



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR - Brentuximab como tratamiento de los linfomas cutáneos primarios CD30



RF - Brentuximab as Treatment for CD30⁺ Primary Cutaneous Lymphoma

D. Morgado-Carrasco, A. Combalia y T. Estrach Panella*

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Brentuximab;
Micosis fungoide;
Linfoma cutáneo primario anaplásico de célula grande;
Linfoma cutáneo

KEYWORDS

Brentuximab;
Micosis fungoides;
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma;
Cutaneous lymphoma

La micosis fungoide (MF) y el linfoma cutáneo anaplásico de célula grande (LCACG) son linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT). En los estadios iniciales tienen un buen pronóstico, con numerosos tratamientos como corticoides tópicos, fototerapia, radioterapia localizada o mecloretamina como primera línea de tratamiento. En los estadios avanzados la supervivencia es menor y la calidad de vida puede estar muy afectada; se recomienda tratamiento con bexaroteno, metotrexato, interferón, quimioterapia o radioterapia, entre otras alternativas¹.

Brentuximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD30 (tabla 1) aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de Hodgkin refractario a quimioterapia o al auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos, y del linfoma anaplásico de células grandes refractario². Recientemente la FDA aprobó su uso en la MF con expresión de CD30 (MF-CD30+) y en el LCACG-CD30+ basándose en los resultados del ensayo clínico multicéntrico aleatorizado fase 3 ALCANZA³, que incluyó a 131 pacientes con MF-CD30+ (n = 97), expresión de CD30 > 10%, o LCACG (n = 31) previamente tratados con fármacos sistémicos o radioterapia. Se incluyó en el análisis por intención de tratar a 128 individuos (3 fueron excluidos por expresión de CD30 < 10%). De estos, 64 recibieron brentuximab (16 ciclos de 1,8 mg/kg cada 3 semanas) y 64, terapia a elección del médico tratante (TE) con bexaroteno oral (300 mg/m² al día) o metotrexato (5-50 mg a la semana) durante hasta 48 semanas. El principal parámetro evaluado fue la tasa de respuesta global objetiva como mínimo de 4 meses. Tras una media de seguimiento de casi 2 años (22,9 meses), el grupo con brentuximab presentó una respuesta global objetiva a los 4 meses del 56,3% versus el 12,5% con TE (p < 0,0001) y un 16% de respuestas completas versus el 2% del grupo con TE (p < 0,0046). La supervivencia libre de progresión también fue superior con brentuximab (16,7 versus 3,5 meses con TE), así como la reducción de la sintomatología. Los resultados con el tratamiento con el anti-CD30 fueron superiores al bexaroteno o metotrexato, independientemente de la edad, sexo, tipo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: testrach@clinic.cat (T. Estrach Panella).

Tabla 1 Características del brentuximab

Tipo de fármaco	Diana terapéutica	Mecanismo de acción	Vía de administración	Efectos adversos frecuentes
Agente conjugado formado por un anticuerpo monoclonal unido en forma covalente a la monometil aurestatina E. La unión covalente se realiza mediante un dipéptido sensible a la degradación por proteasas liposomales	Antígeno CD30, proteína transmembrana de 120 kD perteneciente a la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral	Al ser internalizado dentro de las células CD30+, se libera la monometilarestatina E, agente citotóxico que inhibe la polimerización de los microtúbulos, detiene el ciclo celular y provoca la apoptosis celular	Intravenosa	Neuropatía sensitiva periférica, náuseas, diarrea, vómitos, astenia, alopecia, prurito, fiebre, neutropenia, infecciones del tracto respiratorio alto

Fuente: Scott et al.², Prince et al.³.

de LCCT (MF-CD30+ o LCACG) o afectación solo cutánea o cutánea y visceral.

Ambos grupos presentaron un 29% de efectos adversos graves. El 24% del grupo con brentuximab debió suspender el tratamiento por este motivo, *versus* el 8% con TE. La neuropatía periférica fue la toxicidad más frecuente (67%) con brentuximab. El 82% de los afectados había presentado mejoría de esta sintomatología durante el seguimiento posterior a la finalización del tratamiento.

La expresión de CD30 en la MF es variable y no existe consenso en la mínima expresión necesaria para obtener una respuesta clínica con brentuximab. Un estudio en fase II con este agente mostró respuestas clínicas incluso con expresión de CD30 < 5% (tasa de respuesta del 17%), si bien aquellas MF con expresión >5% tuvieron mayores tasas de respuesta (hasta el 83%)⁴. En otro estudio en fase II, Duvic et al.⁵ no encontraron diferencias en la respuesta entre pacientes con baja (<10%) y alta expresión de CD30. Recientemente, se describió un paciente con MF-CD30 negativa (CD30 < 1%) refractaria a múltiples líneas de tratamiento que alcanzó una respuesta completa con brentuximab⁶.

En cuanto a su dosificación, una reciente revisión sistemática señaló que dosis más bajas de brentuximab (1,2 mg/kg cada 3 semanas) podrían ser igualmente efectivas, con menos efectos adversos⁷.

Brentuximab ha demostrado ser superior a los tratamientos comúnmente utilizados en fases avanzadas de LCCT-CD30+, aunque quedan interrogantes acerca de la expresión mínima de CD30 requerida para que la terapia sea efectiva. Es importante que los dermatólogos se familiaricen con la creciente lista de fármacos biológicos disponibles en la actualidad y confiamos que esta nueva alternativa

terapéutica permita prolongar la supervivencia de los pacientes con LCCT-CD30+ avanzados, si bien su elevado coste es una limitación importante.

Bibliografía

1. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57-74.
2. Scott LJ. Brentuximab vedotin: A review in CD30-positive Hodgkin lymphoma. *Drugs*. 2017;77:435-45.
3. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): An international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390:555-66.
4. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 Expression level: A multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33:3750-8.
5. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Closs AL, Sui D, Talpur R. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33:3759-65.
6. Zhang C, Chairatchaneeboon M, Haun P, Landsburg D, Kim EJ. Treatment of CD30-negative refractory mycosis fungoides with brentuximab vedotin. *JAMA Dermatol*. 2018;154:109-10.
7. Stranzenbach R, Dippel E, Schlaak M, Stadler R. Brentuximab vedotin in CD30+cutaneous lymphoma: How do we treat, how shall we treat? A review of the literature. *Br J Dermatol*. 2017;177:1503-9.