

# Terapias alternativas en linfomas

Silvia Rivas-Vera\*

Servicio de Hematología, Hospital General de México, México D. F., México

## RESUMEN

*Las opciones terapéuticas para los linfomas han cambiado en forma importante en los últimos años. Aunque la quimioterapia sigue siendo la piedra angular del tratamiento, el advenimiento de terapias blanco ha mejorado no sólo las tasas de respuesta y la supervivencia, sino que ha disminuido la toxicidad secundaria. Se revisa aquí la experiencia reportada recientemente con algunas de las nuevas propuestas para linfoma de Hodgkin y no Hodgkin folicular y agresivo, y se ubica el papel de la radioterapia enfatizando el uso de PET para la toma de decisiones terapéuticas.*

### Palabras clave:

*Linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, bortezomib, lenalidomida, rituximab, radioterapia, PET*

## SUMMARY

*Therapeutic options for treating lymphomas have changed in recent years. Although chemotherapy remains as an important therapeutic tool for lymphomas, new target therapies not only have improved both response and survival rates, but secondary toxicity has decreased. This article reviews promising novel approaches recently reported in the treatment of Hodgkin's lymphoma, follicular lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The role of radiotherapy and PET in decision-making is also commented on.*

### Key words:

*Lymphoma, bortezomib, lenalidomide, rituximab, radiotherapy, PET*

## Linfoma de Hodgkin

El tratamiento de elección del linfoma de Hodgkin (LH) de reciente diagnóstico continúa refinándose, no tanto desde el punto de vista de nuevos agentes, sino de la reducción de la toxicidad aguda y a largo plazo. Los esquemas utilizados más frecuentemente como ABVD, BEACOPP y Stanford V (SV) incluyen rutinariamente radioterapia con electrones (RT). A fin de reducir la exposición a alquilantes, el grupo alemán reportó recientemente los resultados del protocolo HD14 diseñado para pacientes con LH en estadios tempranos (I/II) con factores pronósticos desfavorables.<sup>1</sup> Los pacientes se seleccionaron al azar para recibir 4 ciclos de ABVD o 2 ciclos de BEACOPP escalado, seguidos de 2 ciclos de ABVD. Todos los pacientes recibieron RT a una dosis de 30 Gy después de completar quimioterapia (QT). Se informa de los resultados a tres años de seguimiento para 1010 pacientes. De estos pacientes 90% y 96% se encontraban libres de falla al tratamiento con ABVD y BEACOPP, respectivamente. La diferencia se debió principalmente a más recaídas (5.9%) para el brazo de ABVD comparado con sólo 1.8% para el brazo de BEACOPP. Hasta el momento del reporte, no se encontraron diferencias entre segundas neoplasias o Supervivencia Global (SG). El BEACOPP escalado (x2 con ABVD x2 + RT con 30 Gy a campo involucrado) es el nuevo estándar en Alemania para el LH temprano con pronóstico desfavorable.

Johnson y cols.<sup>2</sup> aleatorizaron pacientes con LH avanzado (estadios III/IV) para recibir ABVD x 6-8 ciclos vs 12 semanas de SV. La ORR fue de 90% para SV y 89% para ABVD. No se encontraron diferencias para Supervivencia Libre de Progresión (SLP) ni SG a 4 años de seguimiento. El seguimiento a largo plazo de un grupo adicional comparando ABVD vs SV no ha mostrado diferencias entre los 2 grupos a 8 años, por lo que hasta el momento se pueden considerar equivalentes.

## Tomografía por Emisión de Positrones

Ha quedado demostrado el valor predictivo de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en la evolución del LH después de varios ciclos de QT. La PET se puede utilizar de dos formas: para reducir la duración del tratamiento en aquellos pacientes que son PET-negativos o para escalar el tratamiento en aquellos paciente en quienes se demuestra positividad con la PET. Radford y cols.<sup>3</sup> utilizaron PET después de 3 ciclos de ABVD para determinar si se podía obviar la RT en los pacientes PET-negativos. Los pacientes con etapas clínicas tempranas (I y II) que eran negativos después de ABVD x 3 se aleatorizaron para observación o RT. Todos los pacientes PET-positivos recibieron un ciclo adicional de ABVD y RT. De los 331 pacientes con PET después de 3 ciclos, 79% fueron negativos; estos pacientes fueron aleatorizados. A 13 meses de la aleato-

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Silvia Rivas-Vera. Servicio de Hematología, Hospital General de México, Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F., México. Correo electrónico: srivasv02@yahoo.com.mx

rización, 96% están vivos y libres de progresión, lo que sugiere que aunque el seguimiento es muy corto, esta estrategia puede ser útil. Se completarán 535 pacientes. Gallamini y cols.<sup>4</sup> trataron 136 pacientes con ABVD x 2 y luego cruzaron a los pacientes con un PET positivo a BEACOPP escalado. 15% (21/136) de los pacientes tuvieron un PET-2 positivo. Diez y nueve pacientes recibieron BEACOPP escalado, 15 permanecen en remisión a 14 meses de seguimiento. Aunque el número de pacientes es pequeño y el seguimiento corto, esta estrategia dirigida por PET es alentadora, debido a que evita que muchos pacientes sean expuestos a alquilantes; los pacientes de alto riesgo con PET-2 positivo se pueden rescatar con el régimen BEACOPP escalado aplicado tempranamente en el curso de la enfermedad.

### Nuevas terapias

Los pacientes con LH que han recaído después de trasplante hematopoyético son candidatos para nuevas terapias. La lenalidomida se ha probado en 2 estudios a una dosis de 25 mg diarios, del día 1 al 21 cada 28 días.<sup>5</sup> En este estudio, se trataron 15 pacientes; 12 fueron evaluables, 4 (33%) respondieron (1 RC y 3 RP).<sup>6</sup> En el segundo estudio, se han incluido 15 pacientes; 14 fueron evaluables; 33% (4) respondieron (1 RC). En un estudio fase I la adición de bortezomib en los días 1 y 5 al régimen ICE (ifosfamida, etoposido, carboplatino) utilizando un rango de dosis de 1.0 mg/m<sup>2</sup> a 1.5 mg/m<sup>2</sup> fue exitosa.<sup>7</sup> La dosis de 1.5-mg/m<sup>2</sup> fue bien tolerada y la tasa de respuestas globales en los 12 pacientes evaluables fue de 75% (25% RC). Este protocolo ha pasado a fase 2.

## Linfoma Folicular (LF)

### Terapia de inducción con R-CHOP

En un estudio aleatorizado, Buske y cols. utilizaron R-CHOP vs CHOP como terapia de inducción para LF<sup>8</sup> en 552 pacientes con LF avanzado. R-CHOP indujo una ORR significativamente mayor (97% vs 01%,  $p=0.005$ ) y un tiempo de falla al tratamiento (TTF) de mayor duración (mediana todavía no alcanzada vs 35 meses; TTF a 5 años de 65% vs 32%;  $p < .0001$ ), duración de la respuesta (DR) (a 5 años, 66% vs 35%;  $p < .0001$ ) y SG OS (5 años R-CHOP 90% vs CHOP 84%;  $p = .0493$ ). R-CHOP fue superior en todos los grupos de FLIPI. A pesar de la mejoría con R-CHOP, sólo 49% de los pacientes con FLIPI de riesgo alto tuvieron progresión a cinco años.

### Bendamustina

También se ha comparado R-CHOP con bendamustina/rituximab en pacientes con LNH indolente no tratados.<sup>9</sup> Recientemente se reportaron los resultados de un estudio en que se evaluaron 437 de 546 incluidos, (221 recibieron bendamustina/rituximab vs 212, R-CHOP). La ORR y las RC fueron excelentes y sin diferencias entre ambos brazos. A 28 meses de seguimiento, los resultados para número de muertes con bendamustine/rituximab vs R-CHOP (25 vs 25), recaídas (58 vs 75), y mediana de (no alcanzada vs 39 meses) son similares. Se observaron

menos complicaciones infecciosas y disminución de la incidencia de alopecia en el grupo de bendamustina/rituximab. Aunque este estudio requiere de mayor seguimiento y análisis de costos, parece que bendamustina/rituximab puede ser una alternativa a R-CHOP para pacientes con LNH indolente, no tratados.

### Vacuna anti-idiotipo

Freedman y cols.<sup>10</sup> reportaron los resultados finales de un estudio aleatorizado, placebo vs vacuna anti-idiotipo mitumprotimut-T y factores estimulantes de colonias granulocito-macrófago (FEC-GM) en pacientes con LF tratados con rituximab. Los pacientes se inmunizaron mensualmente por seis ocasiones, después cada dos meses por otras seis ocasiones y posteriormente cada tres meses, hasta progresión. Después de un seguimiento de 40 meses, no se demostró mejoría en el TTP (Tiempo a Progresión) en el grupo en estudio vs placebo. La importancia de este estudio radica en una estrategia basada en información substancial *in vitro* y un razonamiento inmunológico.

### Bortezomib

Di Bella y cols.<sup>11</sup> estudiaron bortezomib como agente único (1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, 8 y 11 cada 21 días) en pacientes con LF en recaída después de rituximab. Los pacientes recibieron 8 ciclos; los pacientes con RC fueron elegibles para ciclos adicionales. Quince pacientes completaron  $\geq 2$  ciclos, la ORR fue de 11%. Ninguno de 11 pacientes con linfoma de linfocitos pequeños (LLP) respondió. Las respuestas se presentaron rápidamente (2.2 meses con un rango de 1.2 a 4 meses) y la medianana de la DR fue de 7.5 meses (2.7 a 23.6). La actividad de bortezomib como monoterapia en este grupo con linfoma indolente fue modesta. Sehn y cols.<sup>12</sup> agregaron bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 a R-CVP (rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (R-CVP) y trataron 28 pacientes con LF en etapas avanzadas sin tratamiento previo. Como en el reporte preliminar, la dosis y el esquema RB-CVP fueron bien tolerados y la neuropatía no fueron dosis limitantes.

### Vorinostat

Este desacetilador de histonas, vorinostat, se probó en un estudio colaborativo para linfomas indolentes y linfoma de células del manto (LCM).<sup>13</sup> El vorinostat se administró oralmente a dosis de 200 mg 2 veces al día durante 14 días consecutivos, en un ciclo de 21 días. Se incluyeron 35 pacientes, la ORR fue de 29% (10/35). Todos los pacientes con linfomas indolentes respondieron mientras que ninguno de los ocho pacientes con linfoma de células del manto.

## Linfoma difuso de células grandes

### Radioterapia con electrones

R-CHOP es actualmente el régimen estándar para pacientes con LDCG. El grupo alemán demostró que R-CHOPx6 administrado cada 14 días (6xR-CHOP-14) con 8 dosis de

rituximab es superior a 8xRCHOP-14. De los 306 pacientes tratados con 6 x RCHOP-14, 117 recibieron RT a sitios de enfermedad voluminosa. En este nuevo estudio, se trataron 166 pacientes ancianos con 6xRCHOP-14 sin RT en aquellos con enfermedad voluminosa; se compararon la respuesta y la progresión con los 306 pacientes previos.<sup>14</sup> No hubo diferencias en ORR, RC, muertes asociadas a toxicidad, EFS, PFS ni SG. Para aquellos pacientes con masa voluminosa y RC después de 6xRCHOP-14, la RT no agregó valor; sin embargo, los pacientes con RP sí lo presentaron cuando habían recibido RT después de la terapia de inducción.

### Radioinmunoconjugados

Miller y cols.<sup>15</sup> estudiaron la adición de <sup>90</sup>Yttrium-ibritumomab tiuxetan a dosis 0.4 mCi/kg (sin exceder 32 mCi) a 3 ciclos de CHOPx3 y RT a campo involucrado (40-46 Gy). El objetivo de agregar <sup>90</sup>Yttrium-ibritumomab tiuxetan fue irradiar sitios de enfermedad fuera del campo de RT que pudieran estar involucrados con la recaída. Se seleccionaron 44 pacientes con LDCG de alto riesgo IPI ajustado a la edad o masa voluminosas en estadio II), con enfermedad temprana (I/II). Al momento del reporte, sólo se habían registrado tres eventos, PFS y SG a 2 años de 91% y 95%, respectivamente. Este estudio demuestra la factibilidad y seguridad de este abordaje terapéutico y ofrece una combinación bien tolerada en adultos mayores con LDCG localizado.

### Lenalidomida

La lenalidomida es un inmunomodulador oral con actividad documentada en pacientes con LNH agresivos en recaída.<sup>16</sup> Czuczman y cols.<sup>17</sup> reportaron resultados preliminares del estudio 003 para pacientes con LDCG en recaída con dosis de lenalidomida de 25 mg días 1-21 cada 28 días hasta progresión o toxicidad. La ORR en 73 pacientes fue de 29% (21/73), con 4% RC y 25% RP, lo que confirma la ORR observada en el estudio 002.<sup>18</sup>

### Fostamatinib

Los resultados de un estudio fase 2 con fostamatinib, un inhibidor oral de tirosin kinasa esplénica (Syk), fueron reportados recientemente por Friedberg y cols.<sup>19</sup> Syk es un componente de la vía de señalización del receptor de células B y algunas células B malignas son Syk-dependientes para su supervivencia.<sup>20</sup> Un estudio fase I en 13 pacientes demostró que la dosis máxima tolerada fue de 200 mg dos veces al día por lo que esta dosis se utilizó para un estudio fase 2. Se ingresaron 68 pacientes (23 con linfoma difuso de células grandes [LDCG], 21 con LF, 11 con LLP/leucemia linfocítica, 9 con LCM y 4 con otros linfomas). La mejor ORR se observó en el grupo de LLP/LLC con 54% seguido de 21% en el grupo de LDCG y 10% y 11% en los grupos de LF y LCM, respectivamente. Estos resultados demuestran que la actividad de agentes orales como monoterapia en pacientes con LDCG, son alentadores y proporcionan una base para combinar estas sustancias con otros agentes, a fin de producir tasas mayores de respuestas en la terapia de inducción para LDCG.

## Referencias

1. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A, et al. Dose-intensified combined modality treatment with 2 cycles of BEACOPP escalated followed by 2 cycles of ABVD and involved field radiotherapy (IF-RT) is superior to 4 cycles of ABVD and IFRT in patients with early unfavourable Hodgkin lymphoma (HL): an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHS) HD14 trial. *Blood* 2008;112:367.
2. Johnson PWM, Horwich A, Jack A, et al. Randomised comparison of the Stanford V (SV) regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin lymphoma (HL): results from a UK NCRI lymphoma group study. *ISRCTN* 64141244. *Blood* 2008;112:370.
3. Radford J, O'Doherty M, Barrington S, et al. Results of the 2nd planned interim analysis of the RAPID trial (involved field radiotherapy versus no further treatment) in patients with clinical stages 1A and 2A Hodgkin lymphoma and a «negative» FDG-PET scan after 3 cycles ABVD. *Blood* 2008;112:369.
4. Gallamini A, Rambaldi A, Biggi A, et al. BEACOPP chemotherapy is able to induce durable complete remission in poor-prognosis Hodgkin's lymphoma patients with a positive interim PET after 2 ABVD cycles. *Blood*. 2008;112:2594 Fehniger, T.A., Larson, S., Trinkaus, K., et al. A phase II multicenter study of lenalidomide in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL): preliminary results. *Blood* 2008;112:2595.
5. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase II multicenter study of lenalidomide in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL): preliminary results. *Blood*. 2008;112:2595.
6. Kuruvilla J, Taylor D, Wang L, Blattler C, Keating A, Crump M. Phase II trial of lenalidomide in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;112:3052 Kuruvilla J, Taylor D, Wang L, Blattler C, Keating A, Crump M. Phase II trial of lenalidomide in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;112:3052.
7. Fanale MA, Fayad LE, Pro B, et al. A phase I study of bortezomib in combination with ICE (BICE) in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;112:3048.
8. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. Rituximab in combination with CHOP in patients with follicular lymphoma: analysis of treatment outcome of 552 patients treated in a randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) after a follow up of 58 months. *Blood* 2008;112:2599.
9. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line-treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (StIL). *Blood* 2008;112:2596.
10. Freedman AS, Neelapu S, Nichols CR, et al. A placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with miltumprotimut-T (ID-KLH) and GM-CSF following rituximab in patients with CD20+ follicular lymphoma. *Blood* 2008;112:236.
11. Di Bella N, Taetle R, Kolibaba KS, et al. Results of a phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *Blood* 2008;112:1572.
12. Sehn LH, Macdonald DA, Rubin SH, et al. Tolerability and efficacy of bortezomib added to CVP-R for previously untreated advanced stage follicular lymphoma: interim analysis of a phase II study by the NCIC Clinical Trials Group. *Blood* 2008;112:1576.
13. Kirschbaum M, Popplewell L, Nademanee AP, et al. A phase 2 study of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. A California Cancer Consortium Study. *Blood* 2008;112:1564.
14. Pfreundschuh M, Ziepert M, Reiser M, et al. The role of radiotherapy to bulky disease in the rituximab era: results from two prospective trials of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL) for elderly patients with DLBCL. *Blood* 2008;112:584.
15. Miller TP, Unger JM, Spier C, et al. Effect of adding ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy consolidation to three cycles of CHOP plus involved-field radiotherapy for limited-stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG 0313). *Blood* 2008;112:3598.
16. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4952-4957.
17. Czuczman MS, Vose JM, Zinzani PL, et al. Confirmation of the efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory diffuse large-B-cell lymphoma: results of an international study (NHL-003). *Blood* 2008;112:268.
18. Coiffier B, Salles G, Bosly A, et al. Characteristics of refractory and relapsing patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2008;112:2589.
19. Friedberg JW, Sharman J, Schaefer-Cuttillo J, et al. Fostamatinib disodium (FosD), an oral inhibitor of Syk, is well-tolerated and has significant clinical activity in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL). *Blood*. 2008;112:3.
20. Chen L, Monti S, Juszczynski P, et al. SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:2230-2237.