

Uso de nivolumab en pacientes con recaída postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en enfermedad de Hodgkin: reporte de dos casos clínicos

CRISTIÁN CARVALLO^{1,2}, FRANCISCA NEGRETE^{1,2,a},
ROMINA MORALES^{1,2,b}, NATALY LOBOS^{1,2,b}, MARCOS ROJAS^{1,2,a},
KATHY JARA^{1,2,a}, CONSTANZA SCHÜLER^{1,2,c}, MARTÍN VIDAL^{1,2,c},
NICOLÁS GARNHAM^{1,2,c}, CLAUDIO MOSSO^{1,2}

Treatment of Hodgkin disease relapse after allogeneic transplantation with nivolumab. Report of two cases

Hodgkin's Lymphoma has a very good prognosis. In the unusually refractory patients allogeneic transplantation offers a chance of cure. The so-called checkpoint inhibitors, such as Nivolumab can play a relevant role in this type of patients. Their side effects and usefulness after allogeneic transplantation are under investigation. Relapse after allogeneic transplantation has an extremely poor prognosis. We report two patients with refractory Hodgkin's lymphoma who relapsed after an allogeneic transplant and who were successfully treated with Nivolumab.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1507-1511)

Key words: Allografts; Hodgkin Disease; Nivolumab.

La Enfermedad de Hodgkin es una neoplasia hematológica única caracterizada por la presencia de células de Reed-Sternberg sobre un fondo de células inflamatorias¹ que representa alrededor de 0,6% de todos los cánceres². La mayoría de los casos se presenta en pacientes entre los 20 y 30 años o entre los 70 y 90 años, y aunque se presentara en etapas avanzadas, la mayoría logra la cura, ya sea, solo con quimioterapia o quimioterapia más radioterapia¹. El esquema principal de quimioterapia es ABVD (Doxorrubicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbazina), y se ha mantenido como el tratamiento más satisfactorio por las últimas 3 décadas para la mayoría de los pacientes¹. El acotado número de pacientes que presentan recaídas, o que son refractarios a una primera línea de tratamiento, pueden ser

rescatados con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos³. En aquellos casos en que esta última alternativa no sea efectiva, se puede utilizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, siempre y cuando se cumplan determinadas condiciones de edad y estado general, con el objetivo de cambiar la estrategia del uso de quimioterapia al uso del sistema inmune para apelar a un intento de mejoría de la enfermedad³. En los últimos años se han introducido nuevos fármacos que pueden contribuir a mejorar los resultados terapéuticos de Enfermedad de Hodgkin refractarios a primera línea de tratamiento. Uno de estos fármacos es brentuximab vedotin, es un conjugado entre un anticuerpo anti-CD30 y un agente antineoplásico sintético monometil auristatina E, que actúa como potente inhibidor

¹Facultad de Medicina
Universidad Finis Terrae,
Santiago, Chile.

²Unidad de Trasplante de
Progenitores Hematopoyéticos,
Clínica Santa María, Santiago
de Chile.

^aEnfermero Universitario.

^bQuímico Farmacéutico.

^cResidente Oncología Médica,
Facultad de Medicina,
Universidad Finis Terrae,
Santiago, Chile.

Recibido el 1° noviembre de
2020, aceptado el 29 de octubre
de 2021.

Trabajo no recibió
financiamiento.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Correspondencia a:

Dr. Cristián Carvallo
Av. Santa María 0500,
Providencia, Santiago, Chile
ccarvallo@clnicasantamaria.cl

de microtúbulos. Esta es una droga de alto costo no disponible en Chile⁴. Por otro lado, están los inhibidores de punto de control que sí se encuentran disponibles en Chile⁵.

Pacientes con recaídas secundarias a trasplante alogénico tienen un pronóstico muy ominoso y hasta hace poco no tenían alternativa alguna de tratamiento⁶. Sin embargo, la aparición de los inhibidores de punto de control ha dado alguna esperanza de rescate de estos pacientes, aunque con una alta preocupación de los efectos adversos potenciales de estimular el sistema inmune del donante que es ajeno al paciente^{7,8}. En el presente estudio reportamos 2 pacientes que presentaron recaída posterior a haber recibido todas las posibles líneas de tratamientos, incluyendo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, así como también nivolumab.

Caso Clínico 1

Paciente de 42 años, diagnóstico Linfoma de Hodgkin Esclerosis Nodular Etapa IIB bajo riesgo (2013) y comorbilidades asociadas de sobrepeso y tabaquismo crónico. Fue tratado con 3 ciclos de quimioterapia ABVD con respuesta parcial. Se

decidió continuar con otros 3 ciclos de quimioterapia, pero no tuvo mayor respuesta, confirmatoria con nueva biopsia, y fue catalogado como refractario a su primera línea de tratamiento. Posteriormente recibió 4 ciclos de quimioterapia ICE (ifosfamida-carboplatino-etopósido) de rescate con respuesta completa por PET-SCAN, y en Julio de 2014 se somete a trasplante autólogo de médula ósea. En marzo de 2016 presentó recaída de enfermedad con foco mediastínico y ganglios cervicales confirmada por nueva biopsia (Figura 1A). Luego de ello, recibe 2 ciclos de quimioterapia GVD (gemcitabina-navelbine-doxorrubicina liposomal) presentando respuesta completa por PET-SCAN. Con fecha 03/08/2016 fue sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos donante familiar idéntico (DFI) con esquema de acondicionamiento no mieloablativo. El paciente no desarrolló mayores complicaciones ni tampoco enfermedad injerto contra huésped (EICH). En junio de 2017, siendo el día +297 post trasplante alogénico presentó una nueva masa en el mediastino (Figura 1B). Se realiza resección quirúrgica completa de la masa. El paciente quedó sin evidencias de enfermedad. Desde julio del año 2017 se mantiene en tratamiento con nivolumab con dosis entre 200-240 mg cada 2 a 4 semanas

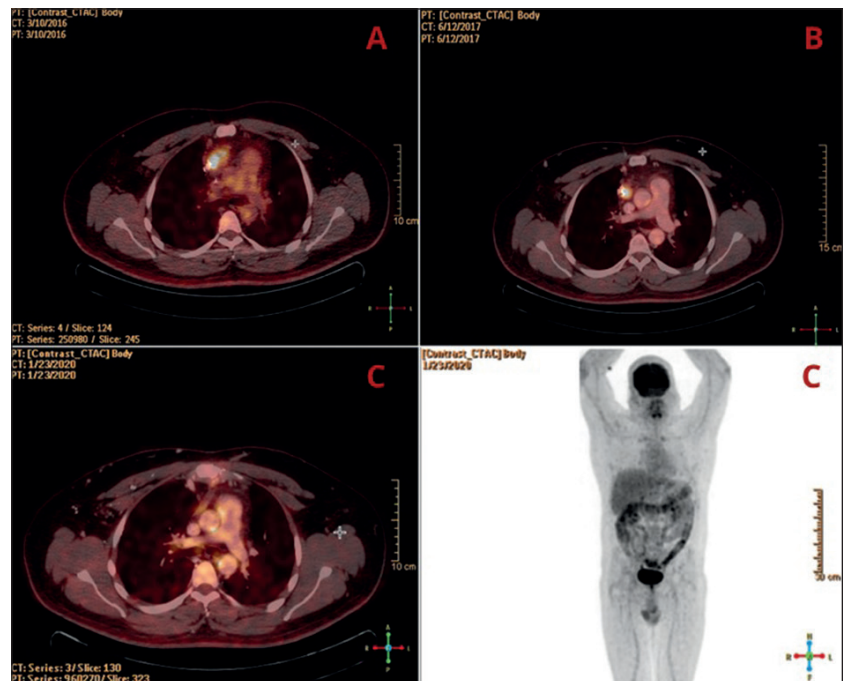


Figura 1. A: Recaída post trasplante autólogo. B: Recaída post trasplante alogénico. C: Remisión completa Enero 2020.

sin haber presentado efectos adversos significativos hasta ahora, realizando una vida normal que incluye buceo de profundidad y con un último PET-SCAN en Enero de 2020 en remisión completa (Figura 1C). Persiste asintomático hasta su último control clínico en Marzo de 2021.

Caso Clínico 2

Paciente de 41 años diagnóstico Enfermedad de Hodgkin Celularidad Mixta Etapa IIA bajo riesgo (Julio 2015) con comorbilidades asociadas de sobrepeso, recibió 3 ciclos de quimioterapia ABVD sin Radioterapia con respuesta completa visualizada por PET-SCAN. En enero de 2016, a 3 meses de finalizado su tratamiento, presenta progresión de enfermedad, por lo que recibe 4 ciclos ESHAP (etopósido-ifosfamida-metilprednisolona-citarabina-cisplatino) alternado con MINE (mesna-ifosfamida-mitoxantrona-etopósido) obteniendo respuesta completa. Posteriormente,

en julio de 2016 se realizó un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con esquema de acondicionamiento BEAM (carmustina-etopósido-citarabina-melfalán). En diciembre de 2016, a los 5 meses de su trasplante, presentó nueva progresión de enfermedad. Recibió 6 ciclos de quimioterapia GVD (gemcitabina-navelbine-doxorrubicina liposomal) consiguiendo respuesta parcial. Posteriormente, en abril 2018 fue sometido a trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos. No se evidenciaron complicaciones serias ni EICH. En noviembre de 2018 al día +217 post trasplante presentó extensa recaída de enfermedad (Figura 2A). En diciembre 2018, pese a que paciente se encuentra en regulares condiciones generales, de igual modo inició tratamiento con nivolumab 240 mg cada 2 semanas presentando respuesta completa al tratamiento en marzo de 2019 (Figura 2B). Producto del extenso rash cutáneo, se suspende nivolumab e inicia tratamiento corticosteroide. Su cuadro fue sugerente de EICH aguda grado severo a nivel de

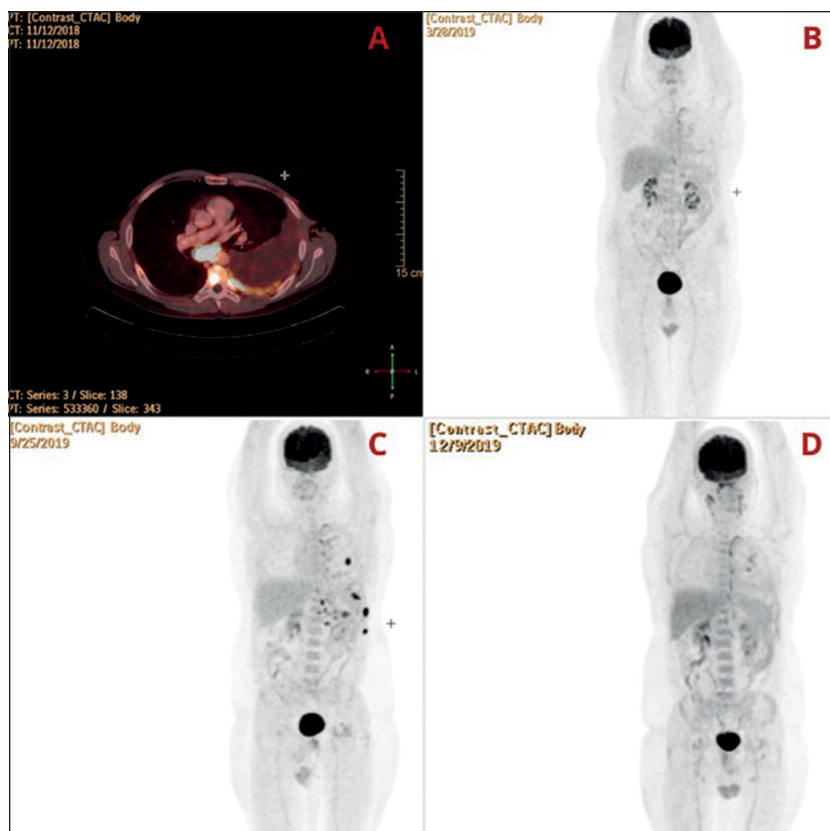


Figura 2. A: Recaída post trasplante alogénico. B: Respuesta completa a Nivolumab. C: Reactivación de enfermedad. D: Segunda respuesta completa.

piel, sin poder descartar que se haya tratado de efecto adverso del fármaco. En Junio de 2019, a los 5 meses de iniciado tratamiento corticosteroide, se suspende con buenos resultados. Se mantiene sin inmunoterapia hasta Septiembre de 2019, episodio en el que nuevamente presenta extensa reactivación de su linfoma (Figura 2C) confirmada por biopsia. Se reinicia terapia con Nivolumab en dosis de 240-480 mg cada 2-4 semanas consiguiendo respuesta completa a los 2 meses de reiniciado tratamiento (Figura 2D). A Junio de 2021, paciente se encuentra con leves molestias cutáneas, pero asintomático desde el punto de vista de su patología hematológica base.

Discusión

La Enfermedad de Hodgkin es una neoplasia hematológica habitualmente de buen pronóstico con sobrevividas a 5 años de hasta 94% en pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, alrededor de un 13% de los pacientes que padecen de esta enfermedad fallecen por ella⁹⁻¹⁰. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos constituye la última línea de tratamiento considerada estándar con fines curativos¹¹. En los últimos años han aparecido de manera experimental nuevas formas de inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunitario que están dando interesantes resultados en pacientes refractarios al tratamiento⁷⁻⁸. En el año 2015 Ansell et al. publicaron 23 pacientes con recaídas a trasplante autólogo y/o uso de brentuximab, con 87% de respuesta a nivolumab, de ellos 70% obtuvo respuesta completa¹². Posteriormente, se han reportado casos aislados de uso de nivolumab en pacientes con recaídas post trasplante alogénico⁷⁻⁸. Recientemente, el estudio Keynote 204 presentó sus resultados en un estudio comparativo entre nivolumab y brentuximab en pacientes con recaída postrasplante, algunos de ellos con trasplante alogénico con buenos resultados¹³. Existe la duda y preocupación con respecto a los efectos adversos de los inhibidores de punto de control inmunitario.

En este reporte se comunican los resultados de 2 pacientes refractarios a la quimioterapia y que de forma sucesiva fueron sometidos a trasplante alogénico con recaídas posterior a ello. El primer paciente, si bien quedó sin evidencia de enfermedad, el perfil temporal de más de 3 años libre de enfermedad sugiere que nivolumab lo mantiene

en respuesta completa, y tal vez, con mejoría de su enfermedad hematológica basal. Llama la atención que por diversos motivos el paciente no haya recibido el tratamiento en las dosis y perfil temporal recomendado. El segundo caso, es un caso aún más interesante dado que el paciente presenta recaídas muy precoces a sus tratamientos y al breve tiempo de iniciar nivolumab presenta una respuesta completa, pero por ya sea efectos adversos o la aparición de EICH, fue necesario suspender la terapia. Luego de ello, progresa nuevamente y vuelve a tener una respuesta completa, solo que ahora sin los presumibles efectos adversos previos. Se ha mantenido libre de enfermedad por 19 meses.

Aún quedan muchas preguntas por contestar como, cuál es la verdadera eficacia de estas drogas, cuáles son sus potenciales y reales efectos adversos, cómo usar estos medicamentos, cuál es la mejor dosis efectiva y el perfil temporal de su uso. Sin embargo, su uso a nuestro parecer es posible y puede otorgar grandes beneficios a pacientes en este mismo escenario clínico.

Referencias

1. Shanbhag S, Ambinder R. Hodgkin Lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (2): 116-32.
2. Siegler RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics 2017*. *CA Cancer J Clin* 2017; 67 (1): 7-30.
3. Kanate A, Majhail N, Savani B, Bredeson C, Champlis R, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (1): 1247-56.
4. Scott L. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs* 2017; 77 (4): 425-35.
5. ISPCH, 06 Mayo 2019. Instituto de Salud Pública de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos, registro productos nuevos. Folleto información al profesional Nivolumab. Link consultados en Diciembre 2020, <https://www.ispch.cl/sites/default/files/B-2561-15.pdf> y <https://www.ispch.cl/sites/default/files/B-2562-15.pdf>.
6. Pavlecic S, Kumar S, Mothy M, De Lima M, Foran J, Pasquini M, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of Relapse following Allogeneic Cell

- Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (7): 871-90.
7. Angenend L, Schliemann C, Lutz M, Rebber E, Schulze A, Weckesser M, et al. Nivolumab in a patient with refractory Hodgkin's lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *BMT* 2016; 51(3): 443-5.
 8. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, Drumez E, Ysebaert L, Doyen H, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 129 (18): 2471-8.
 9. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (18): 1999-2008.
 10. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015; 372 (17): 1598-607.
 11. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51 (4): 521-8.
 12. Ansell S, Lesokhin A, Borello I, Halwani A, Scott E, Gutierrez M, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *NEJM* 2015; 372 (4): 311-9.
 13. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson N et al. Keynote 204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *JCO* 2020; 38 (15): suppl 8005-8005.