



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 5

Innovación del tratamiento en múltiples tumores

Material
Formativo

Linfoma de Hodgkin

5.1 Innovación en el tratamiento del Síndrome Linfoproliferativo B: Linfoma de Hodgkin clásico

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia clonal de células B del centro germinal que globalmente representa el 20-25% de todos los linfomas. En nuestro medio presenta una distribución bimodal, con un pico en adultos jóvenes (entre 15 y 30 años) y otro en edad más adulta (mayores de 55 años). Con los tratamientos disponibles en la actualidad, la mayoría de los pacientes alcanzan la curación. Sin embargo, existen aún aspectos controvertidos acerca de cuál es la mejor estrategia de tratamiento que aúna la máxima eficacia curativa con la menor toxicidad derivada de la quimioterapia y radioterapia.

Tratamiento en primera línea

El abordaje terapéutico estándar en primera línea, en la mayoría de los países europeos y América (Guías NCCN- 2018, ESMO-2018 y GELTAMO-2014), es el esquema quimioterápico ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina), siendo la intensidad de este esquema dependiente de la extensión de la enfermedad y presencia o no de factores de riesgo al diagnóstico.

Como esquema alternativo, el grupo alemán para el estudio del linfoma de Hodgkin (GHSg) emplea el esquema BEACOPP como estándar (Bleomicina, Etopósido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbina y Prednisona), que si bien produce un aumento en la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, en estadios avanzados, ésta es a costa de una mayor toxicidad a corto y largo plazo.

Enfermedad precoz favorable

Pacientes con enfermedad precoz favorable, estadios I A y II A, tienen un excelente pronóstico con tasas de curación superiores al 90%. El esquema terapéutico estándar

es un tratamiento combinado quimio-radioterápico consistente en 2 ciclos de ABVD seguido de consolidación con radioterapia 20 Gy sobre campo afecto. No consolidar con RT supondría tratar con 4 ciclos de ABVD y deberá considerarse principalmente en casos en los que la RT suponga riesgo de secuelas y/o comorbilidad.

Enfermedad precoz no favorable no voluminosa

El estándar terapéutico en pacientes con enfermedad precoz desfavorable y no voluminosa consiste en 4 ciclos de ABVD seguida de consolidación con RT 30 Gy sobre campo afecto.

Enfermedad precoz no favorable voluminosa

Se recomienda una estrategia terapéutica similar a la de estadios avanzados: 2 ciclos iniciales de ABVD, reevaluación con PET y si es negativo, consolidar con 4 ciclos adicionales de ABVD. Si el paciente alcanza remisión completa (RC) por PET a fin de tratamiento en las masas mediastínicas se podrá considerar opcionalmente la consolidación con RT complementaria.

Estadios avanzados

Los estadios III y IV son considerados conjuntamente como estadios avanzados. El esquema inicial recomendado es ABVD, siendo el plan terapéutico 6 ciclos, con la recomendación de reevaluación precoz mediante PET tras ciclo 2.

No se recomienda la consolidación con RT en estadios avanzados, salvo en pacientes con masa residual > 2.5 cm y PET positiva de fin de tratamiento.

Tratamiento de segunda línea

A pesar de que el LH es una neoplasia con altas tasas de curación en esquemas estándar en primera línea (90% de pacientes en estadios precoces y 70% en avanzados), debemos considerar que un porcentaje significativo, sobre todo pacientes en estadios avanzados, recaen mayoritariamente dentro de primer año o son primariamente refractarios.

Casi la mitad de los pacientes que recaen tras primera línea pueden ser rescatados con TAPH tras quimioterapia de rescate, siempre que se demuestre quimiosensibilidad y el paciente no presente contraindicación para su realización. La recomendación actual es elegir el esquema de tratamiento quimioterápico del que se disponga más experiencia en el centro y que afecte lo menos posible a la capacidad de movilización de progenitores hematopoyéticos. Un ejemplo podría ser el esquema ESHAP x 3 ciclos con la recomendación de realizar la recolección de progenitores hematopoyéticos si es posible tras 2º ciclo. Posterior TAPH.

Tratamiento a partir de segunda línea

Pacientes no respondedores o en respuesta parcial tras el rescate en segunda línea son candidatos a uso de nuevos agentes no quimioterápicos como Brentuximab Vedotina, en tercera línea, o inmunoterapia con inhibidores del check point. Se han abierto nuevas líneas de abordaje terapéutico como puente al alo trasplante.

En aquellos pacientes que se encuentran en recaída quimiosensible y que ya han recibido TAPH previamente está indicada la realización de un TPH alogénico.

Brentuximab Vedotina (BV)

Brentuximab Vedotina es un agente no quimioterápico anti-CD30, en el que un anticuerpo quimérico anti-CD30 conjugado a un agente antimitótico se unirá a la proteína transmembrana CD30 en superficie de la célula tumoral y liberará el agente antimitótico, provocando interrupción de ciclo celular y apoptosis de la célula.

En pacientes considerados candidatos a procedimiento de aloTPH, puesto que la mayoría alcanzan respuestas precozmente, el objetivo será dar un número corto de ciclos que nos permita obtener una respuesta de calidad pre-alotPH.

BV en monoterapia es una estrategia terapéutica recomendada en pacientes refractarios a ≥ 2 líneas de quimioterapia previas y en recaída/refractariedad post TAPH. Recomendamos administrar 2 ciclos iniciales de BV en monoterapia seguida de reevaluación PET y, si existe respuesta al menos parcial (RP), administrar 2 ciclos adicionales con posterior consolidación con AloTPH en pacientes considerados candidatos a este procedimiento y que hayan alcanzado respuestas de calidad (\geq RP).

Se recomienda consolidación con BV post TAPH solo para pacientes de alto riesgo sometidos a TAPH en situación de RP en PET pre TAPH o con 2 o más factores pronósticos adversos. En aquellos pacientes expuestos a BV pre TAPH, sólo se recomienda consolidación si con BV se obtuvo una respuesta de calidad pre TAPH.

Inhibidores del check point

Dentro del grupo de fármacos inhibidores del check point (ICP), Nivolumab y Pembrolizumab muestran resultados muy similares en cuanto a tasas de respuestas globales en un perfil de pacientes de características muy similares.

La recomendación actual de Nivolumab en monoterapia está dirigida a pacientes en recaída/refractarios post TAPH y fallo a BV y permite una terapia puente al Alo TPH.

Los datos de Pembrolizumab en monoterapia son superponibles a los comentados para Nivolumab en pacientes en recaída/refractoriedad tras BV y TAPH o no elegibles para TAPH. Ahora bien, debemos tener en cuenta dos consideraciones respecto a este fármaco que son: el intervalo de administración de 3 semanas y la aprobación de este en pacientes, también para no elegibles para trasplante. De modo que en pacientes que no cumplan el criterio de exposición previa a TAPH, sería el único ICP aprobado actualmente.

La monoterapia con IPC permite rescatar a un subgrupo de pacientes quimiorrefractarios, tras fallo a TAPH y BV, como terapia puente al Alo TPH.

También se están ofreciendo ensayos clínicos donde se combina la inmunoterapia con quimioterapia. La combinación de inhibidores de PD1 con otros agentes quimioterápicos podría ser una estrategia en el futuro para poder utilizarlo en líneas más precoces de la enfermedad. El futuro de estos tratamientos se amplía a patologías hematológicas que no expresan PD1, aprovechando un efecto sinérgico con fármacos inmunomoduladores y con modificadores del microambiente tumoral.

Bibliografía

Guía de práctica clínica. Linfoma de Hodgkin Clásico

https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/03/11/Guia_de_Practica_Clinica_Linfoma_de_Hodgkin_Clasico.pdf

Guía Geltamo

https://www.geltamo.com/images/PDF/Guia_Geltamo_LH_2019.pdf