

DENILEUKIN DIFTITOX

1.- INTRODUCCIÓN AL LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T (LCCT)

La infiltración cutánea por células malignas puede tener un origen cutáneo o ser la consecuencia de la diseminación cutánea de un linfoma sistémico. Según el consenso de la EORTC de 1997, se considera linfoma cutáneo primario aquel Linfoma no Hodgkin (LNH) que se presenta en la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico y en los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad. Sin embargo, una excepción a esta definición la suponen precisamente 2 de las formas más comunes de linfoma cutáneo, micosis fungoide (MF) y síndrome de Sèzary (SS), las cuales se consideran siempre primarios cutáneos aunque ya exista diseminación extracutánea en el momento del diagnóstico (1).

El linfoma cutáneo de células T (LCCT) abarca un grupo heterogéneo de entidades que tienen en común la presencia de linfocitos T clonales malignos, generalmente maduros, con fenotipo cooperador o helper (TCD4+). Los linfomas cutáneos primarios constituyen el 2º grupo más frecuente de LNH extraganglionar, después de los linfomas gastrointestinales, representando algo más del 2% de los LNH. Los LCCT son los más frecuentes en la práctica habitual, y dentro de los mismos la MF y el SS constituyen las formas más habituales, representando el 50% del total de linfomas cutáneos, con una incidencia anual de 3-4 casos/1000000 hab (2). El resto de LCCT representan un 25%, quedando finalmente un 25% de linfomas cutáneos primarios de inmunofenotipo B (3).

La amplia heterogeneidad clínica, morfológica y pronóstica que presentan los linfomas cutáneos obliga a unificar criterios que faciliten el proceso de toma de decisiones. Hasta

15 modelos diferentes de clasificación de LNH han sido desarrollados. La clasificación más reciente órgano-específica para los linfomas cutáneos primarios se propuso en 2005 por la EORTC-OMS (4). En ésta se definen 3 grandes grupos, linfomas cutáneos de células T y natural killer (NK), linfomas B cutáneos y neoplasias de células precursoras hematológicas. Desde un punto de vista práctico y atendiendo a los resultados clínicos en cuanto a supervivencia a 5 años, se ha propuesto una nueva clasificación para los LCCT (Tabla 1) que distingue linfomas de comportamiento indolente o agresivo.

<u>Clasificación EORTC-OMS</u>	Frecuencia (%)	Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 años
LINFOMAS T INDOLENTES		
Micosis Fungoide	50	88-100
Linfoma Anaplásico de Células Grandes	8	95
Papulosis Linfomatoide	12	100
Tipo Paniculitis Subcutánea	1	82
Pleomórfico de células pequeñas/medianas CD4+	2	75
LINFOMAS T AGRESIVOS		
Síndrome de Sèzary	3	24
Tipo nasal NK/T	<1	-
Linfoma cutáneo CD8+	<1	18
Linfoma cutáneo gamma/delta	<1	-
Linfoma T de células periféricas (sin especificar)	2	16

Tabla 1. Linfomas T Cutáneos Indolentes y Agresivos según Evolución Clínica

El sistema de estadificación TNM de la AJCC distingue 4 estadios clínicos de LCCT (Tabla 2)(5). La mayor parte de los casos, hasta un 65-75%, se diagnostican en fase localizada (T1,T2). De un 15-25% se presentan como tumores cutáneos (T3), y entre el 10-20% se diagnostican en fase avanzada con eritrodermia y/o afectación visceral. El pronóstico del LCCT guarda estrecha relación con el estadio clínico de la enfermedad, siendo así que la categoría más frecuente (T1,T2-estadios I y IIA) tienen una mediana de supervivencia superior a 12 años. Otros factores con impacto en el resultado clínico son la carga o volumen tumoral total, la atipia, el fenotipo CD 30 – y el estado de inmunocompetencia. Ésta última característica es una de las principales causas de mortalidad en los casos de LCCT, toda vez que a este hecho se añade la propensión de las lesiones cutáneas a ulcerarse y sobreinfectarse secundariamente. Se estima que las infecciones suponen el 50% de las muertes por LCCT (6).

Estadio	TNM	Descripción
IA	T1N0M0	Parches eccematosos, pápulas o placas. <10% piel
IB	T2N0M0	Parches eccematosos, pápulas o placas generalizadas que cubren >10% superficie cutánea
IIA	T1-2N1M0	Ganglios periféricos clínicamente anormales
IIB	T3N0-1M0	Uno o más tumores cutáneos
III	T4N0-1M0	Eritrodermia generalizada

IVA	T1-4N2-3M0	Tumores cutáneos y/o eritrodermia. Ganglios periféricos clínicamente normales o anormales con patología LCCT
IVB	T1-4N0-3M1	Afectación visceral

Tabla 2. Sistema de estadificación TNM para LCCT

Dada la historia natural relativamente prolongada de la mayoría de los LCCT, especialmente en micosis fungoide, un buen número de terapias locales y sistémicas han sido probadas demostrando eficacia (Tabla 3). Sin embargo, interesa aplicar estos tratamientos con criterio, ya que, al contrario de lo que sucede en sus homólogos sistémicos, en la actualidad no se puede considerar ninguno de los tratamientos disponibles como estándar, entre otras cosas porque ninguno ha demostrado definitivamente impacto en supervivencia global. Antes de establecer la indicación terapéutica, debemos conocer el estadio y carga tumoral de la enfermedad, comorbilidades del paciente, estimación de expectativa de vida, accesibilidad y experiencia del centro en los tratamientos activos contra LCCT, así como intención de la terapéutica (remisión parcial o total de la enfermedad, o paliación de síntomas). Por supuesto, siempre habrá que tener en cuenta la propia historia natural de los LCCT y su heterogeneidad ya que, como se ha comentado con anterioridad, la progresión de los LCCT se asocia a mayor compromiso inmunológico y riesgo de infecciones potencialmente letales, con lo que los tratamientos mielosupresores, en particular la quimioterapia, deben ser reservados para situaciones muy concretas y administrados bajo estricta vigilancia médica.

	Tratamiento de 1ª línea	Tratamiento de 2ª línea
Micosis fungoide IA, IB, IIA	PUVA UVB (lesiones parcheadas) Corticoides tópicos Radioterapia localizada Radioterapia corporal total (TSEB) Mostaza nitrogenada Carmustina	Tto sistémico: - Bexaroteno oral - IFN alfa con/sin retinoides - Denileukin diftitox Tto sistémico + cutáneo: - IFN alfa + PUVA - Retinoides + PUVA - Bexaroteno + PUVA
Micosis fungoide IIB	PUVA + IFN alfa TSEB + irradiación superficial Retinoides + IFN alfa PUVA + Retinoides	Bexaroteno oral Quimioterapia Denileukin diftitox
Micosis fungoide III	PUVA + IFN alfa IFN alfa Metotrexato TSEB Mostaza nitrogenada Carmustina Fotoféresis extracorpórea PUVA + retinoides	Bexaroteno oral Quimioterapia Denileukin diftitox
Micosis fungoide IVA-IVB	Quimioterapia TSEB Bexaroteno oral Denileukin diftitox	Quimioterapia TSEB Bexaroteno oral Denileukin diftitox

	IFN alfa	IFN alfa
	Alemtuzumab	Alemtuzumab
	Metotrexate a bajas dosis	Metotrexate a bajas dosis

Tabla 3. Opciones terapéuticas en Micosis Fungoide

2.- DENILEUKIN DIFTITOX (ONTAK®)

2.1.- Indicaciones

Ontak está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T persistente o refractario, cuyas células expresen el componente CD-25 del receptor para Interleukina-2 (IL-2)

2.2.- Dosis y Forma de Administración

Administración a dosis de 9 o 18 mcg/kg/día por vía intravenosa en perfusión de 30 a 60 minutos durante 5 días consecutivos, cada 21 días, hasta completar 8 ciclos. Premedicar con antihistamínicos y acetaminofeno (posible premedicación con corticoides, ver apartado 2.5).

No administrar nunca en bolo. Contraindicado si el nivel de albúmina en suero es < 3,0 g/dl. Interrumpir la perfusión en caso de reacciones infusionales.

2.3.- Denileukin Diftitox: Fundamentos Biológicos

Las toxinas de fusión representan una clase de biomoléculas que se componen de una toxina natural con un ligando antidiaria. La exotoxina de la bacteria *Corynebacterium*

Diphtheriae presenta 3 dominios: un dominio activo enzimáticamente (fragmento A), un dominio translocador de membrana (porción N-terminal del fragmento B) y un dominio de unión a receptor (porción C-terminal del fragmento B) (7).

Denileukin Diftitox (Ontak©) es una proteína sintetizada mediante tecnología recombinante, producida por un gen recombinante de fusión en cepas de *Escherichia Coli*, en el que se sustituye las secuencias codificadoras para el dominio de unión a receptor (porción C-terminal del fragmento B) de la exotoxina de la bacteria *Corynebacterium Diphtheriae*, por secuencias que codifican para el gen de IL-2. El gen, por tanto, se compone de secuencias de nucleótidos que codifican para el fragmento A y la porción hidrofóbica del fragmento B de la toxina diftérica, así como para la Interleukina-2 (IL-2) humana. El resultado es la citada proteína de fusión, que actúa específicamente frente a las células que expresan el receptor para IL-2 (IL-2R) (8).

El IL-2R humano es un receptor heterotrimérico compuesto por 3 subunidades diferentes, alfa (CD25, p55), beta (CD122, p17) y gamma (CD132, p64). La combinación de estas subunidades determina las formas y los grados de afinidad para unirse al receptor, con formas de alta, intermedia y baja afinidad. Si bien Denileukin Diftitox se une a estas 3 formas, sólo las células que expresen receptores con afinidad alta o intermedia van a internalizar la toxina, dando lugar a una endocitosis mediada por receptor, formación de vesícula y, finalmente, liberación del fragmento A de la toxina en el citosol. Ya en el citosol, este fragmento con actividad enzimática cataliza una serie de reacciones que conducen a la inhibición de la síntesis proteica y finalmente a la muerte celular (9).

Además de la cascada de eventos intracelulares que conducen a la inhibición de la síntesis proteica, recientemente se ha comunicado otro interesante mecanismo de acción.

Se ha demostrado que Denileukin Diftitox tiene la facultad de ocasionar la eliminación de linfocitos reguladores CD4+CD25+ con propiedades inmunosupresoras en tumores renales (10). Por tanto, se postula que los efectos de esta toxina de fusión sobre el microambiente tumoral pueden explicar parte de sus efectos antineoplásicos, así como las paradójicas, y hasta ahora inexplicadas, respuestas objetivadas en otros linfomas y leucemia linfocítica crónica CD25 -.

2.4.- Estudios Clínicos

Los primeros estudios clínicos llevados a cabo con la toxina de fusión Denileukin Diftitox comenzaron en la década de los 80, seleccionando síndromes linfoproliferativos que habitualmente expresasen el componente CD25 del receptor para IL-2. Estos trabajos identificaron a los LCCT como las entidades nosológicas más sensibles al tratamiento. Los estudios principales con Denileukin Diftitox son los siguientes:

- **Ensayo fase I-II abierto de escalada de dosis. LeMaistre CF et al. Blood 1998** (11). Estudio llevado a cabo en LCCT, linfomas no Hodgkin inmunofenotipo B y enfermedad de Hodgkin, con expresión de CD25 en al menos un 20% de las células tumorales. Denileukin Diftitox fue administrado en infusión iv corta diaria de 5 días, repitiendo los ciclos cada 21 días, con un rango de dosis de 3 a 31 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Tras incluir a 73 pacientes, la mayoría pretratados (mediana de tratamientos previos de 4), se concluyó que la dosis máxima tolerada era de 27 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, siendo la astenia la toxicidad limitante. Hubo 16 respuestas (22%), 13 en LCCT, 3 en linfomas no Hodgkin y ninguna en linfomas de Hodgkin. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2 meses, con una duración mediana de la respuesta de 10 meses (rango, 2 a 39 meses). Las respuestas se objetivaron a

todos los niveles de dosis, exceptuando al grupo de mayor dosis. La mayoría de los enfermos desarrollaron anticuerpos frente a la toxina diftérica, sin que este hecho tuviera relación con detrimento en la respuesta clínica.

- **Ensayo pivotal fase III en LCCT. Olsen E et al. J Clin Oncol 2001 (12)**

Estudio randomizado en grupos paralelos, para evaluar la eficacia, seguridad y perfil farmacocinético de 2 niveles de dosis de Denileukin Diftitox en LCCT en estadios de IB a IVA, con expresión de CD25 en al menos el 20% de las células tumorales. Los pacientes debían haber progresado a al menos 1 tratamiento antineoplásico previo, y en los casos de estadios IB a III, éstos habían debido recibir al menos 4 terapias previas para LCCT. Los 2 niveles de dosis estudiados fueron 9 y 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, durante 5 días consecutivos, con ciclos repetidos cada 21 días. La respuesta se objetivó midiendo la carga tumoral total.

Se randomizaron 71 pacientes objetivándose respuestas en el 30% (21/71) de los casos, 23% y 36% en los niveles bajo y alto respectivamente, siendo unas diferencias no estadísticamente significativas. Sin embargo, los LCCT en situación más avanzada (\geq IIB) parecían beneficiarse de dosis superiores con respuestas del 38% (9/24) vs 10% (2/21), tendencia no estadísticamente significativa (p 0,07). Para los respondedores, la mediana de duración de la respuesta fue de 6,9 meses (rango, 2,7 a 46 meses), tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos. Las respuestas completas fueron anecdóticas (3/71). En base a los resultados de eficacia y toxicidad, los autores recomendaban que la elección de dosis en la práctica habitual se hiciera a discreción del clínico que atiende al paciente.

Un análisis paralelo de calidad de vida fue realizado, usando la escala Functional Assessment of Cancer-Therapy General (FACT-G). Entre los 21 pacientes

respondedores las puntuaciones mejoraron significativamente respecto a la medición basal. Asimismo, en la mayoría de los enfermos tratados con Denileukin Diftitox se obtuvo una mejoría significativa en cuanto a severidad de los síntomas dermatológicos y al prurito.

25.- Toxicidad

La toxicidad de Denileukin Diftitox es característica, remedando en gran medida la de los tratamientos biológicos con otras citokinas. Es muy frecuente la aparición de síntomas constitucionales o gastrointestinales, llegando a un 92% de los casos (de cualquier grado) en el estudio fase III de Olsen et al (12). En este mismo trabajo se documentaron hasta un 56% de infecciones; sin embargo éstas fueron puestas en relación mayoritariamente con la propia historia natural de la enfermedad antes que causadas directamente por el tratamiento. También son comunes los síntomas pseudogripales de intensidad leve a moderada (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y dolores osteomusculares), con buena respuesta a los tratamientos antigripales, así como las reacciones agudas de hipersensibilidad que llegan a un 70% de los casos. No es infrecuente la pérdida de agudeza visual, sobre todo en relación a la visión de los colores, siendo éste un efecto habitualmente persistente. A continuación se relacionan algunas de las toxicidades más frecuentes y potencialmente graves:

- **Reacciones infusionales.** Se definen como los síntomas que ocurren dentro de las primeras 24 hs y con resolución antes de 48 hs de la última administración de la toxina. Los síntomas más habituales son disnea (20%), hipotensión (17%), dolor de espalda (17%), molestias torácicas (13%), prurito (13%), y sofocos (13%). Hasta un 8,1% de reacciones infusionales graves fueron documentadas en los 3 principales ensayos clínicos que emplearon Ontak a las dosis aprobadas,

e incluso han sido comunicados fallecimientos por esta causa en la fase post-comercialización. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, estos eventos son fácilmente manejados y reversibles con interrupción temporal o disminución del ritmo de la perfusión, así como con la administración de antihistamínicos y corticoides.

- **Síndrome de hiperpermeabilidad capilar.** Documentado en hasta un 32,5% (76/234) de los enfermos tratados con Ontak. Consiste en la aparición de al menos 2 de los 3 síntomas siguientes: hipotensión, edema, nivel sérico de albúmina < 3 g/dl. El síndrome suele aparecer en el transcurso de las 2 primeras semanas de tratamiento y habitualmente es autolimitado, precisando sólo de instauración de medidas de soporte. Sin embargo, hay casos que revisten mayor gravedad, precisan hospitalización (6%) e inclusive ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos. Es aconsejable evaluar regularmente a estos enfermos, valorando ganancia de peso, edemas de nueva aparición, hipotensión y monitorización de niveles séricos de albúmina. Se contraíndica Ontak cuando los niveles de albúmina se encuentren por debajo de 3,0 g/dl

Los efectos secundarios que hemos comentado fueron constatados en los estudios fase I/II y fase III. En éstos, la premedicación con corticoides no estaba permitida por el potencial factor de confusión que pudieran tener en el análisis de eficacia. Sin embargo, Foss et al premedicaron con corticoides, difenhidramida y antieméticos, a 15 enfermos con LCCT, antes de cada dosis de Ontak. La incidencia de reacciones infusionales y síndrome de hiperpermeabilidad capilar disminuyó drásticamente en comparación con los estudios previos, documentándose en sólo el 20% (3/15) y 13% (2/15) de la población, respectivamente. Se obtuvieron un 60% de respuestas (9/15), hecho

remarcable ya que se incluyeron varios casos con Síndrome de Sèzary (8/15). En este trabajo se concluye que la premedicación con corticoides mejora la tolerancia a Ontak, sin comprometer la eficacia clínica (13).

2.6.- Estudios en otras neoplasias linfoides

Denileukin Diftitox es una toxina de fusión que también puede tener eficacia en otras entidades linfoides. Los estudios fase I/II han demostrado cierto grado de actividad en linfomas no Hodgkin (LNH) y leucemia linfoide crónica (11). En un estudio fase II con 28 enfermos afectos de LNH B y T refractarios o en recaída, Ontak obtuvo un 21% de respuestas (54% de beneficio clínico, si se suma estabilización de enfermedad) (14). Dang et al trataron a 45 pacientes con LNH B refractarios con Ontak, logrando un 24,5% de respuestas globales (11/45) y un 6,7% (3/45) de remisiones completas, en una población de especial mal pronóstico (15). En ambos trabajos se objetivaron respuestas en LNH CD25+ y CD25-, de lo que se infiere que puede existir un mecanismo sobre el microambiente capaz de generar una activación de la respuesta inmune que induzca la lisis tumoral. Recientemente, Kuzel et al han comunicado los resultados del estudio E1497 en linfomas indolentes y leucemia linfoide crónica pretratados al menos con 3 líneas previas, obteniendo un modesto 10% de respuestas (16). Existen comunicaciones de casos individuales de linfomas T de células periféricas tratados exitosamente con Ontak, lo cual reviste especial interés dado el pésimo pronóstico de este subtipo de linfomas (17).

REFERENCIAS.-

- 1) Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood Review* 1997;1:1354-71
- 2) Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1240
- 3) Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004;22:634
- 4) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768
- 5) Willemze R, Meijer CJ. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol* 2006;33(Suppl 1):18
- 6) Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA* 1992;267:1354
- 7) Foss F. DAB₃₈₉IL-2 (Denileukin Diftitox, ONTAK): a new fusion protein technology. *Clinical Lymphoma* 2000;1(Suppl):S27-S31
- 8) Foss F. Interleukin-2 fusion toxin: targeted therapy for cutaneous T-Cell lymphoma. *Ann NY Acad Scie* 2001;941:166-176
- 9) Figgitt DP, Lamb HM, Goa KL. Denileukin Diftitox. *Am J Clin Dermatol* 2000;1(1):67-72

- 10) Vieweg J, Su Z, Dannull J. Enhancement of antitumor immunity following depletion of CD4+CD25+ regulatory T-cells. Proceedings of the 40th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, June 05-08 2004; Abstract 2506
- 11) LeMaistre CF, Saleh MN, Kuzel TM, et al. Phase I trial of a ligand fusion-protein DAB₃₈₉IL-2 in lymphomas expressing the receptor for interleukin-2. Blood 1998;91:399-405
- 12) Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001;19:376
- 13) Foss FM, Bacha P, Osann KE, et al. Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB(389)IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK) in cutaneous T-cell lymphoma: decreased frequency and severity with steroid premedication. Clin Lymphoma 2001;1:298
- 14) Dang NH, Hagemester F, Fayad L et al. Interim analysis of a phase II study of denileukin diftitox (Ontak) for B and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Proceedings of the 39rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, IL, USA, May-June 31-03 2004; Abstract 2292
- 15) Dang NH, Hagemester F, Pro B et al. Phase II study of denileukin diftitox for relapsed/refractory B-cell non Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:4095-4102
- 16) Kuzel TM, Li S, Eklund J, et al. Phase II study of denileukin diftitox for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma: final results of E1497. Leuk Lymphoma 2007;6:1-6

- 17) Eklund JW, Kuzel TM. Denileukin diftitox: a concise clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005;5(1):33-8