

EXPERIENCIA DEL USO DE CIMABIOR® EN EL TRATAMIENTO DE UNA PACIENTE CON LINFOMA NO HODGKIN

EXPERIENCE OF THE USE OF CIMABIOR® IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

AUTORES: Alain Areces López ¹ (<http://orcid.org/0000-0001-8083-7123>)

Roxana Vitón Moreno ² (<https://orcid.org/0000-0003-0289-8857>)

Anadely Gámez Pérez ³ (<http://orcid.org/0000-0003-4431-1153>)

1 Estudiante de Medicina. Alumno ayudante de Hematología. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Artemisa, Cuba

2 Estudiante de Medicina. Alumno ayudante de Oncología. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Artemisa, Cuba

3 Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Hematología. Hospital General Docente Comandante Pinares. Artemisa, Cuba

Autor para la correspondencia: Alain Areces López (alainareces@gmail.com)

RESUMEN

Más del 90 % de los linfomas no Hodgkin de células B son CD20+. El anticuerpo monoclonal rituximab ofrece resultados alentadores en la terapéutica de tales entidades, sin embargo, su alto costo en el mercado internacional limita su uso. CIMABior® es un biosimilar cubano del rituximab cuyo comportamiento farmacológico y seguridad continúa en pleno estudio, tarea a la que se ha sumado el Hospital General Docente Comandante Pinares, del municipio San Cristóbal en la provincia Artemisa. Se presenta el caso de una paciente diagnosticada con LNH-B (folicular) que durante una recaída de la enfermedad es tratada con el fármaco en estudio y mostró una respuesta parcial al mismo, tributando esta información al ensayo clínico en el cual se incluyó. El

caso particular de esta paciente indica que CIMABior® se comporta como el medicamento original en términos de eficacia.

Palabras clave: Rituximab, anticuerpo monoclonal, CIMABior®, linfoma folicular

ABSTRACT

More than 90% of B-cell non-Hodgkin lymphomas are CD20 +. The monoclonal antibody rituximab offers encouraging results in the therapy of such entities, however, its high cost in the international market limits its use. CIMABior® is a Cuban biosimilar of rituximab whose pharmacological behavior and safety are still being studied, a task to which the Comandante Pinares General Teaching Hospital, of the San Cristóbal municipality in the Artemisa province, has joined. We present the case of a patient diagnosed with B-NHL (follicular) who during a relapse of the disease is treated with the study drug and showed a partial response to it, contributing this information to the clinical trial in which it was included. The particular case of this patient indicates that CIMABior® behaves like the original drug in terms of efficacy.

Key words: Rituximab, monoclonal antibody, CIMABior®, follicular lymphoma

INTRODUCCIÓN

Cada año en Cuba se diagnostican alrededor de 700 pacientes con linfoma no Hodgkin, una forma maligna de difícil tratamiento y peor pronóstico que incluye distintas variedades histológicas de neoplasias linfoides ⁽¹⁾. El linfoma folicular (LF) es una neoplasia linfoide B que deriva de células del centro del folículo linfoide del ganglio linfático. Constituye una entidad relativamente homogénea y bien caracterizada tanto desde el punto de vista clínico como biológico. Se trata del segundo linfoma en frecuencia en el mundo occidental y constituye el paradigma de los linfomas indolentes ⁽²⁾.

El uso de anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a marcadores específicos de las células tumorales es una aproximación terapéutica muy atractiva, con un mecanismo de acción completamente diferente de la quimioterapia tradicionalmente utilizada. El rituximab (anticuerpo quimérico de origen murino humanizado con actividad anti-CD20) ha sido el primer AcMo utilizado como tratamiento estándar en los linfomas B CD20-positivos. La inmunquimioterapia es hoy en día el tratamiento de elección para aquellos pacientes con LF que requieran tratamiento, sin embargo, el alto costo del medicamento en el mercado internacional es la principal limitación para su uso ⁽³⁾.

La biotecnología cubana se propuso la creación de un biosimilar del Rituximab, en un ensayo clínico liderado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), y al que se han vinculado distintos centros de salud del país, que culminó con la evaluación del efecto y seguridad del CIMABior® en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B indolentes, refractarios o en recaída ⁽⁴⁾. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 CIMABior®, ha mostrado propiedades físico-químicas y biológicas comparables con el Rituximab, y su similitud en cuanto a seguridad de uso y eficacia clínica continúan en estudio ⁽⁵⁾.

Se propone como objetivo del presente trabajo describir la respuesta clínica obtenida con el uso del anticuerpo monoclonal cubano CIMABior® en una paciente con linfoma no Hodgkin de células B en recaída.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente femenina de 60 años de edad, con piel de color blanca que acudió al servicio de Oncohematología del Hospital General Docente Comandante Pinares remitida desde su área de salud. Refirió un cuadro clínico dominado por astenia, prurito y fiebre. Al examen físico se constató la existencia de adenopatías palpables, no dolorosas y móviles en ambas regiones inguinales y axilares.

Se indicó estudio anatomopatológico mediante biopsia y luego de estudios imagenológicos y de laboratorio, se confirmó un linfoma no Hodgkin de línea B con patrón folicular (II) el 13 de noviembre de 2007.

Fue sometida a esquema quimioterapéutico CHOP (8 ciclos) a partir del cual tuvo remisión completa. El 7 de octubre de 2014 la paciente tuvo una segunda recaída. Al examen físico y métodos imagenológicos se detectaron adenopatías axilares bilaterales de 18 mm y adenopatías mesentéricas y laterotraqueales no medibles.

El 9 de enero de 2015 la paciente fue incluida en el ensayo clínico fase I/II para la evaluación del efecto y seguridad del uso del CIMABior® en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B indolentes refractarios en recaída. Recibió una dosis de 562.5 mg de CIMABior® terminando satisfactoriamente la inducción. Al evaluar la respuesta se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1. Dimensiones comparadas de las adenopatías de la paciente NGD.

Localización de la lesión	Evaluación inicial (mm)	Evaluación 6 semanas (mm)
Adenop. inguinal izq.	56	31
Adenop. axilar izq.	40	41
Adenop. axilar der.	33	44
Adenop. mediastinal	30	30
Adenop. inguinal izq.	31	30

Adenop. inguinal der.	25	25
Total	215	205
		(95.3%) (-9.7%)

Fuente: Historia Clínica Individual

A las 6 semanas de la evaluación inicial se había obtenido una reducción del 9.7% del tamaño de las adenopatías, entrando la paciente en remisión parcial luego de la inducción. En cuanto a efectos adversos se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Efectos adversos mostrados en la paciente NGD

	Prurito	Sequedad bucal
Intensidad	leve	leve
Gravedad	no G/ no S	no G/ no S
Actitud tto.	sin cambios	sin cambios
Resultado	recuperado	recuperado
Causalidad	probable	posible
Ciclo	1	1

A cuatro años de finalizada la inducción se obtuvo una respuesta parcial al tratamiento.

DISCUSIÓN

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas. El pronóstico de estas depende del tipo histológico, el estadio y el tratamiento ⁽⁶⁾. Son las neoplasias hematológicas de mayor prevalencia, con un marcado incremento en las últimas cuatro décadas (aproximadamente 30/100 000 habitantes). La frecuencia se incrementa a través de la adultez; la edad media de diagnóstico es por encima de 50 años para todos los subtipos y la tasa de supervivencia relativa a los 5 años es de aproximadamente 49% ⁽⁷⁾. En Cuba, el

Anuario Estadístico de Salud del 2015 informa 717 nuevos casos de LNH, distribuidos en sexo femenino (310 casos) y sexo masculino (407 casos). Más del 90 % de los LNH-B son CD20+ ⁽⁸⁾.

La percepción de adenopatías es el motivo de consulta más habitual en los pacientes con LF. Suelen ser simétricas, indoloras y móviles. Los ganglios retroperitoneales y mesentéricos se hallan afectados en la gran mayoría de los casos. Alrededor de la cuarta parte de los enfermos presenta esplenomegalia. La hepatomegalia es menos frecuente, aunque hasta la tercera parte de los pacientes puede tener infiltración hepática. La sintomatología general (sudoración nocturna, pérdida de peso, fiebre, prurito) ocurre sólo en alrededor del 20% de los casos. La afección de órganos extraganglionares, fuera de la médula ósea, es poco frecuente. La infiltración del SNC es muy rara ⁽³⁾.

La monoterapia con rituximab (375 mg/m² × 4 dosis semanales) permite alcanzar una respuesta en hasta el 70%-80% de los pacientes, sobre todo, en aquellos de bajo riesgo, con tasas de remisión completa (RC) del 25%-50% de los casos ⁽⁹⁾. La combinación de rituximab con poliquimioterapia, lo que se ha dado en llamar «inmunoquimioterapia», ha sido el mayor avance en décadas en el tratamiento del LF. En el escenario de los LNH indolentes (folicular), cuando se utiliza como monoterapia en un tratamiento inicial (perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas), la respuesta global en la población por intención de tratar (ITT) puede ser del 48 % con 6 % de respuestas completas y 42 % de respuestas parciales (RP). Cuando se utiliza en combinación con quimioterapia la respuesta clínica objetiva (RO) puede ser del 87 %, con 29 % de RC y 58 % de RP. En el escenario agresivo, la RC tras el ciclo 8 puede ser de 76,2 % ⁽¹⁰⁾.

Estudios publicados sobre los efectos clínicos y seguridad del CIMABior® en pacientes cubanos, y a los cuales el presente caso ha tributado información, demuestran altas tasas de respuesta objetiva y estabilización de la enfermedad. Según un estudio, un grupo tratado con monoterapia alcanzó 52.1% de RO y 68% de control de la enfermedad ⁽¹⁾.

En todos los escenarios se observan evidencias a favor del beneficio, siendo la respuesta objetiva superior en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivos, consistente con lo observado para el rituximab ^(1, 2, 4, 5).

CONCLUSIONES

El caso presentado mostró una respuesta parcial al tratamiento con CIMABior® indicando que este se comporta como el medicamento original en términos de eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casaña Hernández P. El anticuerpo monoclonal CIMABIOR® tiene efectos clínicos favorables en pacientes con linfoma no Hodgkin. Rev Cubana Hematol Inmunol y Hemoter [Internet] 2017(citado en Enero 30 2021); 33 (S1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/670/710>
2. García Vega Y. Seguridad clínica del anticuerpo monoclonal CIMABIOR® en pacientes con linfoma no hodgkiniano: revisión integrada de datos. Rev Cubana Hematol Inmunol y Hemoter [Internet] 2017(citado en Enero 30 2021); 33 (S1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/790/750>
3. López GA, Bosch AF. Linfomas y otras enfermedades ganglionares. En: Ciril Rozman. Farreras Rozman Medicina Interna. Vol 2. 17ª ed. España: ELSEVIER; 2012. p. 1601-1618.
4. Fernández Á, Julio D. Seguridad y efecto del uso compasivo del anticuerpo monoclonal anti-CD20 CIMABior®. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, [Internet] 2017(citado en Enero 30 2019); 33 (4):35-49. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82824>
5. García Vega Y. Seguridad y efecto clínico del anticuerpo monoclonal CIMABior® (anti cd20) en pacientes cubanos con linfoma no hodgkinianos. Rev Cubana Hematol Inmunol y Hemoter [Internet] 2017(citado en Enero 30

2019); 33 (S1). Disponible en:
<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/viewFile/717/565>

6. Pérez Zúñiga JM. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. Revista de Hematología, 2018; 19 (4):189-214.
7. Cheson B, Horning S, Coiffier B, Shipp M, Fisher R, Connors J et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53. Disponible en:
<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1999.17.4.1244>
8. Anuario Estadístico de Salud 2015. MINSAP. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, 2016. Disponible en:
www.sld.cu/sitios/dne/
9. Bello C, Sotomayor EM. Monoclonal Antibodies for B-Cell Lymphomas: Rituximab and Beyond. Hematology 2007: 233-42. Disponible en:
<https://ashpublications.org/hematology/article-abstract/2007/1/233/19199>
10. Ficha Técnica o Resumen de las características del producto. 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf

