

## Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes: comunicación de dos casos con respuesta completa posterior a tratamiento sistémico con brentuximab vedotina

### Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a report of two cases with complete response after a systemic treatment with brentuximab-vedotin.

Miguel Ramos,<sup>1</sup> Graciela Victoria Rodríguez-Flores,<sup>3</sup> Fernando Pérez-Jacobo<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes es una afección poco frecuente caracterizada por infiltración difusa de células de morfología anaplásica CD30 positivas. Su tratamiento es local en caso de lesiones solitarias o agrupadas y sistémico en enfermedad multifocal o con adenopatía regional. Actualmente brentuximab vedotina es la opción preferida en este escenario.

**CASOS CLÍNICOS:** *Caso clínico 1:* paciente masculino de 67 años con linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, con un ganglio regional (N1), sin respuesta a esquema de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; recibió monoterapia con brentuximab vedotina como segundo esquema de tratamiento. *Caso clínico 2:* Paciente masculino de 60 años con diagnóstico de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, con lesiones multifocales y sin respuesta a dos líneas de quimioterapia previas, con respuesta completa posterior a tratamiento con brentuximab vedotina.

**CONCLUSIONES:** El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes es una enfermedad poco reportada en nuestro país y con datos limitados acerca de la administración de inmunoterapia o immunoquimioterapia basada en brentuximab vedotina, como los casos clínicos expuestos en este trabajo. Este régimen debe considerarse una opción terapéutica de acuerdo con las tasas de respuesta reportadas en la bibliografía, así como lo mostrado en reportes de casos como el presente trabajo.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma anaplásico de células grandes; brentuximab; vedotina.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) is a rare entity, characterized by diffuse infiltration CD30-positive cells with anaplastic morphology. Its treatment is localized in cases of solitary or grouped lesions and systemic for multifocal disease or for those with regional node involvement. Currently, brentuximab-vedotin is the preferred option in this setting.

**CLINICAL CASES:** *Clinical case 1:* 67-year-old male with C-ALCL and regional node involvement (N1), without response to chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; he received brentuximab-vedotin monotherapy as second-line treatment regimen. *Clinical case 2:* 60-year-old male diagnosed with C-ALCL, multifocal lesions and no response to two previous lines of chemotherapy who achieved complete response after treatment with brentuximab-vedotin.

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Hematología. Hospital Central Norte Pemex, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Departamento de Urgencias, Hospital Regional Salamanca Pemex, Salamanca Guanajuato, México.

**Recibido:** enero 2021

**Aceptado:** marzo 2021

#### Correspondencia

Fernando Pérez Jacobo  
luis.fernando.perez@pemex.com

**Este artículo debe citarse como:** Ramos R, Rodríguez-Flores GV, Pérez-Jacobo F. Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes: comunicación de dos casos con respuesta completa posterior a tratamiento sistémico con brentuximab vedotina. Hematol Méx. 2021; 22 (1): 44-49. [https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.5352](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.5352)

**CONCLUSIONS:** C-ALCL is an under-reported entity in our country; and with limited data on the use of brentuximab-vedotin-based immunotherapy or immunochemotherapy, such as those presented in these clinical cases. Brentuximab-vedotin should be considered a therapeutic option according to response rates reported in the literature, as well as that shown in case reports such as the present work.

**KEYWORDS:** Anaplastic large cell lymphoma; Brentuximab; Vedotin.

## ANTECEDENTES

El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes forma parte del espectro de un grupo heterogéneo de afecciones conocidas como trastornos linfoproliferativos primarios cutáneos de células-T CD30+.<sup>1-4</sup>

El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes representa alrededor del 8% de todos los casos de linfomas cutáneos de células T y se distingue por infiltración difusa de células grandes CD30+, con morfología anaplásica, inmunoblástica o pleomórfica.<sup>2</sup> A su vez, los linfomas cutáneos de células T son poco frecuentes y representan el 2-3% de todos los linfomas no Hodgkin.<sup>4</sup>

El tratamiento del linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes localizado es la radioterapia dirigida al sitio afectado o la escisión quirúrgica (con o sin radioterapia dirigida al sitio afectado). La terapia sistémica está indicada en caso de lesiones multifocales o en aquellas con daño ganglionar regional. Entre los fármacos recomendados como tratamiento en estos estadios se incluyen el metotrexato, pralatrexato y bexaroteno, así como quimioterapia basada en ciclofosfosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP); todos ellos con niveles variables de evidencia y tasas de respuesta global, recaída cutánea y extracutánea.<sup>4</sup> En los últimos

cuatro años brentuximab vedotina, un anticuerpo quimérico anti-CD30 unido covalentemente al agente antitubulínico citotóxico monometil auristatina E,<sup>5-8</sup> es la opción terapéutica de elección con base en los resultados de los estudios ECHELON-2<sup>9</sup> y ALCANZA.<sup>10</sup>

En México, existen pocos reportes de este padecimiento.<sup>11,12</sup> En un estudio retrospectivo en el que se revisaron 29,309 expedientes durante un periodo de 24 años, se reportaron 9 casos de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, con prevalencia de 0.000034%.<sup>11</sup> Debido a lo anterior, la evidencia en relación con el tratamiento sistémico y más aún de brentuximab vedotina como tratamiento contra esta enfermedad es muy escasa en nuestro país.

A continuación, comunicamos dos casos de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes que recibieron tratamiento sistémico con brentuximab, así como la respuesta clínica posterior al mismo.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente masculino de 67 años de edad, al ser valorado inicialmente en nuestro hospital se encontró una lesión cutánea en placa elevada ulcerada, de aproximadamente 5 x 10 cm en

la región antero-lateral del antebrazo derecho, con lesiones satélite nodulares eritematosas, no dolorosas y adenopatía axilar móvil de aproximadamente 2 cm, ipsilateral (**Figura 1A y B**) de cuatro meses de evolución. Se realizó biopsia de la lesión principal con reporte histopatológico de infiltración por células redondas con abundante citoplasma de morfología anaplásica y positividad por inmunohistoquímica a CD30; CD3 (focal), CD4; además de Ki67 en un 90% y ALK-1 negativo.

En estudio de tomografía computada (CT) de tres regiones corroboró adenomegalia axilar derecha de 28 x 17 mm como único hallazgo anormal (**Figura 1C**) y el aspirado y biopsia de médula ósea realizado no mostró evidencia de infiltración. Con lo anterior se estableció el diagnóstico de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes con un ganglio regional (N1).

El paciente inició tratamiento con esquema CHOP por dos ciclos, con alivio de las lesiones satélite, pero persistencia de la lesión principal con ulceración. Debido a lo anterior, se modificó el tratamiento a brentuximab vedotina, con una dosis inicial de 1.8 mg/kg de peso vía intravenosa cada 21 días. Posterior al segundo ciclo de tratamiento el paciente tuvo neutropenia profunda, así como neuropatía periférica grado II que ameritó reducción de la dosis a 1.2 mg/kg de peso; sin nuevos eventos de toxicidad posteriores.

Al término de seis ciclos de tratamiento, el paciente tuvo alivio significativo de la lesión cutánea, con cicatrización completa de la misma y cambios por retracción cutánea como secuela sin nuevas lesiones. (**Figura 1D**). La tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT) con administración de 18-fluorodesoxiglucosa (18FDG) realizada posterior al tratamiento no reportó incremento de la captación que sugiriera actividad neoplásica, por lo que se consideró en respuesta completa de la enfermedad. El

paciente está actualmente en seguimiento, sin aparición de nuevas lesiones cutáneas.

## Caso 2

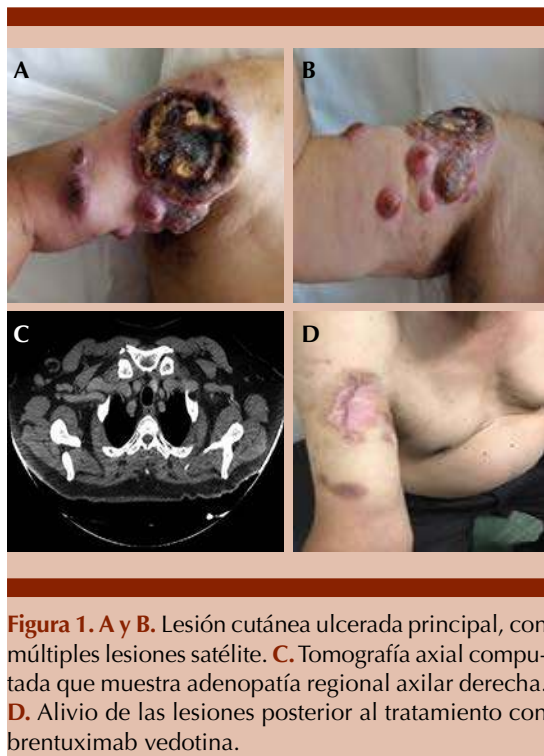
Paciente masculino de 60 años de edad que inició su padecimiento 4 años antes de su evaluación inicial en nuestro hospital; caracterizado por placas eritemato-violáceas elevadas de 2 a 5 cm de diámetro, y diseminadas en el tronco, ambos brazos con predominio en el antebrazo derecho, así como en ambos miembros pélvicos. Sin síntomas B asociados y biopsia de las lesiones con reporte de linfoma cutáneo de células T.

El paciente fue tratado inicialmente con esquema CHOP por seis ciclos y se agregó etopósido al mismo por tres ciclos posteriores adicionales y finalmente Hyper-CVAD por seis ciclos sin respuesta respecto a las lesiones cutáneas, por lo que se consideró enfermedad resistente.

Durante su evaluación en nuestra institución se encontró con lesiones cutáneas similares en morfología y topografía a lo descrito anteriormente (**Figura 2A y B**) y sin otros hallazgos relevantes durante el interrogatorio o exploración física. El reporte histopatológico del tejido previamente biopsiado disponible reportó infiltración hasta la hipodermis por células grandes de morfología anaplásica positivas a CD30, CD4, CD8, CD3 y Ki67 positivo en un 90% (**Figura 2 C-F**). Otros marcadores, entre ellos ALK-1, CD5, CD8 y CD7, fueron negativos.

Durante el estadiaje inicial no se obtuvo evidencia de conglomerados ganglionares, infiltración extranodal en otros sitios ni en la médula ósea, por lo que se integró el diagnóstico de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes con lesiones multifocales.

Se inició esquema de tratamiento con brentuximab vedotina por vía intravenosa, 1.8 mg/kg



**Figura 1. A y B.** Lesión cutánea ulcerada principal, con múltiples lesiones satélite. **C.** Tomografía axial computada que muestra adenopatía regional axilar derecha. **D.** Alivio de las lesiones posterior al tratamiento con brentuximab vedotina.

de peso cada 21 días. Durante el cuarto ciclo el paciente tuvo neutropenia y descontrol metabólico, por lo que se redujo la dosis a 1.2 mg/kg sin mayores efectos secundarios posteriores. Después de 8 ciclos de tratamiento, el paciente mostró alivio completo de las lesiones cutáneas; clínicamente con máculas hipercrómicas residuales en los sitios donde tenía las lesiones principales. **Figura 2D y E**

El PET-CT con 18-FDG realizado seis semanas después de la conclusión del tratamiento no mostró incremento de captación del radiofármaco sugerente de actividad tumoral, por lo que se concluyó respuesta completa.

## DISCUSIÓN

El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes es una enfermedad poco frecuente en todo el mundo y no es la excepción en nuestro

país. La baja incidencia reportada se ha asociado con la dificultad de separar esta enfermedad del espectro de linfomas cutáneos primarios CD30 positivos.<sup>4</sup>

De acuerdo con una revisión de la Base de datos en Vigilancia, Epidemiología y Desenlaces de los Institutos Nacionales de Cáncer de Estados Unidos, se identificaron 268 casos de trastorno linfoproliferativo primario cutáneo CD30+, con 157 casos definidos como enfermedad localizada en un periodo de 30 años. La supervivencia global para los pacientes con enfermedad localizada fue del 89% y la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, radioterapia dirigida al sitio afectado o una combinación de ambos.<sup>13</sup>

En México encontramos dos series retrospectivas reportadas en la bibliografía. Una de ellas describe 9 casos de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, la mayoría de éstos estaban en vigilancia o fototerapia hasta el término del seguimiento reportado, con solo un paciente en tratamiento con metotrexato,<sup>11</sup> y una más en la que se reportaron 75 casos de linfoma cutáneo, con 53 que correspondieron a linfomas cutáneos de células T (75% de éstos eran micosis fungoide) sin mencionar el tratamiento específico establecido en este grupo de pacientes.<sup>12</sup>

En los últimos años, el brentuximab vedotina, compuesto por el agente antitubulínico citotóxico monometil auristatina E que está unido covalentemente a un anticuerpo monoclonal anti-C (19) D30 quimérico,<sup>7,8</sup> ha emergido como una opción terapéutica de elección en casos con afectación multifocal, adenopatías locales o en casos resistentes a otros esquemas de tratamiento de primera línea.

En el ensayo ECHELON-2<sup>9</sup> se incluyeron 452 pacientes con el diagnóstico de linfoma no



**Figura 2.** A y B. Lesiones cutáneas multifocales diseminadas en el tronco y las extremidades. C y F. Infiltración hasta la hipodermis por células de morfología, con CD30+ en más del 75% de células neoplásicas. D y E. Máculas hipercrómicas residuales posteriores al tratamiento con brentuximab vedotina.

Hodgkin de células T (de éstos, 316 con el diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes sistémico) y se observó disminución del 29% en el riesgo de progresión al administrar brentuximab vedotina en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en comparación con esquema CHOP; mientras que la mediana de supervivencia libre de recaída en 31 pacientes con linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes incluidos en el estudio ALCANZA<sup>10</sup> fue de 17 meses con la administración de monoterapia con brentuximab vedotina intravenoso cada 21 días por hasta 16 ciclos, contra 3.5 meses en pacientes en los que se prescribieron otros tratamientos (metotrexato

o bexaroteno). En este último estudio los pacientes habían recibido uno o más esquemas de quimioterapia antes de su inclusión en el ensayo clínico.<sup>10</sup>

Debido a estos resultados, el tratamiento con brentuximab vedotina se considera entre los esquemas de tratamiento sistémico de primera línea contra esta entidad de acuerdo con diferentes guías de tratamiento internacionales.

En los casos comunicados, la administración de brentuximab vedotina resultó en alivio de la enfermedad cutánea, sin evidencia de enfermedad ganglionar o extranodal al término del trata-

miento y con toxicidades manejables al ajustar la dosis del fármaco, similar a lo reportado en la bibliografía internacional. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia sin respuesta de la enfermedad y uno de ellos se había sometido a dos líneas previas de tratamiento antes de recibir brentuximab vedotina.

En México, sin embargo, la evidencia de la administración de esta modalidad terapéutica es escasa debido a la baja incidencia de la enfermedad, así como el acceso aún limitado al fármaco. De acuerdo con la bibliografía revisada, éste es el primer reporte de casos en nuestro país con el diagnóstico de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes tratados con inmuno o inmunoquimioterapia basada en brentuximab vedotina. En ambos casos no hubo respuesta a quimioterapia convencional y, en contraste, alcanzaron respuesta completa al término del tratamiento establecido en nuestra institución.

## CONCLUSIONES

El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes es una enfermedad poco frecuente en nuestro país y en todo el mundo, con datos limitados respecto al tratamiento sistémico. Asimismo, brentuximab vedotina ha demostrado ser eficaz en los casos de enfermedad cutánea multifocal, con adenopatía cervical o resistente. Se espera que estos reportes de casos, así como estudios prospectivos y series más grandes en un futuro cercano, aporten datos más robustos de esta estrategia terapéutica, con el objetivo de alcanzar mejores desenlaces en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Pulitzer M. Cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lab Med* 2017; 37 (3): 527-546. doi. 10.1016/j.cll.2017.06.006.
2. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (3): 239-249. doi. 10.1080/17474086.2017.1281122.
3. Fiore D, Cappelli LV, Broccoli A, Zinzani PL, et al. Peripheral T cell lymphomas: from the bench to the clinic. *Nat Rev Cancer* 2020; 20 (6): 323-342.
4. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18 (5): 522-536. doi. 10.6004/jnccn.2020.0022.
5. Alaiabac M. Monoclonal antibodies against cutaneous T-cell lymphomas. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17 (12): 1503-1510. doi. 10.1080/14712598.2017.1369951.
6. Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood* 2017; 129 (9): 1103-1112. doi. 10.1182/blood-2016-08-692566.
7. Van Der Weyden C, Dickinson M, Whisstock J, Prince HM. Brentuximab vedotin in T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (1): 5-19. doi. 10.1080/17474086.2019.1558399.
8. Gisselbrecht C, Sibon D. New perspectives in the therapeutic approach of peripheral T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2018; 30 (5): 285-291. doi. 10.1097/CCO.0000000000000469.
9. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019 393 (10168): 229-240. doi. 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
10. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, 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 (10094): 555-566. doi. 10.1016/S0140-6736(17)31266-7.
11. Ruiz-Arriaga LF, Landgrave-Gómez I, Toussaint-Caire S, Lacy-Niebla RM, et al. Linfoma anaplásico de células T grandes primario cutáneo CD30+. Serie de nueve casos. *Gac Med Mex* 2019; 155 (2): 130-135.
12. González KIG, Pérez DA, Bojórquez AM, González ST. Epidemiología de linfoma cutáneo en el Servicio de Dermatología del Centro Dermatológico "Pascua": Experiencia de 20 años. *Dermatol CMQ* 2008; 6 (4): 221-226.
13. Yu JB, Blitzblau RC, Decker RH, Housman DM, et al. Analysis of primary CD30+ cutaneous lymphoproliferative disease and survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1483-8. doi. 10.1200/JCO.2007.14.1374.