

# Uso de brentuximab vedotin en linfoma anaplásico de células grandes T ALK negativo refractario a tratamiento de primer línea

Use of brentuximab vedotin for refractory ALK negative anaplastic large cell lymphoma

Clavijo MM<sup>1</sup>; Garate G<sup>1</sup>; Aizpurua F<sup>1</sup>; Mahuad C<sup>1</sup>; Vicente A<sup>1</sup>; Casali C<sup>1</sup>; Cicco, JA<sup>1</sup>; Zerga, M<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Alemán

<sup>2</sup>Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

manuclavijo@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 12/02/2017  
Fecha de aprobación: 28/03/2017



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 n° 1: 65-70  
Enero - Abril 2017

**Palabras claves:** brentuximab, CD30, linfoma anaplásico.

**Keywords:** anaplastic large cell lymphoma, CD30, brentuximab.

## Resumen

**Introducción.** El linfoma anaplásico de células grandes T ALK negativo es una entidad clasificada dentro de los linfomas de células T maduras con expresión uniforme de CD30. Habitualmente es de mal pronóstico con alta tasa de recaídas al tratamiento poliquimioterápico inicial.

El brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal conjugado con actividad frente a células que expresan CD30, siendo una opción atractiva de tratamiento.

**Caso clínico:** Paciente de sexo masculino, de 65 años de edad, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que consultó por oclusión nasal progresiva. Se obtuvo diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes T ALK negativo a partir de lesión intranasal. Presentaba compromiso

extranodal múltiple al diagnóstico. Recibió 6 ciclos de esquema CHOEP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, etopósido y prednisona), con progresión de enfermedad, por lo que se rotó a brentuximab vedotin. Recibió un total de 3 ciclos, hasta toxicidad pulmonar severa, obteniendo respuesta completa. Actualmente en espera de trasplante autólogo de médula ósea.

**Discusión:** El linfoma anaplásico de células grandes T ALK negativo es una enfermedad de mal pronóstico. El brentuximab vedotin ha demostrado, en diferentes series, resultados satisfactorios en relación a tasa de respuesta objetiva y completa. Sin embargo, el mantenimiento de la misma en el tiempo parecería no ser del todo prometedor, optando en muchos centros, por el trasplante de médula ósea como tratamiento de consolidación de la respuesta.

**Abstract**

**Introduction.** Anaplastic large cell lymphoma ALK negative is an entity classified as part of peripheral T-cell neoplasm with CD30 uniform expression. Overall prognosis is usually poor, with a high rate of relapse after first line chemotherapy.

Brentuximab vedotin is an antibody–drug conjugate that targets CD30, being an attractive treatment option.

**Case report:** A 65 year old man, with past medical history of chronic obstructive pulmonary disease, presented with progressive nasal occlusion. A biopsy was taken from intranasal mass which revealed ALK negative anaplastic large cell lymphoma. He had multiple extranodal involvement. He received 6 cycles of chemotherapy with vincristine,

prednisone, etoposide, cyclophosphamide and doxorubicin. Due to the presence of refractory disease, brentuximab vedotin was given. After three courses, severe pulmonary event appeared, so treatment was suspended but complete remission was obtained. He is now in plan of autologous stem cell transplantation.

**Discussion:** ALK negative anaplastic large cell lymphoma is a disease with an unfortunate prognosis. Brentuximab vedotin has been reported to induce good objective and complete rate responses. Nevertheless, its long time remission is apparently poor, being the stem cell transplantation a considerable option of consolidation treatment in many centers.

**Introducción**

En la clasificación de la WHO 2008, el linfoma anaplásico de células grandes T ALK negativo (ALCL ALK-) es una entidad provisional dentro de las neoplasias de células T maduras. Se define por su expresión de CD30, siendo morfológicamente indistinguible de aquéllas que expresan la proteína quinasa ALK (quinasa de linfoma anaplásico), pero difieren en su forma de presentación y pronóstico.

Los linfomas anaplásicos de células grandes T (ALCL) representan el 2-3% de los linfomas no Hodgkin y el 12% de los linfomas T. El ALCL ALK- constituye el 15-50% de los ALCL<sup>(1,2)</sup>.

Dada la heterogeneidad de su presentación y la baja incidencia de este tipo de linfomas, la disponibilidad de ensayos comparativos de tratamiento es limitada. En la mayoría de los centros se opta como primera línea por un régimen de poliquimioterapia que incluya antraciclinas, siendo el esquema CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) o esquemas relacionados al mismo, los más utilizados.

Si bien en forma frecuente se observa una respuesta inicial adecuada al tratamiento, la tasa de recaídas es alta, conllevando así al mal pronóstico de esta entidad. La sobrevida global a 5 años de los pacientes con ALCL ALK-, reportada en diferentes series, varía del 30 al 49%<sup>(3)</sup>. Asimismo, se ha observado que un pequeño subgrupo de pacientes sin expresión de ALK, pero con presencia del rearrreglo DUSP22 tie-

nen mayor sobrevida a 5 años equiparable a aquellos con ALCL ALK+.<sup>(2)</sup>

El advenimiento de la inmunoterapia ha modificado el curso de un gran espectro de enfermedades malignas y no malignas. La expresión uniforme de CD30 en la membrana de las células de los ALCL ha sido un atractivo en el desarrollo de nuevas moléculas para su terapéutica.

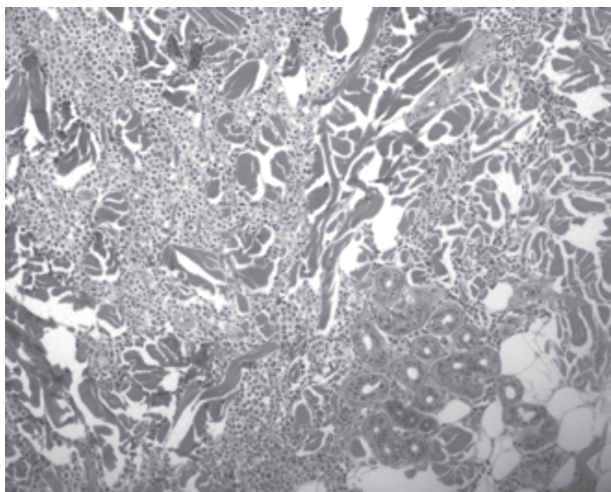
El brentuximab vedotin (BV) es un compuesto conjugado constituido por un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD30, un agente antitubulina llamado monometil auristatina E (MMAE) y un dipéptido correspondiente al sitio de clivaje. La acción de este fármaco culmina en la apoptosis de las células con expresión de CD30<sup>(4,5)</sup>.

Presentamos un paciente con ALCL ALK- refractario a quimioterapia de primera línea, tratado con BV.

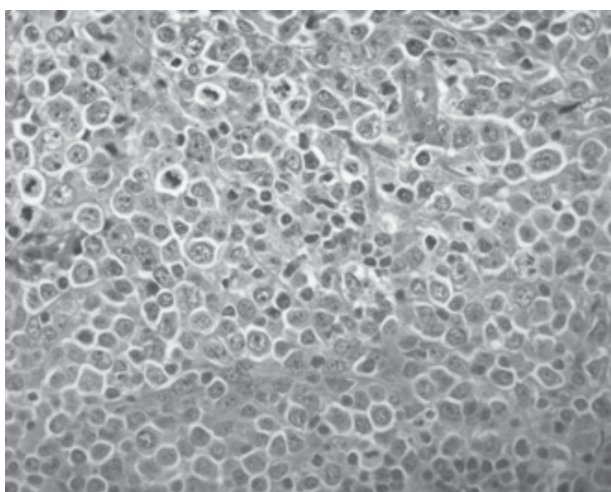
**Caso clínico**

Paciente de sexo masculino de 65 años de edad, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quien consultó al Servicio de Otorrinolaringología por sensación de oclusión nasal progresiva de 6 meses de evolución. Se realizó tomografía axial computada de macizo facial que evidenció hipertrofia polipoidea de mucosa nasal derecha con extensión a coana y cavum homolateral. Con diagnóstico presuntivo de pólipo nasal, se realizó resección quirúrgica. Se obtuvo informe de anatomía patológica,

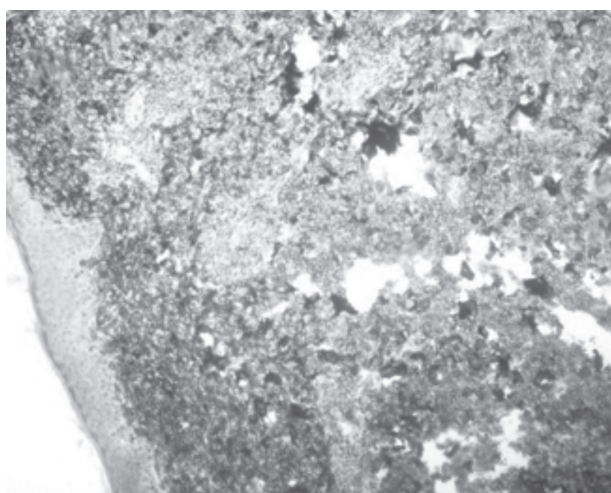
en el cual se describió presencia de linfoma T con expresión de CD30, CD45, parcialmente positiva con CD3 y CD5, MIB-1 positivo 70%, Ki67 70%, ausencia de expresión de ALK (**Figuras 1-3**).



**Figura 1.** Hematoxilina eosina con aumento 10x



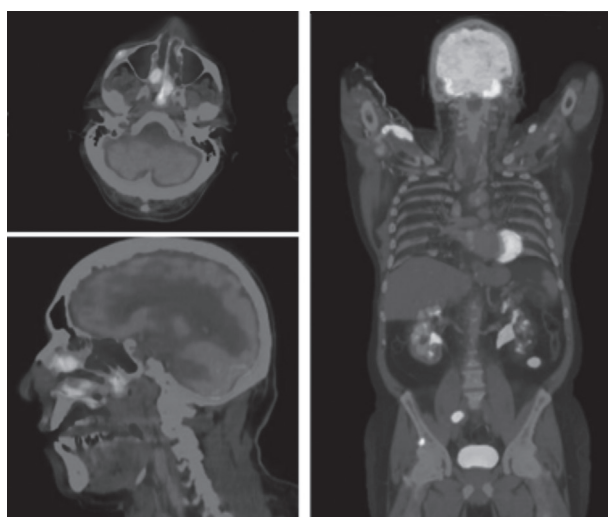
**Figura 2.** Hematoxilina eosina con aumento 100x



**Figura 3.** Marcación CD30

En el examen físico presentaba como únicos hallazgos positivos asimetría facial leve con descenso del velo del paladar, y nódulo subcutáneo discretamente eritematoso en dorso de 1.5 cm de diámetro. En el examen de laboratorio presentaba hemograma normal con fórmula leucocitaria conservada, LDH 462 UI/L (valor normal: 117-250 UI/L), sin parámetros de lisis tumoral.

Se realizó tomografía computada con emisión de positrones (PET-TC) que evidenció enfermedad extranodal múltiple, con compromiso de senos paranasales, óseo y subcutáneo (**Figura 4**). Se realizó estaficación en sistema nervioso central y médula ósea siendo ambos negativos para células T clonales.



**Figura 4.** PET TC al diagnóstico

Con diagnóstico de LACT ALK-, estadio Ann Arbor IVA, índice pronóstico internacional (IPI) de 4, se programó plan de poliquimioterapia. Se optó por esquema CHOEP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, etopósido y prednisona) asociado a quimioprofilaxis triple intratecal (citarabina, metotrexate y dexametasona), con intención de consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión.

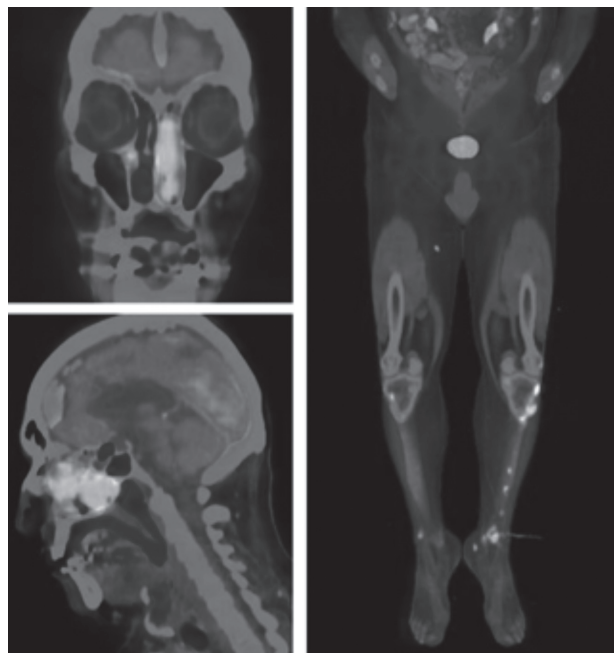
Realizó seis ciclos del esquema propuesto, con requerimiento de disminución de dosis de etopósido por toxicidad medular y mucositis.

A los 30 días de finalizado el esquema poliquimioterápico de inducción, presentó registros subfebriles, sensación de oclusión nasal y dolor en miembros inferiores, por lo cual se realizó nuevo PET-TC. En dicho estudio, se evidenció progresión de enfermedad, con compromiso loco regional (fosa nasal contralateral) y aparición de nuevas lesiones óseas

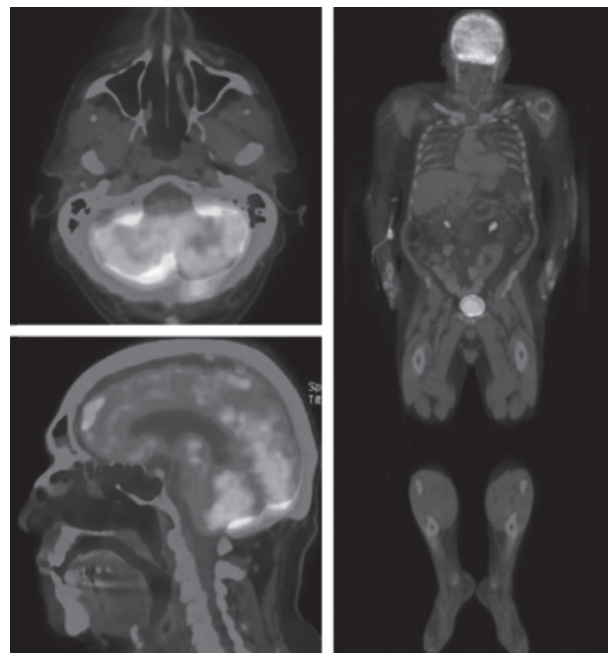
a predominio de miembros inferiores (**Figura 5**). Se propuso entonces rescate con BV en dosis de 1.8 mg/kg cada 21 días y consolidación con trasplante alogénico de médula ósea.

Previo al inicio de anticuerpo monoclonal por falta de disponibilidad del medicamento y progresión de enfermedad, se indicó un único ciclo de esquema GEMCIDEX (gemcitabine, cisplatino, dexametaso-

na). Recibió BV luego de 2 meses de finalizado esquema CHOEP, por un total de tres ciclos. Evolucionó con toxicidad pulmonar severa por lo que debió interrumpir el tratamiento. Se realizó PET-TC posterior a segunda dosis de BV, en el cual se evidenció respuesta completa con ausencia de tumor residual detectable (**Figura 6**). Actualmente se encuentra en plan de trasplante alogénico de médula ósea.



**Figura 5.** PET-TC posterior a 6 ciclos de esquema CHOEP



**Figura 6.** PET-TC posterior a 2 ciclos de BV

### Discusión

El ALCL ALK- es una entidad frecuentemente agresiva desde su presentación. El proyecto internacional de linfomas T periféricos publicó en 2008 una gran cohorte retrospectiva<sup>(6)</sup> en la cual el 37% de los pacientes con diagnóstico de ALCL ALK- presentaban un estadio IV al diagnóstico, el 51% con compromiso extranodal, 15% con índice IPI de 4 ó 5. Dentro de este último grupo, al cual pertenecería nuestro paciente, la supervivencia global a los 5 años fue tan sólo del 15%.

El tratamiento en los casos con enfermedad recurrente o refractaria tras la primera línea no está estandarizado. Altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de médula ósea ha resultado en respuesta de hasta del 40%, aunque dicho beneficio parecería limitarse a aquellos pacientes que presentaron sensibilidad a la quimioterapia<sup>(7,8,9,10,11)</sup>. El advenimiento de nuevas moléculas resulta prometedor en el curso de esta enfermedad. La molécula CD30 es un blanco molecular atractivo. Esto

deviene en que la expresión normal del mismo se restringe a un grupo selecto de linfocitos B y T activados y a una pequeña proporción de eosinófilos. Esto conllevaría a una alta selectividad de acción sobre las células de linfomas que expresen CD30, como lo es el ALCL<sup>(5)</sup>. Asimismo, se ha observado que los macrófagos tisulares del microambiente tumoral también expresan CD30. La alta densidad de los mismos ha sido relacionada con pronóstico adverso en otros linfomas T. Se ha propuesto al efecto nocivo sobre estos elementos como un mecanismo adicional del BV.<sup>(23)</sup>

La efectividad del anticuerpo monoclonal conjugado BV ha sido evaluada en diferentes oportunidades. Chen y col<sup>(12)</sup> publicaron en 2015 una revisión sistemática de 6 cohortes prospectivas, con un total de 300 pacientes recaídos o refractarios<sup>(13,14,15,16,17,18)</sup>. Concluyeron una tasa de respuesta objetiva (RO) del 61% (rango entre 44 y 79%), con respuesta completa (RC) del 38% (del 23 al 53%). De todos modos, la

heterogeneidad de los estudios fue alta, e incluyeron diferentes subtipos de linfomas con expresión variable de CD30.

Con respecto al grupo perteneciente a los ALCL refractarios o recaídos, Pro y col<sup>(13)</sup> reportaron una RO del 86%, con RC del 57% en una cohorte de 50 pacientes. La duración media de la respuesta completa fue de 13.2 meses. En forma similar, un estudio japonés publicado en 2014 que incluyó sólo 5 pacientes con ALCL<sup>(17)</sup> reportó una RO y RC del 100% y 80%, respectivamente.

En contrapartida, la RO y RC reportada en 5 pacientes incluidos en el trabajo de Gibb y col<sup>(19)</sup>, fue menor, del 60% para ambas. La sobrevida libre de progresión fue de 5.1 meses.

Con respecto a la toxicidad documentada, tanto las series citadas previamente, como así también en una cohorte retrospectiva francesa publicada recientemente<sup>(20)</sup>, los efectos más comúnmente descriptos fueron la neuropatía periférica, trombocitopenia, anemia, neutropenia, fatiga y trastornos gastrointestinales. El efecto adverso que causó mayor discontinuación de la droga fue la neuropatía periférica.

En relación a la toxicidad pulmonar severa como la presentada en nuestro caso, encontramos un sólo paciente con diagnóstico de ALCL en la cohorte publicada por Horwitz y col<sup>(16)</sup>. Asimismo, publicaciones previas reportaron dicho efecto en pacientes con linfoma de Hodgkin tratados en forma combinada con bleomicina, un potente tóxico pulmonar<sup>(21)</sup>. Interpretamos entonces, en nuestro paciente, la enfermedad pulmonar previa, como posible factor de riesgo a producir dicho evento adverso.

Como conclusión, la utilización de BV en pacientes con ALCL es una opción considerable con toxicidad aceptable. En la actualidad, su uso se restringe a pacientes con enfermedad refractaria o recaída. Sin embargo, la aparente superioridad de efecto con respecto a esquemas utilizados como primera línea, lo posicionarían como una probable opción en pacientes libres de tratamiento.

No obstante, la duración de la respuesta con BV parecería ser una limitante, por lo que la consolidación con trasplante de médula ósea sería de elección en aquellos candidatos al mismo. Sin embargo, se requiere mayor tiempo de seguimiento y estudios controlados para proponer esta terapéutica como una recomendación sólida.

#### Declaración de conflictos de interés:

La Dra. Marta Zerga ha recibido honorarios como conferencista / actividad educativa de parte de Roche, Abbvie, Janssen y Raffo. El resto de los autores no declara tener conflictos de interés

#### Bibliografía

1. Querfeld C, Khan I, Mahon B, Nelson BP, Rosen ST, Evens AM. Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options. *Oncology (Williston Park)*. 2010;24(June (7)):574–87.
2. Sibon D, Fournier M, Briere J et al. Prognostic factors and long term outcome of 138 adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma: a retrospective study by the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2010;116:322.
3. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Feb;85(2):206-15.
4. Bradley AM, Devine M, DeRemer D. Brentuximab vedotin: an anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Apr 1;70(7):589-97.
5. Younes A1, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1812-21.
6. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, Rimsza L, Pileri SA, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Armitage JO, Weisenburger DD. International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.
7. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 134:202-207, 2006.

8. Vose JM, Peterson C, Bierman PJ et al. Comparison of high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for T-cell and B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 76:424-431, 1990.
9. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, et al: Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol*. 19:3766-3770, 2001.
10. Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR et al: The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 23:561-567, 1999.
11. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH et al: International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: Report of the jury. *J Clin Oncol*. 17:423-429, 1999.
12. Chen R, Wang F, Zhang H, Chen B. Brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma: results of a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Apr 21;9:2277-83.
13. Pro B, Advani R, Brice P et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(18): 2190–2196.
14. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(3):560–568.
15. 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):1236–1243.
16. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;123(20):3095–3100.
17. Ogura M, Tobinai K, Hatake K et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2014;105(7):840–846.
18. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*. 2015;125(9): 1394–1402.
19. Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, Radford J. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*. 2013 Apr;98(4):611-4.
20. Lamarque M, Bossard C, Contejean A, Brice P, Parrens M, Gouill SL, Brière J, Bouabdallah R, Canioni D, Tilly H, Bouchindhomme B, Bachy E, Delarue R, Haioun C, Gaulard P. Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):e103-6.
21. Ansell SM. Brentuximab vedotin. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3197-200.
22. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, Sidhu JS, Hsi ED, Karikehalli S, Jiang L, Vasmatzis G, Gibson SE, Ondrejka S, Nicolae A, Grogg KL, Allmer C, Ristow KM, Wilson WH, Maccon WR, Law ME, Cerhan JR, Habermann TM, Ansell SM, Dogan A, Maurer MJ, Feldman AL. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014 Aug 28;124(9):1473-80.
23. Horwitz SM, Peripheral T-cell lymphomas: greater biological understanding is leading novel therapeutic opportunities. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*. 2015;9:279-284)