

¿Existe un rol para el trasplante alogénico en el linfoma de Hodgkin en la era de los inhibidores de checkpoint?

Is there a role for allogeneic transplant in Hodgkin lymphoma in the era of checkpoint inhibitors?

Sánchez-Escamilla M^{1,2}; Perales MA^{1,3}

¹Department of Medicine, Adult Bone Marrow Transplant Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA.

²Department of Hematological Malignancies and Stem Cell Transplantation, Research Institute of Marques de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain.

³Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA.

peralesm@mskcc.org



INMUNOTERAPIA

HEMATOLOGÍA

Volumen 22 • Número Extraordinario
II Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 13-22
Noviembre 2018

Palabras claves: linfoma de Hodgkin, inhibidores de checkpoint, trasplante alogénico.

Keywords: Hodgkin lymphoma, checkpoint inhibitors, allogeneic transplantation.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) afecta en Estados Unidos a unos 8500 nuevos pacientes cada año⁽¹⁾. Tiene una distribución binodal, con dos picos de máxima incidencia, adultos jóvenes de entre 15 y 30 años y adultos mayores de 55 años. A pesar de las altas tasas de remisión con la quimioterapia inicial, aproximadamente un 5-10% de los pacientes son primariamente refractarios y un 10-30% de ellos recaerá tras haber obtenido una remisión completa⁽²⁾.

El tratamiento estándar en las recaídas lo constituyen altas dosis de quimioterapia seguidas de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéti-

cos (autoTPH)⁽²⁾. Sin embargo, hay pacientes que no serán candidatos al autoTPH debido principalmente a las comorbilidades previas⁽³⁾, y existe un grupo de pacientes de alto riesgo con alta probabilidad de recaída tras el autoTPH (primariamente refractarios a quimioterapia, en recaída precoz tras la primera línea de tratamiento o con afectación extranodal al inicio de la terapia de rescate)⁽⁴⁾. En este grupo de pacientes, brentuximab vedotina (BV) está comercialmente aprobado para el tratamiento de consolidación post-autoTPH. La aprobación de BV se debe principalmente a los resultados del ensayo clínico

AETHERA (NCT01100502)⁽⁵⁾ que mostró una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 42.9 meses en los pacientes que recibieron consolidación con BV post-autoTPH, en comparación con 24.1 meses para la rama placebo.

En los pacientes con LH que recaen a pesar del auto-TPH, las opciones terapéuticas a día de hoy se basan en los nuevos tratamientos disponibles como BV⁽⁶⁻¹¹⁾ en monoterapia o combinado con otros fármacos, y los inhibidores de checkpoint (ICP)⁽¹²⁻¹⁶⁾. El trabajo de investigación realizado por Allison J.P. (Estados Unidos) y Honjo T. (Japón), en el descubrimiento de los ICP, ha merecido el recientemente otorgado premio Nobel en Medicina.

Ambos tratamientos, constituyen terapias puente a un potencial trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH)^(17,18). El papel curativo del aloTPH en el LH reside clásicamente en la capacidad de crear una actividad injerto contra tumor que erradique las células tumorales⁽⁸⁾. Existe un pequeño grupo de pacientes, de muy mal pronóstico, que presentará recaída post-aloTPH, lo cual continúa siendo un reto terapéutico en este campo, implicando frecuentemente un escape inmune de la célula tumoral.

El objetivo de esta revisión es analizar el lugar actual del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en los pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o refractarios y la utilización de los inhibidores de los puntos de chequeo peri-trasplante.

Resultados del aloTPH en el linfoma de Hodgkin

El aloTPH continúa siendo, a día de hoy, la estrategia terapéutica con mayor posibilidad de curación en pacientes con LH refractarios o en recaída tras varias líneas de tratamiento⁽¹⁹⁾.

Uno de los primeros estudios publicados del aloTPH en LH se remonta al año 1996⁽²⁰⁾. Se describían 100 pacientes con LH que recibieron aloTPH con acondicionamientos mieloablativos (MAC), mostrando una supervivencia global (SG) de la serie a 3 años de tan sólo un 21%. Estos resultados se relacionaron con altas tasas de recaída de la enfermedad, además de una elevada mortalidad relacionada con el trasplante (MRT); la mayoría de las muertes asociadas a complicaciones infecciosas. Otros estudios de la época mostraron tasas similares de MRT con acondicionamientos tipo MAC⁽²¹⁾.

La aparición de los acondicionamientos de intensi-

dad reducida (RIC) ha hecho posible la mejora en los resultados del aloTPH en LH⁽²²⁾.

El Grupo Español de Linfomas y Trasplante de Médula Ósea (GELTAMO) publicó los resultados de aloTPH tipo RIC en 78 pacientes con LH⁽²³⁾. La SLP y la SG a 4 años fueron del 24% y 43%, respectivamente. La MRT al primer año fue de tan sólo un 15%. Otro estudio publicado por el Grupo Europeo de Trasplantes de Médula Ósea (EBMT) confirmó los resultados en una serie de 285 pacientes⁽²⁴⁾. En este caso la MRT al año fue del 20% y la SLP a los 2 años del 29%. En ambos estudios, la presencia de EICR aguda o crónica se asoció con menores tasas de recaída de la enfermedad. En Estados Unidos, el CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) publicó los resultados de pacientes con LH que recibieron un aloTPH tipo RIC de donantes no emparentados (DNE), mostrando una SLP y una SG al primer año de un 30% y un 56%, respectivamente; y a los 2 años de un 20% y un 37%, respectivamente⁽²⁵⁾. Desde estos estudios iniciales, con aloTPH tipo RIC, hasta la actualidad, se han publicado numerosos estudios de pacientes trasplantados con diferentes tipos de acondicionamientos y fuentes de progenitores hematopoyéticos (**Tabla 1**).

En los últimos años, diferentes estudios han evaluado o revisado el uso de donantes haploidénticos (HAPLO) en LH^(16,18,26-28). Recientemente, el grupo europeo EBMT ha publicado los resultados de 709 pacientes que recibieron un aloTPH de diferentes donantes (HAPLO=98, familiar idéntico=338, no emparentado idéntico=273)⁽²⁶⁾. En el estudio no se encontraron diferencias en la SLP y el SG entre los diferentes tipos de donante seleccionado, siendo, por lo tanto, todas las opciones de donante eficaces para este tipo de trasplante. Una revisión sistemática de la literatura ha concluido recientemente, que todos los tipos de fuentes, incluyendo donantes emparentados (DE), DNE, donantes haploidénticos y de sangre de cordón umbilical (SCU), son fuentes razonables a considerar en un aloTPH en el LH⁽²⁸⁾.

Tabla 1. Resultados del aloTPH en LH en la última década⁽¹⁸⁾.

Ref.	Acond.	N	MRT	Tasa de progresión-recaída	SLP	SG
Anderlini P, 2008 ⁽⁶¹⁾	RIC	58	7% (día 100) 15% (2 años)	55% (2 años)	32% (2 años)	64% (2 años)
Sureda A, 2008 ⁽²²⁾	MAC	79	28% (3 meses) 46% (1 año)	30.4% (5 años)	20% (5 años)	22% (5 años)
	RIC	89	15% (3 meses) 23% (1 año)	57.3% (5 años)	28% (5 años)	18% (5 años)
Burroughs LM, 2008 ⁽⁵⁶⁾	RIC	90	200 días	2 años	2 años	2 años
		DE 38	16%	56%	23%	53%
		DNE 24	0	63%	29%	59%
		HAPLO 28	0	40%	51%	58%
Robinson SP, 2009 ⁽²⁴⁾	RIC	311	17% (día 100) 24% (1 año) 27% (2 años)	48% (1 año) 64% (2 años)	26% (2 años)	46% (2 años)
Devetten MP, 2009 ⁽²⁵⁾	RIC	143	33% (2 años)	47% (2 años)	20% (2 años)	37% (2 años)
Sureda A, 2012 ⁽²³⁾	RIC	78	8% (día 100) 15% (1 año)	59% (4 años)	24% (4 años)	43% (4 años)
Kako, 2015 ⁽⁶²⁾	Total	122	29% (1 año) 32% (3 años)	27% (1 año) 37% (3 años)	45% (1 año) 31% (3 años)	61% (1 año) 43% (3 años)
	RIC	76				
	MAC	37				
Genadieva-Stavrik, 2016 ⁽⁶³⁾	Total	312	9% (1 año) 13% (5 años)	38% (1 año) 59% (5 años)	53% (1 año) 30% (5 años)	73% (1 año) 45% (5 años)
	RIC	249	10% (1 año) 12% (5 años)	39% (1 año) 60% (5 años)		
	MAC	63	5% (1 año) 13% (5 años)	33% (1 año) 50% (5 años)		
Gauthier, 2017 ⁽⁶⁴⁾	Total RIC/NMA	98	12% (3 años)	29% (3 años)	58% (3 años)	76% (3 años)
		60/38				
		HAPLO 34	9% (3 años)	25% (3 años)	66% (3 años)	75% (3 años)
		SCU 27	11% (3 años)	36% (3 años)	53% (3 años)	80% (3 años)
Martínez, 2017 ⁽⁶⁵⁾	Total	709	12% (3 años)	29% (3 años)	58% (3 años)	76% (3 años)
		HAPLO 98	9% (3 años)	25% (3 años)	66% (3 años)	75% (3 años)
		DE 338	11% (3 años)	36% (3 años)	53% (3 años)	80% (3 años)
Paviglianiti, 2018 ⁽⁶⁶⁾	Total RIC MAC	SCU 131	18% (3 años)	25% (3 años)	56% (3 años)	73% (3 años)
		103				
		28				
Mariotti, 2018 ⁽⁶⁷⁾	Total	64	17% (1 año)	13% (3 años)	60% (3 años)	56% (3 años)
		HAPLO 30	26% (1 año)	62% (3 años)	29% (3 años)	54% (3 años)
		HLA idéntico 34	9% (1 año)			

Ref: referencia; **Acond:** acondicionamiento; **RIC:** régimen acondicionante de intensidad reducida; **MAC:** régimen acondicionante mieloablativo; **NMA:** no mieloablativo; **N:** número de pacientes; **DE:** donante emparentado; **DNE:** donante no emparentado; **HAPLO:** haploidéntico; **SCU:** sangre de cordón umbilical; **MRT:** mortalidad relacionada con el tratamiento; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SG:** supervivencia global.

Indicaciones actuales para el aloTPH

Actualmente el aloTPH queda reservado a aquellos pacientes con enfermedad quimiosensible que hayan recaído tras un autoTPH^(17,29-31) siendo una potencial estrategia curativa en el LH^(32,33). En la guía de la ASBMT (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*) del año 2015⁽¹⁸⁾, se recomienda la realización de un aloTPH para aquellos pacientes en recaída tras un autoTPH (grado de recomendación

B, nivel de evidencia 2++), sin embargo, hoy en día esta recomendación es un tema de debate para los expertos en este campo⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Las opciones de tratamiento de los pacientes en recaída tras un aloTPH, previo a la aparición de los ICP, eran muy limitadas (infusión de linfocitos del donante^(37,38); BV en monoterapia⁽³⁹⁾ o en combinación con infusión de linfocitos del donante (ILD)

(40,41); bendamustina en monoterapia(42) o combinada con ILD(43). Los estudios muestran resultados con diferentes tasas de eficacia y toxicidad (Tabla 2).

Sin embargo, esta situación ha cambiado en la actualidad con el uso de los fármacos anti-PD-1, como veremos a continuación.

Tabla 2. Diferentes tratamientos en las recaídas post-aloTPH

Referencia	Número de pacientes	Combinación de tratamiento	Tasa global de respuesta	SLP media	SG media	SG	Tasa de EICR
Peggs KS, 2011(38)	24	ILD con o sin quimioterapia (10 pacientes)	79%	18 meses	No alcanzada a los 48 meses	59% a 4 años	100% en los que presentaron respuesta
Anderlini P, 2012(37)	27	ILD con o sin quimioterapia	37%	7.5 meses	14 meses	20% a 4 años	82% (100% en los que presentaron respuesta)
Theurich S, 2013(40)	4	ILD + BV	100%	11.5 meses	-	1 muerte (sepsis y EICR)	75%
Sala E, 2014(43)	18	Bendamustina con o sin ILD (50%)	55%	6 meses	11 meses	50% a los 4 años	67% (6 pacientes)
Anastasia A, 2014(42)	22 (33% de la cohorte)	Bendamustina en monoterapia	57%	10 meses	7 meses en los no respondedores	70% al año	-
Carlo-Stella C, 2015(39)	16	BV en monoterapia (hasta 16 ciclos)	69%	7 meses	25 meses	61% a 2 años	-
Tsirigotis P, 2016(41)	16	BV con o sin ILD (10 pacientes)	69%	6 meses	-	3 muertes	31%

ILD: infusión de linfocitos del donante; **BV:** brentuximab vedotina; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SG:** supervivencia global; **EICR:** enfermedad injerto contra receptor.

Inhibidores de los puntos de chequeo en el contexto del aloTPH

En el caso del LH, existe una alteración a nivel del alelo 9p24.1 que conlleva la sobreexpresión de los ligandos PD-1, PD-L1 y PD-L2 en las células tumorales, siendo particularmente susceptibles a tratamiento con inhibidores de PD-1(44). La vía de señalización de PD-1 sirve para limitar la respuesta inmune mediada por las células T(45). Ambos ligandos de PD-1 (PD-L1 y PD-L2) inducen la activación de esta vía que modula la tolerancia de las células T. Si la actividad de los linfocitos T citotóxicos se ve debilitada, se favorece el escape inmune de las células tumorales en los ganglios linfáticos(46). El bloqueo de PD-1, revierte este mecanismo de tolerancia hacia las células T restableciendo la sensibilidad de los linfocitos T citotóxicos frente a los antígenos tumorales.

Recientemente los ensayos clínicos en fases tempranas con anticuerpos monoclonales inhibidores de PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) han mostrado suficiente actividad terapéutica y un perfil de toxi-

cidad aceptable en LH en recaída o refractario(47,48) para la aprobación, por parte de la FDA (*Food and Drug Administration*). Sin embargo, ninguno de los ensayos citados anteriores incluyó a pacientes con historia previa de aloTPH, debido a las sospechas de que estos fármacos ejercieran un efecto potenciando la EICR(49). El bloqueo de PD-1 se asocia a tasas altas de respuesta en pacientes con LH clásico en recaída tras un auto-TPH o en aquellos pacientes que no son candidatos al trasplante(12,47,48,50). Los inhibidores de PD-1 van a alterar la respuesta inmunitaria en el paciente, pudiendo alterar los resultados post-aloTPH, con un potencial riesgo de aumentar efectos adversos inmunes y la EICR, quedando aún muchas preguntas por contestar en cuanto al uso y momento apropiado del aloTPH en estos casos(14,51). Para los pacientes con enfermedad quimiorrefractaria o aquellos en recaída post-autoTPH, el aloTPH continúa ofreciendo una opción curativa(52-54). No obstante, las recaídas después del aloTPH tienen un pronóstico pobre, con una supervivencia libre de progresión (SLP) de un 20-60% a los 3 años(55,56).

Uso de anti-PD-1 previo a trasplante alogénico

En un estudio retrospectivo se analizaron pacientes tratados con anti-PD-1 en algún momento previo al aloTPH, analizando las toxicidades y las respuestas al tratamiento⁽⁵¹⁾. Un total de 39 pacientes fueron tratados con anti-PD-1 previo al aloTPH (4 en combinación con el anti-CTLA-4, ipilimumab). La mayoría de ellos estaban diagnosticados de LH clásico (79%) y el resto de los linfomas no Hodgkin (LNH). El 82% de los pacientes recibieron un autoTPH previo al aloTPH. Además, 31 pacientes del grupo de LH (77%) recibieron previamente BV.

Las respuestas obtenidas al tratamiento fueron remisión completa (RC) en 14 pacientes (36%), remisión parcial (RP) en 10 pacientes (26%), estabilidad de la enfermedad en 7 pacientes (18%), y en 8 de ellos (21%) se observó progresión. La tasa global de respuesta fue superior en los pacientes con LH (74%) en comparación con los LNH (13%). Previo al trasplante 19 pacientes recibieron tratamiento de rescate por progresión de la enfermedad tras ICP. Ningún paciente recibió trasplante con depleción celular T, y todos, salvo uno de ellos, recibieron acondicionamientos de intensidad reducida (RIC).

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de la serie al primer año fueron de un 89% y 76%, respectivamente. La incidencia acumulada de recaída y la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) al primer año, fueron de un 14% y un 11%, respectivamente. Teniendo sólo en cuenta a los 31 pacientes con LH, la SG, SLP, incidencia acumulada de recaídas y MRT al año, fueron de un 90%, 74%, 16% y 10%, respectivamente.

Analizando las toxicidades post-aloTPH, la incidencia acumulada de EICR aguda grados 2-4, grados 3-4 y grado 4, al primer año, fue de un 44%, 23% y 13%, respectivamente. La incidencia acumulada de EICR crónica al año fue de un 41%. Se produjeron cuatro muertes directamente relacionadas con el tratamiento: 3 por EICR aguda y 1 por síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) hepático. Además, tres pacientes desarrollaron SOS hepático a pesar del acondicionamiento RIC. En siete pacientes se observó la aparición de un síndrome febril prolongado entre la primera y la séptima semana post-aloTPH, con elevación de las transaminasas en 3 pacientes y erupción cutánea en 4 pacientes. Los autores concluyeron que las tasas observadas

de complicaciones agudas post-aloTPH fueron mayores a las esperadas, sin embargo, la MRT no fue excesivamente superior a la publicada en estudios previos^(22,24) y la tasa de recaídas parece ser menor. Se necesita más tiempo de seguimiento de la serie y estudios poblacionales más grandes para conclusiones más robustas.

Recomendaciones en los pacientes que reciben anti-PD-1 previo al aloTPH

Herbaux C.⁽⁵⁷⁾ propone una serie de recomendaciones en los pacientes candidatos a recibir tratamiento con inhibidores de PD-1 previo a un posible aloTPH. En primer lugar, se debe referir a los pacientes con LH en recaída o refractarios a los centros trasplantadores, donde se decidirá si el paciente es candidato o no a recibir un aloTPH y el momento oportuno para ello. Previo al aloTPH se interrumpirá el tratamiento con anti-PD-1 durante al menos 6 semanas, además de utilizar profilaxis para SOS hepático y monitorizar estrechamente al paciente durante el periodo precoz post-trasplante. Son preferibles estrategias de trasplante que protejan de la aparición de EICR, como el uso de médula ósea como fuente y los acondicionamientos tipo RIC. Tras el trasplante, la fiebre de origen no infeccioso se debe tratar de forma precoz con corticoides endovenosos (metilprednisolona 1 mg/kg/día) y, en caso de aparición de EICR aguda, realizar un aumento de la dosis (2 mg/kg/día) y un rápido uso de los tratamientos de segunda línea disponibles en cada centro (ATG, inhibidores de calcineurina o fototerapia extracorpórea).

Uso de anti-PD-1 en recaída post trasplante alogénico

En el estudio de Herbaux y col. se analizó la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes con LH en recaída o refractarios tras un aloTPH⁽⁴⁹⁾. Se incluyeron un total de 20 pacientes, 13 de ellos con historia previa de EICR, incluyendo 10 con EICR aguda (no grados 3-4) y 3 de ellos con EICR crónica limitada. Todos los pacientes habían interrumpido el tratamiento inmunosupresor al menos cuatro semanas antes del inicio de nivolumab. Se observó que nivolumab provocó la aparición de EICR en 6 pacientes (30%), a pesar de la rápida discontinuación del fármaco tras la primera infusión. Todos los casos ocurrieron durante la primera semana de tratamiento. De los 6 pacientes, uno desarrolló un síndrome

febril con fallo multiórgano que provocó su fallecimiento 3 semanas después. Tres de los pacientes mantuvieron la respuesta a nivolumab a pesar del tratamiento inmunosupresor para la EICR.

La tasa global de respuesta para los 19 pacientes evaluables fue de un 95% (RC=42% y RP=52%, respectivamente). A los 370 días de seguimiento no se alcanzaron ni la supervivencia libre de progresión (SLP) ni la supervivencia global (SG) medias.

Otro estudio evaluó retrospectivamente a 31 pacientes con linfoma en recaída post-aloTPH tratados con anti-PD-1⁽⁵⁸⁾. La mayoría de ellos presentaban diagnóstico de LH clásico⁽²⁹⁾. La tasa de RG fue del 77% (15 RC y 8 RP) tras una mediana de seguimiento de 428 días tras la primera dosis de anti-PD-1. En el último seguimiento, 11 de los 31 pacientes habían progresado y 21 de ellos (68%) continuaban vivos. Se describieron 8 muertes (26%) relacionadas con la aparición de EICR tras el tratamiento. Además, 17 pacientes (55%) desarrollaron EICR con necesidad urgente de tratamiento tras el inicio de anti-PD-1 (6 agudo, 4 superpuesto y 7 crónico). En nueve pacientes la EICR fue grado 3-4 aguda o extensa crónica. En conclusión, a pesar de la eficacia mostrada por los inhibidores de PD-1, la toxicidad asociada a aparición rápida de EICR, en ocasiones refractaria a tratamiento, es un tema que necesitará ser estudiado con mayor profundidad.

Seguridad y eficacia de los inhibidores de checkpoint

Los ICP han demostrado un aumento de la supervivencia en el tratamiento de diferentes tipos de tumores como el melanoma metastásico, el cáncer de pulmón, el cáncer renal o los linfomas, principalmente en el LH. Sin embargo, ocasionan la aparición de un conjunto de efectos adversos (EAs) particulares, denominados inmunomediados. Los inhibidores de PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) tienen mejor perfil de seguridad que el inhibidor de CTLA-4 (ipilimumab) con menores tasas de efectos adversos grados 3 o 4 (10-15% versus 20-30%, respectivamente). Los EAs más frecuentes son diarrea, colitis, hepatitis, toxicidad cutánea y ciertas endocrinopatías como la disfunción hipofisaria o tiroidea⁽⁵⁹⁾.

En una revisión sistemática, publicada recientemente, se incluyeron datos de 24 estudios (11 manuscritos originales, 13 casos clínicos o series de casos) evaluando los resultados en seguridad y eficacia del

uso de los ICP en conjunto con el aloTPH⁽⁶⁰⁾. Se describen 107 pacientes en los cuales se usó ICP previo al aloTPH y 116, post-aloTPH. La indicación más frecuente en todos los estudios fue LH y los ICP utilizados incluían ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab y pembrolizumab (anti-PD-1). En los pacientes expuestos a ICP pre-aloTPH, un 56% desarrolló EICR aguda y un 29%, EICR crónica. Se describen 20 muertes, siendo la causa principal del fallecimiento la EICR en el 60% de las mismas. El riesgo de mortalidad global en los pacientes con EICR fue del 11%. En este grupo de pacientes, la tasa de RG fue del 68% y la tasa de RC del 47%, con un 21% de pacientes en RP y un 11% de pacientes con estabilidad de la enfermedad. En aquellos pacientes que recibieron el ICP después del aloTPH, por recaída o progresión de la enfermedad, el 14% desarrolló EICR aguda y el 9% EICR crónica. Se produjeron 40 muertes, el 28% de ellas relacionadas con la EICR. El riesgo de mortalidad global con EICR fue en torno al 7%. La tasa de RG fue del 54% en este contexto y la tasa de RC del 33%, con un 21% de RP y un 5% de pacientes con enfermedad estable.

Ambos contextos de uso de los ICP han demostrado ser una estrategia eficaz para estos tipos de linfomas de muy mal pronóstico, sin embargo, el aumento de morbi-mortalidad asociado a la aparición de EICR es significativo y se debe tener en cuenta.

Papel actual del aloTPH en el linfoma de Hodgkin

Según la opinión de Shah GL⁽¹⁹⁾, todos los pacientes con LH en recaída tras autoTPH o aquéllos que no sean candidatos a autoTPH por escasa respuesta al tratamiento de rescate, deben ser considerados para el aloTPH. Opina que en los pacientes candidatos a aloTPH se debe dar una respuesta individualizada, teniendo en cuenta los potenciales riesgos y beneficios asociados al trasplante.

Moskowitz CH⁽³⁵⁾ opina que el aloTPH no se debería ofrecer a ningún paciente que no haya recibido previamente BV e ICP, dado que hay datos actuales que sugieren que la realización de un aloTPH tras el uso de ICP es seguro⁽⁵¹⁾. Para los pacientes en recaída en estadios avanzados y que, previamente, hayan recibido BV, propone hacer una consulta al centro trasplantador de referencia además de realizar el tipaje HLA y posteriormente iniciar tratamiento con anti-PD-1. En caso de obtener una RC, continuar el

ICP durante 3 meses y si la respuesta es mantenida, interrumpir el tratamiento y monitorizar al paciente. En caso de nueva progresión, retratar con anti-PD-1 y considerar el aloTPH. Si se alcanza una RP, la decisión deberá basarse en la situación clínica del paciente, dado que algunas RP pueden convertirse en RC. Por debajo de la RP, es muy infrecuente que la respuesta a anti-PD-1 vaya a mejorar.

Por otro lado, expertos como Peggs KS⁽³⁶⁾ opinan que no en todos los pacientes se deben usar ICP previo al aloTPH dada la posibilidad de alterar los resultados en términos de toxicidades como EICR o SOS hepático. Por ello, nos propone que si la respuesta previa al aloTPH, con terapia de rescate como BV, es suficiente (RP o enfermedad estable); los pacientes deben ir directamente al aloTPH en lugar de recibir fármacos anti-PD-1 para profundizar esta respuesta. No obstante, la elección varía en el caso de los pacientes no candidatos a aloTPH o que progresan tras BV, en los cuales los anti-PD-1 serán el tratamiento de elección.

Conclusión

Hoy en día, el aloTPH en el linfoma de Hodgkin en recaída o refractario ha quedado relegado a una de las últimas opciones de tratamiento a pesar de su evidente eficacia curativa, demostrada en numerosos estudios. Dada la aparición de fármacos como brentuximab vedotina o los nuevos inhibidores de checkpoint (nivolumab y pembrolizumab), se ha conseguido que pacientes refractarios a múltiples líneas de tratamiento puedan obtener respuestas.

Sin embargo, el momento ideal para realizar el aloTPH, en caso de disponer de un paciente candidato a él, no es nada fácil de decidir. Los fármacos anti-PD-1 han demostrado eficacia y un perfil de toxicidad seguro, al emplearlos tanto previo al trasplante como en las recaídas post-alloTPH. Por lo tanto, la decisión de trasplantar o no trasplantar a estos pacientes actualmente debe ser tomada conjuntamente por el médico y el paciente, teniendo en cuenta cada caso y sus peculiaridades.

Agradecimientos: Financial disclosures. This research was supported in part by NIH/NCI Cancer Center Support Grant P30 CA008748. The content is solely the

responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health. M.S-E. was supported by Research Institute of Marques de Valdecilla (IDIVAL) Lopez-Albo Wenceslao Grant (WLA17/03).

Declaración de conflictos de interés:

El Dr. Perales ha recibido honorarios de parte de las siguientes organizaciones: Member, Scientific Advisory Board: MolMed, NexImmune; Ad hoc Advisory Board: Abbvie, Bellicum, Incyte, Nektar Therapeutics, Novartis; Member, DSMB: Servier, Medigene; Consulting: Merck; Research Funding: Incyte (clinical trial), Miltenyi (clinical trial).

La Dra. Sánchez-Escamilla declara no tener conflictos.

Bibliografía

1. Siegel RL, Jemal A, Wender RC, Gansler T, Ma J, Brawley OW. An Assessment of Progress in Cancer Control. 2018;00(00):1-11.
2. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 93(5):704-715.
3. Kusnierz-Glaz CR, Schlegel PG, Wong RM et al. Influence of age on the outcome of 500 autologous bone marrow transplant procedures for hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):18-25.
4. Satwani P, Ahn KW, Carreras J et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(11):1416-1423.
5. Moskowitz CH, Nademane A, Masszi T et al. 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.
6. LaCasce AS, Gregory Bociek R, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;132(1):40-48.
7. Eyre TA, Phillips EH, Linton KM et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of brentuximab vedotin in relapsed, refractory classical Hodgkin lymphoma in the transplant naive setting. *Br J Haematol.* 2017;179(3):471-479.

8. Martino M, Festuccia M, Fedele R et al. Salvage treatment for relapsed/refractory hodgkin lymphoma: role of allografting, brentuximab vedotin and newer agents. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;2598(December):14712598.2015.1130821.
9. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):993-1001.
10. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+Hodgkin lymphomas: A large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica.* 2016;101(4):466-473.
11. 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.* 2015;125(8):1236-1244.
12. Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II checkmate 205 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428-1439.
13. Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):JCO.2017.76.079.
14. Merryman RW, Armand P. Immune Checkpoint Blockade and Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(1):44-50.
15. Perales MA, Sauter CS, Armand P. Reprint of: Fast Cars and No Brakes: Autologous Stem Cell Transplantation as a Platform for Novel Immunotherapies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):S9-S14.
16. Ghosh A, Politikos I, Perales M-A. Stop and go. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(6):474-483.
17. Reddy NM, Perales MA. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(6):1097-1112.
18. Perales MA, Ceberio I, Armand P et al. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):971-983.
19. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;blood-2017-09-772673.
20. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1996;14(2):572-578.
21. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1291-1296.
22. Sureda A, Robinson S, Canals C et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):455-462.
23. Sureda A, Canals C, Arranz R et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea. *Haematologica.* 2012;97(2):310-317.
24. Robinson SP, Sureda A, Canals C et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica.* 2009;94(2):230-238.
25. Devetten MP, Hari PN, Carreras J et al. Unrelated Donor Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(1):109-117.
26. Martínez C, Gayoso J, Canals C et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3425-3432.
27. Castagna L, Bramanti S, Devillier R et al. Haploidentical transplantation with post-infusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma: This article has been corrected since Advance Online Publication and a corrigendum is also printed in this issue. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(5):683-688.

28. Messer M, Steinzen A, Vervölgyi E et al. Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(2):296-306.
29. Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037-1056.
30. Jethava Y, Guru Murthy GS, Hamadani M. Relapse of Hodgkin lymphoma after autologous transplantation: Time to rethink treatment? *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(2):47-56.
31. Carella AM, Corradini P, Mussetti A, Ricardi U, Vitolo U, Viviani S. Treatment of classical Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors. *Ann Hematol*. 2018;1301-1315.
32. Anderlini P, Champlin RE. Reduced Intensity Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma: Where Do We Stand? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(6):599-602.
33. Sureda A, Domenech E, Schmitz N, Dreger P. The role of allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15(2):238-247.
34. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(15):blood-2017-09-772673.
35. Moskowitz CH. Should all patients with HL who relapse after ASCT be considered for allogeneic SCT? A consult, yes; a transplant, not necessarily. *Blood Adv*. 2018;2(7):821-824.
36. Peggs KS. Should all patients with Hodgkin lymphoma who relapse after autologous SCT be considered for allogeneic SCT? *Blood Adv*. 2018;2(7):817-820.
37. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S et al. Donor leukocyte infusions in recurrent Hodgkin lymphoma following allogeneic stem cell transplant: 10-year experience at the M. D. Anderson Cancer Center. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(6):1239-1241.
38. Peggs KS, Kayani I, Edwards N et al. Donor Lymphocyte Infusions Modulate Relapse Risk in Mixed Chimeras and Induce Durable Salvage in Relapsed Patients After T-Cell-Depleted Allogeneic Transplantation for Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):971-978.
39. Carlo-Stella C, Ricci F, Dalto S et al. Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma and a Failed Allogeneic Stem Cell Transplantation: Results From a Named Patient Program at Four Italian Centers. *Oncologist*. 2015;20(3):323-328.
40. Theurich S, Wennhold K, Wedemeyer I et al. CD30-targeted therapy with brentuximab vedotin and DLI in a patient with T-cell posttransplantation lymphoma: Induction of clinical remission and cellular immunity. *Transplantation*. 2013;96(3):16-18.
41. Tsirigotis P, Danylesko I, Gkirkas K et al. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1313-1317.
42. Anastasia A, Carlo-Stella C, Corradini P et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: A retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Br J Haematol*. 2014;166(1):140-142.
43. Sala E, Crocchiolo R, Gandolfi S et al. Bendamustine Combined with Donor Lymphocytes Infusion in Hodgkin's Lymphoma Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1444-1447.
44. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2690-2697.
45. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26(1):677-704.
46. Michonneau D, Sagoo P, Breart B, Garcia Z, Celli S, Bousso P. The PD-1 Axis Enforces an Anatomical Segregation of CTL Activity that Creates Tumor Niches after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Immunity*. 2016;44(1):143-154.
47. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319.
48. Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3733-3739.
49. Herbaux C, Gauthier J, Brice P et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;129(18):2471-2478.

50. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1283-1294.
51. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed / refractory lymphoma. *Blood.* 2017;129(10):1380-1389.
52. Sureda A, Pereira MIB, Dreger P. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(6):727-732.
53. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood.* 2016;127(7):938-947.
54. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):521-528.
55. Raiola A, Dominietto A, Varaldo R et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):190-194.
56. Burroughs LM, O'Donnell P V., Sandmaier BM et al. Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(11):1279-1287.
57. Herbaux C, Merryman R, Devine S et al. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: Taming a necessary evil. *Blood.* 2018;132(1):9-16.
58. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood.* 2017;130(2):blood-2017-01-761346.
59. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016;44:51-60.
60. Ijaz A, Khan AY, Malik SU et al. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors Before and After Allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018.
61. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: The updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica.* 2008;93(2):257-264.
62. Kako S, Izutsu K, Kato K et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2015;90(2):132-138.
63. Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P et al. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(12):2251-2257.
64. Gauthier J, Castagna L, Garnier F et al. Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: A study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(5):689-696.
65. Martínez C, Gayoso J, Canals C et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for Hodgkin lymphoma: A registry study of the lymphoma working party of the European Society for Blood and Marrow. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3425-3432.
66. Paviglianiti A, Maio KT, Rocha V et al. Outcomes of advanced Hodgkin lymphoma after umbilical cord blood transplantation: a Eurocord and EBMT Lymphoma and Cellular Therapy & Immunobiology Working Party study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018.
67. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S et al. T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Transplantation: Reduced Incidence of Relapse and of Chronic Graft-versus-Host Disease Compared with HLA-Identical Relat. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):627-632.