



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Título del trabajo

POLATUZUMAB VEDOTIN, UNA ALTERNATIVA ÚTIL EN EL LINFOMA NO HODGKIN. A PROPÓSITO DE DOS CASOS.

Póster presentador: Aliette García García

Aliette García García
Calixto Hernández Cruz
Jorge Muñio Perurena
Carlos Lázaro Pérez Rosales
Kali Cepero LLauger
Ibis Karina Pardo Jiménez

Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, aliegg@infomed.sld.cu

Resumen:

Introducción: El Linfoma no Hodgkin de Células Grandes B (LNH-CGB), es el subtipo más común de Linfoma No Hodgkin en los adultos. Con el esquema de inducción R-CHOP (Rituximab-Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina; Prednisona), entre el 60-70% de los pacientes logran la remisión completa, a pesar de esto existen un grupo de pacientes que son refractarios primarios o que recaen, para este grupo surge una nueva opción terapéutica el Polatuzumab Vedotina, que en combinación con Rituximab y Bendamustina, logra resultados prometedores.

Presentación de caso: Se presentan dos pacientes con Linfoma no Hodgkin el primer caso en recaída y el segundo refractario; ambos habían recibido más de tres líneas terapéuticas previas. Recibieron tratamiento con Polatuzumab Vedotina en combinación con Rituximab, sin Bendamustina por la no disponibilidad de la misma, en el marco de un programa compasional; se alcanzó en ambos casos la remisión completa. **Conclusiones:** El empleo del Polatuzumab Vedotina logra mejorar el pronóstico de un grupo de pacientes en recaída y refractarios los cuales son de difícil abordaje terapéutico.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, Recaída, Refractario, Polatuzumab Vedotina



INTRODUCCIÓN

El Linfoma no Hodgkin de Células Grandes B(LNH-CGB), es el subtipo más común de Linfoma No Hodgkin en los adultos, con un pico de incidencia a los 60 años.⁽¹⁾ El LNH-CGB tiene un comportamiento clínico generalmente agresivo, pero es potencialmente curable cuando es posible administrar un tratamiento óptimo, que consiste, para la mayoría de pacientes, en la combinación del anticuerpo monoclonal Rituximab (R) con la poliquimioterapia tipo CHOP (Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona) o similar.⁽²⁾ En la era de R-CHOP, la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) a los 5 años son aproximadamente, 60% y 70% respectivamente.⁽³⁾

Hasta un 10-15% de los pacientes pueden ser refractarios primarios; entre un 20% y 30% pueden recaer y más del 40% de los pacientes se vuelven refractarios a la recaída luego del tratamiento. De los pacientes que recaen, cerca del 50% son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y un 50% no son considerados candidatos para dicha terapia y utilizan otras opciones que le brindan supervivencias globales de 6-8 meses aproximadamente según la literatura actual.⁽⁴⁾

Para los pacientes que recaen y que no son candidatos a TAPH, la expectativa de vida es aún menor, determinando un incremento de la necesidad médica en este especial grupo.

Esta situación condujo a que en Europa se le concediera la autorización condicional de comercialización a Polatuzumab vedotina (Pola) el 16 de enero de 2020. Polatuzumab vedotina (Polivy®), en combinación con Bendamustina y Rituximab, está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LNH-CGB en recaída o refractario que no sean candidatos a un TAPH.⁽⁵⁾

Pola es un anticuerpo conjugado, compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD79b (inmunoglobulina G1 [IgG1] humanizada recombinante, producido en células del ovario del hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante), conjugado de forma covalente mediante enlaces peptídicos con dos moléculas del agente antimitótico monometil auristatina E.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

El propósito de este trabajo es mostrar la utilidad del Pola como una alternativa terapéutica en pacientes con LNH-CGB en recaída o refractario que no sean candidatos a un TAPH, al presentar dos casos en el cual se llevó a cabo con éxito la utilización de este fármaco.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Caso #1

Paciente masculino, blanco, de 37 años de edad con antecedentes de HTA, que comenzó en agosto de 2015 con fiebre vespertina, dolor torácico y decaimiento, fue ingresando en el servicio de Medicina Interna de nuestro hospital, se constató una masa mediastinal en los exámenes imagenológicos realizados. La TAC de tórax y abdomen informaba lesión nodular redondeada (de 67x32mm) retroesternal en mediastino superior, múltiples adenopatías (periaórticas, peritraqueales, pericarinales), ligero derrame pericárdico, hepatomegalia difusa, adenopatía retroperitoneal y lesión nodular sólida que erosionaba la pared interna de la cavidad acetabular, asociado con adenopatías en hemipelvis izquierda. Se realizó biopsia por Thru-cut de lesión

mediastinal que mostró LNH-CGB. Los exámenes hemoquímicos realizados al debut se muestran en la tabla 1 y 2.

Tabla 1. Hemograma Completo

HEMATOLOGÍA			Valores de referencia
Leucocitos	10.9	$10^9/L$	4.0 – 10.0
Neutrófilos	78	%	2.0 – 7.0
Linfocitos	15%	%	0.8 – 4.0
Monocitos	6%	%	0.12 – 1.2
Eosinófilos	1%	%	0.02 – 0.5
Basófilos	0%	%	0.8 – 4.0
Hemoglobina	11.8	g/dL	11.0 – 16.0
Hematocrito	39	%	37.0 – 54.0
M.C.V	80.6	fL	80.0 – 100.0
M.C.H	29.8	pg	27.0 – 34.0
Plaquetas	356	$10^9/L$	150.0 – 400.0

Tabla 2. Química Sanguínea

Química sanguínea		
Creatinina	79	mmol/l
Urea	5.4	mg/dl
Lactato deshidrogenasa	182	U/L
AST	185	U/L
ALT	29	U/L
Albúmina	39	g/dl
GGT	43	U/L

Proteínas Totales**69****U/L**

Recibió tratamiento de inducción con esquema CHOP cada 14 días durante 8 ciclos. Se reevaluó en diciembre 2015, comprobándose persistencia de adenopatías en mediastino; se estableció remisión parcial y se decidió continuar con radioterapia a este nivel, seguida de 4 ciclos de tratamiento con esquema R-ESHAP (Rituximab, Etopósido, Cisplatino, Citosar, Metilprednisolona), alcanzando la remisión completa (RC) posteriormente (septiembre de 2016). Más adelante se decidió consolidar con TAPH, el que se efectuó en octubre-noviembre de 2016; como complicación del mismo presentó cardiotoxicidad para la cual requirió tratamiento y seguimiento en consulta de Cardiología.

Se mantuvo en remisión hasta mayo de 2018, cuando recae con lesión tumoral en región coxal izquierda, lo que se constató histológicamente en biopsia realizada. Por ello es sometido nuevamente a tratamiento, en esta ocasión con esquema de 3ra línea R-GIFOX (Rituximab, Gemcitabina, Ifosfamida, Oxaliplatino) por cuatro ciclos + R- Ifosfamida, Carboplatino, VP-16 por 2 ciclos; asociado a radioterapia local. No se alcanzó una respuesta terapéutica y se decidió continuar con tratamiento paliativo en marzo 2019. En octubre de 2019 es elegido para el tratamiento compasional con Pola (1.8mg/kg) en combinación con Rituximab (375mg/m²), cada 21 días por un total de 4 ciclos. Solo se reportó como reacción adversa una polineuropatía grado II, que fue reversible.

En este momento el paciente se encuentra asintomático, con estudios de hemoquímica e imagenológicos negativos, pendiente de la realización de la PET-TAC.

Caso #2

Paciente femenina de 68 años de edad con antecedentes patológicos personales de gastroduodenitis crónica, que comienza en julio de 2016 con trastornos dispépticos, pérdida de peso, palidez cutáneo mucosa, a la palpación del abdomen se constataba gran masa tumoral que se extendía desde epigastrio a mesogastrio. La TAC de abdomen y pelvis informaba múltiples masas ganglionares, intra y retroperitoneales, que ocupaban gran parte de la porción central del abdomen, envolviendo a la aorta, así como gran masa tumoral de 7.5 cm. (Figura 1)

Se realizó exéresis de adenopatía cervical y biopsia de médula ósea diagnosticándose Linfoma no Hodgkin, difuso de células grandes B, en estadio IV-AX. Los exámenes realizados al debut se muestran en la tabla 1 y 2.

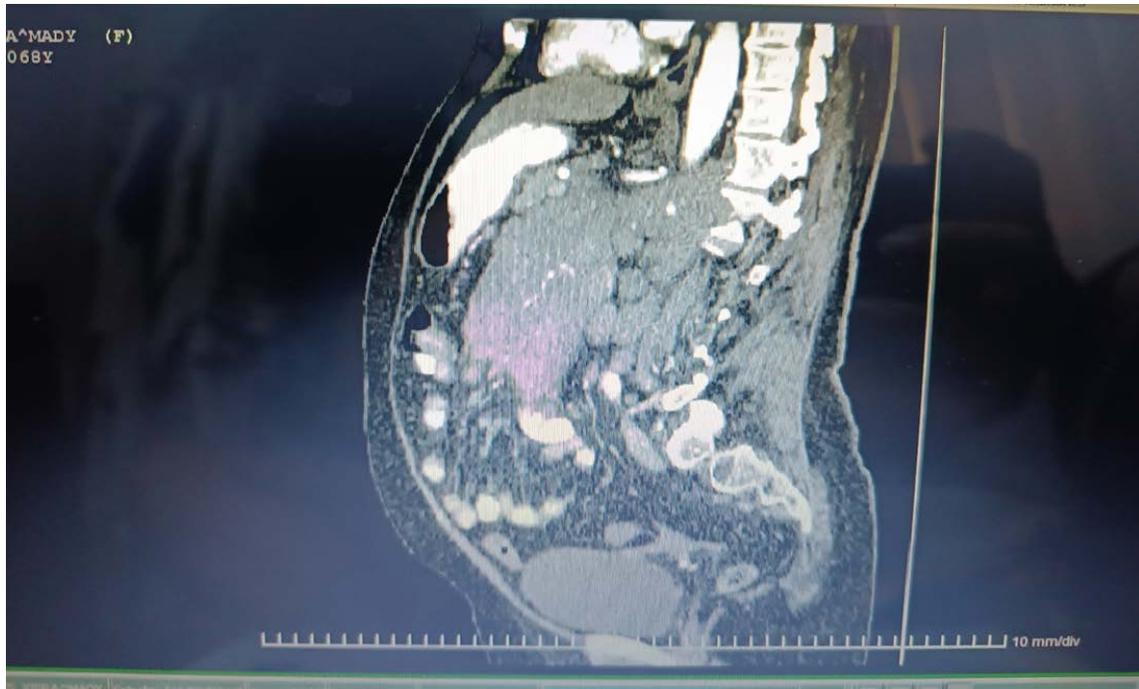


Figura 1.TAC de ABDOMEN

Tabla 1. Hemograma Completo

HEMATOLOGÍA			Valores de referencia
Leucocitos	2.7	$10^9 /L$	4.0 – 10.0
Neutrófilos	63%	%	2.0 – 7.0
Linfocitos	35%	%	0.8 – 4.0
Monocitos	2%	%	0.12 – 1.2
Eosinófilos	0%	%	0.02 – 0.5
Basófilos	0%	%	0.8 – 4.0
Hemoglobina	10.5	g/dL	11.0 – 16.0
Hematocrito	34	%	37.0 – 54.0
M.C.V	89.6	fL	80.0 – 100.0
M.C.H	27.8	pg	27.0 – 34.0
Plaquetas	253	$10^9 /L$	150.0 – 400.0

Tabla 2. Química Sanguínea

Química sanguínea		
Creatinina	65	mmol/l
Urea	10	mg/dl
Lactato deshidrogenasa	259	U/L
AST	25	U/L
ALT	52	U/L
Albúmina	39	g/dl
GGT	43	U/L
FA	128	U/L

Se inició tratamiento con poliquimioterapia según esquema R-CHOP, cumpliendo 8 ciclos. Al reevaluarse posteriormente se constató remisión parcial de su enfermedad, con persistencia de masa tumoral en mesogastrio. Continuó tratamiento con esquema ESHAP por tres ciclos; teniendo que suspender el mismo por citopenia severa secundaria a la quimioterapia, que requirió hospitalización.

Se decidió pasar a tratamiento de menor intensidad, con esquema paliativo con Ciclofosfamida y Metotrexate por vía oral. En octubre de 2019 se incluye en el tratamiento compasional con Pola y Rituximab a las dosis anteriormente referidas, cada 21 días por un total de 4 ciclos. No se reportaron efectos adversos durante la administración, con tendencia a la normalización de los valores del hemograma desde la primera administración. En enero 2021 se realizó TAC de tórax y abdomen con desaparición de las lesiones previas señaladas y solo presencia de adenopatías menores a 1cm. La remisión metabólica completa quedó corroborada por PET-TAC realizada en 2022.

DISCUSIÓN

Existe un grupo importante de pacientes no candidatos a trasplante en recaída o refractarios con diagnóstico de LNH-CGB, que en ocasiones han recibido varias líneas de tratamiento, es precisamente este conjunto de afectados los que se pueden beneficiar con fármacos como el Pola. En los ensayos clínicos iniciales, fases I/II, Pola mostró una significativa actividad antitumoral en pacientes con LNH-CGB en recaída o refractario, tanto en monoterapia (n=25, tasa de respuesta

global 56%, RC 16%, mediana de SLP de 5 meses); como en combinación con Rituximab (n=39, tasa de respuesta global 54%, RC 21%, mediana de SLP de 6 meses).⁽⁸⁾

La autorización de la indicación de Pola para el tratamiento de pacientes con LNH-CGB en recaída o refractario no candidatos a TAPH se basó en los datos ya publicados, del ensayo clínico GO29365.⁽⁸⁾ Se trata de un ensayo internacional, abierto, multicéntrico, fase Ib/II, de dos brazos de tratamiento, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de Pola en combinación con Bendamustina y Rituximab (pola-BR) frente a BR solo.⁽⁹⁾

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años en recaída o refractarios, pretratados con al menos 1 línea y no candidatos a TAPH o en recaída tras el mismo. Ambos grupos habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previo y la mayoría eran refractarios al último régimen (85% BR, 75% pola-BR). El análisis de la variable principal mostro una tasa de RC metabólica significativamente mejor con pola-BR vs BR (40% vs 17.5%, p=0.026). Tras una mediana de seguimiento de 22.3 meses, la mediana de SLP en el grupo de pola-BR fue de 7,6 meses frente a 2,0 meses en el grupo control. La mediana de SG en el grupo de pola-BR fue de 12,4 meses frente a 4,7 meses en el grupo control.

La incidencia de neuropatía periférica en la rama de pola-BR fue del 43.6%, en 11 pacientes de grado 1 y en 6 de grado 2, con resolución del cuadro en el 61% en el momento del corte de datos.

En el estudio extendido que se presentó en ASH 2022 G029365, se demostró tasa de RC significativamente mejor con pola-BR (39.6%).⁽¹⁰⁾

En este sentido, también otros estudios han logrado demostrar la efectividad y seguridad del Pola en diversas combinaciones terapéuticas.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

A pesar que los dos casos presentados no pudieron recibir la combinación con quimioterapia, en especial con la Bendamustina por no disponer de la misma; los resultados fueron satisfactorios, en consonancia con lo reportado anteriormente, pues ambos lograron la RC y permanecen en esta condición por más de dos años.⁽⁹⁻¹¹⁾

Los casos aquí presentados fueron similares a los incluidos en los estudios ya descritos: ambos pacientes habían recibido múltiples líneas de tratamiento (el primer caso 6 y el segundo caso 3 de ellas) y eran refractarios al último régimen, incluyendo uno de ellos el TAPH; el otro nunca fue candidato a este procedimiento. Los motivos principales para no ser elegibles a recibir TAPH incluyen la edad avanzada, la respuesta insuficiente al tratamiento de rescate, la existencia de enfermedades asociadas de relevancia y las alteraciones en la función de órganos.

Los eventos adversos en los afectados tratados de forma compasional fueron reversibles y no ameritaron reducción de dosis ni interrupción del tratamiento planificado.

Podemos concluir que la combinación de Pola - Rituximab es segura y que puede proporcionar beneficios a pacientes en recaída-refractarios con LNH-CGB que no son candidatos a TAPH; además abre el camino para que se puede utilizar de forma más precoz, sin la necesidad de múltiples esquemas de quimioterapia previos, los que generalmente acumulan toxicidades de significación clínica.

REFERENCIAS

1. Gascoyne RD, Campo E, Jaffe ES, et al. Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. WHO Press; 2017.

2. Gonzalez-Barca E, Coronado M, Martin A, Montalban C, Montes-Moreno S, Panizo C, et al. Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018;9(64):32383-99.
3. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015;125(1):22-32.
4. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808.
5. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, Assouline S, Sehn LH, Flinn I, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):704-15.
6. Shingleton JR, Dave SS. Polatuzumab Vedotin: Honing in on Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(2):166-8.
7. Choi Y, Diefenbach CS. Polatuzumab Vedotin: a New Target for B Cell Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020 Apr;15(2):125-129.
8. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *The Lancet Haematology*. 2019;6(5):e254-e65.
9. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(2):155-65.
10. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, Kim TM, McMillan A, Ozcan M, Safar V, Salles G, Ku G, Hirata J, Chang YM, Musick L, Matasar MJ. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):533-543.
11. Cordoba R, Prawitz T, Westley T, Sharma A, Ambarkhane S, Kapetanakis V, Sabatelli L. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. 2022 Jun;39(6):2668-2687.