

Full English text available at  
www.actasdermo.org

## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### Micosis fungoides en estadio avanzado CD30+ tratadas con brentuximab



#### Advanced-Stage CD30+ Mycosis Fungoides Treated With Brentuximab

Sr. Director:

La micosis fungoide (MF) supone el 60% de los linfomas cutáneos. Aunque generalmente es de curso indolente, el 25% progresa a estadios avanzados, con una mediana de supervivencia de 68 meses en estadios IIB y de 33 meses en estadios IVB<sup>1</sup>. Las opciones terapéuticas con las que contamos para estos estadios son limitadas. En los últimos años han aparecido nuevas moléculas como el brentuximab vedotina (BV), para el tratamiento de las micosis fungoides CD30-positivas (MF-CD30+)<sup>2</sup>.

Describimos una serie de 5 casos, 2 mujeres y 3 varones, de MF-CD30+ en estadios avanzados tratadas con BV, con una mediana de edad al diagnóstico de 67 años (52-83). Clínica y patológicamente, los pacientes tenían una MF eritrodérmica, una MF intersticial y 3 MF con transformación a célula grande<sup>3</sup>. Todas ellas presentaban IHQ con CD30+ con una expresividad de más del 20% en alguna muestra en piel antes del inicio del tratamiento. El tiempo medio de evolución de la enfermedad era de 4,8 años. La media de tratamientos previos recibidos por cada paciente fue de 6,6 (4-9) y la mediana de duración del tratamiento con BV fue de 3 ciclos (1-16) (tabla 1).

El paciente 1, una mujer de 59 años con una MF en estadio T4N0M0B0, obtuvo una respuesta clínica en piel a las 6 semanas de inicio del tratamiento, con una duración de la respuesta de 12 meses (fig. 1a y b). El paciente número 2, un varón de 83 años, con una MF en estadio T3N0M1B2, obtuvo una respuesta parcial en piel a las 12 semanas. Este paciente presentó infiltración específica por una proliferación de linfocitos CD4+, CD30+ en ambos pulmones, obteniendo una respuesta visceral a las 15 semanas de inicio del tratamiento (fig. 1c y d). La duración de la respuesta en vísceras fue de 9 meses. El paciente número 3, un varón de 63 años, con una MF con lesiones tumorales en estadio T3N3M1B0, presentó una respuesta rápida en piel a las 2 semanas de inicio del tratamiento, con una progresión posterior de la enfermedad tanto ganglionar como visceral. El paciente número

4, una mujer de 76 años con una MF eritrodérmica, en estadio T4N0M0B2, experimentó una progresión de la enfermedad. El paciente número 5, un varón de 52 años, con una MF intersticial con lesiones tumorales (estadio T3NxM0B0), obtuvo una respuesta parcial en piel a las 2 semanas, con una progresión posterior de la enfermedad en piel y ganglios.

En resumen, se obtuvieron 4 respuestas parciales en la piel, de las cuales 2 progresaron, y una respuesta completa en vísceras. La mediana de tiempo hasta la respuesta clínica en la piel fue de 6 semanas (2-12) y de 15 semanas en las vísceras. La duración de la respuesta global en los 2 pacientes que experimentaron respuesta, parcial en la piel y completa en las vísceras, sin progresión, fue de 9 y 12 meses, respectivamente.

Los eventos adversos más frecuentes fueron la neuropatía sensorial periférica (G3 máximo alcanzado) que apareció tras un número medio de 2 infusiones; seguida de astenia y artralgias. Ninguno de estos eventos obligó a la suspensión del fármaco. La neuropatía sensorial en uno de los pacientes se resolvió en el momento de finalizar el tratamiento con BV, mientras que en el otro continuó hasta las 16 semanas posteriores a su finalización.

El BV es un anticuerpo monoclonal anti-CD30, una glicoproteína transmembrana expresada en linfocitos B y T activados. Este anticuerpo está unido a la monometil auristatina E (MMAE), un agente encargado de desorganizar la red de microtúbulos que conduce a la detención del ciclo celular y la posterior apoptosis<sup>4</sup>. El ensayo clínico multicéntrico aleatorizado fase 3 ALCANZA concluyó que el tratamiento con BV era superior al de bexaroteno o metotrexato, independientemente de la edad, sexo, tipo de linfoma cutáneo (MF-CD30+ o LCACG -linfoma cutáneo anaplásico de células grandes-) o si la afectación era solo cutánea o cutánea y visceral<sup>5</sup>. En el ensayo, sin embargo, hasta un tercio de los pacientes presentaban enfermedad en estadios tempranos y una mediana de solo 2 líneas previas de tratamiento, sin incluirse lo que a nuestro juicio suponen el grueso de pacientes de práctica clínica habitual para este tipo de tratamientos. Autores como Papadavid et al. han compartido su experiencia en el tratamiento con BV de 3 pacientes con MF foliculotropa y transformación a célula grande y un paciente con síndrome de Sézary (SS)<sup>6</sup>. Los 3 pacientes con MF mostraron respuesta completa o parcial mientras que el paciente con SS presentó enfermedad estable<sup>7</sup>.

En nuestra serie de casos, el dato más sorprendente fue la rápida respuesta en la piel desde el inicio de la primera

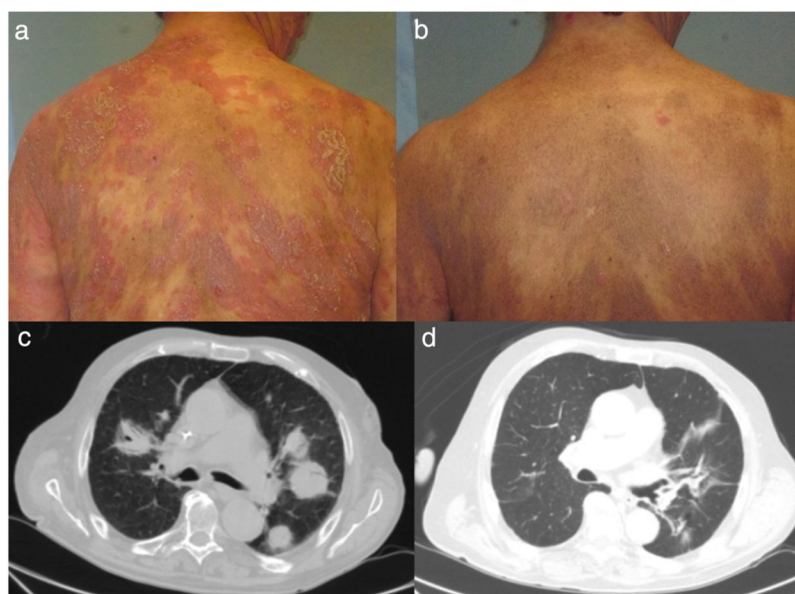
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.021>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1** Características clínicas de los pacientes y respuesta clínica al tratamiento

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Varón
Variantes clínico-patológicas	MF con TCG	MF con TCG	MF con TCG	MF eritrodérmica	MF intersticial
Edad	59	83	67	76	52
Tratamientos previos	Fototerapia, INF, PEG-INF, bexaroteno, metotrexato, mogamulizumab, doxorubicina liposomal, RTCT, fotoféresis	Mtx-IL, alitretinoína, acitretino, doxorubicina liposomal, CHOP, bexaroteno, vorinostat, mogamulizumab, INF	PUVA, gemcitabina, RTCT, campath, alentuzumab, doxorubicina liposomal	PUVA, mogamulizumab, bexaroteno, doxorubicina liposomal, vorinostat	acitretina, bexaroteno, RT, doxorubicina liposomal
Estadio clínico/TNMB	T4N0M0B0 IIIA	T3N0M1B2 IVB	T3N3M1B0 IVB	T4N0M0B2 IVA1	T3NxM0B0 IIB
Respuesta en piel <sup>7</sup>	RP	RP	RP	EP	RP
Respuesta en ganglios	NA	NA	EP	NA	EP
Respuesta en víscera	NA	RC	EP	NA	NA
Respuesta en sangre	NA	RC	NA	EP	NA
Respuesta global	RP	RC	EP	EP	EP
Número de ciclos de BV	16	16	3	1	3
Efectos adversos	Parestesia Artralgias Mialgias	Parestesia Astenia Artralgias	-	-	-

BV: brentuximab vedotina; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; EP: enfermedad en progresión; INF: interferón; MF: micosis fungoide; Mtx-IL: metotrexato intralesional; NA: no aplicable; PEG-INF: interferón pegilado; PUVA: psoraleno-UVA; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia; RTCT: radioterapia cutánea total con electrones; TCG: transformación en células grandes.



**Figura 1** Respuesta clínica y radiológica de 2 de los pacientes en tratamiento con brentuximab. a) Lesiones cutáneas en la paciente número 1 antes de iniciar el tratamiento sistémico. b) Respuesta clínica en piel a las 6 semanas de inicio del tratamiento, con una disminución del eritema y la infiltración, así como de la extensión de las lesiones. c) Corte axial de TAC de tórax con contraste. Masas tumorales en ambos campos pulmonares correspondientes a una proliferación de linfocitos CD4+, CD30+. d) Desaparición completa de las masas tumorales tras la octava infusión de brentuximab.

infusión, especialmente para las lesiones tumorales, que sufrían una progresión rápida a la necrosis cutánea. Además, el paciente número 5, con un diagnóstico de MF intersticial y lesiones cutáneas tipo tumor, experimentó este efecto tras una sola dosis de BV. Otro de los hallazgos más interesantes ha sido la respuesta completa, por criterio de vísceras, observada en un paciente con afectación específica pulmonar y que se mantuvo durante 9 meses.

En nuestra experiencia, BV ofrece una rápida respuesta de las lesiones tumorales pero con un mantenimiento de la respuesta muy heterogéneo. Aún es necesario conocer en qué tipo de pacientes y en qué momento de la evolución de la enfermedad es idóneo su uso. Asimismo, se requieren nuevos estudios que posicionen al fármaco en la práctica clínica, incluyendo su combinación con otros agentes y la terapia de mantenimiento tras las respuestas alcanzadas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Scarisbrick JJ, Miles Prince H, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2015;33:3766–73.
  2. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos 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.
  3. Muñoz-González H, Molina-Ruiz A-M, Requena L. Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:192–208.
  4. 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.
  5. 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*. 2017;390:555–66.
  6. Papadavid E, Kapniari E, Marinos L, Nikolaou V, Oikonomidi A, Georgakopoulos J, et al. Efficacy and safety of Brentuximab Vedotin in advanced cutaneous T-Cell lymphomas patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019;33:e223–32295.
  7. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:2598–607.
- C. Vico-Alonso<sup>a,\*</sup>, J.J. Andrés-Lencina<sup>a</sup>, J.L. Rodríguez-Peralto<sup>b</sup> y P.L. Ortiz Romero<sup>a</sup>
- <sup>a</sup> *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*
- <sup>b</sup> *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [c.vicoalonso@gmail.com](mailto:c.vicoalonso@gmail.com) (C. Vico-Alonso).