

Tratamiento con ^{90}Y -Ibritumomab en linfomas no-Hodgkin de células B recaídos o refractarios

90Y-Ibritumomab Treatment for Relapsed and/or Refractory B Cell Type Non-Hodgkin s Lymphoma. Multi-institutional Argentinian Study

Experiencia del Grupo Cooperativo Argentino

Cacchione R, Dupont J, Milone J, Bordone J, Basso A, Castro Rios M, Milone G, Tur R, Anselmo A, Argentieri D, Negri P, Fedeles J, Campo C, Alzueta A, Chiattonne C, Shanley C, Garay G, Ardaiz M, Lafalle D, Prates M, Avila G, Iabstrebner M, Rudoy S, Riera L, Pombo G, Tartas N, Fantl D, Caffaro M, Riveros D, Brown M, Palmer L, Diaz A, Ponzinibbio C, Zopegno L, de Tezanos Pinto M, Bartomioli M, Trouboul A, Furque M, Cazap N y Bezares R

rcacchione@gmail.com

Fecha de recepción: 02/10/2013
Fecha de aprobación: 17/11/2013



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 238-242
Septiembre - Diciembre 2013

Resumen

Se publican los resultados del tratamiento con ibritumomab- ^{90}Y (Zevamab, Bayer) de una población de pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH) de células B recaídos/refractarios a la quimioinmunoterapia. El ibritumomab tiuxetan es un anticuerpo monoclonal murino anti-CD20 unido al radioisótopo ^{90}Y (itrio) que ha sido utilizado en diferentes estudios en el tratamiento de los LNH de células B con resultados satisfactorios en relación a respuestas y su duración, sin toxicidad clínica significativa. En nuestro país, se ha aprobado el uso de ibritumomab tiuxetan en septiembre de 2005, para el tratamiento de los LNH foliculares recaídos, refractarios, y transformados (en alto grado). Entre setiembre de 2005 y marzo 2012 ingresaron 62 pacientes (pts) con LNH recaídos /refractarios a varias líneas de quimioterapia combinada con rituximab. La edad mediana fue de 61 años, y 36 pts tenían enfermedad avanzada (estadío III-IV). La dosis de ibritumomab (Zevamab NR Bayer) fue de 0,3 ó 0,4 mCi, según el recuento plaquetario inicial. La respuesta global al tercer mes postratamiento fue de 79%, con una respuesta completa de 55%. A los 48 meses, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fue de 32% y 42% respectivamente. La toxicidad hematológica estuvo presente en 15 pts, en 14 temporaria y reversible y sin citopenias persistentes, y un paciente falleció en aplasia medular. Estos resultados colocan a los radioinmunoconjugados entre las opciones terapéuticas de valor en pacientes recaídos a múltiples líneas de quimioinmunoterapia.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, Radioinmunoterapia, Radioinmunoconjugados, ^{90}Y -Ibritumomab

Abstract

The radionuclide conjugate with monoclonal antibodies (antiCD20/ ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan) has been approved for the treatment of relapsed, refractory and transformed (high grade) follicular lymphomas. Between September 2005 and March 2012, 62 patients with refractory/relapsed lymphoma were enrolled. Median age was 61 yrs old (41-83). ^{90}Y -Ibritumomab (Zevamab TM Bayer-Schering Argentina) was administered at 0.3 or 0.4 mCi, based on initial platelet count. Global response at 3rd month was 79% with CR of 55%. At 48 months the progression free survival and overall survival were 32% and 42% respectively. Hematological toxicity was present in 15 pts, in 14 was reversible and transitory, and one patient died of bone marrow aplasia.

These results place the radioimmunoconjugates among the options to treat relapsed patients with multiple lines of chemoimmunotherapy.

Keywords: NO Hodgkyn lymphoma; ^{90}Y -Ibritumomab radioimmunoconjugates; radioimmunotherapy

Introducción

Los LNH representan el 10% de los tumores malignos. Su incidencia aproximada en el mundo occidental es de 10/100.000 al año, y ha aumentado en las últimas décadas. Los linfomas indolentes representan el 50% de los LNH¹. La frecuencia del linfoma folicular (LF) en Argentina (34,1%) similar a la de Estados Unidos (33,8%)² y se caracteriza por ser una enfermedad que a pesar de su buena respuesta a regímenes de quimioinmunoterapia, recae y requiere sucesivos tratamientos. Casi invariablemente, en cada una de las recaídas, la respuesta y su duración disminuyen. Además existe el riesgo de transformación a linfomas de alto grado con mayor agresividad clínica.

El linfoma folicular es extremadamente sensible a la radioterapia (RT) a dosis bajas (por ejemplo, dosis total de 4 Gy) y se puede utilizar para el tratamiento paliativo de pacientes que tienen síntomas relacionados con un sólo sitio de la enfermedad. Además, la RT en dosis estándar es la modalidad terapéutica primaria utilizada para el tratamiento inicial de la enfermedad en estadio I / II³.

Las limitaciones de la radioterapia extendida para la enfermedad avanzada, impulsaron el desarrollo de radiofármacos conjugados con anticuerpos monoclonales anti CD20, con el objetivo de direccionar específicamente la radioterapia a la masa tumoral. El radioisótopo del Yodo (¹³¹I)⁴ quelado con un anticuerpo murino anti CD20 y el radioisótopo del Itrio (⁹⁰Y) con un anticuerpo anti CD20 humanizado, han sido utilizados en el tratamiento de LNH de bajo grado con resultados satisfactorios⁵. Un ensayo aleatorizado demostró tasas de respuesta superiores con ibritumomab (global 80%, completa 30%) vs. rituximab (global 56%, completa 16%) en 143 pacientes con LNH en recaída o refractario (79 % LF). La duración de la respuesta (14,2 m vs. 12,1 m) y el tiempo hasta la progresión (11,2 m vs. 10,2 meses) no fueron significativamente diferentes⁶. El Ibritumomab también se administró a 30 pts ligeramente trombocitopénicos (100.000 a 150.000 / microlitro), con dosis atenuadas (0,3 mCi / kg, 11 MBq / kg).

La respuesta global fue del 83%, con 37% de remisiones completas. La toxicidad fue transitoria y reversible, la incidencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia grado 4 fue de 33, 13, y 3%, respectivamente⁷.

En nuestro país, se ha aprobado el uso del anticuerpo

monoclonal híbrido antiCD20 con el radioisótopo ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan en septiembre de 2005, para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin foliculares recaídos, refractarios, y transformados (en alto grado)⁸.

En el presente estudio se reportan los datos de respuesta y sobrevida libre de progresión de 62 pacientes (pts) con LNH recaídos /refractarios a varias líneas de tratamiento combinado con rituximab que recibieron como tratamiento de rescate ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan.

Material y Pacientes

Fueron elegibles para ingresar al estudio, pacientes de más de 18 años con linfoma folicular, linfoma de células grandes difuso, linfomas del manto, en la condición de recaída, o refractariedad a regímenes de quimioterapia e inmunoterapia concomitantes, en su mayoría C(H)OP-R. No fueron elegibles pts. con infiltración linfomatosa >25% en médula ósea.

Modo de administración del fármaco

Día 1 y 7: Rituximab: 250 mg/m² en infusión EV, día 7, Y-90 ibritumomab: Dentro de 4 horas de la finalización de la infusión de rituximab del día 7. El Ibritumomab (Zevamab NR Bayer) fue administrado en forma endovenosa, basados en el recuento plaquetario. Con plaquetas ≥ 150.000/mm³: 0,4 mCi / kg (14,8 MBq / kg), plaquetas entre 100.000-149.000/mm³, 0,3 mCi / kg (11,1 MBq / kg), dosis máxima: 32 mCi (1.184 MBq), y con plaquetas <100.000/mm³: No se administra el tratamiento⁹.

Entre setiembre de 2005 y marzo de 2012 ingresaron 62 pacientes (pts) con LNH recaídos /refractarios. La edad mediana fue de 61 años (41-83). Treinta y dos pacientes eran mujeres y 30 hombres. El diagnóstico fue LNH folicular en 48, LNH folicular transformado en 3 pts, 6 pts con linfoma del manto, 4 con difuso a grandes células B y 1 con MALT. Todos habían recibido quimioinmunoterapia C(H)OP mas rituximab, y el 53% había recibido dos o más regímenes previamente.

Resultados

De los 62 pts tratados, 3 (5%) fallecieron antes del tercer mes con progresión de la enfermedad. La respuesta global al tercer mes postratamiento fue de

79%, con una respuesta completa (RC) de 55%.

La sobrevida libre de progresión a los 48 meses fue de 32% (Figura 1) y la sobrevida global a los 48 meses fue de 42% (Figura 2). En el 23% de los pacientes la respuesta al ibritumomab tiutexan se prolongó más de 12 meses, y en su mayoría la misma duró más que la última quimioinmunoterapia.

La toxicidad hematológica fue la única registrable en estos pacientes.

Quince pts requirieron filgrastim por neutrope-

nia, 8 pts requirieron transfusiones plaquetarias, 8 pts tuvieron neutropenia y fiebre, 4 pts requirieron transfusiones de eritrocitos. Cuando se analizó la evolución post tratamiento se observó que el 35% fueron respondedores a largo plazo (>12 meses), 35% respondieron y luego progresaron, 23% no respondieron y 7% murieron por causas diferentes al tratamiento (2 pts por progresión temprana, 1pts por segunda neoplasia, 2 pts por insuficiencia cardíaca) (Figura 3).

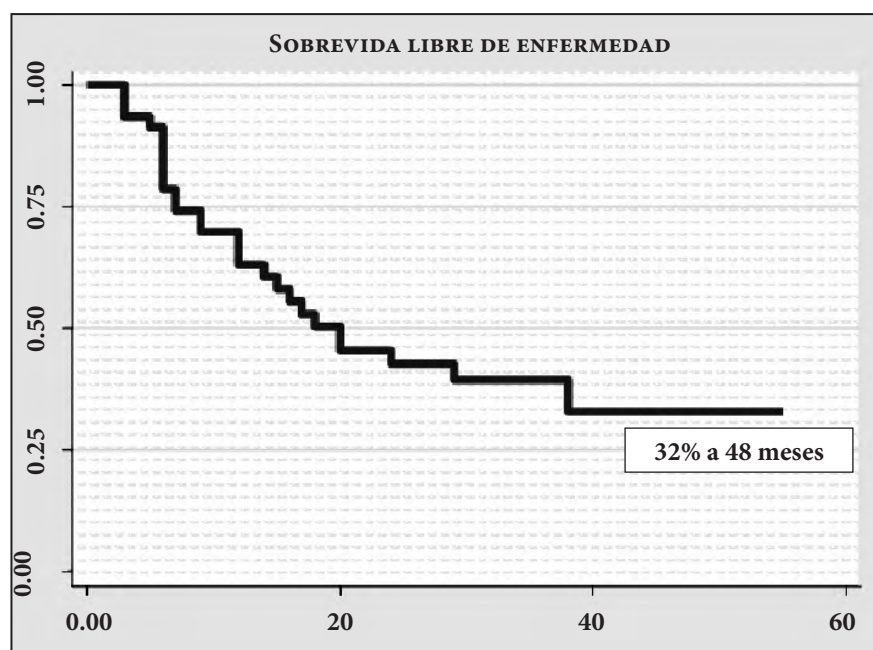


Figura 1:

Figura 2

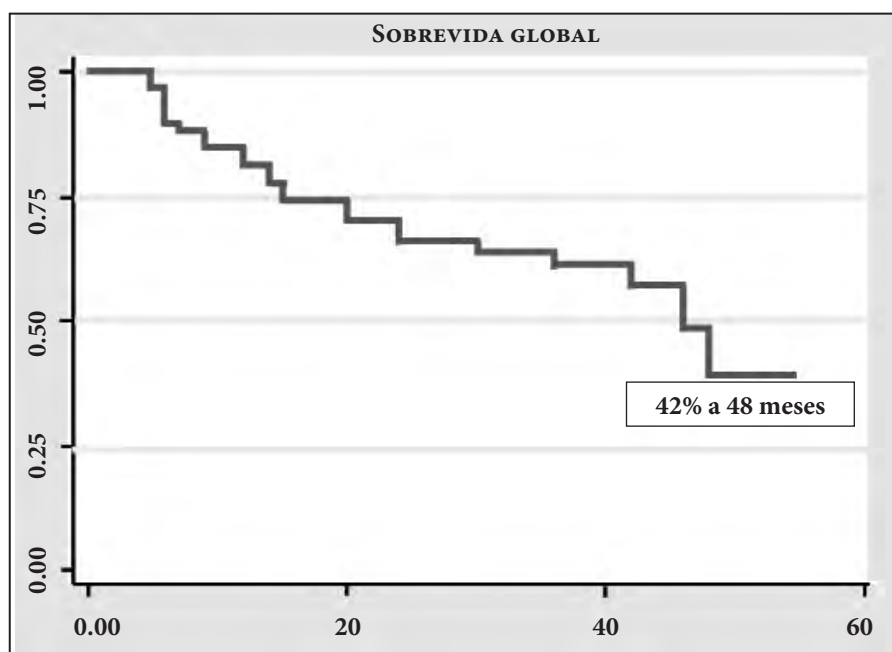




Figura 1: Evolución post-tratamiento

Discusión

La utilización de radioinmunoconjugados en pacientes recaídos a múltiples líneas de tratamiento ha provocado respuestas adecuadas y aún de mayor duración que las previas. En nuestra experiencia, con un seguimiento medio de 36 meses hemos logrado una respuesta global del 79% de las cuales 55% son respuestas completas. Es interesante que en nuestro grupo de pacientes recaídos o refractarios a la quimioterapia se obtuvo un 23% de respuestas prolongadas, es decir que mantuvieron su respuesta >12 meses, en concordancia con los resultados de otros grupos de investigación¹⁰.

En nuestro estudio los pacientes de >70 años tuvieron respuestas y tolerancia similares a los pacientes más jóvenes. Emmanoulides y col. también concluyen que ⁹⁰Y-ibrítumomab tiuxetan produce altas tasas de respuesta clínica (hasta 80%) y remisiones duraderas¹¹. El perfil de seguridad favorable hace que sea un tratamiento eficaz para los pacientes mayores, que de otro modo no podrían tolerar los efectos secundarios asociados con la quimioterapia.

La adición de radioinmunoterapia con ⁹⁰Y-ibrítumomab como consolidación al régimen de inducción (CHOP+/-R) demostró en un estudio randomizado que los pts tuvieron una remisión completa de 87% para el grupo consolidado con ⁹⁰Y-ibrítumomab en comparación con el 53% en el grupo control (p < .001). Además, la supervivencia libre de progresión fue de 4,1 años en el grupo ⁹⁰Y-ibrítumomab y 1,1 años en el grupo control (P < 0.001)¹², confirmando

los datos del primer protocolo internacional randomizado que demostraba el efecto beneficioso de la radioinmunoterapia como consolidación luego de la inducción con inmunoterapia¹³.

En nuestro estudio, aún los pacientes fuertemente tratados en los cuales se había realizado un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, pudieron recibir el tratamiento con el radioinmunoconjugado.

El efecto secundario más prominente fue la mielosupresión. La neutropenia y la trombocitopenia se expanden entre cuatro y nueve semanas post-tratamiento y con recuperación a la semana décima, y se manejan fácilmente en la mayoría de los pts (necesidad reducida de filgrastim y/o transfusiones).

La tasa de t-SMD/LMA no parece estar aumentada por el uso de radioinmunoconjugados. La incidencia en pacientes tratados con tositumomab fue reportado en 3,5% de los pacientes, en un estudio de 995 pacientes con linfoma indolente en recaída/refractarios tratados con tositumomab y en ninguno de los 76 pacientes que recibieron este fármaco como terapéutica inicial¹⁴. Una evaluación de 746 pacientes tratados por LNH con ibrítumomab encontró que la tasa de t-SMD/LMA no aumentó en comparación con los que habían recibido múltiples regímenes quimioterapéuticos¹⁵.

La inmunoterapia con anticuerpos antiCD20 ya forma parte de las recomendaciones terapéuticas en LF en las guías de la Escuela Europea de Oncología Médica, con el objetivo de disminuir la toxicidad de la quimioterapia¹⁶. Más recientemente se desarrolló el concepto de radioinmunoterapia como único tratamiento de primera línea por Scholz y col., que obtuvieron 56% de remisiones completas y 31% de remisiones parciales en una cohorte de pacientes con linfoma folicular estadios III y IV con indicación de tratamiento¹⁷. La eficacia de RIT no puede explicarse completamente por la dosis relativamente baja de radiación a las células tumorales o por la acción del anti-CD20 marcado, sino probablemente por la combinación de ambos en el contexto de la preservación de la inmunidad T. Se ha demostrado inmunogenicidad producida por células del linfoma irradiadas en un modelo singénico murino. En consecuencia, RIT podría ser considerado además por su capacidad de mantener la respuesta inmune antitumoral¹⁸.

El ¹³¹I también ha sido quelado con el rituximab y

probado en un estudio Fase II por un grupo austriaco, con resultados comparables a la formulación ¹³¹I-tositumomab¹⁹.

En nuestra opinión y experiencia, el tratamiento con ibritumomab tiuxetan, tiene un lugar destacado en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin recaídos/refractarios de la progenie B en todas sus variantes histológicas y en linfomas foliculares transformados.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses

Referencias

- 1.- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265.
- 2.- Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120:4795.
- 3.- Chan EK, Fung S, Gospodarowicz M, et al. Palliation by low-dose local radiation therapy for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):e781.
- 4.- Davis TA, Kaminski MS, Leonard JP, et al. The radioisotope contributes significantly to the activity of radioimmunotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:7792.
- 5.- Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:3793.
- 6.- Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2453.
- 7.- Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002; 99:4336.
- 8.- http://www.anmat.gov.ar/ESPECMED/septiembre/certificados_monofarmacos_2005.asp
- 9.- Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002; 99:4336.
- 10.- Witzig TE, Molina A, Gordon LI, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007; 109:1804.
- 11.- Emmanouilides C, Witzig TE, Wiseman GA, et al. Safety and efficacy of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in older patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22:684.
- 12.- Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al. 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. *JCO* June 1, 2013 vol. 31 no. 16 1977-1983
- 13.- Kaminsky M, Tuck M, Estes J et al. 131 I-Tositumomab Therapy as Initial Treatment for Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2005; 352:441-9.
- 14.- Bennett JM, Kaminski MS, Leonard JP, et al. Assessment of treatment-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with tositumomab and iodine I131 tositumomab. *Blood* 2005; 105:4576.
- 15.- Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:4285.
- 16.- Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24: 561-576.
- 17.- Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. 90Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol*, 2013;31:308-313
- 18.- Dovedi SJ, Melis MH, Wilkinson RW et al. Systemic delivery of a TLR7 agonist in combination with radiation primes durable antitumor immune responses in mouse models of lymphoma. *Blood* 2013; 121: 251-259.
- 19.- Leahy MF, Turner JH. Radioimmunotherapy of relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma with 131I-rituximab in routine clinical practice: 10-year single-institution experience of 142 consecutive patients. *Blood* 2011; 117:45.