

Efectividad y seguridad del uso en segunda línea de brentuximab vedotina en paciente con linfoma de Hodgkin

SALMERÓN NAVAS FJ, CAMEAN CASTILLO M

Servicio de Farmacia. Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco. Córdoba (España)

Fecha de recepción: 13/12/2021 - Fecha de aceptación: 20/12/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400015>

RESUMEN

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad hematológica con numerosos esquemas terapéuticos que prolongan la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la toxicidad cardíaca presente en algunos de estos esquemas, imposibilitan su uso en determinados pacientes.

Presentamos el caso de un varón 27 años en tratamiento con brentuximab vedotina en monoterapia tras cardiotoxicidad inducida por el esquema ABVD. Se muestran los resultados de efectividad tras la prueba de imagen PEC-TAC y el perfil de seguridad en el paciente.

Palabras clave: **Brentuximab vedotina, linfoma de Hodgkin, cardiotoxicidad.**

Effectiveness and safety of the second-line use of brentuximab vedotin in a patient with Hodgkin's lymphoma

SUMMARY

Hodgkin lymphoma is a hematological disease with numerous therapeutic regimens that prolong the survival

of patients. However, the cardiac toxicity present in some of these schemes makes their use impossible in certain patients.

We present the case of a 27-year-old in treatment with brentuximab vedotin monotherapy after cardiotoxicity induced by the ABVD scheme. The effectiveness results after the PEC-CT imaging test and the safety profile in the patient are shown.

Key words: **Brentuximab vedotin, Hodgkin lymphoma, cardiotoxicity.**

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) en estadio temprano (estadio I a II) tienen una alta probabilidad de lograr una remisión completa a largo plazo. La selección del tratamiento se basa según el pronóstico de la enfermedad, pudiendo clasificarse en LH de "pronóstico favorable" o "pronóstico desfavorable".

La terapia empleada para pacientes con LH estadio I-II con pronóstico desfavorable, se basa en la combinación de quimioterapia más radioterapia, pudiendo emplear quimioterapia sola en pacientes con enfermedad no voluminosa. El esquema ABVD, a día de hoy sigue siendo el *gold standard* para esta patología. Otros posibles esquemas disponibles para la segunda línea son los esquemas COPP, BEACOPP y STANFORD¹.

Sin embargo, los efectos cardiotóxicos de dichos esquemas terapéuticos, suponen un contratiempo desde un punto de vista terapéutico, afectando a la supervivencia de estos pacientes a corto plazo.

Brentuximab vedotina (BV) podría emplearse como posible alternativa terapéutica en pacientes que presenten in-

tolerancia o contraindicación a los esquemas quimioterápicos más frecuentemente empleados para la segunda línea de LH.

BV es un anticuerpo conjugado que actúa directamente frente a las células tumorales que expresan CD30. Está compuesto por un anticuerpo monoclonal unido de forma covalente al fármaco antineoplásico monometilauristatina E².

En 2012, tanto la Agencia Europea del Medicamento como posteriormente la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, aprobó el tratamiento para el linfoma de Hodgkin (LH) bajo las siguientes indicaciones³:

Pacientes adultos con LH CD30+ en estadio IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD); pacientes con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM) y en pacientes en recaída o refractario después de TACM o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

Actualmente, existe poca evidencia disponible sobre el uso de BV en monoterapia en este contexto de segunda línea con intolerancia o contraindicación a esquemas terapéuticos convencionales previos. La mayoría de estudios son estudios fase I-II, sin grupo control y con la combinación de BV con otros esquemas quimioterápicos.

El objetivo de nuestro caso es evidenciar los resultados de eficacia y seguridad de un paciente en tratamiento con BV para la segunda línea del LH.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 27 años, diagnosticado a finales del 2020 de LH clásico tipo esclerosis nodular con CD30+, tras biopsiar una muestra patológica detectada en prueba de imagen previa donde se mostraban afectación ganglionar de múltiples áreas en mediastino.

Una vez realizada la evaluación del estadiaje, se inicia tratamiento con esquema terapéutico ABVD. Tras un primer ciclo sin incidencias, y posterior administración del día 1 del segundo ciclo, el paciente comienza con un cuadro de fibrilación auricular (FA), resuelto con una cardioversión eléctrica tras fracaso farmacológico previo. En posterior ecocardiograma se detecta una disminución de la fracción de eyección confirmándose cardiotoxicidad relacionada con el esquema terapéutico.

Tras evaluación de las posibles alternativas, valorando la cardiotoxicidad de cada esquema, el paciente comienza esquema en segunda línea con BV a 1,8 mg/kg cada 3 semanas por 6 ciclos.

Durante los primeros 2 ciclos, se evaluó estrechamente la estabilidad clínica del paciente, valorando posibles intolerancias al tratamiento y necesidad de soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos. Tras dos ciclos sin incidencias y con buena tolerancia, salvo un pico febril autolimitado, se administró los ciclos 3º y 4º, sin notificar incidencias cardiacas ni hematológicas.

Tras la administración del 4º ciclo, se realiza un PET-TAC para la valoración de la efectividad, objetivándose una muy buena respuesta parcial, con una disminución significativa de las adenopatías previas respecto al TAC basal y sin aumento patológico del metabolismo.

Cabe destacar que durante los 6 ciclos programados no hubo notificación de reacciones adversas medicamentosas de grado 3-4.

A raíz de la respuesta obtenida, se decidió ampliar el número de ciclos a 8 para consolidar los resultados.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos disponibles para evaluar la efectividad de BV en contexto de primera línea, refractarios o por toxicidad a una primera línea, son escasos y de baja validez tanto interna como externa.

El estudio de Friedberg *et al.*, ensayo clínico pivotal fase II, no aleatorizado, abierto y sin grupo control, donde se evalúa la eficacia y seguridad del uso en primera línea de BV junto dacarbazina (n=22) o bendamustina (n=20) en pacientes con LH mayores de 60 años, mostró tasas de respuesta objetiva (TRO) del 100% y los resultados de respuesta completa (RC)

fueron del 62% y 80% respectivamente. Con respecto a la variable SLP, la mediana obtenida en los pacientes en tratamiento junto dacarbazina fue de 17,9 meses, sin alcanzarse la mediana en los pacientes en tratamiento junto con bendamustina. Del mismo modo, no se alcanzó la mediana de la variable SG en ninguno de los dos grupos⁴.

En el estudio de Forero-Torres *et al.*, ensayo fase II sin grupo control, se evaluó el uso de BV en monoterapia para la primera línea del LH en 27 pacientes sin tratamiento previo y no candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia, siendo un tercio de los motivos la presencia de patologías cardíacas previas. Los resultados en dicho estudio mostraron tasas de RC del 73% y una mediana de SLP de 10,5 meses⁵.

En el estudio fase I-II, publicado por Garcia-Sanz *et al.*, se valoró la eficacia y seguridad de BV junto al esquema terapéutico ESHAP en segunda línea del LH. En dicho estudio (n=66), se obtuvo TRO del 91%, junto con RC del 70% y medianas de SLP y SG no alcanzadas⁶.

Nuestro caso clínico muestra a un paciente joven, con toxicidad inaceptable al esquema ABVD. A pesar de la escasa evidencia disponible se decidió apostar por un fármaco como es BV en monoterapia, con un perfil de toxicidad cardíaca baja y buenas expectativas en eficacia. Es por ello, que este caso puede ser una referencia en la toma de decisiones para casos similares.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Canellos GP, Ng AK. Overview of the treatment of classic Hodgkin lymphoma in adults. Uptodate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=linfoma%20de%20hodgkin&source=search_result&selectedTitle=1~15&age_type=default&display_rank=1#H12 [Consultado a 13/12/2021].
2. Muñoz Burgos M, Flores Moreno S. BRENTUXIMAB Linfoma de Hodgkin CD30+ estadio IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina. Informe GENESIS-SEFH. Julio 2019. MADRID: SEFH (ed.), [2020]. ISBN. [978-84-09-24160-6].
3. Ficha técnica de brentuximab vedotina. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112794001/FT_112794001.pdf.
4. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ, Olsen G, Chen R, Fong A, Wang Y, Yasechak CA. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL. *Blood*. 2017 Dec 28;130(26):2829-2837. doi: 10.1182/blood-2017-06-787200. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038340.
5. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, Bordoni RE, Friedberg JW, Sharman JP, Palanca-Wessels MC, Wang Y, Yasechak CA. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015 Dec 24;126(26):2798-804. doi: 10.1182/blood-2015-06-644336. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26377597.
6. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, Canales M, Gonzalez AP, Pinana JL, Rodríguez A, Gutiérrez A, Domingo-Domenech E, Sanchez-Gonzalez B, Rodríguez G, Lopez J, Moreno M, Rodríguez-Salazar MJ, Jimenez-Cabrera S, Caballero MD, Martínez C. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (longterm results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):612-620. doi: 10.1093/annonc/mdz009. PMID: 30657848.

