

---

# Il management del linfoma primitivo cutaneo di derivazione T-linfocitaria nell'ambito della regione Emilia-Romagna

---



## Percorso Ematologico del paziente con CTCL

*Dr.ssa Filomena Russo*  
Ematologia e CTMO di Parma

Bologna, Royal Hotel Carlton  
17 gennaio 2023

I declare not have conflictis of interest for the aforementioned presentation.



Primary cutaneous T-cell lymphoid proliferations and lymphomas (CTCL) comprise a dedicated family within the mature T/NK-cell neoplasms chapter in WHO-HAEM5, and include nine entities (WHO, Leukemia 2022, R. Alaggio).

WHO-HAEM4R, primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma, CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma, acral CD8-positive T-cell lymphoproliferative disorder and CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder were grouped together under the term 'cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes', but are now each listed as separate entities in WHO-HAEM5 acknowledging their specific clinicopathological and genetic characteristics.

The variants of mycosis fungoides from WHO-HAEM4R remain in place as subtypes; however, within the folliculotropic category, clinical early versus advanced stage patterns are described, and should be distinguished, to acknowledge differing clinical outcomes.

There still remain rare cases that do not fit into the other known CTCL entities, and that are grouped into the newly coined entity "primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS", awaiting further studies to clarify their nature [224]

## CLASSIFICAZIONE WHO-EORTC DEI LINFOMI CUTANEI<sup>3</sup>

### LINFOMA CUTANEO A CELLULE T

#### **Micosi fungoide (MF)**

Varianti di MF

- MF follicolotropica
- Reticulosi pagetoide
- Cute lassa granulomatosa

#### **Sindrome di Sézary**

#### **Disordini linfoproliferativi primitivi cutanei CD30<sup>+</sup>**

- Linfoma primitivo cutaneo anaplastico a grandi cellule
- Papulosi linfomatoide

#### **Linfoma a cellule T sottocutaneo simil-panniculitico**

#### **Linfoma extranodale a cellule T/NK, tipo nasale**

#### **Linfoma primitivo cutaneo a cellule T periferiche non altrimenti specificato**

- Linfoma primitivo cutaneo a cellule T  $\gamma/\delta$
- Linfoma primitivo cutaneo a cellule T CD8<sup>+</sup> epidermotropo citotossico aggressivo<sup>a</sup>
- Linfoma primitivo cutaneo acrale a cellule T CD8<sup>+b</sup>
- Disordine linfoproliferativo primitivo cutaneo a piccole/medie cellule T CD4<sup>+a</sup>

### LINFOMA CUTANEO A CELLULE B

Linfoma primitivo cutaneo della zona marginale

Linfoma primitivo cutaneo del centro follicolare

Linfoma primitivo cutaneo diffuso a grandi cellule B

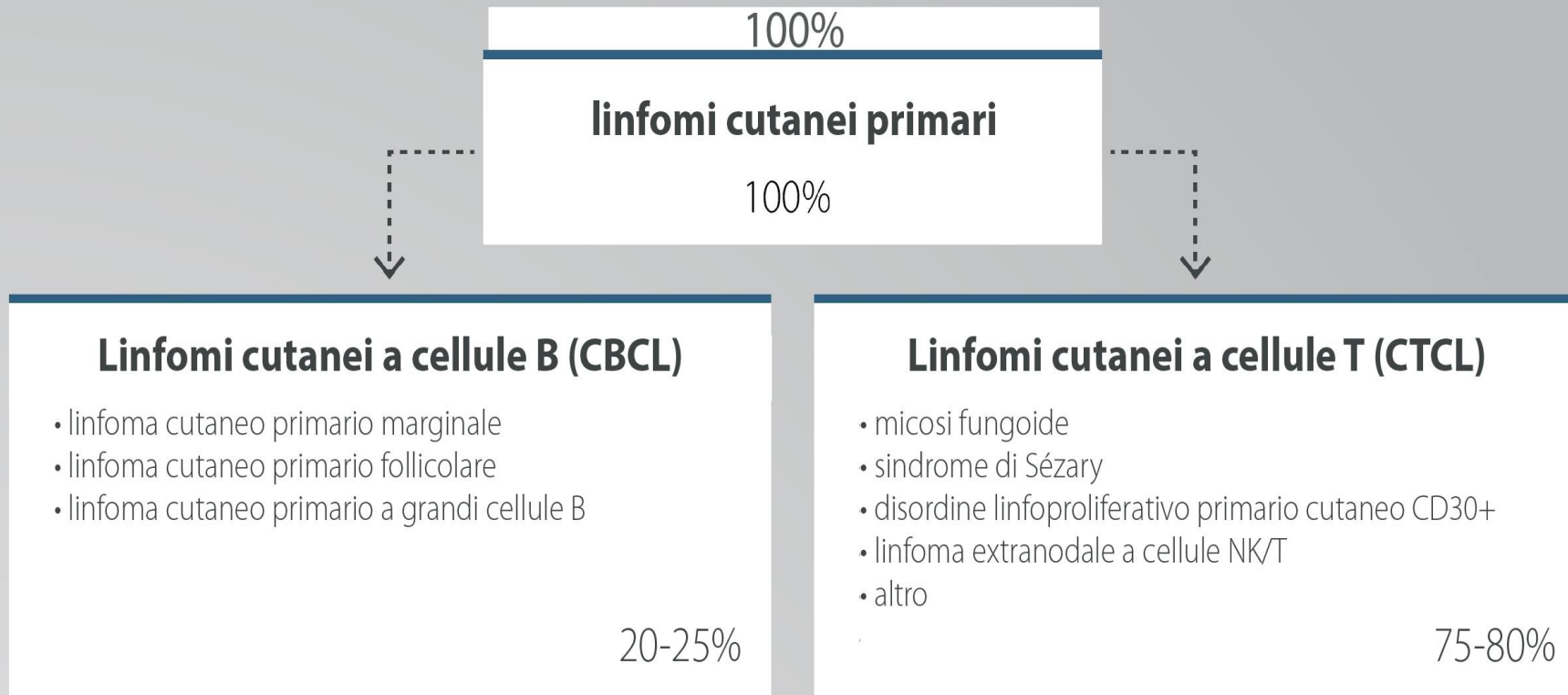
<sup>a</sup> Entità provvisorie.

<sup>b</sup> Nuova entità provvisoria nella classificazione OMS 2017 revisionata [2].

Abbreviazioni: EORTC, Organizzazione europea per le ricerche sui tumori; NK, natural killer; OMS, Organizzazione mondiale della sanità.

Modificato da tabella n.1<sup>3</sup>

# Classificazione WHO-EORTC per i linfomi cutanei<sup>3</sup>



# Percorso Ematologico del paziente con

## Linfoma Primitivo Cutaneo

- Presa in carico dalla Dermatologia del paziente.
- La presa in carico dalla S.C. Ematologia e CTMO avviene nei casi di linfoma con istotipo a elevata aggressività e/o interessamento sistemico o con interessamento cutaneo dal II stadio in poi.
- Stadiazione patologia linfoproliferativa mediante:
  - Esami ematochimici, markers epatitici.
  - Indagini strumentali : Tc total nodal , Pet total body.
  - Biopsia midollo osseo.

## Citofluorimetria su sangue periferico

- Alla diagnosi per valutare accuratamente lo stadio della malattia.
- Monitorare la progressione.
- Monitorare le risposte terapeutiche.
- Una recente evidenza suggerisce che i cloni neoplastici di cellule T sono presenti nel sangue periferico di pazienti con MF, anche negli stadi precoci della malattia.



## Utilizzo della Citofluorimetria

- Paziente con stadio avanzato della malattia( stadio IIB in su).
- Prurito intrattabile.
- Chiazze generalizzate e/o placche(T2A/T2B).
- Eritrodermia.
- Linfocitosi nella formula leucocitaria, LDH elevata, mancata risposta al trattamento.
- Nel follow-up ogni 3 mesi per i pz con un 'anormale citofluorimetria al basale.





## Terapia adattata al rischio, approccio multidisciplinare al trattamento.

Alexandra C. Hristov, Ryan A. Wilcox, Am. J. Hematology.2019.

- Nella malattia limitata alla pelle sono da preferire( terapie skin-directed), in quanto la OS in questi pazienti è favorevole.
- Nella malattia in stadio avanzato(con coinvolgimento nodale, viscerale, o del sangue), sono da preferire terapie sistemiche(modificatori della risposta biologica, HDAC Inhibitors,o strategie basate sugli anticorpi, in casi altamente selezionati trapianto allogenico).



# Terapia Linfomi primitivi cutanei

## LINFOMI CUTANEI A CELLULE T

- Le opzioni terapeutiche variano in base allo stadio e al tipo di paziente.
- Sono considerate **terapie “skindirect” e terapie sistemiche**, distinte in terapie di prima e seconda linea (EORTC Consensus, 2017).
- Le terapie di seconda linea devono essere riservate a pazienti refrattari alle terapie di prima linea o che abbiano controindicazione ad esse.

# MICOSI FUNGOIDE (MF)

S.C.Ematologia e CTMO)

Prima linea:

Terapia sistemica con retinoidi per os (bexarotene).

-IFNa oppure MTX a basso dosaggio.

-Monochemioterapia con gemcitabina o doxorubicina liposomiale.

-Radioterapia locoregionale.

Seconda linea:

-Polichemioterapia (CHOEP/CHOP, anticorpi monoclonali: anti-CD30; anti-CD52; anti-CCR4).

-Trapianto allogenico di cellule staminali.

# MICOSI FUNGOIDE(MF)

**STADIO III: eritrodermia (BSA <sup>3</sup> 80%)**

## **Prima linea:**

-Terapia sistemica con retinoidi per os (bexarotene)

-IFNa

-MTX a basso dosaggio

-Fotochemioterapia extracorporea (ECP)

-Irradiazione a elettroni

## **Seconda linea:**

-Monochemioterapia con gemcitabina o doxorubicina liposomiale

-Trapianto allogenico di cellule staminali

# MICOSI FUNGOIDE(MF)

## **STADIO IV: diffusione extra cutanea (linfonodale, viscerale e/o ematica)**

- Chemioterapia con gemcitabina o doxorubicina liposomiale
- Polichemioterapia CHOP-CHOEP- CHOP-like
- Radioterapia
- Alemtuzumab
- Anticorpi monoclonali
- Trapianto allogenico di cellule staminali

# MICOSI FUNGOIDE(MF)

**MICOSI FUNGOIDE FOLLICOLOTROPA: (la terapia è di pertinenza della S.C. Dermatologia)**

PUVA + retinoidi per via sistemica (Re-PUVA)

# Sindrome di Sezary

La terapia è di pertinenza della S.C. Ematologia e CTMO.

## **Prima linea:**

- Fotochemioterapia extracorporea (ECP).
- Chlorambucile+prednisone.
- Retinoidi per os (bexarotene) o IFNa da associare a ECP o PUVA.
- MTX a basse dosi.

## **Seconda linea:**

- Chemioterapia con gemcitabina o doxorubicina liposomiale.
- Polichemioterapia CHOP o CHOP-like.
- Alemtuzumab.
- Trapianto allogenico di cellule staminali.

## TAKE HOME MESSAGE

- Valutazione combinata dermatologo-ematologo per la gestione del paziente e presa in carico successiva da parte dell'ematologia per il trattamento dello stadio avanzato.
- Attento follow-up clinico post- terapia.



## PDTA PATOLOGIE LINFOPROLIFERATIVE

Approvazione PDTA Interaziendale a Parma , non ancora ufficializzato, che include anche il territorio.

## Study: Phase I-II FIL-PTCL13

**ROMIDEPSIN IN COMBINATION WITH CHOEP AS FIRST LINE**

**TREATMENT BEFORE HEMATOPOIETIC STEM CELL.**

**TRANSPLANTATION IN YOUNG PATIENTS WITH NODAL**

**PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMAS: A PHASE I-II STUDY.**

**ID Study: Phase I-II FIL\_PTCL13.**

**EudraCT number: 2013-005179-41.**

**Version and date of Protocol: 3.0 26 April 2017.**

**PROTOCOLLO CHIUSO PER ARRUOLAMENTO, ATTUALE MONITOTRAGGIO DEI PAZIENTI INCLUSI**



## **Study: Phase I-II FIL-PTCL13 :OBJECTIVES PHASE I**

### **Primary:**

- To define the maximum tolerated dose (MTD) of Ro-CHOEP-21.

### **Secondary:**

- To assess the feasibility of the Ro-CHOEP-21 treatment strategy combined with SCT.

## **Study: Phase I-II FIL-PTCL13: PHASE II OBJECTIVES**

### **Primary:**

To evaluate the efficacy in term of Progression Free Survival (PFS)

of Ro-CHOEP-21.

### **Secondary:**

To evaluate ORR and in particular CR rate achieved before and after

SCT.

To evaluate event free survival (EFS) and overall survival (OS).

To evaluate the safety of treatment.

To evaluate the outcome of early allogeneic SCT in patients in PR at

the end of induction phase.

To estimate the treatment-related mortality (TRM).

To evaluate the incidence of acute and chronic GVHD in allografted

Patients.

To improve the knowledge on PTCL diagnosis, classification an biology.

**Exploratory:** Evaluation of response biomarkers (eg TET2 mutations).

### CASI CLINICI SEGUITI IN EMATOLOGIA dal 2019( 2 casi annui).

- A/O (15/04/1937): Micosi Fungoide in fase di chiazza, diagnosticata istopatologicamente nel 2010 trattata con ciclo di nb-UVB con completa remissione del quadro seguito presso Dermatologia , dal 2012 eseguiva periodici follow-up semestrali presso Ambulatorio di Ematologia, deceduto.
- S/ R( 15/05/1937): seguita presso il nostro centro per diagnosi di **Sindrome di Sezary stadio IV dal 2019. Discusso collegialmente il caso: paziente non inizialmente candidabile a fotoaferesi dai Colleghi della Dermatologia. Pertanto veniva candidata a terapia immunomodulante con Bexarotene 75 mg/die associato a partire dal 15/06/18 a Interferone 1.500.000 UI x 3/settimana; tale terapia veniva sospesa in data 24/9/18 per progressione clinica. Veniva pertanto candidata a terapia di II linea con Brentuximab (anti CD30) 1.8 mg/kg ogni 21 giorni, di cui ha effettuato 2 somministrazioni in Ottobre 2018. Dopo iniziale miglioramento dell'eritrodermia, si assisteva a peggioramento del quadro cutaneo con eritrodermia diffusa, rash e prurito intenso e pertanto veniva iniziata terapia con fotoaferesi( in data 5/11/18) con cadenza prima settimanale e poi bisettimanale. Gennaio 2019: in considerazione del netto miglioramento del quadro cutaneo della paziente e della stabilità della crasi ematica, e previ contatti con il centro trasfusionale, si decideva di avviare la paziente ad ulteriori due mesi di terapia fotoaferetica e a controlli ematologici periodici presso il nostro ambulatorio.Deceduta nel 2020 per progressione della Sindrome di Sezary.**
- M/A(19/02/1975):Micosi Fungoide , STADIO II B( T3, N0,M0), seguito presso ambulatorio di Ematologia dal febbraio 2021, diagnosi dicembre 2020, ha eseguito RT lesioni pieghe cutanee ascelle inguine e scroto,iniziata terapia con Bexarotene 75mg 2cpr/die dal 19/11/21,negativa la TC total nodal del Febbraio 2021,ottimo compenso della crasi ematica ,seguito dalla dermatologia.



# Caso clinico MF

R/A ( 27/05/1973)

Diagnosi: Sindrome di Sezary, stadio TNMB IV A1 ( T4N0M0B2)

Anamnesi patologica remota:

- Ipertrigliceridemia e ipotiroidismo iatrogeni (post-terapia con Bexarotene)

Anamnesi patologica ematologica:

Nel 2012 comparsa di **eritromelalgia cutanea e prurito**: risoluzione di segni e sintomi dopo terapia antistaminica, e progressiva perdita della risposta. In novembre 2016 recidiva, per cui effettuava visita dermatologica e successiva biopsia cutanea con diagnosi di MICOSI FUNGOIDE nella fase a placca.

Il paziente veniva inviato all'attenzione dei colleghi dell'U.O. Oncologia, che sottoponevano il paziente a TAC TORACE-ADDOME, senza evidenziare interessamento linfonodale, ed effettuavano emocromo, con riscontro di leucocitosi con linfocitosi ( Ly 6.640/mm<sup>3</sup>). Alla tipizzazione citofluorimetrica su sangue periferico effettuata in data 15/12/2016 i linfociti risultavano avere il seguente fenotipo CD3+, CD4+, CD7-, CD45RO+ e rappresentavano il 55% della cellularità totale.

In considerazione della presenza di cellule di Sezary in periferia, è stata formulata la diagnosi di Sindrome di Sezary ed il paziente veniva candidato a ricevere chemioterapia secondo schema **Fludarabina-Mitoxantrone**, di cui effettuava 4 cicli, senza beneficio. In marzo 2017, in considerazione del fallimento della terapia di I linea, il paziente iniziava terapia con **Bexarotene e PUVaterapia**, ottenendo un miglioramento dell'eritema e delle lesioni a placca e desquamanti, ma una insufficiente riduzione degli elementi linfoidi periferici al 31% (tipizzazione citofluorimetrica c/o UO Ematologia in data 14/07/2017).

## Caso clinico MF

Il paziente effettuava consulenza ematologica, che suggeriva terapia con anticorpo monoclonale anti-CD30 Brentuximab Vedotin, efficace anche in pazienti con assente/bassa espressione di CD30, e successivo trapianto allogenico di midollo. In assenza di germani, è stata valutata la compatibilità HLA con un cugino materno, che non è risultato tuttavia idoneo; pertanto, in data 10/08/2017 è stata attivata la ricerca di donatore non familiare da registro internazionale.

Oltre alla tipizzazione linfocitaria su sangue periferico, in data 14/07/2017 il paziente ha eseguito agoaspirato midollare (aumento focale della serie linfoide, rappresentata da piccoli linfociti con scarso citoplasma, solo alcuni con evidenti convoluzioni nucleari, come da possibile contaminazione di sangue periferico; all'IF 10% cellule CD3+ CD4+CD45RO+CD7-) e biopsia ostemidollare (negativa per infiltrati linfomatosi).



# Caso clinico MF

Si segnalava che, in corso di screening virologico, è emersa positività anti-HbcAg e anti-HbsAg, HbsAg negativo, profilo sierologico compatibile con pregressa infezione da HBV. In previsione di terapia con anticorpo monoclonale, per evitare una riattivazione dell'infezione latente, è stata implementata la terapia domiciliare in atto con Lamivudina 100 mg/die.

Il paziente ha effettuato 16 cicli con anticorpo monoclonale **Brentuximab Vedotin 1,80 mg/kg ogni 3 settimane** dal 30/08/2017 al 12/07/2018.

Rivalutazione di malattia in corso di terapia: - IF post-IV ciclo BV (23/11/2017) → 31% cell sezary

- IF post-VII ciclo BV ( 25/01/2018) → 36% cell sezary

- IF post-XII ciclo BV ( 10/05/2018) → 26% cell sezary

- IF post-XV ciclo BV ( 12/07/2018) → 28% cell sezary

Dal 20/02/2018 si associava PUVA-terapia a terapia con Brentuzimab Vedotin.



# Caso CLINICO MF

TC COLLO-TORACE-ADDOME senza e con mdc ( 07/08/2018): invariati i linfonodi subcentimetrici laterocervicali bilaterali (i maggiori: a sinistra livello 5 di 9x9mm; a destra livello 5 di 9x6mm); permangono dei linfonodi ascellari bilaterali che attualmente presentano minimo aumento dimensionale, morfologia tondeggianti ed ipodensità come da colliquazione, i maggiori: a destra 12x10mm (vs 9x7mm) e a sinistra 14x10 (vs 10x8mm); minimo aumento dimensionale dei linfonodi inguinale che presentano ilo adiposo compresso, i maggiori: a destra 21x13mm (vs 17x11mm) e a sinistra 28x15mm (vs 20x11mm); comparso nodulo solido (9x8mm) nel lasso perirenale destro compatibile con linfonodo, non liquido libero.

Rivalutazione di malattia post-terapia con tipizzazione citofluorimetrica sangue periferico ( 05/09/2018): 37% cell sezary.

Durante il trattamento con Brentuximab il paziente ha sviluppato neuropatia a mani e piedi, trattata primariamente con Nicetile, poi con Tiobec.

Discusso il caso collegialmente, il paziente viene candidato a trapianto allogenico da donatore MUD, senza effettuare ulteriori cicli di terapia.



## Caso Clinico MF

A dicembre 2018 effettuava quindi chemioterapia di condizionamento secondo schema TBF (Tiotepa 5 mg/Kg, Busulfano 3.2 mg/Kg, Fludarabina 50 mg/m<sup>2</sup>). Profilassi GvHD:

ATG 7.5 mg/Kg dal giorno -4 al giorno -2,

Ciclosporina 2 mg/Kg dal giorno -2

Metotrexate al giorno +1 (15 mg/m<sup>2</sup>), +3, +6 e +11 (10 mg/m<sup>2</sup>, ultima somministrazione con dose ridotta al 75% per severa mucosite).

In data 18/12/18 veniva eseguita reinfusione di cellule staminali periferiche da donatore IBMDR HLA-identico unrelated di sesso maschile. Caratteristiche del graft: cellule CD34+ 15.2 x 10<sup>6</sup>/Kg, CD3+ 313.4 x10<sup>6</sup>/Kg, CD19+ 90.2 x 10<sup>6</sup>/Kg, NK 51.3 x 10<sup>6</sup>/Kg. Gruppo sanguigno: paziente ZERO + POS, donatore A + POS. Sierologia CMV: paziente IgG POS, donatore IgG NEG.



## Caso Clinico MF

Complicanze post-trapianto:

-Mucosite di grado 2 e iporessia, trattate con sintomatici e supporto nutrizionale parenterale.

-Follicolite al cuoio capelluto trattata con terapia antibiotica empirica.

-Iperpiressia in sospetta infezione sistemica, trattata con terapia antibiotica a maggiore intensità.

Durante la degenza il paziente proseguiva profilassi antivirale con Aciclovir e Lamivudina e iniziava profilassi antifungina con Fluconazolo.  
Effettuava inoltre supplementazione di Immunoglobuline endovena.

In corso di ricovero si effettuava monitoraggio settimanale di CMV, risultato negativo.

In data 03/01/19 veniva inviato primo controllo del chimerismo su sangue periferico: 100% donator.



### Caso Clinico MF

L'attecchimento piastrinico ( $PLT > 20.000/mmc$ ) veniva documentato in data 31/12/18 (giorno +13 dal trapianto).

L'attecchimento granulocitario ( $PMN > 500/mmc$ ) veniva raggiunto in data 02/01/18 (giorno +15 dal trapianto).

Già in corso di chemioterapia di condizionamento si assisteva a progressivo miglioramento dell'eritrodermia fino a risoluzione delle stessa.

Al momento della dimissione la cute appariva integra e detersa e priva dei connotati sclerodermici tipici della malattia di base.

Il paziente veniva contestualmente arruolato nel protocollo "Studio prospettico multicentrico per valutare il potenziale diagnostico dell'elastometria epatica e di score biochimici e strumentali di predire lo sviluppo di complicanze severe del fegato in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE)" per cui eseguiva valutazioni specifiche seriate post trapianto, risultate negative per complicanze.

Il paziente ha proseguito controlli ambulatoriali con graduale sospensione della terapia immunosoppressiva.



## Caso Clinico MF

Ad oggi il paziente mantiene una obiettività cutanea nei limiti di norma, senza segni compatibili con ripresa di malattia o GvHD.

Restante obiettività nei limiti, emocromo nella norma.

Alle rivalutazioni del chimerismo separato (totale e della componente CD3+) su sangue periferico si conferma la presenza di cellule 100% del donatore (ultimo controllo in gennaio 2021) su tutte le linee emopoietiche.

Il paziente necessita di proseguire controlli clinico-laboratoristici seriati dato l'elevato rischio di recidiva. Elevato rimane anche il rischio infettivo, per cui il paziente deve astenersi da frequentare luoghi troppo affollati.

