

**SUCCES TERAPEUTIC CU BRENTUXIMAB ÎN MF AVANSAT
CU IMPLICARE CUTANATĂ MAJORĂ.
CAZ CLINIC**

**THERAPEUTIC SUCCESS WITH BRENTUXIMAB IN
ADVANCED MF WITH MAJOR SKIN INVOLVEMENT.
CLINICAL CASE**

RODICA OLTEANU*, ANA-MARIA CUCIUMIȚĂ*, TEODOR POTECĂ**,
MARIA MAGDALENA CONSTANTIN*

Rezumat

Micozisul fungoid este cel mai frecvent tip de limfom cutanat primar cu celule T, o formă de limfom non-Hodgkin caracterizată clinic prin progresia lezională de la pete la plăci la tumori. Poate debuta sub formă de prurit cronic, chiar înainte de apariția semnelor clinice de boală. Investigațiile serologice specifice, biopsia ganglionilor limfatici și imagistica pot fi necesare dacă se consideră că leziunile cutanate sunt secundare unui limfom sistemic sau pacientul este într-un stadiu avansat de boală (răspândire extracutanată).

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 54 de ani, fumătoare, cunoscută cu micozis fungoid din 2007 și diagnosticată în Clinica noastră din 2014, în prezent în tratament cu Acitretin 40 mg pe zi, care s-a prezentat la control pentru apariția unei tumefacții submandibulare stângi cu extensie pre și retroauriculară, imprecis delimitată, cu consistență fermă și ușor dureroasă la palpare, având tegumentul supraiacent modificat (placă tumorală ulcerată, cu crustă serohematică groasă pe suprafață). A fost efectuată o puncție-biopsie din limfadenopatia submandibulară stângă, aspectul fiind de limfom non-Hodgkin agresiv (ki67=70%), CD30+, motiv

Summary

Mycosis fungoides is the commonest type of primary, a form of non-Hodgkin characterised clinically by lesional progression from patches to plaques to tumours. It can begin as chronic itching, even before the appearance of clinical signs of the disease. Specific serological investigations, lymph node biopsy and imaging may be required if there is concern the skin lesions are secondary to a systemic lymphoma or in advanced disease (ie, extracutaneous spread). We are presenting the case of a 54-year-old female patient, smoker, known with mycosis fungoides since 2007 and diagnosed in our Clinic in 2014, currently being treated with acitretin 40 mg per day, who presented for control due to the appearance of a left submandibular tumefaction with pre and retroauricular extension, imprecisely delimited, with a firm consistency and slightly painful to the touch, with modified overlying skin (ulcerated tumour plaque, with thick serohematic crust on the surface). A puncture-biopsy was performed on the left submandibular lymphadenopathy, the appearance being of aggressive non-Hodgkin's lymphoma (ki67=70%), CD30+, reason why it was decided to initiate the therapy with

* Clinica II Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, București.
IInd Dermatology Department, Colentina Clinical Hospital, Bucharest.

** Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic Colentina, București.
Ist Surgery Department, Colentina Clinical Hospital, Bucharest.

pentru care s-a decis inițierea terapiei cu Brentuximab vedotin, un conjugat anticorp-medicament (ADC) activ împotriva celulelor canceroase CD30-pozitive.

Cuvinte cheie: micozis fungoid, limfoame cutanate cu celule T, limfom non-Hodgkin, Brentuximab vedotin.

Intrat în redacție: 23.11.2022

Acceptat: 12.12.2022

Brentuximab vedotin, a targeted antibody-drug conjugate (ADC) active against CD30-positive cancer cells.

Key words: mycosis fungoides, cutaneous T-cell lymphomas, non-Hodgkin's lymphoma, Brentuximab vedotin.

Received: 23.11.2022

Accepted: 12.12.2022

Introducere

Micozisul fungoid (MF) este cel mai frecvent tip de limfom cutanat cu celule T (CTCL), reprezentând aproximativ 40% din toate limfoamele cutanate și 54%-65% din cazurile de CTCL [1].

Etiologia CTCL este în mare parte necunoscută. Agenții infecțioși, radiațiile ultraviolete (UV) sau expunerea profesională sunt discutați ca posibili declanșatori [2].

Micozis fungoid poate avea o evoluție indolentă. MF se prezintă clinic cu stadii lezionale evolutive de la pete la plăci și tumori. Caracteristicile asociate includ pruritul, poikilodermia și ulcerarea tumorilor [2].

Există multiple tratamente pentru micozis fungoid cu beneficii incerte ce vizează doar anumite zone ale corpului (terapie locală) sau întregul corp (terapie sistemică). Tratamentele includ creme, unguente, medicamente orale sau injectabile, fototerapie, radioterapie și chimioterapie [3].

Apariția în ultimul deceniu a conjugatelor anticorpi-medicament (ADC) țintite reprezintă un progres important în algoritmi de tratament pentru unele tipuri de cancer, ADC fiind conceput pentru a oferi distrugerea selectivă a celulelor tumorale cu efecte minime asupra țesutului normal. Un astfel de ADC este brentuximab vedotin, care vizează receptorul de membrană CD30, un membru al superfamiliei receptorilor factorului de necroză tumorală [4].

CD30 este o țintă terapeutică ideală, deoarece este exprimată în multe limfoame, având selectivitate crescută pentru țesutul tumoral cu expresie scăzută pe țesutul normal [5].

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 54 de ani, fumătoare, cunoscută cu micozis fungoid din 2007, cu diagnostic cert din 2014, în prezent în

Introduction

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), accounting for approximately 40% of all cutaneous lymphomas and 54%-65% of CTCL cases [1].

The etiology of CTCL is largely unknown. Infectious agents, ultraviolet (UV) radiation, or occupational exposure are being discussed as possible triggers [2].

Mycosis fungoides can have an indolent evolution. Mycosis fungoides clinically presents with progressive lesional stages from patches to plaques, and tumors. Associated features include pruritus, poikiloderma and ulceration of tumours [2].

There are multiple treatments for mycosis fungoides with uncertain benefits that target only certain areas (local therapy) or the entire body (systemic therapy). Treatments include creams, ointments, oral or injected medicines, light therapy, radiotherapy and chemotherapy [3].

The introduction of highly-targeted antibody-drug conjugates (ADC) in the last decade represents an important advance in treatment algorithms for some cancers, with ADC designed to provide highly-selective killing of tumour cells with minimal effects on normal tissue. One such ADC is brentuximab vedotin, which targets the CD30 membrane receptor, a tumour necrosis factor receptor superfamily member [4].

CD30 is an ideal therapeutic target because it is expressed in many lymphomas, having high selectivity for tumor tissue with low expression on normal tissue. [5].

Case report

We are presenting the case of a 54-year-old female patient, smoker, known with mycosis fungoides since 2007, with a certain diagnosis



Figura 1. Înainte de Brentuximab
Figure 1. Before Brentuximab



Figura 2. După Brentuximab
Figure 2. After Brentuximab

tratament cu Acitretin 40 mg pe zi, care s-a prezentat prima dată în Clinica noastră pentru prezența unei erupții faciale generalizate constituită din plăci și placarde tumorale eritematoase, bine delimitate, cu tablou histopatologic compatibil cu un limfom. Curând a dezvoltat tumori cu ulcerării, secreții purulente și cruste serohematice pe suprafață, prurit generalizat și leziuni de grataj. A fost tratată atât de dermatologi, cât și de oncologi. La ultima prezentare se constată o tumefacție submandibulară stângă cu extensie pre și retroauriculară, imprecis delimitată, cu consistență fermă și ușor dureroasă la palpate, având tegumentul supraiacent modificat (placă tumorală ulcerată, cu crustă serohematică groasă pe suprafață). A fost efectuată o puncție-biopsie din limfadenopatia submandibulară stângă, aspectul fiind de **limfom non-Hodgkin agresiv**

since 2014, currently being treated with Acitretin 40 mg per day, who was referred first to our Clinic for the presence of a generalized facial eruption constituted by well-defined erythematous tumour plaques and placards, with a histopathological picture compatible with lymphoma. Soon she developed tumours with ulcerations, purulent secretions and serohematic crusts on the surface, generalized pruritus and scratching lesions. She was treated both by dermatologists and oncologists. At the last presentation, there is a left submandibular tumefaction with pre and retroauricular extension, imprecisely delimited, with a firm consistency and slightly painful to the touch, with modified overlying skin (ulcerated tumour plaque, with thick serohematic crust on the surface). A **puncture-biopsy** was performed on the left



Figura 3. Înainte de Brentuximab
Figure 3. Before Brentuximab



Figura 4. După Brentuximab
Figure 4. After Brentuximab

(ki67=70%), CD30+, motiv pentru care medicul hematolog în evidența căruia este pacienta a decis să inițieze **regimul COP** (ciclofosfamidă, vincristină și prednison). Având în vedere limfomul refractar la regimul COP, medicul hematolog decide să inițieze terapia cu **Brentuximab vedotin**. Doza administrată a fost de 1,8 mg/kgc în perfuzie la 3 săptămâni, minim 8 cicluri. Pacienta a răspuns favorabil atât cutanat, cât și sistemic la administrarea tratamentului cu Brentuximab vedotin, fără efecte adverse notabile.

Pacienta a urmat în paralel și tratament local cu imiquimod pentru două dintre leziunile cutanate de tip tumoral ulcerate, nerespensive la tratamentele sistemice și locale utilizate. Beneficiul terapeutic a fost evident, dar pacienta a întrerupt terapia topică.

Tratamente anterioare: 10 ședințe de fototerapie PUVA (2014), radioterapie externă – tehnica „whole body” din 2014 până în 2016, cu perioade de remisie completă.

submandibular lymphadenopathy, the appearance being of aggressive **non-Hodgkin's lymphoma** (ki67=70%), CD30+, reason why the hematologist who cared for the patient decided to initiate the **COP regimen** (cyclophosphamide, vincristine and prednisone). Considering the lymphoma refractory to COP regimen, the hematologist decides to initiate therapy with **Brentuximab vedotin**. The administered dose was 1.8 mg/kg in infusion every 3 weeks, minimum 8 cycles.

The patient responded favorably, both cutaneously and systemically to the administration of Brentuximab vedotin treatment, without notable adverse effects.

In parallel, the patient also underwent local treatment with imiquimod for two of the ulcerated tumor-type skin lesions, unresponsive to the systemic and local treatments used. Therapeutic benefit was evident, but the patient discontinued topical therapy.

Previous treatments: 10 sessions of PUVA phototherapy (2014), external radiotherapy –

Antecedentele personale patologice au evidențiat prezența diabetului zaharat non-insulino-dependent (tip II) și a cardiomiopatiei ischemice. Examenul clinic a arătat o pacientă de greutate normală, echilibrat cardio-respirator, ganglioni laterali cervicali, occipitali, axilari și inghinali palpabili, confirmat prin CT toraco-abdomino-pelvin cu contrast: limfadenopatie supradiaphragmatică, fără limfadenopatie abdominală, hepatomegalie omogenă.

Analizele de laborator au evidențiat sindrom inflamator, leucocitoză cu neutrofilie, trombocitoză ușoară, creșterea imunoglobulinei IgE.

Discuții

Cazul prezentat este interesant atât pentru diagnosticul întârziat al limfomului inițial diagnosticat ca lupus eritematos și tratat cu hidroxiclороquine, ducând astfel la progresia bolii, cât și prin caracterul refractar la multiplele tratamente convenționale. Utilizarea cu succes a terapiei topice cu imiquimod poate fi o opțiune în cazuri selecționate de MF, iar formele agresive pot beneficia de terapiile moderne cu ADC.

CD30 este o țintă ideală pentru terapia bazată pe ADC, având în vedere nivelurile sale ridicate de expresie pe celulele tumorale specifice și expresia limitată pe celulele normale (restrânsă la o populație mică de celule, predominant celule B și celule T activate) [4].

“whole body” technique from 2014 to 2016, with periods of complete remission.

Personal pathological history revealed the presence of non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus and ischemic cardiomyopathy. On clinical examination we detected a normal-weight patient, cardio-respiratory normal, palpable lateral cervical, occipital, axillary and inguinal lymph nodes, confirmed by **thoracic-abdominal-pelvic contrast-enhanced CT**: supra-diaphragmatic lymphadenopathy, without abdominal lymphadenopathy, homogeneous hepatomegaly.

Laboratory analyses have revealed inflammatory syndrome, leukocytosis with neutrophilia, mild thrombocytosis, increased IgE immunoglobulin.

Discussions

The presented case is interesting both for the delayed diagnosis of lymphoma initially diagnosed as lupus erythematosus and treated with hydroxychloroquine, thus leading to disease progression and for its refractory nature to multiple conventional treatments. Successful use of topical imiquimod therapy may be an option in selected cases of MF, and aggressive forms may benefit from modern ADC therapies.

CD30 is an ideal target for ADC-based therapy, given its high levels of expression on specific tumour cells and limited expression on normal cells (restricted to a small population of cells, predominantly activated B cells and T cells) [4].

Bibliografie / Bibliography

1. Kaufman AE, Patel K, Goyal K, O'Leary D, Rubin N, Pearson D, Bohjanen K, Goyal A. Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct; 34(10): 2288-2294. doi: 10.1111/jdv.16325. Epub 2020 May 24. PMID: 32141115; PMCID: PMC7733543.
2. Jonak C, Tittes J, Brunner PM, Guenova E. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Sep;19(9):1307-1334. doi: 10.1111/ddg.14610. PMID: 34541796; PMCID: PMC9293091.
3. Valipour A, Jäger M, Wu P, Schmitt J, Bunch C, Weberschock T. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 7;7(7):CD008946. doi: 10.1002/14651858.CD008946.pub3. PMID: 32632956; PMCID: PMC7389258.
4. Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs.* 2017 Mar; 77 (4): 435-445. doi: 10.1007/s40265-017-0705-5. PMID: 28190142; PMCID: PMC7102329.

5. Jagadeesh D, Horwitz S, Bartlett NL, Kim Y, Jacobsen E, Duvic M, Little M, Trepicchio W, Fenton K, Onsum M, Lisano J, Advani R. Response to Brentuximab Vedotin by CD30 Expression in Non-Hodgkin Lymphoma. *Oncologist*. 2022 Oct 1;27(10):864-873. doi: 10.1093/oncolo/oyac137. PMID: 35948003; PMCID: PMC9526494.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresă de corespondență: Ana-Maria Cuciumiță
Spitalul Clinic Colentina, Clinica II Dermatologie
Șos. Ștefan cel Mare nr. 19-21, București
anna.cuciumita@gmail.com

Correspondence address: Ana-Maria Cuciumiță
Colentina Clinical Hospital, Clinic II Dermatology
19-21, Stephen the Great Avenue, Bucharest
anna.cuciumita@gmail.com