



Actas clave de un
simposio en vivo realizado en el
21° Congreso de la Asociación Europea
de Hematología en Copenhague, Dinamarca

El papel del CD30: Nuevas fronteras en el tratamiento focalizado for de linfomas neoplásicos



Proporcionado por
MediCom Worldwide, Inc.

Esta actividad cuenta con el respaldo de
auna beca educativa otorgada por Takeda Oncology

Introducción:

Expresión del CD30 en el linfoma

Anton Hagenbeek, MD, PhD

Evaluación de la expresión del CD30

El cúmulo de diferenciación del antígeno 30 (CD30) es un factor de necrosis tumoral expresado mediante los linfocitos T y B activados. Si bien no se comprende del todo la función del CD30 en la fisiología humana normal, la expresión elevada se ha vinculado a neoplasias hematológicas.¹ Sin embargo, no todas las neoplasias hematológicas expresan el CD30; la positividad CD30 puede definirse como la expresión del CD30 en 10% a 20% de las células neoplásicas. Los valores de corte de positividad del CD30 varían debido a diferencias en los métodos de cuantificación entre estudios; la expresión del CD30 puede variar de valores no especificados a más del 80% de células neoplásicas.²⁻⁸ El CD30 suele evaluarse mediante inmunohistoquímica (IHC), citometría de flujo (CF) o ensayo inmunoenzimático de adsorción (ELISA). El IHC es el método más común para evaluar la expresión del CD30. La CF puede sustituirse por la IHC o combinar ambas en función del estado de la muestra, los recursos y la experiencia con el uso de los métodos. En general, ELISA se utiliza para puntuar los niveles del CD30 en suero.^{2,8,9} Además de estos métodos de análisis, la tinción del CD30 aumenta la reproducibilidad del diagnóstico. Por ejemplo, se descubrió que la suma de la inmunotinción del CD30 al análisis morfológico aumenta la reproducibilidad del diagnóstico de linfoma en un 39% en los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (LACG), cuyo valor de positividad del CD30 es elevado.^{10,11} Sin embargo, la tinción debe ser óptima para obtener resultados adecuados. Los datos han demostrado que aproximadamente uno de cada cuatro laboratorios que participan en análisis de control de calidad (QC) obtuvieron resultados inadecuados de la tinción del CD30. Una organización científica independiente que promueve la calidad de la IHC (NordiQC) evaluó la tinción del CD30 en 172 laboratorios en 2011, que fue el tercer estudio de calidad realizado en esta serie que se inició en 2004 y 2007. Los resultados demostraron que solo 133/172 (77%) de los centros evaluados lograron una tinción adecuada; esto representó una disminución absoluta del 15% desde el 2004. Los desafíos técnicos en la tinción pueden afectar la interpretación precisa y el diagnóstico. En el 90% de los resultados inadecuados obtenidos en el estudio NordiQC, se descubrió que la tinción era demasiado débil o daba un falso negativo y en el 10% restante, se identificaron tinciones muy débiles o que daban falso positivo. Se observó una mala tinción en casi todos los

casos y las causas principales de tinción insuficientes fueron concentraciones demasiado bajas del anticuerpo principal y un tiempo demasiado breve de recuperación del epítipo inducida por calor (REIC). Al interpretar los datos del estudio se deben tener en cuenta estos factores.^{2,12}

Expresión del CD30 en el linfoma de Hodgkin

El CD30 es un marcador diferencial en el linfoma de Hodgkin (LH), que distingue entre el LH clásico y el LH nodular con predominio de linfocitos CD30 negativo (LHNPL), de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{3,9,13} Más del 98% de los casos de LH expresan el CD30 en comparación con menos del 8% de los casos de LHNPL.^{3,13} Según los datos de clasificación de la OMS, una variedad de linfomas no Hodgkinianos (LNH) de células B muestran al menos algún grado de expresión del CD30:

- Linfoma difuso de células B grandes: 4% a 26%^{14,15}
- Linfoma folicular: 14% a 50%^{16,17}
- Linfoma primario mediastinal de células B (LMPB): 69% a 86%^{18,19}

El CD30 se expresa de manera variada en aproximadamente el 30% de los linfomas de células T. Aun más subtipos de linfomas de células T muestran expresión del CD30, incluidos²⁰:

- Linfoma periférico de células T (no especificado de otra forma/NEOF): 5% a 32%^{4,5}
- Linfoma angioinmunoblástico de células T (LAIT): 0% a 33%^{7,21}
- Linfoma extranodal de células NK/T: 13% a 75%^{22,23}
- Leucemia/linfoma de células T en adultos: 0% a 23%^{24,25}
- Linfoma anaplásico de células grandes, cinasa de linfoma anaplásico positiva (ALK): 100%²⁶
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo: 100%²⁷
- Linfoma de células T asociado a enteropatía (LTAE): 13% a 87%^{28,29}
- LACG cutáneo primario: 100%³⁰
- Otros trastornos:
 - Micosis fungoides (MF): 11%³¹
 - MF transformadas: 24% a 100%^{32,33}
 - Papulosis linfomatoide: 60% a 100%³⁴

Estos datos demuestran la posible elegibilidad de varios linfomas de células B y T, además del LH, para ser tratados

con anticuerpos anti-CD30 o conjugados farmacológicos anti-CD30.

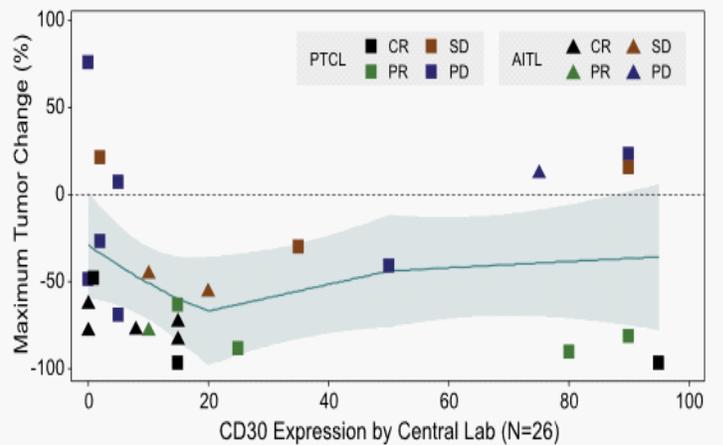
Relación entre la expresión del CD30 y la respuesta a brentuximab vedotina

Brentuximab vedotina (BV) es un conjugado fármaco anticuerpo (CFA) compuesto por un anticuerpo anti-IgG1 quimérico y el agente de alteración de los microtúbulos, monometil auristatina E (MMAE), dirigido contra el CD30. Cuando BV se une a las células cancerosas que expresan el CD30, el complejo se somete a endocitosis mediada por clatrina y el endosoma se funde con lisosomas. Luego, las proteasas dividen el ligador de dipéptidos en el fármaco, liberando MMAE libre en el citoplasma celular donde se une a los microtúbulos e inhibe la polimerización para inducir la detención del ciclo celular y la subsiguiente apoptosis. BV está aprobada por la FDA tanto para el linfoma de Hodgkin clásico (LHc), como para el linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs).³⁵

En los pacientes con LHc, el BV se utiliza después del fracaso del trasplante hematopoyético de células madre autólogo (THCM auto) o después del fracaso de al menos dos regímenes quimioterápicos previos con múltiples agentes en pacientes que no son candidatos a THCM auto o en pacientes en alto riesgo de recidiva o progresión como consolidación posterior al THCM auto. En los pacientes con LACGs se utiliza después del fracaso de al menos un régimen quimioterapéutico previo con múltiples agentes.³⁵

La respuesta inadecuada al tratamiento, ya sea que se manifieste como recidiva de la enfermedad o incapacidad de lograr la remisión, sigue siendo un problema vital en el manejo de los pacientes con linfoma de células T. Debido a esto, sigue habiendo una gran necesidad de agentes nuevos para tratar estas neoplasias, tanto en primera línea como en caso de recidivas. Se diseñó un estudio, realizado por Horwitz, et al., para evaluar la seguridad y eficacia de BV en pacientes con LNH CD30 positivo recidivante/refractario. Los resultados demostraron remisiones objetivas observadas con brentuximab vedotina en 41% de los pacientes con linfomas de células T recidivantes, incluido un 54% de pacientes diagnosticados con LAIT. Se observaron remisiones en pacientes con todos los niveles de expresión del CD30 en muestras tumorales. (Figura 1) Se observaron remisiones objetivas en una amplia gama de expresión del CD30, incluida la expresión indetectable conforme a la revisión central. Sobre la base de los criterios de elegibilidad, todos los pacientes tenían linfomas que expresaban el CD30 conforme a la evaluación patológica

Figura 1. Reducción máxima del tamaño del tumor por expresión cuantitativa del CD30



Adaptado de Horwitz SM, et al. *Sangre*. 2014;123(20):3095-3100.

institucional; sin embargo, 6 pacientes (17%) tenían CD30 indetectable según esta medición. La expresión del CD30 según la evaluación del laboratorio central varió de 0% a 95%. No hubo una correlación aparente entre remisión y expresión del CD30, tal como lo evidenció la remisión completa (RC) o parcial (RP) en 9 de 14 pacientes (64%) con una expresión desde pequeña a no detectable del CD30 (expresión $\leq 15\%$ del CD30) conforme a la revisión central. Las tasas de remisión en este ensayo y la falta de correlación con la expresión del CD30 sugirió que la posible actividad de BV puede ser bastante amplia entre distintos subtipos de linfoma de células T. Sin embargo, las pruebas con IHC para el CD30 o la presencia de CD30 elevado en suero (CD30s) puede proporcionar un biomarcador valioso para la selección de pacientes para tratamiento.³⁶

Se observaron resultados similares en un estudio de pacientes con MF realizado por Krathen, et al. En este ensayo, los pacientes con MF/síndrome de Sézary (SS) en estadio IB a IV, que habían recibido al menos un tratamiento previo, fueron tratados con BV, independientemente del estado de tinción del CD30 previo al tratamiento. La tasa general de remisión fue del 68%. Después de 25 semanas, se observó que 74% de las remisiones eran continuas y 73% de los pacientes no presentaban progresión en el seguimiento de la semana 36 (rango de 6 a 55 semanas). Se observaron remisiones clínicas en pacientes con todos los niveles de expresión del CD30; sin embargo, esta no se asoció con la remisión clínica evaluada mediante IHC de rutina o por análisis de imágenes multiespectrales.³⁷

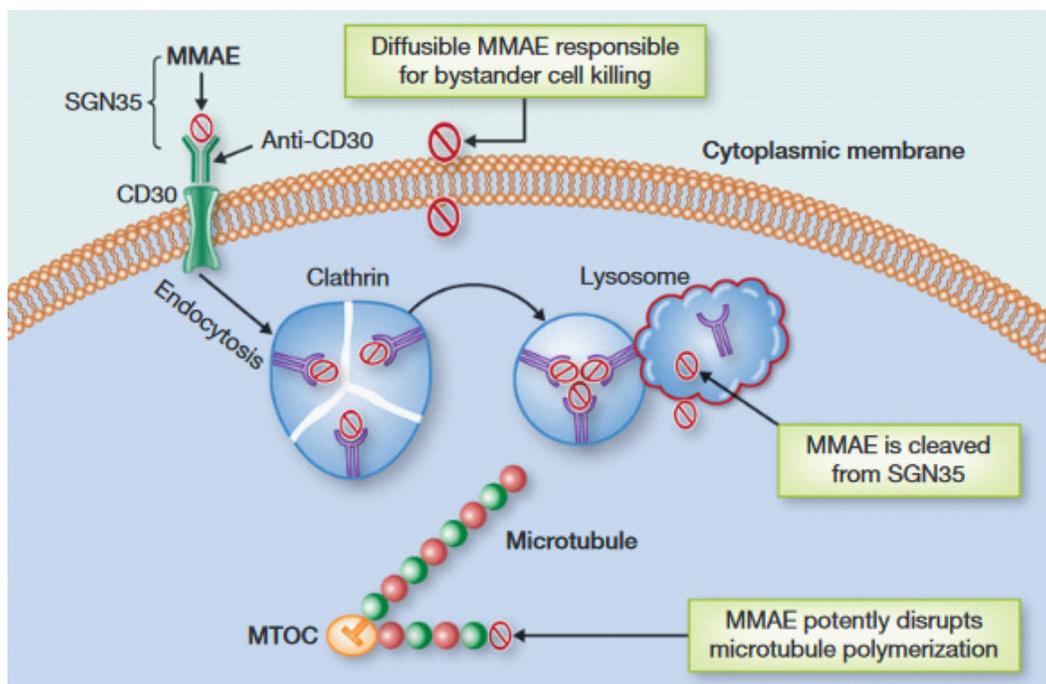


Figura 2. “Efecto espectador” del MMAE

Adaptado de Deng C, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19(1):22-27.

Se han sugerido algunos posibles explicaciones a por qué algunos linfomas CD30 negativos responden a BV. Es posible que los análisis (por ej., IHC, citometría de flujo) puedan proporcionar resultados falsos negativos. También es posible que la densidad de antígenos CD30 en las células tumorales esté por debajo de los niveles convencionales de detección. Otra posible explicación de la muerte de linfomas que no expresan CD30 es la filtración de MMAE fuera de las células CD30 positivas hacia el microentorno; la difusión del MMAE fuera del citoplasma, hacia el espacio extracelular y las células CD30 negativas se denomina efecto “espectador”.³⁸ (Figura 2)

Se están realizando investigaciones y desarrollos para descubrir nuevas generaciones de CDA que se enfoquen en moléculas menos tóxicas por anticuerpo para poder matar efectivamente la célula diana y, al mismo tiempo, reducir los efectos secundarios tóxicos que pueden dañar el tejido normal. Además, estos esfuerzos buscan desarrollar una unión agente citostático-anticuerpo aún más fuerte para que el fármaco no sea liberado antes de que todo el complejo llegue a la célula diana molecular. Dicho lo cual, aún debemos enfrentar muchos desafíos en cada paso del proceso de desarrollo y evaluación de los fármacos.³⁹

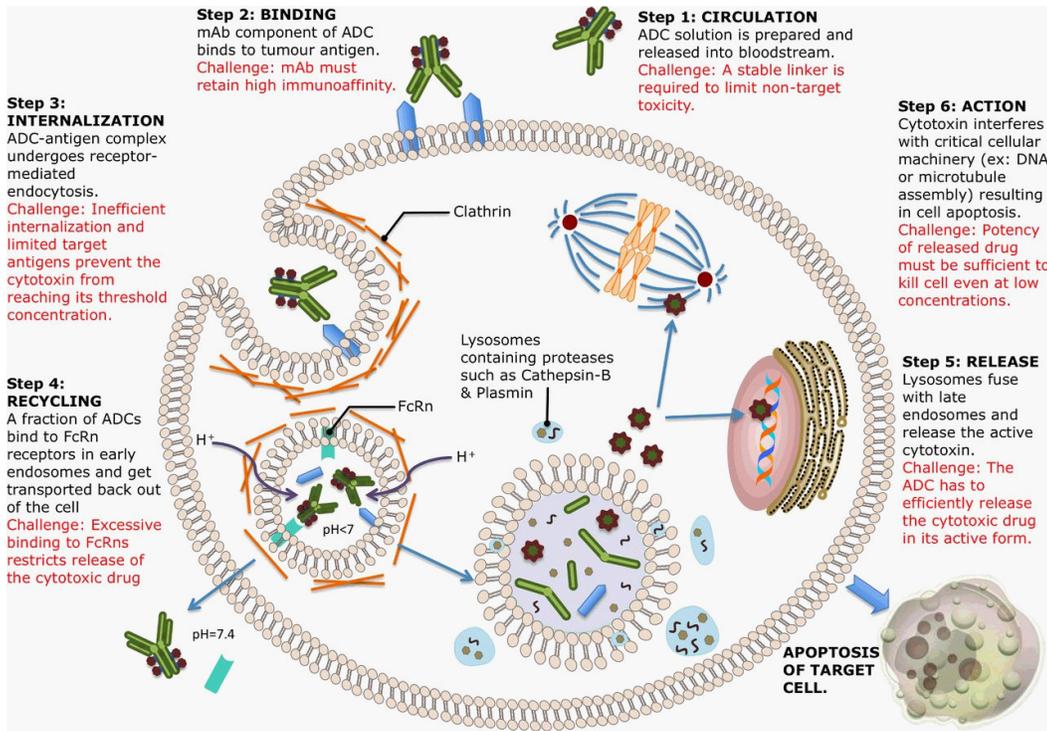


Figura 3. Vía mecánica de los CDA resultante en muerte de la célula tumoral

Adaptado de Peters C, et al. *Biosci Rep.* 2015;35(4).

El papel prometedor del tratamiento anti-CD30 en un subconjunto más amplio de linfomas CD30+

Tim Illidge, PhD, MRCP, FRCR, FRCPath

El momento actual es magnífico para el desarrollo de tratamientos basados en anti-CD30; un cambio notable de paradigma que comenzó con la capacidad de focalizar el CD30 mediante el desarrollo de brentuximab vedotina.

Brentuximab Vedotina: Ensayos iniciales con linfomas

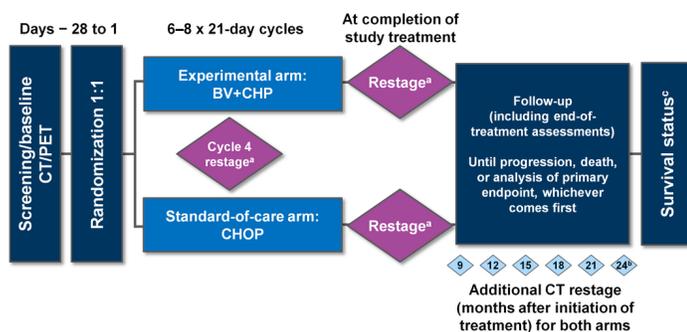
Brentuximab vedotina fue estudiado entre 2009 y 2010 en un ensayo de fase 2 con pacientes con LACG sistémico, realizado en 22 centros clínicos de los Estados Unidos, Canadá y Europa. Este fue el mayor estudio realizado jamás en esta población de pacientes en ese momento. Se inscribió un total de 58 pacientes que habían recibido mucho tratamiento previo y en los que se determinó un mal pronóstico. De estos pacientes, 72% tenían enfermedad con ALK negativo, 62% enfermedad refractaria primaria después de recibir quimioterapia y 26% recibieron un alotrasplante de células madre que fracasó. Los pacientes recibieron una mediana de dos ciclos de quimioterapia previa, con un rango de entre uno y seis ciclos. Se administró BV en una dosis de 1.8 mg/kg cada tres semanas, según lo que se dedujo de los estudios iniciales de fase 1. La eficacia del agente se evaluó utilizando los Criterios de remisión revisados, de acuerdo con Cheson 2007. La supervivencia y el estado de la enfermedad se evaluarían cada 3 meses durante un total de 2 años, cada 6 meses durante los años 3 a 5 y en forma anual a partir de ahí. Al momento del análisis, todos los pacientes habían interrumpido el tratamiento con una mediana de tiempo de observación de 46.3 meses a partir de la primera dosis. Los resultados demostraron una tasa de remisión objetiva (TRO) de 86% determinada por revisión independiente, con una tasa de RC del 59%. También se demostró una supervivencia general (SG) de 4 años del 64%, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con enfermedad ALK positiva de 25.5 meses, comparada con los 20.0 de los que tenían enfermedad ALK negativa. Un total de 18 pacientes se sometieron a trasplante de células madre (TCM) hematopoyético después de interrumpir el tratamiento; no se observaron diferencias en la SG o en la SLP entre pacientes sometidos a alotrasplante o trasplante autólogo. El tratamiento con BV se asoció a una SLP más prolongada que con el último tratamiento anterior del paciente. Con respecto a los eventos adversos (EA) se identificó neuropatía sensorial periférica durante más del 20% del

tiempo, pero se revirtió y modificó mediante modificación de la dosis. Otros EA de grado 3 menos frecuentes ($\geq 5\%$) incluyen: neutropenia, trombocitopenia, neuropatía sensorial periférica, anemia, LACG recurrente y fatiga. Los investigadores concluyeron que la actividad de BV es alta, lo que lleva a remisiones duraderas cuando se administra como monoterapia.⁴⁰

La elevada tasa de remisión observada con BV respaldó la investigación de su uso en una etapa más temprana de la vía de tratamiento, incluida como posible tratamiento de primera línea. Un estudio inicial de fase 1, realizado por Horwitz, et al., integró BV con quimioterapia en pacientes con neoplasias de células T maduras y “natural killer” (NK) CD30 positivas. BV se administró inicialmente en el primer grupo del estudio (N=20) como agente único durante 2 ciclos para evaluar la remisión, utilizándola como tratamiento de primera línea, seguida de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) durante 6 ciclos, y luego se administró BV durante 8 ciclos tras completar el régimen CHOP. Sin embargo, en el segundo grupo (N=6-12), hubo una integración de BV con quimioterapia consistente en ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CH-P) para evitar la superposición de la toxicidad neurológica de la vincristina con la de BV. La parte dos del estudio incluyó una cohorte expandida con 26 pacientes que recibieron 6 ciclos de politerapia con CH-P y BV, seguido de 10 ciclos adicionales de BV. Los resultados demostraron una TRO del 100% una tasa de RC del 88%. En el momento del análisis, el 77% de los pacientes estudiados seguían en seguimiento a largo plazo con una mediana de tiempo de observación de 38.7 meses a partir de la primera dosis. La SG de 3 años fue del 80% con una SLP de 3 años del 52% (no se alcanzó la mediana de SG y SLP). La principal toxicidad importante que se observó fue neuropatía periférica (de cualquier grado) en 73% de los pacientes, cuya amplia mayoría presentó neuropatía reversible una vez que se interrumpió la administración del fármaco del estudio. Un total de 23 de 26 pacientes completaron todos los ciclos de BV más CH-P y 21 de los 26 pacientes recibieron una mediana de 10 dosis (rango 1 a 10) de BV después de la politerapia BV/

CH-P.⁴¹ Un estudio anterior realizado por Horwitz y colegas evaluó a 35 pacientes, 13 de los cuales tenían linfoma de células T del adulto (LCTA) y 22 tenían linfoma periférico de células T, no especificado de otra forma (LPCT-NEOF). Se administró BV 1.8 mg/kg cada 3 semanas hasta que hubo evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La tasa de remisión fue más elevada en la población con LCTA, con una TRO del 54%, 5 RC y 2 RP. La tasa de TRO fue del 41% en el grupo de LPTC, con 8 RC y 6 RP. La TRO para la población total de pacientes fue del 41%, con una tasa de RC del 24%.³⁶ En esencia, estos estudios sentaron las bases para el ensayo ECHELON-2, un ensayo de fase III de BV más CH-P frente a CHOP en el tratamiento de primera línea de pacientes con linfomas de células T maduras CD30 positivas que, en este momento, está en fase de reclutamiento.⁴²

Figura 4. Ensayo de fase III de brentuximab vedotina y CHP frente a CHOP en el tratamiento de primera línea de pacientes con linfomas de células T maduras CD30+ (ECHELON-2)



^aCT and PET scans required. ^bAdditional CT scans every 6 months thereafter until progression per investigator, death, or analysis of primary endpoint, whichever comes first. ^cFor patients with documented progression, continued follow-up for survival every 6 months until death or study closure, whichever comes first. CT=computed tomography

Adaptado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0177152?term=NCT0177152&rank=1>

Tratamiento de linfomas cutáneos de células T que expresan CD30 y LDCBG.

El papel del CD30 en linfomas de células T que surgen principalmente de la piel también es un foco de importantes investigaciones. Estos linfomas cutáneos, incluidos la MF, el LACG cutáneo primario y la papulosis linfomatoide, se han investigado en varios ensayos clínicos. En esta área se han realizado dos estudios esenciales.

En el primer estudio realizado por Kim, et al., los pacientes con MF o SS con una historia de al menos un fracaso de tratamiento sistémico fueron divididos en tres grupos de acuerdo con su estado del CD30+. El grupo A tenía expresión baja del CD30 de menos del 10% (43% de los pacientes), el grupo B tenía una expresión intermedia del CD30 de entre el 10% y del 40% (43% de los pacientes) y el grupo C tenía una expresión elevada del CD30 superior al 50% (13% de los pacientes) del total de los infiltrados neoplásicos. Se administró BV a la dosis establecida de 1.8 mg/kg cada 3 semanas por hasta 8 ciclos. Si los pacientes lograban una RP, eran elegibles para recibir 8 ciclos adicionales de BV, hasta un máximo de 60 en total. Si alcanzaban RC con hasta 8 ciclos, recibían ciclos adicionales de BV. Aproximadamente el 88% de los pacientes inscritos tenían enfermedad en estadio avanzado y alrededor del 90% de ellos presentaban transformación de células grandes o características de MF foliculotrópica de pronóstico adverso. Una cantidad sustancial había recibido mucho tratamiento previo (rango de tratamientos entre 1 y 13) con una mediana de cantidades de tratamientos sistémicos previos de 3. De los 32 pacientes inscritos, 30 fueron sometidos a evaluaciones de eficacia. La TRO global en el grupo total de 30 pacientes fue del 70%, donde los estadios iniciales (IB) mostraron tasas de remisión de hasta el 78%. Sin embargo, solo un paciente logró la RC y el resto logró RC (67% de los pacientes). Los pacientes con una expresión del CD30 <5% tenían una probabilidad menor de remisión global (17%) comparada con la de aquellos con una expresión del CD30 >5% (83%). La mediana de tiempo de respuesta al tratamiento fue de aproximadamente 6.6 semanas, con una variación de entre 3 y 27 semanas. Las SLP de 6 y 12 meses fueron del 79% y 54%, respectivamente. La supervivencia libre de eventos de los pacientes estudiados fue del 61% a los 6 meses y 28% a los 12 meses. Al examinar la herramienta de evaluación ponderada por gravedad modificada (modified severity-weighted assessment tool, mSWAT), que es una evaluación de la región de la superficie corporal de cada tipo de lesión en las doce regiones del cuerpo, la mediana de la mejor reducción por mSWAT fue del 73% con 8 pacientes que alcanzaron una reducción mSWAT de más del 90%. Tal como se vio en otros estudios con este agente, la neuropatía periférica fue el EA más significativo, donde dos tercios de los pacientes la experimentaron en cualquier grado, la mayoría de grados 1 y 2; un solo paciente experimentó un evento de grado 3. En general, los investigadores concluyeron que BV demostró una actividad clínica significativa en el tratamiento de MF/SS

refractaria o avanzada sobre una amplia gama de niveles de expresión del CD30. El fármaco también demostró una duración alentadora del beneficio clínico en los pacientes estudiados.⁴³

Otro estudio fue un ensayo de fase 2 de BV para linfoma de células T cutáneo (LCTC) y papulosis linfomatoide realizado por Duvic, et al. En este estudio, 48 pacientes evaluables recibieron BV a una dosis de 1.8 mg/kg cada 21 días. Los resultados demostraron una TRO del 73% en la población total de pacientes, con una TRO del 100% para aquellos con LACG cutáneo primario y papulosis linfomatoide y una tasa del 54% para aquellos con MF, independientemente del estado del CD30. La RC fue del 35% para la población de pacientes general. La mediana de tiempo de remisión fue de 12 semanas para pacientes con MF y 3 semanas para aquellos con papulosis linfomatoide. La mediana de duración de la remisión fue de 32 semanas para aquellos con MF y de 26 semanas para la población con papulosis linfomatoide. Los EA más comunes fueron neuropatía (65%), fatiga (41%) y erupción farmacológica (27%). Los investigadores concluyeron que la BV estaba activa con un perfil de seguridad manejable en pacientes con LCTC CD30 positivo y las tasas de remisión se compararon de manera favorable con otros agentes de tratamientos previos.⁴⁴

Finalmente, Yassenchak, et al. realizaron otro estudio de fase II para evaluar la politerapia con BV y rituximab estándar más CHOP (RCHOP) como tratamiento de primera línea para pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) de riesgo alto-intermedio (63% de los pacientes) o riesgo alto (37%), independientemente del estado del CD30. Los criterios de valoración primarios fueron la RC y

la tolerabilidad al tratamiento con la SLP como criterio de valoración secundario. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir BV 1.2 mg/kg más RCHOP o BV 1.8 mg/kg más RCHOP por hasta 6 ciclos de tratamiento. La remisión se evaluó utilizando Cheson 2007. Los resultados mostraron que la tasa de RC fue del 69% en general durante la evaluación utilizando tomografía por emisión de positrones (PET). Los pacientes con enfermedad CD30 positiva tuvieron una tasa de RC del 76% comparados con una tasa de RC del 63% de aquellos pacientes que eran CD30 negativos. La tasa de SLP estimada a los 12 meses fue del 82% en pacientes CD30 positivos y 56% en los CD negativos; 60% de los pacientes con LDCBG CD30 negativo, ABC negativo, progresaron, frente a 27% de los pacientes CD30 positivos y ABC negativos. Se trató a cuatro pacientes con LDCBG y virus de Epstein-Barr (VEB) positivo y todos lograron RC, con 3 que seguían en remisión después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En general, los resultados demostraron que agregar BV a RCHOP genera una tasa de RC sustancial, más alta en quienes tiene expresión del CD30, incluso en aquellos con subtipo ABC desfavorable y LDCBG con EBV positivo.⁴⁵

Brentuximab vedotina ha demostrado altas tasas de remisión y remisiones durables en varios tipos y subtipos de linfoma, incluidos LCTC, LACG cutáneo primario y papulosis linfomatoide. El estudio ECHELON-2 indicará si BV tiene un papel posible como tratamiento de primera línea. Están surgiendo datos promisorios para BV en otros linfomas de células B que expresan el CD30, como el LDCBG y el LMPB, lo que demuestra aún más el potencial para la incorporación de BV en los paradigmas de tratamiento en todos los subtipos de linfoma y contextos de enfermedad.⁴²

El nuevo papel del tratamiento focalizado para pacientes con linfoma de Hodgkin CD30 positivo

Anas Younes, MD

Linfoma de Hodgkin: características para tratamiento

Las estadísticas actuales sobre cáncer, publicadas anualmente en los Estados Unidos, calculan que se diagnosticarán aproximadamente 8,500 casos nuevos de LH (4,790 hombres, 3,710 mujeres) en 2016 y se esperan 1,120 muertes causadas por esta neoplasia hematológica (640 hombres, 480 mujeres).⁴⁶ Tradicionalmente, los estadios de LH van de uno a cuatro, donde la enfermedad temprana (estadio I/II) se clasifica por la presencia de características favorables o desfavorables.^{9,47} Esta designación se basa sobre factores de pronóstico que pueden variar de acuerdo con el sistema de clasificación.

Tabla 1. Variaciones regionales en la definición de LH en estadio temprano y opciones de tratamiento

Early (limited) stage I/II HL				
EORTC		GHSG		North America
Favorable	Unfavorable	Favorable	Unfavorable	
	1. Bulky mediastinal mass		1. Bulky mediastinal mass	No bulk No B symptoms
	2. Elevated ESR		2. Elevated ESR	
	3. Nodal regions ≥ 4		3. Nodal regions ≥ 3	
	4. Age ≥ 50 years		4. Extra-nodal disease	

EORTC=European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer); GHSG=German Hodgkin Study Group (Grupo alemán de estudio del Hodgkin); ESR=European Study Group (Grupo de estudio europeo).

Tabla cortesía de A. Younes, MD

Tratamiento estándar para el linfoma de Hodgkin

El tratamiento estándar para pacientes con LH ha sido quimioterapia de rescate seguida de consolidación con tratamiento en altas dosis y trasplante de células madre autólogo (TCMA), curando aproximadamente al 50% de los pacientes con estos regímenes.⁴⁸ El estándar de atención anterior se estableció a partir de un estudio de Engert, et al. (estudio HD10) compuesto por 4 grupos de tratamiento que recibieron 4 ciclos de quimioterapia con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (AVBD) más 30 Gy de radioterapia del campo involucrado (Grupo 1), 4 ciclos de ABVD más dosificación reducida de radioterapia a 20 Gy (Grupo 2), 2 ciclos de ABVD pero con la dosis de radiación estándar de 30 Gy (Grupo 3) y 2 ciclos de ABVD más dosis reducida de radiación de 20 Gy (Grupo 4); 1,370 pacientes fueron aleatorizados en este ensayo donde el criterio de valoración primario fue ausencia de fracasos en el tratamiento y los secundarios fueron eficacia y toxicidad del tratamiento. A los 5 años, las tasas de ausencia de fracasos en el tratamiento eran del 93% con el régimen de 4 ciclos de ABVD y de 91.1% en pacientes que recibieron solo 2 ciclos de ABVD. Sumando a los efectos de las dosis de radiación estándar y reducida, también se observaron diferencias significativas en la ausencia de fracasos en el tratamiento o SG.⁴⁹ En resumen, el tratamiento del LH en estadio temprano debe basarse sobre la clasificación de riesgo. (Tabla 2) Para el LH temprano favorable, el estándar de atención sería 2 ciclos de ABVD más 20 Gy de radioterapia. La enfermedad temprana desfavorable debería tratarse con 4 ciclos de ABVD más 30 Gy de radioterapia. Si hay una masa mediastinal voluminosa en el LH, la clasificación norteamericana recomienda 6 ciclos de ABVD más 30 Gy de radioterapia. La presencia de masa mediastinal voluminosa en un paciente con enfermedad en estadio I/II está incluida en enfermedad temprana desfavorable y también se puede tratar con 2 ciclos de una politerapia escalada consistente en bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (BEACOPP), seguida de 2 ciclos de ABVD y 30 Gy de radioterapia; esto se basó en un ensayo aleatorizado informado por el Grupo alemán de estudio del linfoma de Hodgkin (GHLG/GHSG).⁵⁰

Tabla 2. Tratamiento del LH en estadio temprano basado en la clasificación de riesgo

		Stage III/IV	Stage I/II		
			I/II Bulky Mediastinal	I/II No Bulk	
Stage Grouping	North America	Advanced stage includes Stage I/II bulky disease	Early stage		
	GHLSG	Advanced stage	Early-stage unfavorable		Early-stage favorable
Treatment Options	North America	ABVD x 6-8 ± XRT	ABVD x 6-8 + 36 Gy IF-XRT	ABVD x 4 + 30 Gy IF-XRT	ABVD x 2 + 20 Gy IF-XRT
	GHLSG	Esc BEACOPP x 6 ± XRT	Esc BEACOPP x 2 + ABVD x 2 + 30 Gy IF-XRT		ABVD x 2 + 20 Gy IF-XRT

GHLSG=German Hodgkin Lymphoma Study Group (Grupo alemán de estudio del linfoma de Hodgkin); ABVD=doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; BEACOPP=bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona; Esc=escalada; IF-XRT=radioterapia del campo involucrado

Adaptado de Younes A. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):895-896.

Quimioterapia para el linfoma de Hodgkin

Se está desarrollando la tendencia de evitarle al paciente la necesidad de radioterapia (RT) y de utilizar quimioterapia sola como un abordaje del LH en estadio temprano. Esto se basa en la exploración por PET intermedia; tratar al paciente con ABVD y realizar PET y, dependiendo de los resultados de las imágenes, administrar quimioterapia con o sin RT. En el ensayo aleatorizado de Fase III para determinar el papel del diagnóstico por imágenes FDG-PET en los estadios clínicos IA/IIA de la enfermedad de Hodgkin (ensayo RAPID), 602 pacientes recién diagnosticados con LH estadio IA o IIA recibieron 3 ciclos de ABVD y luego se sometieron a exploración por PET. Si los hallazgos en PET eran negativos, los pacientes eran aleatorizados para recibir RT en el campo involucrado (CI) o ningún otro tratamiento. Los pacientes con hallazgos positivos en PET recibieron un ciclo más de ABVD combinado con RT. Este ensayo evaluó principalmente la no inferioridad de ningún otro tratamiento comparada con más ABVD combinado con RT. Los resultados demostraron hallazgos negativos en PET en 426 de estos pacientes (74.6%), 420 de los cuales fueron asignados aleatoriamente a más grupos de estudio (209 a RT frente a 211 sin ningún otro tratamiento). A una mediana de seguimiento de 60 meses, hubo 8 instancias de progresión de la enfermedad en la cohorte con RT y 8 pacientes habían muerto; tres de las muertes se debieron a progresión de la enfermedad. En el grupo de pacientes que no recibieron ningún tratamiento más, 20 experimentaron progresión de la enfermedad, 4 pacientes habían muerto, dos de esas muertes atribuidas a progresión de la

enfermedad. La tasa de SLP de 3 años fue de 94.6% en pacientes que habían recibido RT frente a 90.8% en el grupo que no recibió ningún otro tratamiento. En general, los resultados demostraron una tendencia ligeramente favorable hacia quienes recibieron ABVD y RT; la no administración de otro tratamiento no pudo demostrar no inferioridad respecto de la SLP. Sin embargo, el pronóstico fue favorable para todos los pacientes, incluidos los que no recibieron ningún otro tratamiento.⁵¹

No obstante, casi un tercio (30%) de los pacientes con LH recidivan o no responden al tratamiento de primera línea.⁴⁸ Para LH en estadio avanzado, el estándar de atención habitual es ABVD, sobre la base de los datos que compararon el ABVD con el régimen de tratamiento anterior de mecloretamina, vincristina, prednisona y procarbazona (MOPP) frente a MOPP/ABVD.⁵² AABVD es más simple de administrar, menos tóxico que MOPP y, por lo tanto, se ha convertido en el estándar de atención por más de 40 años. Un ensayo aleatorizado reciente comparó ABVD con el régimen Stanford V, consistente en una combinación de doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona. El criterio de valoración primario fue la supervivencia sin fracaso (SSF) en términos de tiempo de progresión, recidiva o muerte y los resultados no demostraron ninguna diferencia significativa en la TRO entre las 2 cohortes; la RC fue del 73% para ABVD y del 69% para Stanford V.⁵³ Otro régimen que se estudió comparándolo con ABVD fue BEACOPP. En un estudio que comparó ABVD con BEACOPP en pacientes con

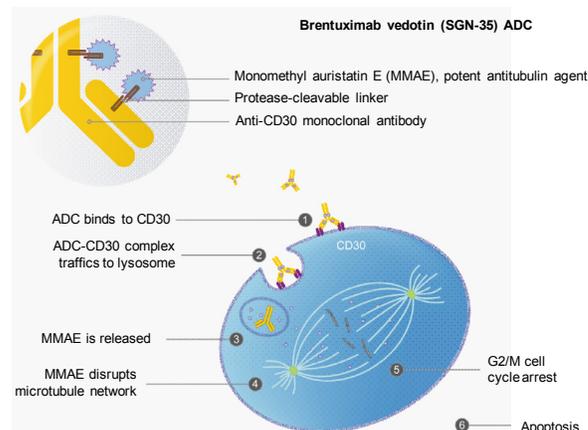
LH en estadio IIB, III o IV, la tasa de 7 años sin progresión desde la primera vez fue del 73% entre los pacientes que habían recibido tratamiento inicial con ABVD frente a 85% entre quienes habían recibido tratamiento inicial con BEACOPP y la tasa de 7 años de sobrevida sin eventos fue del 71% y 78%, respectivamente. Sin embargo, tras la finalización del tratamiento, la tasa de 7 años sin una segunda progresión fue del 82% en el grupo de ABVD y del 88% para quienes recibieron BEACOPP; la tasa de SG a los 7 años fue similar con 84% y 89%, respectivamente.⁵⁴

Un importante estudio que evaluó la quimioterapia óptima para pacientes con LH fue el de Tratamiento adaptado a la respuesta en linfoma de Hodgkin en estadio avanzado (TARLH), que incluyó 214 pacientes con LH recién diagnosticado. Este ensayo también evaluó el impacto de PET con tomografía computarizada (PET-CT) al manejar el tratamiento con ABVD frente a BEACOPP/BEACOPP escalado (BEACOPPe). Después de la PET-CT (PET1) inicial, todos los pacientes recibieron 2 ciclos de ABVD y luego fueron sometidos a una PET-CT intermedia (PET2). Los resultados de la PET2 fueron negativos en 954 pacientes (84%) y, dentro de este grupo, 469 pacientes fueron aleatorizados para recibir ABVD y 466 para recibir AVD, saltando la bleomicina, más tóxica, por 4 ciclos adicionales; 33 pacientes (4%) también recibieron radioterapia de consolidación. En comparación, los pacientes con PET positiva continuaron a intensificación con 4 ciclos de BEACOPP (n=96) o 3 ciclos de BEACOPPe (n=78) y recibieron una tercera exploración (PET3), después de lo cual, los pacientes con PET3 negativa completaron 2 ciclos más de BEACOPP o 1 ciclo de BEACOPPe. El criterio de valoración primario fue SLP para los pacientes aleatorizados PET-negativos y el criterio de valoración para la segunda aleatorización fue TRO después de la administración de BEACOPP. La tasa general de SLP a los 3 años fue del 83% y la tasa general de SG a los 3 años fue del 95% para los pacientes de todas las cohortes de tratamiento. Los pacientes con hallazgos positivos en PET2 recibieron tratamiento intensificado con BEACOPPe y 74% lograron luego un estudio PET3 negativo. No se observó ninguna diferencia entre la comparación no aleatorizada de los tratamientos con BEACOPPe y BEACOPP. En el seguimiento a los 3 años, los resultados fueron comparables entre los pacientes que recibieron ABVD o AVD que tuvieron una PET intermedia negativa. Las tasas de SLP a los 3 años fueron de 85.4% en pacientes que recibieron ABVD, comparadas con el 84.4% de los que recibieron AVD. Las tasas de SG en pacientes PET negativos no mostraron diferencias entre estos dos tratamientos; las tasas de SG a los 3 años fueron de 97.1% en la cohorte con ABVD y de 97.4% en la de AVD.^{55,56} La toxicidad pulmonar

fue más alta en el grupo con ABVD y los resultados de SLP y SG sugieren que la bleomicina, más tóxica, puede eliminarse del régimen de tratamiento sin comprometer su eficacia.^{55,57} En contraste, en la cohorte de pacientes PET positivos después de 2 ciclos de ABVD, el cambio a BEACOPPe mejoró la remisión, con una tasa de SLP a los 3 años de 71.1% y una tasa de SG de 82.8%.^{55,58}

Sigue planteándose la cuestión de si la intensificación o no de BEACOPP debe ser parte del tratamiento estandarizado para LH más avanzado. Si bien hay evidencia de que BEACOPP es el régimen más eficaz en pacientes con enfermedad avanzada, también está asociado a más toxicidad que ABVD. Si bien ABVD es mejor tolerado, los datos sugieren que puede ser menos eficaz.⁵⁸ En casos de pacientes que no responden completamente a la quimioterapia, se puede considerar el uso de tratamiento de rescate y TCM, tal como ya se mencionó. Sin embargo, para aquellos cuya enfermedad progresa o recidiva después del trasplante autólogo, los resultados pueden ser malos. Un estudio de base de datos de 756 pacientes con LH que habían recibido TCM, realizado por Arai, et al., halló que la mediana de SG fue de 4.6 años en pacientes cuyo tiempo hasta la recidiva fue >12 meses. Sin embargo, si la enfermedad progresaba en un período muy corto de 3 meses, la mediana de sobrevida se redujo a solo 0.7 meses. Además, la mediana de sobrevida general post-progresión para el grupo total de pacientes recidivantes después del TCM fue de solo 1.3 años.⁵⁹ Teniendo en cuenta las toxicidades de los regímenes de quimioterapia intensa y la mala sobrevida asociada con el TCM, son vitales la investigación y el desarrollo de nuevos agentes que se puedan incorporar al eje del tratamiento del LH para mejorar los resultados y la sobrevida de los pacientes.⁵⁸

Figura 5. Brentuximab vedotina: mecanismo de acción



Younes A, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1812-1821.
Gráfico cortesía de A Younes, MD

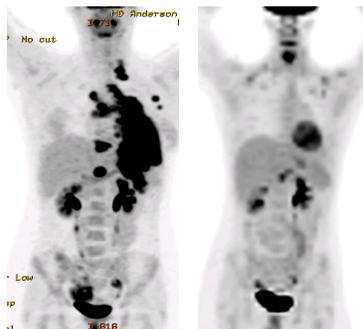
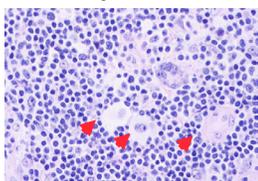
Tratamiento focalizado del linfoma de Hodgkin

Nuevas opciones de tratamiento, más allá de la quimioterapia estándar e intensificada, se volvieron realidad con el desarrollo de brentuximab vedotina.⁵⁸ Tal como se mencionó, BV es un anticuerpo quimérico anti-CD30 que se conjuga con el agente MMAE anti-tubulina. El CFA resultante se une al CD30 en la superficie celular, se internaliza rápidamente y luego se libera a la toxina de los lisosomas. La toxina se une a los microtúbulos, llevando a la detención del ciclo celular en la fase de gap2/mitosis (G2/M) y a la subsiguiente muerte celular.⁶⁰

Un ensayo de fase I de brentuximab vedotina incluyó a 45 pacientes con LH CD30 positivo recidivante o refractario o con LACG, que recibieron los agentes cada 3 semanas en dosis que variaron de 0.3 a 3.6 mg/kg. Se observó remisión en 17 pacientes, incluidas 11 RC. De los 12 pacientes que recibieron la dosis máxima tolerada de 1.8 mg/kg, la mitad lograron una remisión. La mediana de duración de la remisión fue de 9.7 meses y se observó regresión del tumor en 36 de 42 pacientes evaluables (86%). Los EA más frecuentes incluyeron fatiga, pirexia, diarrea, náuseas, neutropenia y neuropatía periférica. Los investigadores concluyeron que BV induce remisiones duraderas y produjo regresión tumoral en la mayoría de los pacientes tratados.⁶⁰ La dosis recomendada actual de 1.8 mg/kg de BV se utilizó en un ensayo esencial de fase II, multinacional, de 102 pacientes con LH recidivante o refractario después de TCMA. Los resultados de este estudio demostraron una TRO del 75% con RC observada en el 34% de los pacientes. La mediana de SLP para el total de la población de pacientes fue de 5.6 meses y la duración de la remisión de los pacientes que lograron RC fue de 20.5 meses; 94% de los pacientes tratados lograron reducción tumoral. 1.5 años después de la finalización, un total de 31 pacientes seguían con vida y en progresión de la enfermedad. Los

Figura 6. Paciente con LH recidivante tratado con brentuximab vedotina

- 21-year-old female
- HL diagnosed 2003
 - ABVD + XRT to mediastinum
 - ICE
 - BEAM → ASCT
 - HDAC-inhibitor
- SGN-35 2.7 mg/kg x 8 cycles
 - Best clinical response: CR
 - CT 93% reduction, PET-
 - PET negative

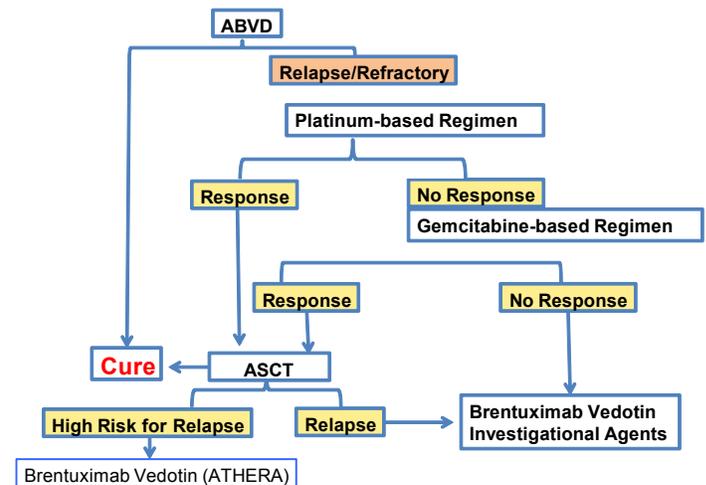


Younes A, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1812-1821.
Graphic courtesy of A Younes, MD

EA más frecuentes observados con el agente fueron neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, neutropenia y diarrea.⁶¹ Los datos de este estudio fueron actualizados por Gopal, et al., donde un total de 47% de los pacientes que habían logrado RC con BV seguían sin progresión después de una mediana de seguimiento de 53 meses; las tasas de SG y SLP a los 3 años fueron del 73% para este grupo de pacientes. Este análisis halló que menor edad, buen estado de desempeño y menor carga de la enfermedad al inicio estuvieron asociados con RC y un indicador pronóstico de mayor supervivencia.⁶²

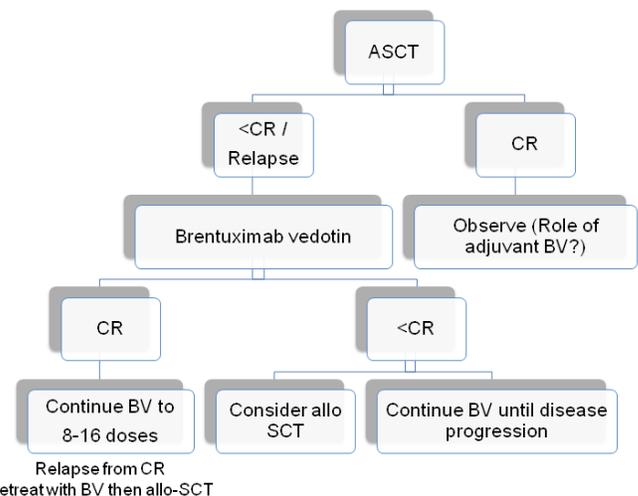
Se puede proponer la incorporación de todos estos datos, posibles algoritmos para el tratamiento de LH recidivante/refractario y para los recidivantes pos-TCMA:

Figura 7. Algoritmo para el tratamiento de LH recidivante/refractario



Graphic courtesy of A. Younes, MD, reflecting his professional opinion

Figura 8. Algoritmo propuesto para tratar pacientes pos-TCMA



Graphic courtesy of A. Younes, MD, reflecting his professional opinion

Una vez que un determinado agente ha demostrado una tasa de remisión elevada en el contexto de enfermedad recidivante/refractaria, la tendencia es mover el fármaco a los contextos de primera línea y “primera recidiva”. Un estudio de fase I de dosis escalonada evaluó BV combinado con ABVD o AVD para pacientes con LH recién diagnosticado. Los pacientes del estudio (n=51) tenían enfermedad voluminosa en estadio IIA, IIB, III o IV. Los pacientes fueron tratados con BV in dosis que variaron de 0.6 mg/kg a 1.2 mg/kg, junto con ABVD o AVD. Los resultados tempranos de eficacia de este ensayo demostraron que 21 de 22 (95%) que recibieron BV y ABVD lograron RC, tal como lo hicieron 24 de 25 (96%) de quienes recibieron BV y AVD; 100% de aquellos que recibieron BV/ABVD obtuvieron resultados PET negativos después del tratamiento, comparados con el 92% de los que recibieron BV/AVD. Sin embargo, 44% de los pacientes que recibieron ABVD presentaron toxicidad pulmonar en comparación con ninguno de los que recibieron AVD, lo que llevó a la conclusión de que BV no se debe administrar con bleomicina, en especial como tratamiento de primera línea para pacientes sin tratamiento previo. Dicho esto, la dosis de 1.2 mg/kg de BV combinada con AVD cada 2 semanas fue bien tolerada en general.⁶³ En el futuro se tendrán resultados a más largo plazo de las pruebas de BV con quimioterapia realizadas en el ensayo ECHELON-1, que está investigando BV combinada con 6 ciclos de ABVD o de AVD en pacientes con LH en estadio avanzado 3 y 4.⁴²

Otro abordaje del tratamiento es combinar BV y terapia de rescate de primera línea antes del trasplante. Un ensayo realizado por Moskowitz, et al., estudió pacientes con LH recidivante o refractario que habían fracasado previamente con un régimen quimioterapéutico que contenía doxorubicina. Los pacientes recibieron una infusión semanal de BV de 1.2 mg/kg en días específicos durante dos ciclos de 28 días. Después del tratamiento, fueron sometidos a PET. Los pacientes que obtuvieron un estado PET negativo, pasaron directamente a consolidación con tratamiento con dosis alta (TDA) y TCMA. Aquellos cuyas anomalías persistieron en PET, recibieron 2 ciclos de ifosfamida, carboplatino y etopósido aumentados (ICEaum) antes de ser considerados para TDA/TCM. ICEaum consistió en: infusión continua de dos dosis de ifosfamida 5000 mg/m² combinada con mesna 5000 mg/m² durante 24 horas los días 1 y 2; una dosis de carboplatino con un área objetivo bajo la curva (AUC) de 5 el día 3 y 3 dosis de etopósido 200 mg/m² cada 12 horas el día 1. Los resultados en 45 pacientes inscritos mostraron que, después de la administración de BV, 12 pacientes (27%) eran PET negativos y continuaron a TDA/TCMA, 33 pacientes (77%) eran PET positivos y, de este grupo,

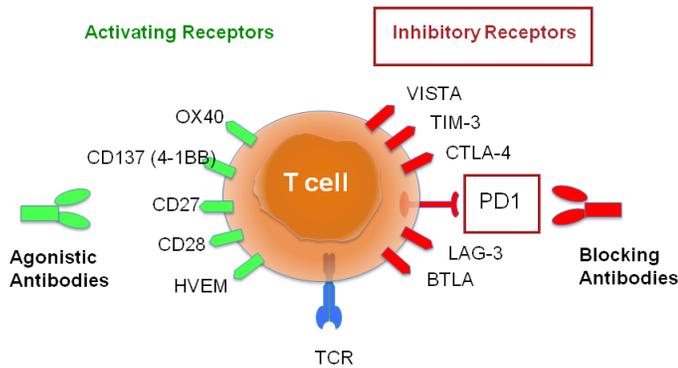
32 recibieron ICEaum, donde 22 de ellos luego pasaron a ser PET negativos (un paciente se retiró del estudio). En general, 34 pacientes lograron negatividad PET; 44 pacientes que completaron el tratamiento conforme al protocolo aprobado continuaron a TDA/TCMA. Los investigadores concluyeron que la terapia de rescate secuencial con BV adaptada por PET, seguida de ICEaum, dio como resultado una gran proporción de pacientes de esta población que lograron negatividad PET, optimizando potencialmente la probabilidad de cura después del TDA/TCMA.⁴⁸

Brentuximab vedotina también se ha estudiado para ser utilizado después de TCMA. En el ensayo AETHERA, 329 pacientes con LH recidivante o refractario de riesgo desfavorable, que se habían sometido previamente a trasplante de células madre autólogo fueron inscritos en 78 centros de Norteamérica y Europa. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 16 ciclos de BV 1.8 mg/kg o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas, comenzando de 30 a 45 días pos-TCMA. La aleatorización fue estratificada de acuerdo con la mejor remisión clínica después de la quimioterapia de rescate (RC, RP o enfermedad estable) y el tiempo transcurrido hasta la recidiva, incluido LH refractario primario frente a enfermedad recidivante menos de 12 meses después de la finalización del tratamiento de primera línea, frente a recidiva 12 meses o más después del tratamiento. El criterio de valoración principal fue SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta la progresión del tumor o la muerte. Los resultados demostraron que los pacientes que recibieron BV tenían una SLP significativamente mejorada (42.9 meses) comparados con los que recibieron placebo (24.1 meses). El estudio registró un beneficio consistente de consolidación con BV en todos los subgrupos estudiados. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo tratado con BV fueron neuropatía sensorial periférica y neutropenia. Al momento del análisis, 28 de 167 pacientes (17%) de la cohorte de BV habían muerto comparados con 25 de 160 pacientes (16%) del grupo de placebo. Los investigadores concluyeron que la consolidación temprana con BV después de TCMA mejoró la SLP en pacientes con LH que tienen mayor riesgo de recidiva o progresión después del trasplante.⁶⁴

Futura politerapia para el linfoma de Hodgkin

Ahora que se ha demostrado que brentuximab vedotina es uno de los agentes más activos para el tratamiento de pacientes con LH, se está probando combinado con otros fármacos y regímenes focalizados, más allá de la quimioterapia estándar, incluidos inhibidores de fosfoinositidos 3-cinasa (PI3K), diana mecánica de

Figura 9. Los inhibidores de puntos de control activan las células T bloqueando los receptores inhibidores



Adaptado de Batlevi CL, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(1):25-40.

inhibidores de rapamicina (DMIR) y, más recientemente, inhibidores de puntos de control inmunológicos.⁶⁵ Las células T pueden apuntar y destruir células tumorales mediante reconocimiento de antígenos y mecanismos inmunológicos endógenos que se pueden activar o desactivar mediante la regulación por múltiples proteínas y receptores expresados en la superficie de las células T. Las proteínas activadoras incluyen CD27, CD28, 4-1BB, CD137 y OX40 (en verde en el gráfico de abajo). Los receptores inactivadores incluyen PD-1, CTLA-4 y TIM-3 (en rojo).⁶⁶

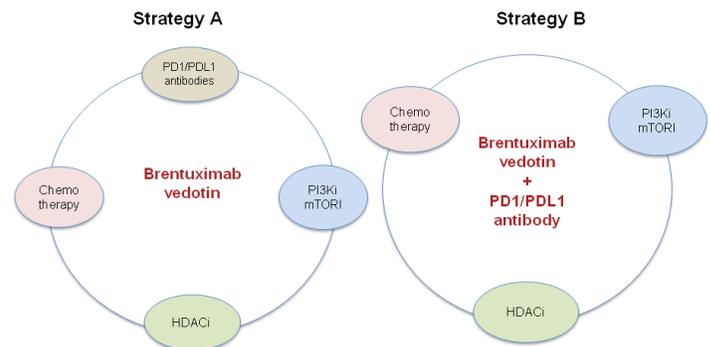
Un área de gran interés e investigación en el LH es en torno a la inhibición de los puntos de control inmunológico. La muerte programada 1 (programmed death 1, PD-1) funciona como un punto de control que limita las respuestas inmunológicas mediadas por células T. Cuando el ligando de muerte programada 1 o 2 (PD-L1/2) se une al receptor PD-1 en las células T, inhibe su activación. Las células tumorales aumentan la expresión de PD-L1 y PD-L2 para evadir el sistema inmunológico, de modo que los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 bloquean la interacción de PD-1 con PD-L1/L2, liberando la inhibición de las células T y restaurando la respuesta inmunológica contra las células cancerosas.^{67,68} En el LH clásico, existe una pequeña cantidad de células neoplásicas denominadas células Reed-Sternberg, que han demostrado sobreexpresión de PD-L1.⁶⁸

Existen datos actuales en torno a dos anticuerpos IgG4 que bloquean PD-1, que han sido probados en ensayos clínicos: nivolumab y pembrolizumab. Nivolumab fue estudiado en un ensayo de fase I de 23 pacientes con LH inscritos, con recidiva de la enfermedad después de TCMA. Se logró remisión en 20 pacientes (87%), incluidos 4 pacientes (17%) con RC y 16 pacientes (70%) con RP. Los

dos pacientes restantes (13%) presentaban enfermedad estable después del tratamiento con nivolumab.⁶⁸ Nivolumab fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de LH recidivante o refractario en mayo de 2016 sobre la base de datos que demuestran una TRO del 65%, hallada en 62 de 95 pacientes inscritos en dos ensayos de un solo brazo.⁶⁹ Pembrolizumab fue estudiado en un ensayo de fase II en pacientes con LH clásico recidivante o refractario. Se informaron datos provisionales en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica 2016 después de que 60 pacientes alcanzaron la evaluación de primera remisión en las cohortes 1 y 2 (la cohorte 1 constó de pacientes tratados después de TCMA y subsiguiente tratamiento con BV; la cohorte 2 constó de pacientes que no eran elegibles para TCMA debido a quimiorresistencia y fracasaron en el tratamiento con BV). La TRO fue del 70% entre los 30 pacientes de la cohorte 1, con 6 pacientes (20%) que lograron RC, 15 pacientes (50%) que informaron RP y 6 (20%) que presentaron enfermedad estable después del tratamiento. La TRO entre los treinta pacientes de la cohorte 2 fue del 80%, con 8 pacientes (27%) que lograron RC, 16 pacientes (53%) que informaron RP y 6 (20%) que presentaron enfermedad estable después del tratamiento. El estudio está en curso, sumando continuamente pacientes para la cohorte 3, que consiste en pacientes con LH clásico recidivante/refractario tratado después de TCMA pero no que recibieron BV.⁷⁰

El paisaje terapéutico para el tratamiento y manejo de pacientes con linfoma de Hodgkin continúa evolucionando, con ensayos en curso que investigan la combinación de brentuximab vedotina con inhibidores de los puntos de control y otros agentes focalizados para mejorar los resultados de los pacientes con linfoma.⁶⁵

Figura 10. Linfoma de Hodgkin: estrategias de tratamiento en el futuro



Adaptado de Stathis A, Younes A. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2026-2933.

Conclusión

La investigación del CD30 como objetivo y vía de manejo de linfomas ha avanzado de manera sustancial en los últimos años. Varios estudios han demostrado la eficacia del tratamiento anti-CD30 en el tratamiento del LH CD30 positivo y en linfomas no hodgkinianos. Esta actividad delineó la variedad de tumores que expresan CD30, el uso de conjugados farmacológicos anti-CD30, incluso combinados con la quimioterapia estándar y el potencial de usos en el futuro en otras combinaciones farmacológicas.

Ya se están dando los siguientes pasos al investigar tratamientos focalizados adicionales que podrían utilizarse con el tratamiento anti-CD30 para mejorar el manejo de los pacientes con linfomas CD30 positivos, al tiempo de reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento. Las investigaciones y tratamientos futuros se centrarán en perfeccionar las combinaciones más eficaces para mejorar el tratamiento y los resultados generales de los pacientes con linfomas.

Referencias

- Schlossman S. Leucocyte typing V. Oxford: Oxford University Press; 1995.
- Wasik MA, Jimenez GS, Weisenburger DD. Targeting CD30 in malignant tissues: challenges in detection and clinical applications. *Pathobiology*. 2013;80(5):252-258.
- von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol*. 1997;151(4):1123-1130.
- Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011;117(12):3402-3408.
- Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111(12):5496-5504.
- Higuchi M, Matsuda T, Mori N, et al. Elevated expression of CD30 in adult T-cell leukemia cell lines: possible role in constitutive NF- κ B activation. *Retrovirology*. 2005;2:29-40.
- Stacchini A, Demurtas A, Aliberti S, et al. The usefulness of flow cytometric CD10 detection in the differential diagnosis of peripheral T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(5):854-864.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 2.2013). Available at NCCN.org.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Hodgkin Lymphoma (Version 2.2013). Available at NCCN.org.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909-3918.
- Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;96(12):3681-3695.
- NordiQC: Assessment Run 31 2011: CD30. Full data available at: <http://www.nordiqc.org/Run-31-G1/Assessment/assessment-31-CD30.htm>.
- von Wasielewski R, Werner M, Fischer R, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. *Am J Pathol*. 1997;150(3):793-803.
- Pallesen G. The diagnostic significance of the CD30 (Ki-1) antigen. *Histopathology*. 1990;16(4):409-413.
- Eow GI, Kim HL, Peh SC. The pattern of CD15, CD30 and Bcl-2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Med J Malaysia*. 2006;61(4):416-421.
- Gardner LJ, Polski JM, Evans HL, et al. CD30 expression in follicular lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(8):1036-1041.
- Noorduyn LA, de Bruin PC, van Heerde P, et al. Relation of CD30 expression to survival and morphology in large cell B cell lymphomas. *J Clin Pathol*. 1994;47(1):33-37.
- Pileri SA, Gaidano G, Zinani PL, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol*. 2003;162(1):243-253.
- Higgins JP, Warnke RA. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 1999;112(2):241-247.
- Falini B, Pileri S, Pizzolo G, et al. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood*. 1995;85(1):1-14.
- Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2472-2479.
- Schwartz EJ, Molina-Kirsch H, Zhao S, et al. Immunohistochemical characterization of nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma using a tissue microarray: an analysis of 84 cases. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(3):343-351.

23. Pongpruttipan T, Kummalue T, Bedavanija A, et al. Aberrant antigenic expression in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multi-parameter study from Thailand. *Diagn Pathol*. 2011;6(1):79-89.
24. Takeshita M, Akamatsu M, Ohshima K, et al. CD30 (Ki-1) expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma is associated with distinctive immunohistological and clinical characteristics. *Histopathology*. 1995;26(6):539-546.
25. Miyake K, Yoshino T, Sarker AB, et al. CD30 antigen in non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Int*. 1994;44(6):428-434.
26. Delsol G, et al. In: Swerdlow SH, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008:312-316.
27. Mason DY, et al. In: Swerdlow SH, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008:317-319.
28. Murray A, Cuevas EC, Jones WB, Wright DH. Study of the immunohistochemistry and T cell clonality of enteropathy-associated T cell lymphoma. *Am J Pathol*. 1995;146(2):509-519.
29. Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011;118(1):148-155.
30. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-3785.
31. Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2006;126(3):575-583.
32. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, et al. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed MF. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1860-1868.
33. Cerroni L, Rieger E, Hödi S, Keri H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of MF to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(6):543-552.
34. El-Shabrawi-Caelen L, Keri H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol*. 2004;140(4):441-447.
35. Adcetris® [prescribing information]. Bothell, WA: Seattle Genetics, Inc.; 2016.
36. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphoma with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;123(20):3095-3100.
37. Krathen M, Sundram U, Bashey S, et al. Brentuximab vedotin demonstrates significant clinical activity in relapsed or refractory MF with variable CD30 expression. *Blood*. 2012;120(21):Abstract 797.
38. Deng C, Pan B, O'Connor OA. Brentuximab vedotin. *Clin Cancer Res*. 2013;19(1):22-27.
39. Peters C, Brown S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep*. 2015;35(4).
40. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Four-year survival data from an ongoing pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2014;124:3095.
41. Horwitz SM, Shustov AR, Forero-Torres A, et al. Frontline treatment of CD30+ peripheral T-cell lymphomas with brentuximab vedotin in combination with CHP: 3-year durability and survival follow-up. ASH 2015, Poster presentation from abstract #1537.
42. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>.
43. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in MF and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750-3758.
44. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al. Results of Phase II of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol*. 2016;33(32):3759-3765.
45. Yassenchak CA, Halwani A, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with RCHOP as frontline therapy in patients with high-intermediate/high-risk diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): results from an ongoing phase 2 study. ASH 2015, Oral presentation from abstract #814.
46. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
47. Hernandez-Illizauri FJ. Hodgkin lymphoma staging. (April 14, 2016). <http://emedicine.medscape.com/article/2007081-overview>.
48. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomized, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284-292.
49. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med*. 2010;363(7):640-652.
50. Younes A. Early-stage Hodgkin's lymphoma: in pursuit of perfection. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):895-896.
51. Radford J, Illidge T, Counsell H, et al. Results of a trial of a PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med*. 2015;372(17):1598-1607.
52. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy with Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Eng J Med*. 1992;327(21):1478-1484.
53. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern the Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2014;31(6):684-691.

54. Viviani S, Zinziani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Eng J Med*. 2011;365(3):203-212.
55. Johnson PW, Federico M, Fossa A, et al. Response-adapted therapy based on interim FDA-PET scans in advanced Hodgkin lymphoma: First analysis of the safety of de-escalation and safety of escalation in the international RATHL study. Presented at the 13th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 17-20, 2015 (abstr 008).
56. Powers V. Interim FDG-PET scans enable response-adapted therapy in Hodgkin lymphoma. (June 18, 2015). Available at: <http://www.onclive.com/conference-coverage/icml-2015/interim-fdg-pet-scans-enable-response-adapted-therapy-in-hodgkin-lymphoma>.
57. Coyle M, Kostakaglu L, Evens AM. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(2):108-125.
58. Engert A. ABVD or BEACOPP for advanced Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1167-1169.
59. Arai S, Fanale M, deVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2531-2533.
60. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Eng J Med*. 2010;363(19):1812-1821.
61. Younes A, Gopal AK, Smith SE, 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.
62. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;125(8):1236-1243.
63. Younes A, Park SI, Fanale M, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD in patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase I open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2012;14(13):1348-1356.
64. Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T. 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. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-1862.
65. Stathis A, Younes A. The new therapeutical scenario of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2026-2033.
66. Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens R, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(1):25-40.
67. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
68. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade in nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med*. 2015;372(4):311-319.
69. Broderick JM. FDA approves Opdivo for classical Hodgkin lymphoma. (May 17, 2016). Available at <http://www.curetoday.com/articles/fda-approves-opdivo-for-classical-hodgkin-lymphoma>.
70. Chen RW, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Pembrolizumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (R/RcHL): phase 2 KEYNOTE-087 study. *J Clin Oncol*. 2016(suppl; abstr 7555).

