

Experiencia clínica de uso de Brentuximab-vedotin como terapia de linfoma de Hodgkin recaído o refractario en Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile

CATALINA VIDAL^{1,a}, FERNANDA FIGUEROA^{1,a}, VANIA BRIONES^{1,a}, VICENTE MICOLICH^{1,a}, MAURICIO CHANDIA^{1,2}

Clinical experience of using brentuximab-vedotin as therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma at Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile

Introduction: Hodgkin's lymphoma is a B-cell neoplasm with a good prognosis but a poor response to chemotherapy in refractory or relapsed cases. Brentuximab-vedotin is an anti-CD30 monoclonal antibody approved for use in these cases. This study aims to describe the clinical experience of patients treated with brentuximab-vedotin through expanded access modality. **Materials and Methods:** A retrospective study on clinical information of patients diagnosed with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma treated with brentuximab-vedotin at the Regional Hospital of Concepción in the period 2015-2021. **Results:** 7 patients were identified, 5/7 male, with a median age of 35 years (21-50). Five cases were mixed cellularity, and two were nodular sclerosis. Four were in stage II, 1/7 in stage III, and 3/7 in stage IV. The median number of previous treatment lines was 4 (3-5), and the relapse was post-transplantation in two cases. In 6/7 cases, brentuximab-vedotin was used as induction, and in one case, it was used as post-autologous bone marrow transplant maintenance. The administration was outpatient via a peripheral route with a median dose of 150 mg and ten cycles. In one case, dose adjustment was required due to toxicity. Three out of 6 patients achieved complete remission and underwent autologous stem cell transplantation. **Conclusion:** brentuximab-vedotin is an outpatient medication with low toxicity that can optimize the treatment of patients with relapsed-refractory Hodgkin's lymphoma.

(Rev Med Chile 2023; 151: 1361-1366)

Key words: Brentuximab Vedotin; Hodgkin Disease; Recurrence; Therapeutics.

RESUMEN

Introducción: El linfoma de Hodgkin es una neoplasia de células B de buen pronóstico, pero con mala respuesta a quimioterapia en casos refracta-

¹Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

²Servicio de Hematología, Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

^aInterno/a de medicina, Universidad de Concepción.

Fuente apoyo financiero: No.

Recibido el 24 de junio de 2023, aceptado el 08 de enero de 2024.

Correspondencia a:
Dr. Mauricio Chandía Cabas
Laboratorio de Citometría de Flujo Hospital Guillermo Grant Benavente, San Martín 1436, Concepción, Chile.
mchcabas@gmail.com

rios o recaídas. Brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal antiCD30 aprobado para su uso en estos casos. El presente trabajo tiene como objetivo describir la experiencia clínica de los pacientes tratados con brentuximab vedotin bajo la modalidad de acceso expandido. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo sobre información clínica de pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin refractario o en recaída y tratados con brentuximab-vedotin en el Hospital Regional de Concepción en el período 2015-2021. **Resultados:** Se identificaron 7 pacientes, 5/7 de sexo masculino, con una mediana de edad de 35 años (21-50). Cinco casos fueron celularidad mixta y 2 esclerosis nodular. Cuatro estaban en etapa II, 1/7 en etapa III y 3/7 en etapa IV. La mediana de líneas de tratamiento previas fue 4 (3-5) y en 2 casos la recaída fue postrasplante. En 6/7 casos se empleó como inducción y en un caso se empleó como mantención postrasplante autólogo de médula ósea. La administración fue ambulatoria por vía periférica con una mediana de dosis 150 mg y 10 ciclos. En un caso se necesitó ajuste de dosis por toxicidad. Tres de 6 pacientes lograron remisión completa y fueron a trasplante autólogo de médula ósea. **Conclusiones:** brentuximab vedotin es un medicamento ambulatorio de baja toxicidad que puede optimizar el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin recaído-refractario.

Palabras clave: Brentuximab Vedotina; Enfermedad de Hodgkin; Recurrencia; Terapéutica.

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoide B compuesta por células neoplásicas de gran tamaño mono o multinucleadas llamadas células de Reed-Sternberg¹. El LH constituye alrededor de 10% de los linfomas y afecta principalmente a personas jóvenes², siendo su incidencia estimada en Chile de 1,3 por 100.000 habitantes³. Los resultados de tratamiento actual han logrado una supervivencia de entre 90-96% en etapas localizadas y de 80-95% en etapas avanzadas². Sin embargo, hasta el 10-15% de los pacientes en etapas tempranas y el 20-30% en etapas avanzadas puede cursar con recaídas luego del tratamiento inicial¹. El objetivo de tratamiento de LH en recaída o refractario (LH R/R) es el control de la enfermedad a largo plazo limitando las complicaciones y toxicidad de las terapias, dentro de las que se incluyen: quimioterapia (QT), radioterapia (RT), inmunoterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tanto autólogo como alogénico^{4,5}.

Brentuximab Vedotin (BV) es un anticuerpo monoclonal anti CD30 conjugado con un agente antimicrotubulina⁶. Fue aprobado por la "Food and Drug Administration" (FDA) en 2011 para LH en recaída después de TPH autólogo o 2 regímenes previos de QT⁴. Estudios de fase II han

reportado una respuesta general de 75% y 34% de respuesta completa en pacientes con LH en recaída o refractariedad tratados con BV luego de un trasplante autólogo de células hematopoyéticas⁴. El objetivo de este trabajo es describir la respuesta al tratamiento compasivo de LH R/R con BV en un hospital público chileno.

Material y Métodos

Estudio observacional, transversal y retrospectivo. Se incluyó un total de siete pacientes con diagnóstico de LH R/R, tratados con BV bajo la modalidad de acceso expandido tras haber recibido al menos dos líneas de tratamiento. La información clínica e histopatológica se obtuvo de registros clínicos electrónicos del centro asistencial. A todos los pacientes se les solicitó el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el comité ético-científico del Servicio de Salud Concepción.

Para cada paciente se registró información acerca de histología, etapa clínica, TPH previo, laboratorio previo al tratamiento con BV. La etapa clínica fue determinada según la clasificación de Lugano basada en la clasificación de Ann Arbor⁷.

En relación al tratamiento se consideró la dosis recibida, número de ciclos administrados, tipo de respuesta, efectos adversos y presencia o no de TPH posterior. La respuesta a tratamiento fue evaluada con la clasificación de Lugano y respuesta metabólica en FDG-PET CT según escala de Deauville^{7,8}.

Análisis estadísticos

Se utilizaron estadísticos descriptivos y medidas de tendencia central mediante software SPSS.

Resultados

Las características clínicas de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mayoría fue de sexo masculino (5/7), con una mediana de edad de 35 años (21-50 años). Cinco pacientes presentaron histología correspondiente a celularidad mixta, mientras que los otros dos casos fueron esclerosis nodular. Cuatro pacientes se presentaron en etapa II, un paciente en etapa III y dos pacientes en etapa IV. Seis pacientes presentaron síntomas B previo al diagnóstico. La mediana de hemoglobina fue de 10,5 g/dL (7,2-13,6), plaquetas 212.000 /uL (46.000-722.000) y LDH 238 UI/L (173-246). La mediana de seguimiento fue de 36 meses (10-61).

La mediana de terapias previas al uso de BV fue 4 (3-5) y en 2 casos la recaída fue posterior

a un TPH autólogo. En 6/7 casos se utilizó BV como terapia en inducción y en 1 caso como mantención posterior a TPH autólogo. La administración fue hospitalizada en el primer ciclo y luego ambulatoria por vía periférica con una mediana de dosis y ciclos de 150 mg (100-150) y 10 ciclos (4-18), respectivamente (Tabla 2).

La respuesta al tratamiento fue remisión completa en 3/6 pacientes, luego de una mediana de 8 ciclos (6-11) y en todos los casos se logró consolidar con TPH autólogo. En 3/7 casos se utilizó BV como mantención posterior a TPH autólogo con una mediana de 12 ciclos (3-16), permaneciendo todos en remisión completa al momento de este reporte. Tres de 6 pacientes fueron refractarios a BV, uno de los cuales pudo ser rescatado con nivolumab, logrando llegar a TPH alogénico. En los otros dos casos, uno falleció a causa de progresión de la enfermedad y el otro se intentó rescatar con nivolumab pero continuó con progresión de la enfermedad en PET-CT, por lo que se ingresó a radioterapia paliativa.

En términos de seguridad, BV fue en general bien tolerado, no registrándose retrasos en la administración por reacciones adversas. Ningún paciente presentó reacciones adversas a BV NC-TAEC grados 4 o 5. En un caso fue necesario el ajuste de dosis por una neuropatía grado 3 que se resolvió sin secuelas y en otro caso se documentó síndrome mielodisplásico de bajo grado con cariograma normal que a la fecha no ha requerido terapia específica ni de soporte (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes al momento de la recaída

Caso	Edad	Sexo	Histología	Etapas clínicas	Terapias previas	TPH previo (Si/No)	Hemoglobina	LDH	Plaquetas
1	21	M	CM (1)	III-B	4	No	8,7	246	46.000
2	31	F	EN (2)	II-B (bulky)	4	Si (autólogo)	11,9	156	212.000
3	28	M	CM	II-A	5	Si (autólogo)	13,6	252	248.000
4	23	F	EN	II-B	3	No	9,1	213	176.000
5	50	M	CM	II-B	3	No	12,7	258	264.000
6	35	M	CM	IV-B (bulky)	3	No	7,2	238	722.000
7	48	M	CM	IV-B (bulky)	3	No	9,5	172	452.000

CM: celularidad mixta; EN: Esclerosis nodular; LDH lactato deshidrogenasa; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 2. Respuesta a tratamiento con Brentuximab Vedotin y reacciones adversas

Caso	n Ciclos	Dosis	Respuesta	RAM	TPH posterior	Vivo/Fallecido	Sobrevida desde inicio de terapia
1	6 + 3 (C)	139 mg - 83 mg post TPH	Remisión completa	Infecciosas, Sd mielodisplásico	SI (autólogo)	Vivo	61
2	8	94 mg	Refractario	Síntomas digestivos	SI (allogénico)	Vivo	34
3	16 (M)	150 mg	Remisión completa	Síntomas digestivos	NO	Vivo	35
4	6 + 12 (M)	100 mg	Remisión completa	Neuropatía grado 1	SI (autólogo)	Vivo	38
5	6	150 mg	Refractario	NO	NO	Vivo	20
6	4	150 mg	Refractario	NO	NO	Fallecido	10
7	11	150 mg - 100 mg post RAM	Remisión completa	Neutropenia, neuropatía grado 2-3	SI (autólogo)	Vivo	23

C: consolidación; M: mantención; RAM: reacción adversa a medicamento; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Discusión

En los pacientes con LH R/R, la tasa de remisión con el uso de quimioterapia combinada es aproximadamente 60-80% y pueden ser llevados a TPH⁹. El 50% de los pacientes que no responden a TPH, tienen mal pronóstico y requieren terapias de rescate como BV o inmunoterapia con inhibidores de check point para optar a un TPH allogénico⁹. En este trabajo hemos demostrado que en la realidad nacional, el empleo de brentuximab vedotin es posible en pacientes con LH R/R de forma relativamente segura y mayoritariamente ambulatoria.

Estudios de fase I sobre el uso de BV realizado en pacientes con linfomas CD30 + en recaída o refractariedad determinaron la dosis máxima tolerada y evidenció que los efectos adversos más comunes son fatiga, inmunosupresión, pirexia, diarrea, náuseas, neutropenia y neuropatía periférica¹⁰, tal como se presentó en algunos de los pacientes de nuestra serie. En el caso de la neuropatía, en gran parte es reversible con 80-90% de mejoría o resolución después de completar, interrumpir o disminuir las dosis de tratamiento^{9,11}. Existen reportes de neoplasias secundarias luego del uso de BV como terapia de mantención posterior a TPH tales como síndrome mielodisplásico,

leucemia aguda, cáncer de páncreas, pulmón y vejiga, las cuales no se tiene claridad si están en contexto de BV o de las múltiples terapias administradas con anterioridad a éste¹⁰.

En una revisión sistemática del uso de BV como monoterapia para pacientes con LH R/R, en los trabajos en que se registró el modo de uso, se reportó un régimen de dosis de 1,8 mg/kg cada tres semanas con un rango de entre 4-8 ciclos¹. En nuestra casuística se utilizó una mediana de ciclos mayor a la descrita (8), lo que puede explicarse porque se planificó en estos casos evaluar con PET-CT luego de administrar esa cantidad de ciclos.

En estudios de fase II multicéntricos donde se trataron pacientes con LH CD30+ refractarios o en recaída con brentuximab como monoterapia se observó una respuesta en el 75% de los pacientes y 34% del total registró una remisión completa⁹. En estos trabajos, el total de pacientes había recibido previamente un TPH, con una media de terapias previas de 4 (incluido el trasplante), similar a las de nuestros casos. Si bien nuestro número de casos es limitado, se observó una frecuencia de respuesta similar a la descrita.

BV ha sido evaluado como terapia puente a TPH, para pacientes con LH en recaída o refractarios con respuesta subóptima a terapia de

rescate, reportándose una respuesta general de 38-40% luego de 4 ciclos¹. En nuestra serie 3 casos lograron consolidarse con TPH autólogo, lo que es un gran logro considerando la falta de acceso a nuevas drogas para terceras y cuartas líneas de terapia en pacientes con LH R/R en el sistema público chileno.

El uso de BV como terapia de consolidación fue evaluado en el estudio multicéntrico AE-THERA donde pacientes con LH R/R sometidos a TPH autólogo y con alto riesgo de recaída se asignaron aleatoriamente a terapia de mantención con BV vs placebo, demostrando una mejoría de la progresión libre de enfermedad a 5 años en el grupo tratado con BV (59% vs 41%)¹². Se recomienda esta modalidad de uso en casos que han presentado progresión o recaída antes de 12 meses de terapia de primera línea, antecedentes de LH refractario (progresión o fracaso en lograr remisión completa) o compromiso extranodal en la recaída previa al TPH¹¹. Tres de nuestros pacientes con TPH autólogo recibieron BV bajo esta modalidad.

Otras recomendaciones del uso de BV, no explorada en nuestra serie son su utilidad en tratamiento de primera línea en conjunto a otros agentes antineoplásicos, donde ha demostrado mayor efectividad en comparación a esquemas clásicos, además de menor toxicidad¹³. Además, muestra actividad en linfomas T CD30+ en primera línea o en casos recaídos o refractarios⁶.

Dentro de las debilidades de este estudio se encuentran el abarcar sólo un centro y el reducido número de pacientes incorporados, los que además se encontraban en heterogéneas situaciones clínicas, lo cual hace difícil la comparación con trabajos clínicos o el establecimiento de conclusiones respecto de la efectividad de BV en LH R/R. Por otro lado, el alto costo de la droga puede potencialmente afectar la incorporación de ésta al arsenal terapéutico nacional.

Conclusiones

Brentuximab vedotin es un medicamento ambulatorio de baja toxicidad que puede optimizar el tratamiento de algunos pacientes con linfoma de Hodgkin recaído-refractario, susceptible de ser utilizado en la realidad del sistema público chileno.

Referencias

1. Plattel WJ, Bergamasco A, Trinchese F, Gavini F, Bent-Enakhil N, Zomas A, et al. Effectiveness of brentuximab vedotin monotherapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(14):3320-3332. doi:10.1080/10428194.2021.1957865
2. Cabrera CME, Puga LB, Torres V, Salinas M. Evaluación del tratamiento de linfoma de Hodgkin con esquema ABVD en Chile. *Rev Médica Chile*. 2019;147(4):437-443. doi:10.4067/S0034-98872019000400437
3. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory. Accessed June 10, 2023. <https://gco.iarc.fr/>
4. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood*. 2016;127(3):287-295. doi:10.1182/blood-2015-10-671826
5. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, Sehn LH, Connors JM. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma†. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2218-2223. doi:10.1093/annonc/mdu387
6. Oberic L, Delzor F, Protin C, Perriat S, Laurent C, Grand A, et al. Brentuximab vedotin in real life, a seven year experience in patients with refractory/relapsed CD30+ T cell lymphoma. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2021;27(7):1730-1735. doi:10.1177/1078155220968615
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
8. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):97-110. doi:10.1007/s00259-017-3690-8
9. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Kerry J Savage, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-2189. doi:10.1200/JCO.2011.38.0410
10. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812-1821. doi:10.1056/NEJMoa1002965
11. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi

- T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639-2642. doi:10.1182/blood-2018-07-861641
12. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;385(9980):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(15)60165-9
 13. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-344. doi:10.1056/NEJMoa1708984