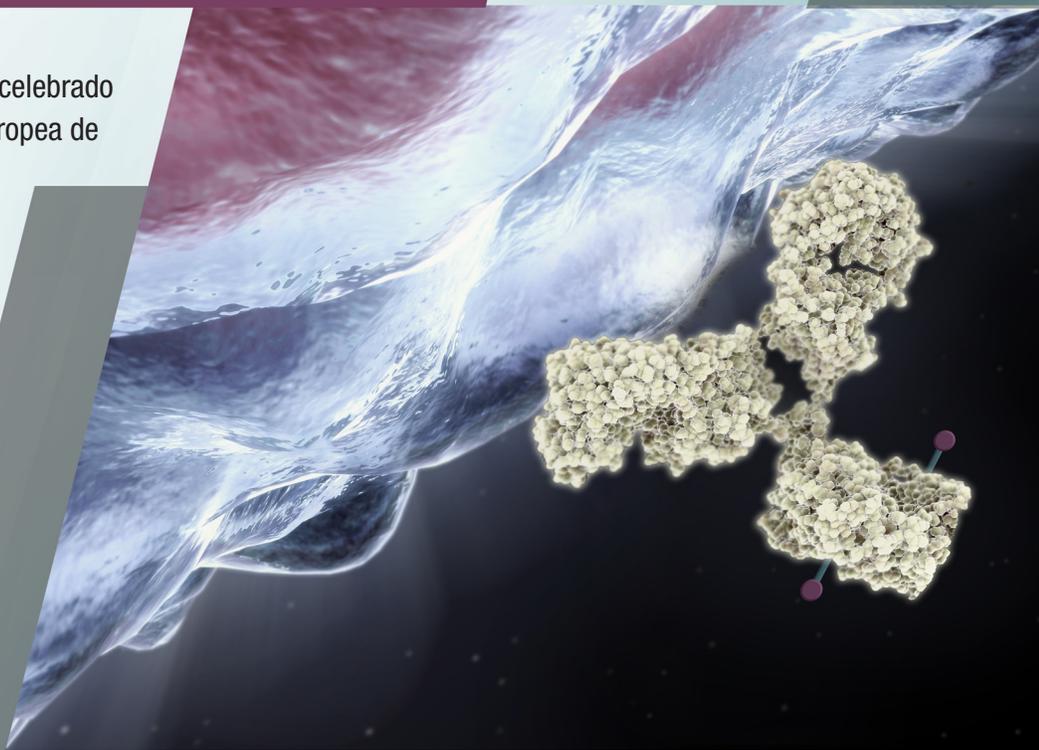


# Problemas clave en el tratamiento de linfomas: El papel del CD30 en el diagnóstico y manejo

Procesos clave de un simposio en vivo celebrado en el 20° Congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA) en Viena, Austria



Ofrecido por  
**MediCom Worldwide, Inc.**

Esta actividad ha sido apoyado por una beca educativa de Takeda Oncología

MediCom Worldwide, Inc.  
reconoce el apoyo de La Sociedad de Lucha  
contra la Leucemia y el Linfoma (LLS)



**someday  
is today**



El cúmulo de diferenciación del antígeno 30 (CD30), también denominado Ki-1, pertenece a la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral y se expresa fisiológicamente mediante linfocitos B y T activados.<sup>1</sup> Un gen ubicado en el brazo corto del cromosoma 1 codifica el CD30. Este se expresa de manera constitutiva mediante una serie de tumores que incluyen el linfoma de Hodgkin clásico, el linfoma primario mediastinal de células B (LPMCB), la variante anaplásica del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), los linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) de tipos ALK positivo y negativo, las mastocitosis agresivas y los carcinomas embrionarios. Sin embargo, también se puede expresar de forma variable en muchos otros tipos de tumores, en especial de origen linfoide.<sup>2-4</sup>

### Desarrollo de anticuerpos para detectar el CD30

Se han desarrollado varios anticuerpos que reconocen el antígeno CD30. El anticuerpo monoclonal Ki-1 fue el prototipo y se generó a principios de la década de 1980.<sup>5</sup> Originalmente se creyó que el anticuerpo Ki-1 era específico para las células Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin; sin embargo, su amplio espectro de aplicación reveló rápidamente que también reaccionaba con tumores que no eran linfoma de Hodgkin. Lo más notable es que esto llevó al descubrimiento del linfoma anaplásico de células grandes. La principal limitación del anticuerpo monoclonal Ki-1 era la necesidad de material fresco o congelado, lo que limitaba su utilidad a muestras fijadas en formalina. Esta limitación se superó pocos años después con la generación del anticuerpo monoclonal Ber-H2.

El anticuerpo Ber-H2 detecta un epítipo de la molécula CD30 que se conserva durante la fijación en formalina.<sup>6</sup> Es de destacar que los patrones de tinción de los anticuerpos Ki-1 y Ber-H2 son casi idénticos. Ambos anticuerpos tiñen los linfocitos B y T, ubicados respectivamente en el borde de los centros germinales y en el paracórtex.<sup>6</sup> Cuando se aplica a otros órganos, el anticuerpo Ber-H2 también tiñe ganglios y células Purkinje, así como también células pancreáticas exocrinas. En la actualidad, el anticuerpo Ber-H2 es el patrón áureo para la detección del CD30 en la mayoría de los laboratorios patológicos.

El anticuerpo Ber-H2 posee un patrón de tinción distintivo que se caracteriza por una positividad de tipo puntual cerca del núcleo y una fuerte tinción en la membrana citoplasmática. El patrón de tinción corresponde a la síntesis normal de la molécula CD30, que se ensambla en el aparato de Golgi. Tras la glucosilación, la molécula se mueve a la membrana citoplasmática. Como su ubicación es transmembránica, una gran parte del dominio externo de la molécula se secreta a la sangre periférica, donde se lo puede evaluar cuantitativamente. Es importante destacar que los epítopos detectados por los anticuerpos monoclonales Ber-H2 y SGN-30, si bien estaban ubicados sobre el dominio externo de la molécula, no están implicados en el fenómeno de secreción.<sup>7,8</sup>

### Aplicación patológica de los anticuerpos anti-CD30

Tal como se mencionó, el CD30 se expresa en varios tipos de tumores, en especial en los de origen linfoide. La Tabla 1 resume información patológica clave sobre la expresión del CD30. Para poder identificar la utilidad de la inmunohistoquímica (IHC) del CD30 como herramienta para la práctica clínica, un estudio comparó inmunohistoquímica semicuantitativa con microarrays de ácido ribonucleico mensajero

(ARNm). Los resultados de los análisis demuestran que la IHC es una herramienta valiosa en la práctica clínica para evaluar la expresión de CD30, al menos para LCTP.<sup>9</sup> Las pautas de la National Comprehensive Cancer Network (Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales), así como la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) destacan la importancia del CD30 en el diagnóstico de determinados tumores.<sup>10,11</sup>

### Aplicación terapéutica de los anticuerpos anti-CD

El descubrimiento de la expresión del CD30 e una cantidad de tumores linfoides, junto con su expresión restringida en tejidos humanos normales, motivó la exploración del uso del CD30 como meta terapéutica. Los estudios iniciales con el anticuerpo Ber-H2 revelaron que el anticuerpo desnudo no estaba asociado a la regresión tumoral en pacientes con linfoma de Hodgkin refractario.<sup>35</sup> Los estudios subsiguientes se centraron en conjugar el anticuerpo Ber-H2 con agentes tóxicos, como la saporina. Los resultados de un estudio que utilizó el anticuerpo Ber-H2 conjugado con saporina mostraron una importante reducción de hasta el 50% en pacientes refractarios a todos los tratamientos disponibles para el linfoma de Hodgkin.<sup>35</sup> No fue posible la administración repetida del anticuerpo conjugado, debido a la columna vertebral monoclonal del ratón, lo que generó el desarrollo de anticuerpos al tratamiento. Además, la molécula de saporina fue asociada a efectos secundarios indeseables. El resultado fue que se continuaron investigando nuevos anticuerpos monoclonales y toxinas.

El descubrimiento del SGN-30, un anticuerpo monoclonal humanizado, construido a partir de las regiones variables del anticuerpo monoclonal murino AC10 anti-CD30 y las regiones constantes de la cadena pesada gamma 1 y de la cadena liviana kappa humanas, superó las limitaciones del anticuerpo Ber-H2. Igual que el Ber-H2, el anticuerpo desnudo no fue particularmente efectivo y, por lo tanto, se desarrolló uno nuevo, el SGN-35 (brentuximab vedotina), en el que el anticuerpo SGN-30 se conjugó con el inhibidor de polimerización de la tubulina, monometil auristatina E. Los estudios iniciales respaldaron el papel de brentuximab vedotina en diversos tumores linfomatoideos.<sup>36,37</sup>

### Correlación entre la positividad del CD30 y la respuesta al tratamiento

Se ha observado un fenómeno interesante en algunos estudios en que los pacientes que parecen no tener células CD30 positivas detectables aún responden al brentuximab vedotina.<sup>16,37</sup> En el estudio realizado por Jacobsen y colegas,<sup>16</sup> se observó una desconexión entre la presencia de positividad del CD30, determinada por inspección visual (1% de las células neoplásicas), y la expresión del CD30 detectada por inspección computarizada (34% de las células neoplásicas). Esto puso de manifiesto un posible error en la detección de la positividad del CD30.

Se han elaborado varias teorías para tratar la paradójica situación de la eficacia de brentuximab vedotina en la aparente ausencia de positividad del CD30. La primera es la del efecto de fuego cruzado.<sup>38,39</sup> En estudios de cultivos de células mixtas se ha demostrado que la lisis celular asociada con la muerte de células tumorales causa la liberación de monometil auristatina E al entorno local.<sup>39</sup> Como resultado, la toxina puede inducir la muerte celular en las células circundantes de hasta 2 a 3 células diametrales distantes de la célula original que expresó el CD30.

Tabla 1. Resumen de detección de CD30 en tumores de origen linfoide

Tipo de tumor	Tinción	Subtipos detectados	Casos (%)	Células (%)	Otros
Linfoma de Hodgkin clásico	Pronunciada tinción unida a la membrana con tinción citoplasmática más débil de células Reed-Sternberg <sup>6</sup>	Todas las formas de linfoma de Hodgkin clásico	98.4% <sup>12</sup>	≥20% <sup>12</sup>	N/C
Linfoma primario mediastinal de células B	El CD30 está expresado en >80% de los casos de LPMCB, aunque la expresión es débil y variable <sup>4,13</sup>	N/C	69% – 86% <sup>4,14</sup>	Variable <sup>4,14</sup>	La tinción puede estar limitada a las células linfomatosas <sup>4</sup>
Variante anaplásica del LDCBG	El CD30 está expresado en aproximadamente 14% a 25% de los pacientes con LDCBG <sup>15,16</sup>	N/C	4% – 26% <sup>17-19</sup>	Variable <sup>17-19</sup>	La expresión del CD30 define un subgrupo de LDCBG que puede tener un resultado clínico favorable y una signatura de expresión genética distintiva <sup>15</sup>
Linfoma anaplásico de células grandes	Todas las células tumorales con CD30 positivas <sup>2</sup> fuerte tinción de la membrana y del aparato de Golgi. La expresión del CD30 es independiente de la presencia o ausencia de la proteína ALK. <sup>20</sup>	Todas las formas de LACG, incluidas las formas poco frecuentes <sup>2</sup>	100% <sup>10</sup>	Casi todas <sup>10,21</sup>	
LCPT, NEOF	Se observó tinción de moderada a fuerte en >50% de los casos. <sup>22</sup>	N/C	>60% <sup>22</sup>	>20% <sup>20,23</sup>	Debido a la variabilidad de expresión del CD30 dentro de una sola muestra, es importante evaluar la tinción en toda la sección del portaobjetos.
LAIT	Se observó tinción de moderada a fuerte en ~21% de los casos y débil en ~21% de los casos. <sup>22</sup>	N/C	<50% <sup>22</sup>	10% – 30% <sup>24,25</sup>	Debido a la variabilidad de expresión del CD30 dentro de una sola muestra, es importante evaluar la tinción en toda la sección del portaobjetos.
LENT	Se observó tinción de moderada a fuerte en 70% de los casos. <sup>22</sup>	N/C	31% – 75% <sup>26-30</sup>	>50% <sup>26</sup>	Debido a la variabilidad de expresión del CD30 dentro de una sola muestra, es importante evaluar la tinción en toda la sección del portaobjetos.
MF	Se observó tinción débil en ~50% de los casos. <sup>22</sup>	N/C	11% <sup>31</sup>	>10% <sup>31</sup>	Debido a la variabilidad de expresión del CD30 dentro de una sola muestra, es importante evaluar la tinción en toda la sección del portaobjetos.
MF transformado	Se observó tinción de moderada a fuerte en el 100% de los casos. <sup>22</sup>	N/C	24% – 100% <sup>32-34</sup>	5% – >60% <sup>34</sup>	Debido a la variabilidad de expresión del CD30 dentro de una sola muestra, es importante evaluar la tinción en toda la sección del portaobjetos.
LTAE tipo 1	Se observó tinción de moderada a fuerte en el 100% de los casos. <sup>22</sup>	N/C	100% <sup>22</sup>	N/C	Debido a la variabilidad de expresión del CD30 dentro de una sola muestra, es importante evaluar la tinción en toda la sección del portaobjetos.
LTAE tipo 2	No se observó tinción <sup>22</sup>	N/C	0% <sup>22</sup>	N/C	N/C

LAIT=linfoma angioinmunoblástico de células T; LACG=linfoma anaplásico de células grandes; ALK=cinasa de linfoma anaplásico; LDCBG=linfoma difuso de células B grandes; LTAE=linfoma de células T asociado a enteropatía; LENT=linfoma extranodal NK/de células T; N/C=no corresponde; LPMCB=linfoma primario mediastinal de células B; LCPT, NEOF=linfoma de células T periférico, no especificado de otra forma.

La segunda teoría es la influencia del microentorno. Ciertamente, en algunos casos, hay una expresión del CD30 en el microentorno que no es neoplásica. Este es, claramente, el caso del linfoma angioinmunoblástico de células T (LAIT). El LAIT es rico en blastos B infectados con virus de Epstein-Barr (VEB) con CD30 positivo y su presencia en el microentorno del tumor puede contribuir al efecto de fuego cruzado. Sin embargo, en otros tumores, en los que solo las células anaplásicas expresan el CD30, la contribución del microentorno puede ser más discutible.

Por último, las limitaciones de la IHC también pueden contribuir a la situación. En el análisis realizado por de Jong y colegas,<sup>40</sup> se observó una importante variabilidad entre laboratorios para tres moléculas (BCL6, IRF4 y CD10). Es probable que esta sea también la situación para la detección del CD30. Otro punto importante gira en torno a los protocolos de la fijación óptima de la formalina. La comparación de diferentes protocolos sobre la fijación de la formalina ha revelado que la sobreexposición a la solución de fijación puede llevar a resultados subóptimos. Se recomienda fijar los portaobjetos en solución en formalina amortiguadora al 10% (protocolo de Lillie) durante no más de 24 horas.

La recuperación de antígenos desempeña otro papel importante en la optimización y estandarización IHC del CD30. Aunque en la literatura se han informado muchos abordajes diferentes, los mejores resultados se obtuvieron calentando secciones, bien en un microondas (3 ciclos, 5 minutos cada uno en horno de microondas de 900 watts) o en una olla

a presión (4 minutos después que levanta presión) en 1 mM de EDTA de pH 8.0.<sup>41</sup> Como alternativa, se puede utilizar un sistema automático de recuperación de antígenos y su uso contribuye a la estandarización. Una advertencia es que la sensibilidad de detección es variable entre los sistemas de detección, lo cual dificulta la comparación de los resultados entre diferentes laboratorios. Existe evidencia que sugiere que los mejores resultados se obtienen con los métodos de detección con base en una columna vertebral de polímeros que transporta una gran cantidad de la molécula marcadora. Por último, el análisis mediante imágenes digitales también puede contribuir a la estandarización de los resultados al evaluar el patrón de tinción de manera objetiva. Es importante destacar que los sistemas de imágenes digitales pueden evaluar la intensidad de tinción, la ubicación de la intensidad y el porcentaje de células positivas.

Aunque aún no está claro cómo responder mejor la pregunta de la negatividad del CD30 y la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-CD30, en este momento se está realizando un estudio para comparar la expresión del CD30 mediante el perfil de la expresión genética, el análisis ASCAF (análisis de separación celular activada por fluorescencia) y el IHC en las mismas muestras. Las muestras incluyen líneas celulares CD30-positivas y CD30-negativas y un modelo de xenotrasplante de trastorno linfoproliferador post-trasplante EBV positivo. Además, estamos investigando el protocolo de fijación óptima y métodos de recuperación/detección de antígenos.

## El nuevo papel del CD30 en el linfoma de células B y células T

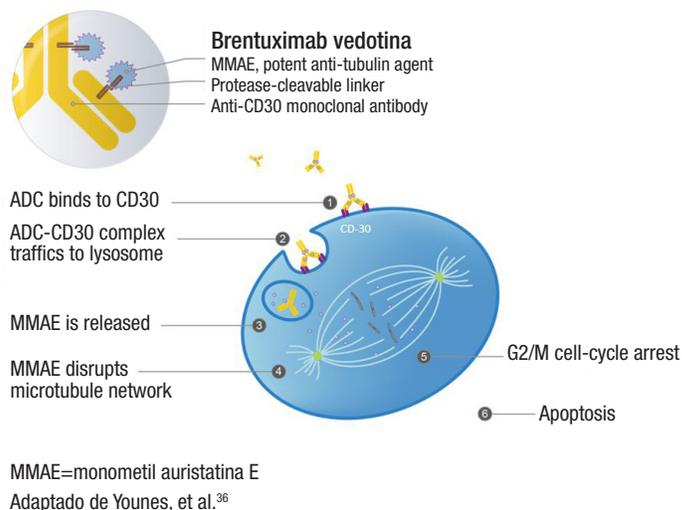
Francesco d'Amore, MD

### Introducción a brentuximab vedotina

Tal como ya se mencionó, el anticuerpo SGN-30 desnudo no fue un tratamiento eficaz para los pacientes con linfoma de Hodgkin, aunque se observó actividad limitada en pacientes con LACG cutáneo.<sup>42</sup> Como resultado, se desarrolló el conjugado fármaco-anticuerpo SGN-35, brentuximab vedotina. Los conjugados anticuerpo-fármaco incorporan fármacos citotóxicos con enlaces estables a un anticuerpo.<sup>43</sup> La figura 1 muestra la estructura de brentuximab vedotina.

Hasta hace poco, el anticuerpo se consideraba un transportador de la molécula de auristatina hasta las células tumorales, pero existen datos que sugieren que la unión del anticuerpo al antígeno CD30 puede inducir señalización intracelular de la vía NF-kappaB, con lo que contribuye en forma directa al efecto antitumoral.<sup>43-45</sup> Más aún, el efecto parece ser independiente de los mecanismos de evasión inmunitaria mediado por las células inflamatorias intratumorales.<sup>44</sup>

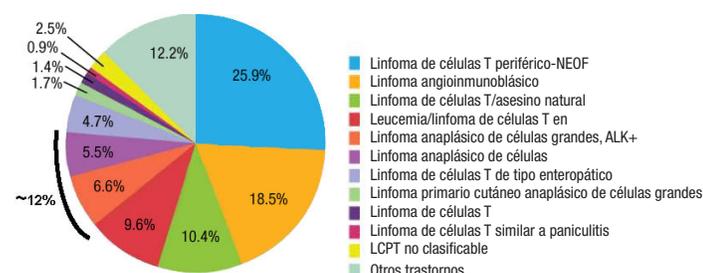
Figura 1. Estructura y mecanismo de acción de brentuximab vedotina



## Papel de brentuximab vedotina en el linfoma anaplásico de células grandes

Los linfomas anaplásicos de células grandes representan del 10% al 12% de todos los linfomas de células T periféricos (Figura 2).<sup>46</sup> Los casos ALK positivos son más comunes en pediatría y en adultos jóvenes, mientras que los casos ALK negativos están presentes en forma constante en el linfoma anaplásico de células grandes cutáneo y en pacientes mayores.

Figura 2. Incidencia de los linfomas de células T periféricos



Adaptado de Vose, et al.<sup>46</sup>

En 2012, Pro y colegas publicaron los datos del estudio fundamental de brentuximab vedotina en LACG sistémico recidivante/refractario.<sup>47</sup> Se inscribió a pacientes >12 años con enfermedad medible por avidéz de fluorodesoxiglucosa (FDG) mediante tomografía por emisión de positrones (TEP). Se administró brentuximab (1.8 mg/kg intravenoso [i.v.]) cada tercera semana por un mínimo de 8 ciclos y un máximo de 16 ciclos. En los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16 se realizó la reestadificación utilizando los criterios RECIST.<sup>48</sup> El ensayo reunió a 58 pacientes con una mediana de edad de 52 años. La mayoría de los pacientes era ALK negativa (72%), 62% fueron refractarios a una terapia inicial, 50% fueron refractarios a su tratamiento más reciente, 22% a todos los tratamientos anteriores y 26% de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo. En general, brentuximab vedotina fue bien tolerado. La Tabla 2 muestra los eventos adversos de grado 3 o 4 observados en el estudio.

Tabla 2. Eventos adversos que ocurrieron en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes tratados con brentuximab vedotina.<sup>47</sup>

Término preferido, %	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Neuropatía periférica	57	17	0
Náuseas	40	2	0
Fatiga	38	3	2
Pirexia	34	2	0
Diarrea	29	3	0
Erupción cutánea	24	0	0
Estreñimiento	22	2	0
Neutropenia	21	12	9

La neuropatía periférica fue uno de los eventos adversos más relevantes. En los pacientes que la desarrollaron, el 81% vio algo de mejoría clínica en sus síntomas, mientras que el 48% vio una

resolución completa de sus síntomas. La mediana de tiempo hasta la resolución de los síntomas de neuropatía periférica fue de aproximadamente 10 semanas.

El tratamiento con brentuximab produjo una cantidad importante de remisiones profundas en una población con tratamiento previo intenso, de las cuales, más de la mitad fueron remisiones completas (RC).<sup>47</sup> El índice de remisión global (IRG) fue del 88% en los pacientes ALK negativos y del 81% en los pacientes ALK positivos. Después de 24 meses de seguimiento, no se observó ninguna diferencia en IRG ni en RC entre los casos ALK negativos y positivos. La mediana de duración de respuestas objetivas fue superior a los 13 meses y en los pacientes con RC, la mediana de duración de remisión no se había alcanzado al momento del análisis. La supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes que lograron una RC fue una mediana de 14.6 meses. La supervivencia global (SG) para toda la cohorte se calculó en un 63% a los 24 meses, sin una diferencia importante en IG ni en SLP, de acuerdo con la situación ALK de los pacientes. Comparada con la terapia más reciente, brentuximab vedotina aumentó de manera significativa la SLP (5.9 meses frente a 14.3 meses; índice de riesgo [IR] 0.48;  $P = 0.001$ ). Además, 8 ciclos de brentuximab vedotina seguidos de trasplante de células madre (TCM) alogénicos (Alo) o autólogos (Auto) produjo respuestas duraderas sin que se hubiera alcanzado la mediana de SLP al momento del análisis. En pacientes que no pudieron someterse al TCM, brentuximab vedotina produjo una mediana de SLP de 18.4 meses. En general, los pacientes recibieron una mediana de 7 ciclos (rango 1 a 16) de brentuximab vedotina y se observaron mejores respuestas en aquellos pacientes que recibieron más ciclos de terapia.<sup>49</sup>

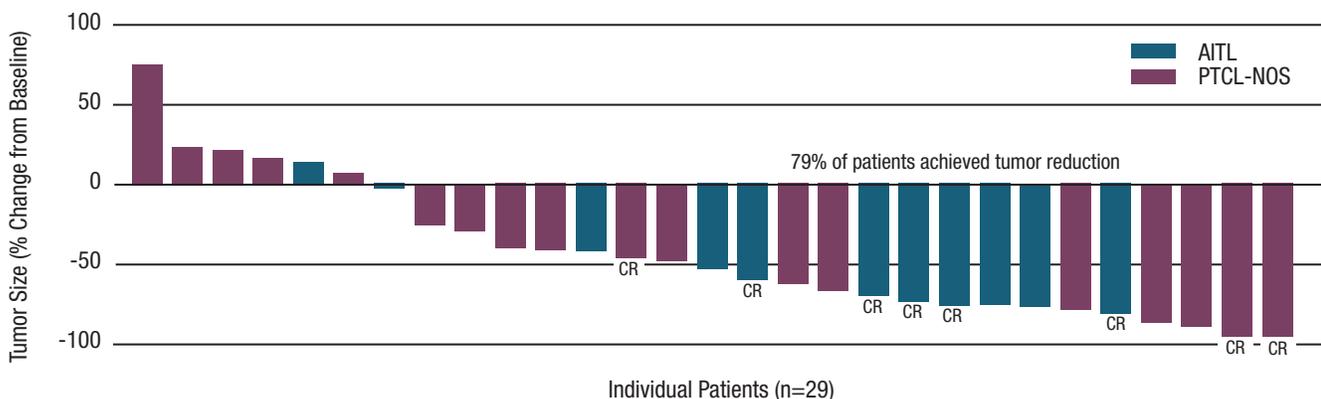
Recientemente, el Dr. Bartlett y colegas,<sup>50</sup> informaron que un nuevo tratamiento con brentuximab vedotina después de una recidiva produjo una segunda respuesta. Este fue un estudio de fase 2 en que se volvió a tratar con brentuximab vedotina a los pacientes que habían alcanzado previamente una remisión objetiva (remisión completa o parcial [RP]). Si bien la cantidad de pacientes con LACG era pequeña ( $n = 8$ ), 5 de ellos lograron una RC, 2 lograron una remisión parcial (RP) y uno presentó enfermedad progresiva. El perfil de eventos adversos (EA) fue similar al observado en los estudios fundamentales, con la excepción de la neuropatía periférica, que es un evento conocido de las dosis acumulativas. Se observaron eventos de grado 3 o superiores en 48% de los pacientes; estos fueron, en general, transitorios y se manejaron con modificaciones o retrasos en las dosis.<sup>50</sup>

En resumen, brentuximab tiene una importante actividad en el LACG ALK positivo y negativo, resultados de respuestas duraderas en pacientes que luego se someten a TCM y el retratamiento es posible, logrando buenas respuestas en la mayoría de los pacientes con LACG.<sup>47,49,50</sup>

## Papel de brentuximab vedotina en pacientes CD30 positivos con linfoma de células T periférico

En un estudio de fase 2 de pacientes con LCPT CD30 positivo recidivante/refractario, el tratamiento con brentuximab vedotina produjo una respuesta global (RC+RP) del 41% de los linfomas de células T/NK ( $n = 34$ ), 54% en los pacientes con LAIT ( $n = 13$ ) y 33% en los pacientes con LCPT-NEOF.<sup>51</sup> Se observó una reducción tumoral en el 79% de los pacientes (Figura 3).

**Figura 3. Esquema en catarata de la mejor respuesta global de pacientes con linfoma de células T periférico CD30 positivo recidivante/refractario**



Adaptado de Horwitz, et al.<sup>51</sup>

Es importante destacar que no hubo correlación entre el nivel de expresión del CD30 y el efecto sobre el tumor.<sup>51</sup> El perfil de seguridad de brentuximab vedotina fue similar al observado en estudios anteriores. Los eventos adversos de grado  $\geq 3$  fueron neutropenia (14%), neuropatía sensorial periférica (9%) e hipercalemia (9%).

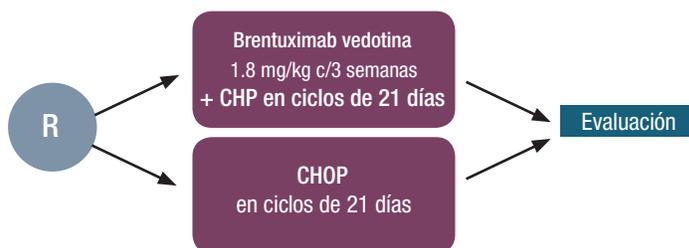
Un estudio de fase 1 de pacientes con LCPT CD30 positivos sin tratamiento previo, comparó el tratamiento con 6 ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) seguido de 8 ciclos de brentuximab vedotina con 6 ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y brentuximab vedotina (BV+CHP) seguido de 10 ciclos de brentuximab vedotina.<sup>52</sup> La dosis máxima tolerada fue de 1.8 mg/kg en la combinación. Los pacientes fueron divididos en LACG y no LACG. La politerapia fue más eficaz que el tratamiento secuencial con respecto a la mejor respuesta global (Tabla 3). Se produjeron eventos adversos de grados 3/4 en 3/13 (62%) de los pacientes. En el grupo de politerapia, los eventos adversos de grados 3/4 que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes fueron neutropenia febril (31%), neutropenia (23%), anemia (15%) y embolia pulmonar (12%).<sup>52</sup>

**Tabla 3. Mejor respuesta después de terapia secuencial y politerapia<sup>52</sup>**

	Secuencial LACG		Politerapia				Total	
			LACG		No LACG			
	(n = 13)		(n = 19)		(n = 7)		(n = 26)	
Remisión	N	%	N	%	N	%	N	%
Remisión objetiva	11	85	19	100	7	100	26	100
Remisión completa	8	62	16	94	7	100	23	88
Remisión parcial	3	23	3	16	0	0	3	12
Enfermedad estable	0	0	0	0	0	0	0	0
Enfermedad progresiva	2	15	0	0	0	0	0	0

En función de los resultados del estudio de fase 1, se está realizando en este momento un ensayo de fase 3 denominado ECHOLON-2 (NCT01777152).<sup>53</sup> El estudio es un ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, para comparar la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina combinado con CHP con la atención estándar con CHOP en pacientes con linfomas de células T maduros CD30 positivos. Los centros pueden decidir si desean hacer un TCM autólogo inicial. Está estratificado por centros y se planea inscribir a más de 300 pacientes, lo cual lo convierte en el mayor ensayo aleatorizado de células T en un contexto inicial jamás realizado. El criterio de valoración primario del estudio es la SLP por centro con revisión independiente. Los criterios de valoración secundarios incluyen SLP en pacientes con LACG sistémico, índice de remisión completa al final del tratamiento, supervivencia global, índice de remisión objetiva al final del tratamiento y tipo, incidencia, severidad, gravedad y relación de los eventos adversos.

**Figura 4. Diseño del estudio ECHOLON-2**



La prognosis del linfoma de células T cutáneo avanzado (LCTC), incluidos el síndrome de Sézary y micosis fungoides (MF), es malo. Hasta el momento, no hay una opción curativa fuera del trasplante de células madre alógeno. La transformación de las células grandes suele identificar casos con una evolución clínica más agresiva y las células tumorales grandes pueden expresar el CD30. A principios de este año, Mehra y colegas<sup>54</sup> publicaron sus hallazgos de una serie de casos de 4 pacientes (3 MF transformadas, 1 síndrome de Sézary) que fueron tratados con brentuximab vedotina. Dos pacientes alcanzaron una remisión, lo que les permitió someterse a un TCM alógeno.

## Papel de brentuximab vedotina en pacientes con linfoma de células B grandes difuso recidivante

Un estudio abierto, de fase 2, evaluó la eficacia de brentuximab vedotina en pacientes con linfoma no Hodgkin CD30 positivo recidivante/refractario.<sup>16</sup> El estudio incluyó un subconjunto de análisis planeado de los pacientes con LDCBG (n = 49), así como de pacientes con con linfomas no Hodgkin de células B (n = 19). Para los pacientes con LDCBG, el IRG fue del 44%, incluidas 8 (17%) RC. La mediana de

duración de la remisión es de 16.6 meses (rango 2.7 a 22.7+ meses). Es notable que no hubo una correlación estadística entre la remisión y el nivel de expresión del CD30. Sin embargo, todos los pacientes que respondieron tuvieron CD30 cuantificable por evaluación de IHC asistida por computadora.<sup>16</sup>

El análisis de los niveles de CD30 en pacientes con trastornos linfoproliferativos de LDCBG post-trasplante reveló que el 81% expresaban niveles altos de CD30 y, como con la MF, la expresión elevada de CD30 está asociada con mejores resultados.<sup>55</sup>

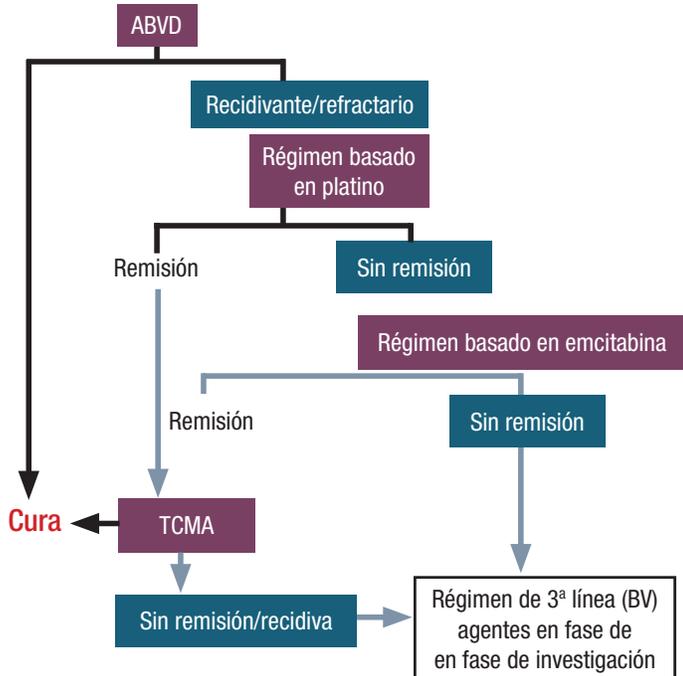
## El nuevo papel del CD30 en el linfoma de Hodgkin

Anas Younes, MD

### Tratamiento de linfoma de Hodgkin recidivante/refractario

El tratamiento de pacientes con LH se realiza en función del estadio de la enfermedad y de la presencia de factores de pronóstico adversa. La Figura 5 presenta un paradigma de tratamiento frecuente para el LH recidivante/refractario.

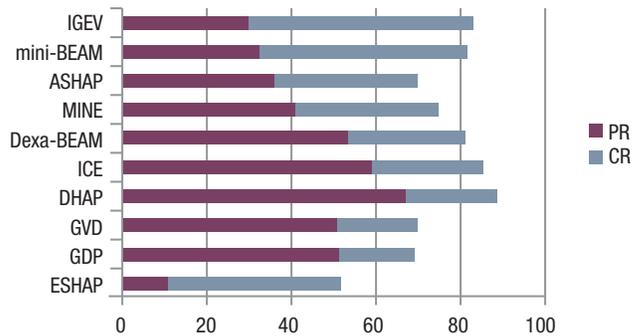
Figura 5. Tratamiento de linfoma de Hodgkin recidivante/refractario



Tal como se muestra en la Figura 5, un tratamiento adecuado para comenzar es la politerapia con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD). Una opción alternativa es bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (BEACOPP). Sin embargo, ABVD solo puede lograr una cura de hasta el 70% de los pacientes.<sup>56</sup> Para los pacientes con recidiva después de recibir ABVD, existen numerosas combinaciones quimioterapéuticas como opción de segunda línea (Figura 6). No se han realizado

comparaciones cara a cara de la eficacia de estos agentes, de modo que la elección de la terapia de segunda línea queda a criterio del médico.

Figura 6. Opciones de tratamiento de segunda línea para linfoma de Hodgkin recidivante/refractario



Una opción inicial de segunda línea sería ICE y, si el paciente responde, el siguiente paso lógico sería la consolidación con TCM autólogo. Si no hay remisión o la remisión es subóptima (RP o menos o enfermedad positiva al TEP), la opción es cambiar a otro régimen, normalmente con base en gemcitabina. Si el paciente no es candidato para trasplante, entonces brentuximab vedotina es una opción adecuada. Como alternativa, se podría analizar la opción de ingresar en un ensayo clínico. En última instancia, la meta del tratamiento debería ser la remisión total, seguida de TCM autólogo y luego, en el mejor de los casos, la cura de entre el 50% y el 60% de los pacientes.

Para los pacientes con recidiva después del TCM autólogo, los resultados de supervivencia son malos y se observan diferencias importantes en la supervivencia global (SG) en la correlación tiempo hasta la recidiva después del trasplante. Los tiempos de supervivencia varían de menos de 1 año a más de 4 años.<sup>57,58</sup> Las claras diferencias de supervivencia han impulsado a la FDA y a otras organizaciones a declarar que se necesitan con desesperación tratamientos para la necesidad de los pacientes con recidiva temprana.

## Papel de brentuximab vedotina en pacientes con linfoma de Hodgkin recidivante

Se inició un ensayo clínico preliminar de eficacia, de fase 1, que sobre todo inscribió pacientes con LH recidivante/refractario pero también incluyó a pacientes con linfomas CD38 recidivantes. El estudio de determinación del rango de dosis comenzó con una dosis de 0.1 mg/kg de brentuximab vedotina. Comparado con el anticuerpo SGN-30 desnudo, brentuximab vedotina mostró respuestas notables, 86% lograron reducciones tumorales, lo que motivó la realización de un estudio de fase 2 en pacientes con LH.

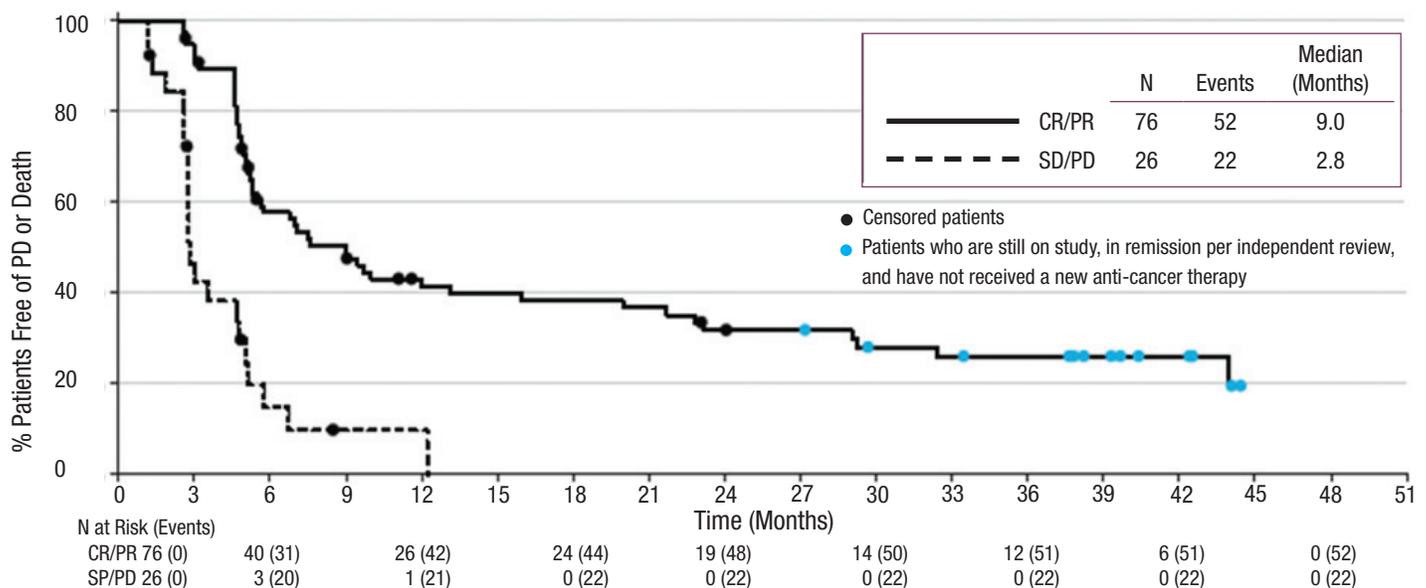
El estudio fundamental de fase 2, inscribió a pacientes >12 años con enfermedad medible evaluada por avidéz de FDG mediante TEP.<sup>59</sup> El brentuximab (1.8 mg/kg i.v.) fue administrado cada tercera semana por un mínimo de 8 ciclos y un máximo de 16 ciclos. La reestadificación utilizando los criterios de RECIST<sup>48</sup> se llevó a cabo en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16. La amplia mayoría de los pacientes presentó reducción tumoral. Solo 2 de 98 pacientes tuvieron una verdadera progresión y 74% lograron una RP o RC.<sup>59</sup> Es importante tener en cuenta que, en este estudio, la RC fue definida por los resultados TEP, que la razón por la que algunas remisiones fueron inferiores al 100%. En esta población de pacientes con tratamiento previo intenso, enfermedad voluminosa y múltiples recidivas, la calidad de las remisiones fue notable, ya que el 94% de los pacientes lograron la reducción tumoral. Más aún, los pacientes que lograron una RC tuvieron remisiones duraderas.<sup>59</sup> Los EA de grado ≥3 más frecuentes fueron neuropatía sensorial periférica (8%) y anomalías de laboratorio que incluyeron neutropenia (20%), trombocitopenia (8%) y anemia (6%). En una actualización publicada

este año, se observaron remisiones prolongadas de hasta 4 años, lo que sugiere que los pacientes que logran una RC pueden continuar así (Figura 7).<sup>60</sup> Sobre la base de los resultados de este estudio, puede ser razonable considerar la posibilidad de observación en los pacientes con recidiva después del TCM autólogo, que luego fueron tratados con brentuximab vedotina y lograron una RC, en lugar de continuar a la consolidación con TCM alógeno. Dadas la toxicidad del TCM alógeno y las respuestas duraderas observadas con brentuximab vedotina, demorar el TCM alógeno hasta que sea absolutamente necesario puede ser una opción valiosa. Si los pacientes presentan recidiva, el TCM alógeno continúa siendo una opción de tratamiento viable.

Igual que con el LACG, el resultado de volver a tratar a los pacientes con brentuximab vedotina es una reducción en los volúmenes tumorales y puede ser tenido en cuenta para aquellos pacientes que han respondido previamente a brentuximab vedotina.<sup>50</sup>

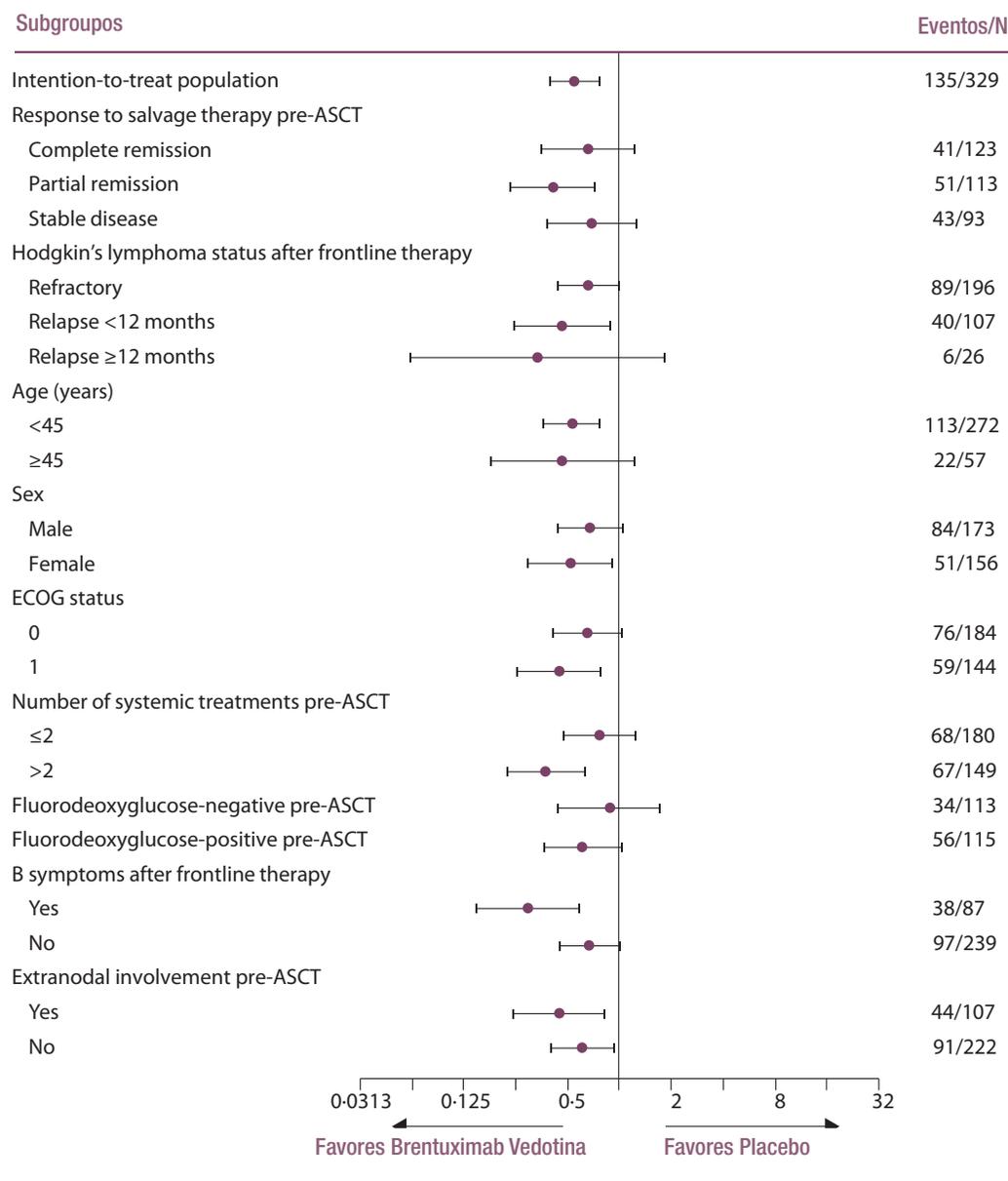
Recientemente se publicaron los resultados del estudio de fase 3 ATHERA.<sup>61</sup> Este fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, que investigó si brentuximab vedotina mejoraba la SLP cuando se administraba como consolidación temprana después de un TCM autólogo. Se aleatorizó a pacientes con LH clásico de riesgo desfavorable, recidivante o refractario primario, que se habían sometido a TCM autólogo, para recibir 16 ciclos de 1.8 mg/kg de brentuximab vedotina o placebo i.v. cada 3 semanas, comenzando de 30 a 45 días después del TCM autólogo. La supervivencia libre de progresión mejoró de manera significativa en el grupo que recibió brentuximab vedotina comparado con el grupo que recibió placebo (índice de riesgo [IR] 0.57, IC 95% 0.40-0.81;  $P=0.0013$ ). Este efecto se conservó en todos los subgrupos preespecificados (Figura 8) (see page 8).

Figura 7. Datos de seguimiento de tres años y caracterización de las remisiones a largo plazo a partir de un estudio en curso, de fase 2, de brentuximab vedotina en pacientes con LH recidivante o refractario.



Adaptado de Gopal, et al.<sup>60</sup>

Figura 8. Los beneficios de brentuximab vedotina sobre la supervivencia libre de progresión se conserva en todos los subgrupos



En el contexto previo al trasplante, existen varios abordajes posibles para utilizar brentuximab vedotina, uno de ellos es utilizarlo en secuencia.<sup>62</sup> El fundamento para este abordaje es reducir la exposición innecesaria a la quimioterapia. Inicialmente, los pacientes recibieron un solo agente, brentuximab vedotina, y una vez que lograron la RC, se cosecharon células madre y fueron sometidos a TCM autólogo. Los pacientes que no lograron una RC, recibieron ICE y posteriormente se sometieron a TCM autólogo. En el estudio Moskowitzk,<sup>62</sup> la TEP de 12 pacientes (27%, IC 95% 13-40) dio negativa y se continuó con terapia de dosis alta (TDA) y TCMA después de brentuximab vedotina. La TEP de treinta tres pacientes (IC 95% 60-86) dio positiva después de brentuximab vedotina y 32 pacientes TEP positivos recibieron ICE, 22 de los cuales (69%, IC 95% 53-85) presentaron una TEP negativa. En general, 34 pacientes (76%, IC 95% 62-89) lograron negatividad en la TEP. Un abordaje similar que utilizó una pauta posológica deferente de brentuximab, presentó hallazgos similares.<sup>63</sup>

Otro abordaje es combinar brentuximab vedotina con bendamustina.<sup>64</sup> En un pequeño estudio abierto, de fases 1/2, con un solo grupo, en 2 etapas, los pacientes recibieron 1.8 mg/kg de brentuximab vedotina el Día 1 con 90 mg/m<sup>2</sup> de bendamustina los Días 1 y 2 de ciclos de 3 semanas, durante hasta 6 ciclos. Los pacientes podían someterse a un TCM autólogo en cualquier momento después del Ciclo 2 y, después del trasplante, retomar el tratamiento con brentuximab vedotina como monoterapia por un total de hasta 16 dosis. El índice de RC de la politerapia fue del 82% y el IRG fue del 94%. La mayoría de las RC se logró después de 2 ciclos de politerapia. La movilización y obtención de células madre se consideraron adecuadas en los 24 pacientes que se sometieron al procedimiento.

## Papel de brentuximab vedotina en pacientes con linfoma de Hodgkin sin tratamiento previo

Debido a la eficacia y tolerabilidad de brentuximab vedotina en pacientes con LH recidivante/refractario, la investigación actual está analizando el papel de este agente en un contexto inicial. Al respecto, se ha completado un estudio de fase 1 que comparó ABVD con ABVD + BV.<sup>65</sup> Durante el ensayo quedó claro que la combinación de ABVD + BV estuvo asociada a una toxicidad pulmonar excesiva (44%) y, como resultado, se modificó el protocolo para que excluyera la bleomicina. El resultado de la exclusión de la bleomicina fue que no hubo eventos adversos pulmonares. Es importante destacar que hay una advertencia de caja negra que indica que brentuximab vedotina no debería combinarse con regímenes que contengan bleomicina.<sup>66</sup> Lo importantes es que la exclusión de la bleomicina del régimen de tratamiento no disminuyó la respuesta al mismo, donde el 95% de los pacientes que recibieron ABVD + BV lograron una RC al final del tratamiento y el 96% de los pacientes que recibieron AVD + BV lograron una RC.<sup>65</sup> El seguimiento a largo plazo del estudio sugiere que los pacientes que recibieron el régimen sin bleomicina tienen una SLP del 92% y una SG del 100%.<sup>67</sup>

Los resultados del estudio de fase 1 fueron promisorios y han iniciado una oleada de investigaciones de distintos tipos de politerapias, así como una investigación para determinar si brentuximab debe administrarse en forma secuencial o concomitante con la quimioterapia. Algunas de estas preguntas serán respondidas por el estudio de fase 3 ECHELON-1, que se está llevando a cabo en este momento (NCT01712490).<sup>68</sup> ECHELON-1 es un estudio abierto, de fase 3, aleatorizado, de 2 grupos, multicéntrico cuyo objetivo principal es comparar los efectos de AVD + BV con ABVD sobre la SLP modificada en pacientes recién diagnosticados con HL clásico avanzado. Se calcula que este estudio estará completado para marzo de 2020.

## Futuras direcciones en el tratamiento de linfoma de Hodgkin

El advenimiento de terapias diana, así como el de agentes con menor toxicidad, ha abierto la puerta a una multitud de nuevas politerapias. Como resultado de ellos, se están realizando numerosos estudios que examinan las combinaciones que se constituyen la columna vertebral de brentuximab vedotina y combinan agentes con acciones complementarias. Estas incluyen agentes que apuntan a las histona deacetilasas, a la vía PI3K/mTOR y a los agentes de puntos de control inmunológicos, principalmente PD1 y su ligando PDL1.

Se han informado dos ensayos clínicos recientes que estudian las interacciones PD-1/ligando de PD-1. En un ensayo clínico que utiliza nivolumab, 23 pacientes con LH recidivante o refractario fueron tratados cada 2 semanas con 3 mg/kg del anticuerpo.<sup>69</sup> La mayoría de estos pacientes se habían sometido a un TCM autólogo y ya habían recibido brentuximab vedotina previamente. Nivolumab fue asociado a un índice de remisión global del 87%. En un segundo ensayo que utilizó el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 pembrolizumab, se informó un índice de remisión global del 53% en pacientes con tratamiento previo intenso.<sup>70</sup>

## Conclusiones

En los últimos 5 años, importantes incursiones en el tratamiento de linfomas CD30 positivos, como el LH, LCPT y LACG, han demostrado que esta vía es una diana de tratamiento adecuado. Esta actividad revisó la patología del CD30, los escollos, los diagnósticos, así como la eficacia del tratamiento diana si las células son CD30 positivas o incluso cuando son CD30 negativas. El foco del tratamiento ahora está en determinar cómo combinar estas nuevas moléculas extremadamente efectivas para lograr los mejores resultados posibles para estos linfomas. Al utilizar estas politerapias en el futuro podremos evitar que los pacientes tengan que recibir altas dosis de quimioterapia tóxica y menos eficaz y trasplante autólogo o alógeno.

# Referencias

- Schlossman S. Leucocyte typing V. Oxford: Oxford University Press; 1995.
- Stein H, Foss HD, Durkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;96(12):3681-3695.
- Falini B, Pileri S, Pizzolo G, et al. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood*. 1995;85(1):1-14.
- Pileri SA, Gaidano G, Zinzani PL, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol*. 2003;162(1):243-253.
- Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*. 1982;299(5878):65-67.
- Schwartz R, Gerdes J, Durkop H, Falini B, Pileri S, Stein H. BER-H2: a new anti-Ki-1 (CD30) monoclonal antibody directed at a formol-resistant epitope. *Blood*. 1989;74(5):1678-1689.
- Vinante F, Morosato L, Siviero F, et al. Soluble forms of p55-IL-2R alpha, CD8, and CD30 molecules as markers of lymphoid cell activation in infectious mononucleosis. *Haematologica*. 1994;79(5):413-419.
- Nadali G, Tavecchia L, Zanolin E, et al. Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome. *Blood*. 1998;91(8):3011-3016.
- Bossard C, Dobay MP, Parrens M, et al. Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. *Blood*. 2014;124(19):2983-2986.
- Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. *World Health Organization (WHO) classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas. Fort Washington, PA: NCCN; 2015.
- von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol*. 1997;151(4):1123-1130.
- Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):441-461.
- Higgins JP, Warnke RA. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 1999;112(2):241-247.
- Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2013;121(14):2715-2724.
- 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.
- Pallesen G. The diagnostic significance of the CD30 (Ki-1) antigen. *Histopathology*. 1990;16(4):409-413.
- Noorduyn LA, de Bruin PC, van Heerde P, van de Sandt MM, Ossenkoppele GJ, Meijer CJ. Relation of CD30 expression to survival and morphology in large cell B cell lymphomas. *J Clin Pathol*. 1994;47(1):33-37.
- Eow GI, Kim LH, Peh SC. The pattern of CD15, CD30 and Bcl-2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Med J Malaysia*. 2006;61(4):416-421.
- Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. 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;111(12):5496-5504.
- Kinney MC, Collins RD, Greer JP, Whitlock JA, Sioutos N, Kadin ME. A small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30)+ T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(9):859-868.
- Sabattini E, Pizzi M, Tabanelli V, et al. CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica*. 2013;98(8):e81-82.
- Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011;117(12):3402-3408.
- Stacchini A, Demurtas A, Aliberti S, et al. The usefulness of flow cytometric CD10 detection in the differential diagnosis of peripheral T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(5):854-864.
- Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2472-2479.
- Pongprutipan T, Kummalue T, Bedavanija A, et al. Aberrant antigenic expression in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multi-parameter study from Thailand. *Diagn Pathol*. 2011;6:79.
- Ko YH, Ree HJ, Kim WS, Choi WH, Moon WS, Kim SW. Clinicopathologic and genotypic study of extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma and natural killer precursor lymphoma among Koreans. *Cancer*. 2000;89(10):2106-2116.
- Kuo TT, Shih LY, Tsang NM. Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: a clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr virus LMP-1 gene association, and treatment modalities. *Int J Surg Pathol*. 2004;12(4):375-387.
- Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2009;113(17):3931-3937.
- Schwartz EJ, Molina-Kirsch H, Zhao S, Marinelli RJ, Warnke RA, Natkunam Y. Immunohistochemical characterization of nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma using a tissue microarray: an analysis of 84 cases. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(3):343-351.
- Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2006;126(3):575-583.

32. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*. 1998;92(4):1150-1159.
33. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):284-289.
34. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1860-1868.
35. Falini B, Bolognesi A, Flenghi L, et al. Response of refractory Hodgkin's disease to monoclonal anti-CD30 immunotoxin. *Lancet*. 1992;339(8803):1195-1196.
36. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812-1821.
37. Chihara D, Oki Y. Brentuximab vedotin for treatment of systemic T-cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(10):1519-1526.
38. Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6428-6436.
39. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):888-897.
40. de Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M, et al. Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications--a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):805-812.
41. Pileri SA, Roncador G, Ceccarelli C, et al. Antigen retrieval techniques in immunohistochemistry: comparison of different methods. *J Pathol*. 1997;183(1):116-123.
42. Duvic M, Reddy SA, Pinter-Brown L, et al. A phase II study of SGN-30 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma and related lymphoproliferative disorders. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):6217-6224.
43. Carter PJ, Senter PD. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Cancer J*. 2008;14(3):154-169.
44. Gerber HP. Emerging immunotherapies targeting CD30 in Hodgkin's lymphoma. *Biochem Pharmacol*. 2010;79(11):1544-1552.
45. Senter PD. Potent antibody drug conjugates for cancer therapy. *Curr Opin Chem Biol*. 2009;13(3):235-244.
46. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130.
47. 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.
48. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-586.
49. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Three-year survival results from an ongoing Phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2013;122(21):1809-1809.
50. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014;7:24.
51. 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.
52. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3137-3143.
53. National Institutes of Health. ECHELON-2: A comparison of brentuximab vedotin and CHP with standard-of-care CHOP in the treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. 2013. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777152?term=echelon-2&rank=1>. Accessed: 17 August 2015.
54. Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, et al. Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):73-77.
55. Vase MO, Maksten EF, Bendix K, et al. Occurrence and prognostic relevance of CD30 expression in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1677-1685.
56. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408.
57. Horning S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a population of Hodgkin Lymphoma patients for novel therapeutics: an international effort. *Ann Oncol*. 2008;9(Suppl 4):iv120.
58. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2531-2533.
59. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-2189.
60. 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.
61. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-1862.
62. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284-292.

63. Chen R, Palmer J, Martin P, et al. Results of a Phase 2 trial of brentuximab vedotin as first line salvage therapy in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma prior to AHCT. *Blood*. 2014;124:501.
64. LaCasce A, Bociek R, Matous J, et al. Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy. *Blood*. 2014;124:293.
65. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1348-1356.
66. Seattle Genetics Inc. Adcetris Prescribing Information. 11/2014. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125388\\_S056S078lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125388_S056S078lbl.pdf). Accessed: 14 September 2015.
67. Connors JM, Ansell SM, Park SI, Fanale M, Younes A. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma: long term outcomes. *Blood*. 2014;124:292.
68. National Institutes of Health. Phase 3 frontline therapy trial in patients with advanced classical Hodgkin lymphoma. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712490?term=ECHOLON-1&rank=1>. Accessed: 17 August 2015. 2012.
69. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319.
70. Moskowitz C, Ribrag V, Michot J, et al. PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1b study (KEYNOTE-013). Paper presented at: 2014 ASH Annual Meeting; December 2014; San Francisco, CA.



