1.8 mg/kg en infusión endovenosa cada 21 días<sup>(2)</sup>. El tratamiento fue relativamente bien tolerado siendo los eventos adversos más frecuentes fatiga, náuseas, diarrea, neutropenia y neuropatía periférica. La tasa de respuestas globales en este grupo de pacientes motivó un estudio multinacional, fase II de BV en pacientes con LH recaído o refractario mayores a 12 años y con enfermedad medible<sup>(3)</sup>. No podían incluirse mujeres em-

barazadas o pacientes que hayan recibido trasplante alogeneico previamente. El objetivo primario fue la evaluación de respuestas globales (RG).

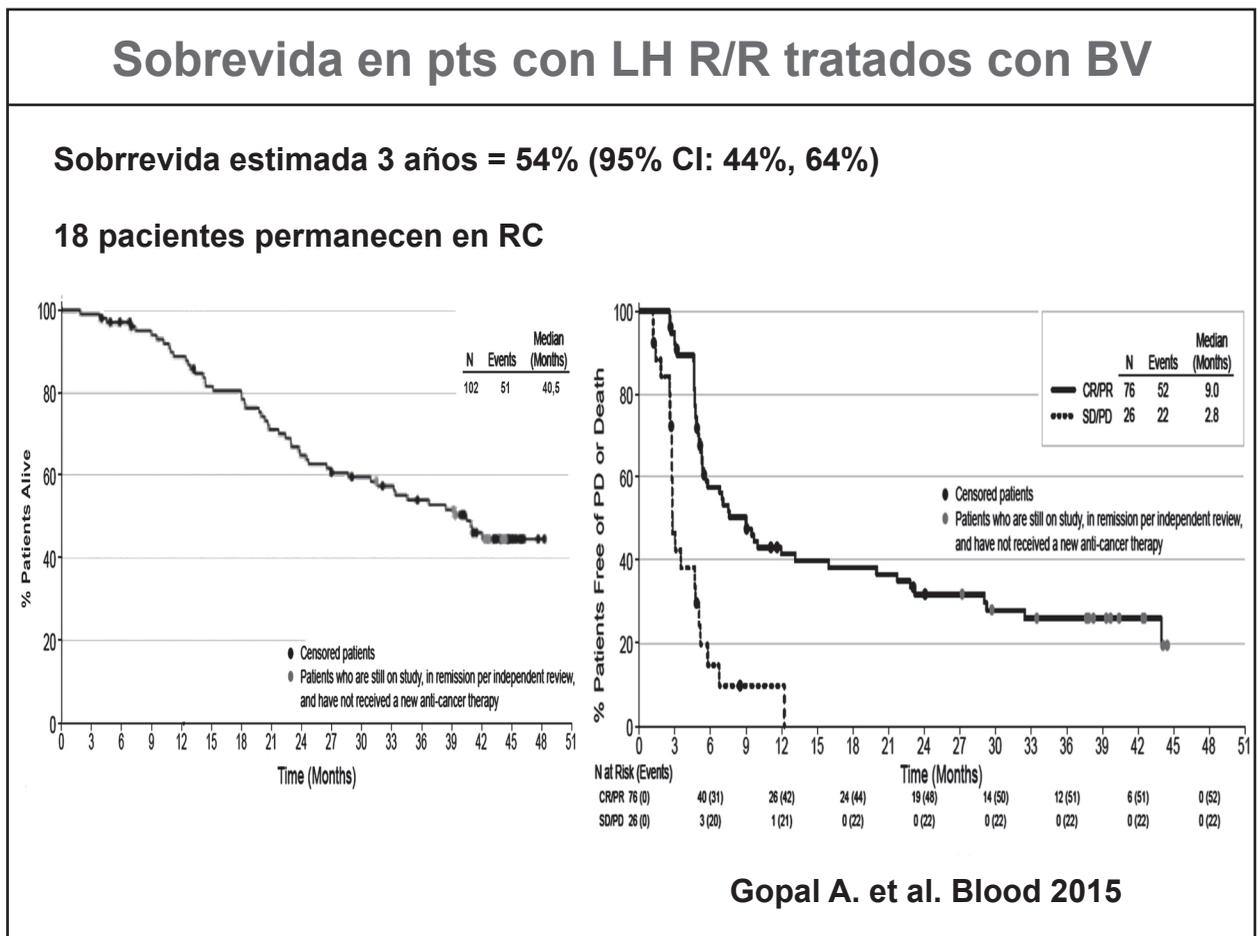
Se incluyeron 102 pacientes con una mediana de edad de 31 años (rango 17-77), 71% tenían enfermedad refractaria primaria y 42% eran refractarios a su última línea de tratamiento. La mediana de líneas de tratamientos previos fue de 3.5 (rango 1-13) y todos habían recibido trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. El 71% recayó en el primer año luego de este trasplante.

En ausencia de enfermedad progresiva o toxicidad limitante los pacientes recibirían un máximo de 16 dosis. La media de ciclos recibidos fue de 10 con una media de intensidad de dosis del 90%.

Se observó una reducción de la masa tumoral en el 94% de los pacientes con un 75% de RG y 34% de respuestas completas (RC). La mediana para alcanzar una respuesta fue de 5.7 semanas y 12 semanas para RC. El tiempo de duración de la respuesta fue de 6.7 meses para todo el grupo y 20.5 meses para aquellos con RC. Ningún subgrupo analizado mostró no ser respondedor a esta modalidad terapéutica. Los eventos adversos más frecuentes fueron similares a los descritos en el estudio fase I, siendo el evento adverso más clínicamente significativo la neuropatía periférica sensitiva (42%) y neuropatía periférica motora (11%), de éstos, 8% fueron grado 3 ó 4. El 80% de los pacientes tuvieron algún grado de recuperación al discontinuar o bajar la dosis de la droga. También se observó neutropenia (20%), trombocitopenia (8%) y anemia (6%) grado 3-4.

La sobrevida libre de progresión (SLP) lograda con BV fue significativamente más prolongada que con los tratamientos más recientes, en aquellos pacientes que recibieron otro esquema de quimioterapia post trasplante. En el año 2015 se publicó otra serie de 102 pacientes con LH recaído o refractario tratados con BV con las mismas dosis, con una mediana de seguimiento de 53.3 meses desde la primera dosis.<sup>(4)</sup> Dieciocho pacientes (25%) permanecen con respuesta al BV sin haber recibido otro tratamiento con la excepción de trasplante alogeneico. La mediana de SG es de 40.5 meses y sobrevida estimada a 3 años del 54%. El lograr una RC fue crítico para mantener control de la enfermedad a largo plazo. Dieciséis de los 18 pacientes que continúan en remisión obtuvieron RC, presentando una RC prolongada del 47% para este subgrupo. (Figura 3)

Figura 3



La asociación entre pacientes jóvenes, ECOG: 0 y baja carga tumoral resultó en un factor pronóstico favorable, independiente. Esto puede sugerir que las

respuestas podrían ser mejores en pacientes con mínima respuesta residual post tratamiento o recaídas muy precoces.

En pacientes post TACPH el BV también ha sido evaluado en un trabajo independiente, como terapia puente a un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Allo TCPH)<sup>(5)</sup>

**Brentuximab Vedotin en pacientes con LH recaído o refractario a una primera línea de tratamiento.**

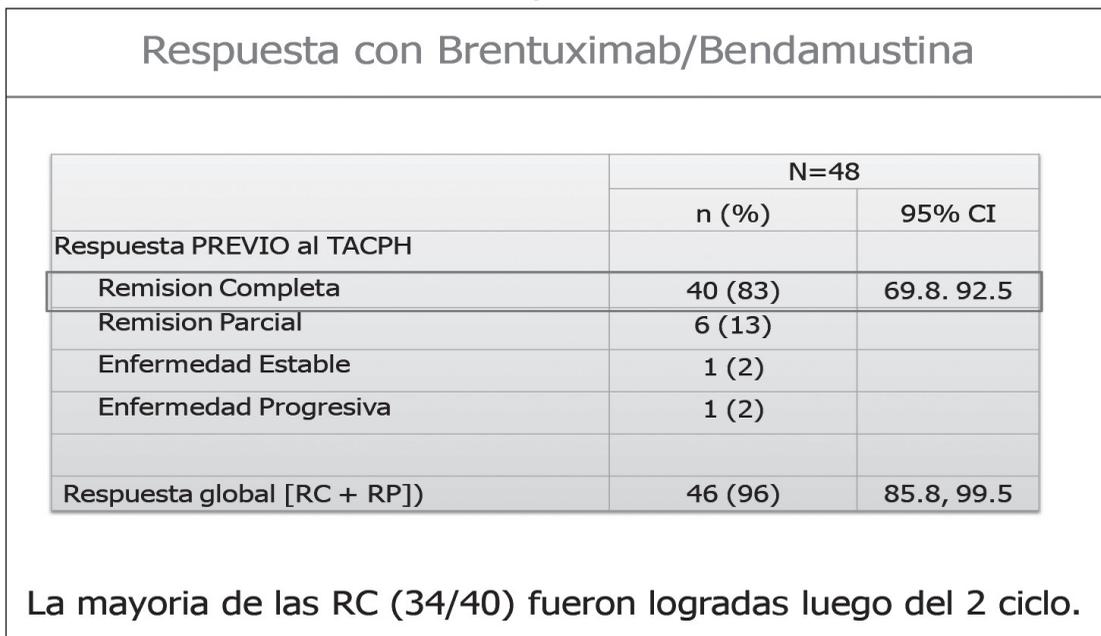
Un estudio con un reducido número de pacientes mostro mayor eficacia del BV en pacientes recaídos o refractarios pero *sin* TACPH previo, con unas RG de 69% y 45% de RC.

La eficacia en pacientes politratados y perfil tóxico de esta droga permitió evaluar su combinación con quimioterapia en estadios más tempranos de la enfermedad. Los resultados descriptos y un 33% de RC logradas con Bendamustina como mono-droga, motivaron la hipótesis de que la combinación de

estas dos drogas podría logran un alto índice de respuestas en pacientes con LH recaído o refractario, luego de una *primera línea* de tratamiento<sup>(6)</sup>. Un estudio fase 2 estudio la Bendaustina a 90 mg /m2 día 1 y 2 asociada a BV 1.8 mg/m2 día 1, en 54 pacientes mayores de 18 años con ECOG 0-1, recaídos (50%) o refractarios (50%) a una primer línea de tratamiento.

En este grupo de pacientes de mejor pronóstico, por haber recibido menos líneas de tratamiento la combinación de estas drogas mostro un 96% de RG con 83% de RC. Treinta y dos pacientes consolidaron con TACPH. BV asociado a Bendamustina mostro un perfil tóxico esperado y manejable y sin impacto adverso en la movilización de células progenitoras o su posterior injerto. (Figura 4)

**Figura 4**



La combinación de BV con el esquema DHAP se está evaluando en un estudio que aún recluta pacientes.

El grupo de Moskowitz et al, con el objetivo de reducir el número de pacientes con LH recaído o refractario que recibiese quimioterapia previo a la consolidación con TACPCH, trató 44 pacientes con BV. Todos se realizaron un PET post 2º ciclo, aquellos con PET negativo fueron directamente a consolidación con TACPSP y quienes continuaron con enfermedad metabólicamente activa recibieron

ICE en altas dosis, por dos ciclos antes de un nueva evaluación. Con este esquema terapéutico 80% logró RC, 27% solo con BV, evitando la quimioterapia previa al TACPSP. Debido a los buenos resultados actualmente está desarrollando la misma modalidad terapéutica pero con 3 ciclos de BV previo a la evaluación con PET<sup>(7)</sup>.

**Brentuximab Vedotin en pacientes con LH recaído o refractario post AlloTCPH.**

El allo TCPH en una estrategia aun experimental en LH, debido a la ausencia de trabajos randomizados,

pero es una opción en recaídas post TACPH, con el objetivo de inducir remisiones duraderas por el efecto inmunológico injerto vs linfoma. La bibliografía describe un 50% de recaídas posteriores a este tipo de trasplante siendo aún mayores en pacientes quimio-resistentes con menos del 50% vivo a los 3 años.

En una experiencia multi-céntrica de 25 pacientes con recaída post Allo TACPH, 19 con enfermedad refractaria, tratados con BV el índice de RG fue de 50% con 38% de RC con una SLP de 7.8 meses y SG no alcanzada<sup>(8)</sup>. Este estudio avala la utilidad de BV en pacientes seleccionados con recaídas post Allo TACPH.

Existen casos reportados del tratamiento de recaídas post Allo TACPH con la combinación de BV con infusión de linfocitos del donante (DLI) con respuestas alentadoras<sup>(9)</sup>. Protocolos de más número de pacientes y seguimiento prolongado son necesarios para demostrar la seguridad y eficacia de esta modalidad.

#### **Brentuximab Vedotin para el mantenimiento post TACPH en pacientes de alto riesgo.**

El AETHERA es un estudio fase 3, randomizado, doble ciego de BV vs placebo para evaluar la eficacia de BV en prevenir recaídas post TACPH en pacientes de alto riesgo<sup>(10)</sup>.

Se incluyeron 309 pacientes, refractarios primarios a su primer línea de tratamiento (60%), con recaídas en un tiempo menor a 12 meses luego de último esquema de quimioterapia (32%) o con estadio IV a la recaída (8%). Solo 37% estaban en RC al momento del TACPSP.

Todos los pacientes con RC, remisión parcial o enfermedad estable post TACPSP fueron randomizados a recibir 16 ciclos de BV a 1.8 mg/kg vs placebo. Fueron evaluados con imágenes cada 3 meses durante el primer año y luego a los 18 y 24 meses. La SLP a los 24 meses fue superior en la rama de BV, con un hazard ratio de 0.5.

El estudio concluye que la consolidación temprana con BV post TACPH en pacientes de alto riesgo muestra beneficios en la SLP. Este beneficio se observó en todos los subgrupos analizados siendo mayor en pacientes con más cantidad de factores pronósticos desfavorables (refractarios primarios, pacientes sin RC pre TACPSP, pacientes que hubiesen recibido 2 ó más líneas de quimioterapia de salvataje y pacientes con recaídas extranodales o con

síntomas B post primera línea de tratamiento).

Debido a la posibilidad de indicar BV en los pacientes con progresión en la rama placebo, no se observó beneficios en SG.

#### **Brentuximab Vedotin como tratamiento de primera línea en pacientes con LH clásico.**

Un estudio pivotal demostró la efectividad del BV en primera línea en 13 pacientes mayores de 65 años con RG 82%<sup>(11)</sup>.

Su asociación a ABVD en 22 pacientes mostró 44% de toxicidad pulmonar con muertes relacionadas a esta toxicidad. Queda contraindicada la asociación de BV con Bleomicina. Al momento de esta publicación no se han presentado los resultados del estudio ECHELON 1 que compara la eficacia de ABVD vs AVD + BV.

En estadios avanzados el GHSG está incorporando pacientes en un estudio randomizado, controlado de BEACOPP esc (Bleomicina, Etopósido, Ciclofosfamida, Adriamicina, Procarbacin y Prednisona) vs BRECAPP (BV, Etoposido, Ciclofosfamida, Adriamicina, Procarbacin y Prednisona) vs BRECADD (BV, Etopósido, Ciclofosfamida, Adriamicina, Dacarbazina y Dexametasona).

Esta nueva droga que surge de la combinación de un anticuerpo monoclonal asociado a un agente anti-tubulínico dirigido contra la célula tumoral del LH, presenta una nueva alternativa terapéutica en pacientes con LH recaído o refractario en distintas etapas de la enfermedad, siendo la droga más efectiva en este escenario. Ha demostrado también eficacia en SLP en mantenimiento post TACPSP y en primera línea. Estudios randomizados y evaluaciones de costo/efectividad serán necesarias para evaluar cual es la indicación "óptima" para el BV.

Desde el 2011 la FDA y la EMEA la han aprobado en pacientes recaídos o refractarios a TACPH o a 2 líneas de tratamiento con quimioterapia. En nuestro país aún no ha sido aprobada por nuestro ente regulatorio.

#### **Bloqueo de puntos de entrada al sistema inmunológico.**

El sistema inmunológico ha sido siempre un punto de interés en la oncología y principalmente en malignidades hematológicas. Recientes investigaciones han demostrado que el "programed death 1" (PD-1) expresado en las células T se une al PD-1 Ligando (PD-L1) de células presentadoras de antígenos/ cé-

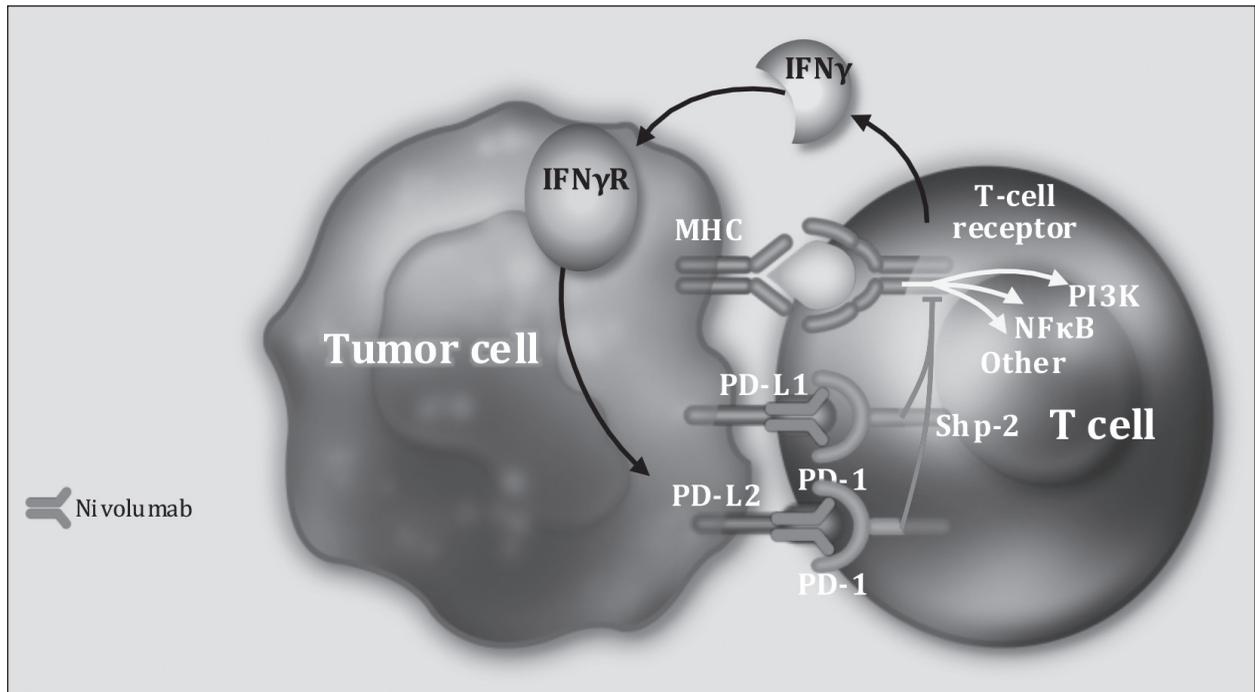
lulas tumorales, provocando una inhibición reversible de la activación y proliferación de las células T y su consecuente “agotamiento”. La unión del PD1 a su ligando resulta en disminución de la proliferación de células T, de la citotoxicidad, de la producción de citoquinas y aumento de la susceptibilidad a la apoptosis. Este fenómeno resulta en la evasión de la célula tumoral del sistema inmunológico del huésped. El LH tiene escasas células tumorales, con un infiltrado inmunológico abundante pero inefectivo. Este tipo de linfoma posee la particularidad de expresar una anomalía genética recurrente, la amplificación del 9p24 resultando en una sobre expresión de PD-L1 en las células de Reed Sternberg. A través

de esta vía, promueven la inducción via el Janus –kinase (JAK)-y activación de la señalización de transcripción (STAT). La infección por Epstein-Barr, algo frecuente en LH, es otro mecanismo de sobre expresión de PD-L1. Esta sobre expresión del PD-L1 genera un bloqueo selectivo de la respuesta inmunológica anti tumoral.

El uso de anticuerpos monoclonales anti PD-1 o PD-L1 revierte este bloqueo del sistema inmunológico a nivel de la célula T por parte de la célula tumoral y promueve la acción antitumoral<sup>(12)</sup>.

El Nivolumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G 4anti PD-1 que inhibir el bloqueo de esta evasión tumoral. (Figura 5)

Figura 5



Veintitrés pacientes con LH recaído/refractario recibieron Nivolumab en un estudio multicéntrico fase 2<sup>(13)</sup>. Setenta y ocho por ciento habían recaído luego de un TACPH y 78% luego de tratamiento con BV. Se observó una respuesta en 87% de pacientes, 17% con RC y 70% con PR. La SLP a 24 meses fue de 86%.

La toxicidad fue similar a la reportada en tumores sólidos, se observó un 22% de eventos adversos grado 3: síndrome mielodisplásico, pancreatitis, neumonitis, estomatitis, diarrea, trombocitopenia, aumento de la lipasa y leucopenia. No hubo eventos

adversos grado 4 o 5 o muertes relacionados a la droga.

La inmunoterapia está revolucionando el tratamiento en la oncología y las neoplasias hematológicas, principalmente en el LH, que es un campo fértil para mayor desarrollo.

Las perspectivas en pacientes con LH recaído o refractario parecen hoy ser amplias y alentadoras, aunque no aún del todo definidas. Nuevos estudios asociados a una evaluación crítica de sus resultados, son necesarios para maximizar el potencial de estas nuevas posibilidades.

**Declaración de conflictos de interés:**

La autora declara no poseer conflictos de interés

**Bibliografía**

1. Ansell SM. Brentuximab Vedotin. Blood 2014; 124:3197-3200.
2. Younes A, Bartlett NI, Leonard JP, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for relapsed CD-30 positive Lymphomas. N Engl J Med.2010; 363: 1812-1821.
3. Younes A, Gopal A, Smith S, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. JCO 2012; 30: 2183-2188.
4. Gopal A, Chen R, Smith S, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of Brentuximab Vedotin in relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. Blood 2015; 125: 1236-1243.
5. Chen R, Palmer J, Thomas S, et al. Brentuximab Vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. Blood 2012; 119:6379-6385.
6. LaCasce A, Bociek R, Matous J, et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Bendamustine for Patients with Hodgkin Lymphoma who are Relapsed or Refractory after Frontline Therapy. Blood 2014; 124:293
7. Moskowitz A, Schoder H, Gerecitano JF et al, FDG-PET adapted sequential therapy with Brentuximab vedotin and augmented ICE followed by autologous stem cell transplant for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2013; 122: 2099.
8. Gopal A, Ramchandrem R, O'Connor O, et al Safety and efficacy of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphomas recurring after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012; 120: 560-568
9. Theurich S, Malcher J, Wennhold K, et al. Brentuximab Vedotin Combined with donor lymphocyte infusion for early relapse of Hodgkin Lymphoma after allogeneic stem cell transplantation induces tumor specific immunity and sustained clinical remission. JCO, 2013; 31: 59-63.
10. Sureda A, Walewski J, Nadamane A, et al. Subgroup Analysis of Patients Participating in The AETHERA Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma. 2015 European Society for Blood and Marrow Transplantation 41<sup>st</sup> Annual Meeting oral presentation.
11. Younes A, Connors J, Park S, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open label, dose-escalation study. Lancet Oncol 2013; 14: 1348-1356.
12. Phillip A. Immune checkpoint blockade in haematological malignancies. Blood 2015; 125: 3393-3400.
13. Ansell A, Lesokhin A, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma. N Engl. J Med 2015; 372:311-319.