



LINFOMI PRIMITIVI
CUTANEI DI DERIVAZIONE
T-LINFOCITARIA:
la multidisciplinarietà ottimizza il risultato

4 OTTOBRE 2021

MILANO Hilton Milan Hotel

Malattia “Advanced Stage”: Chemioterapia convenzionale

MARIA CANTONETTI
Università di Roma Tor Vergata
Policlinico Tor Vergata

Disclosure per conflitto di interesse

- Takeda Italia spa,
- Kyowa Kirin,
- Roche spa,
- Gilead,
- Janssen Italia,
- Mundipharma Pharmaceuticals srl,
- Novartis,
- Sandoz,
- Incyte,
- Servier Italia spa,
- Celgene

Terapia della MF e della SS

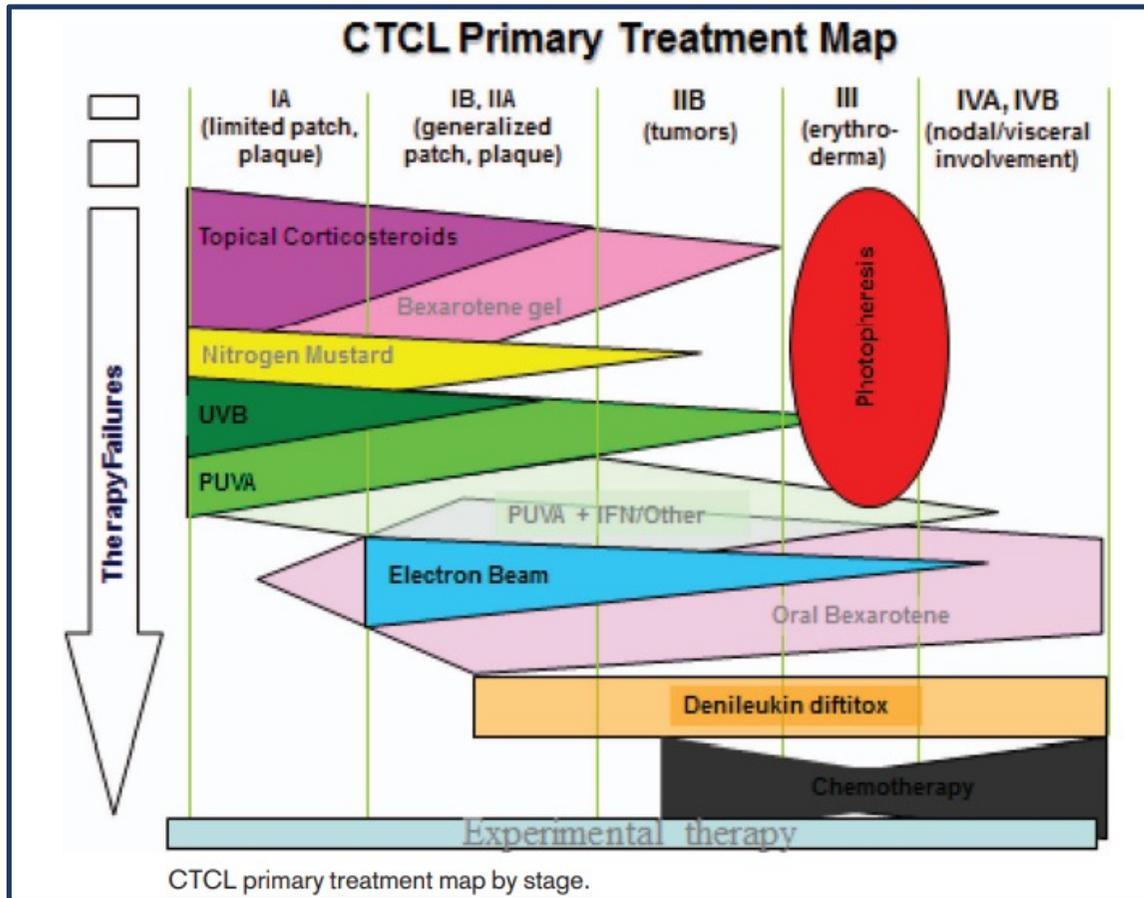
Considerazioni generali:

- I soggetti con MF allo stadio IA (30%) hanno un'aspettativa di vita identica ai controlli sani di uguale sesso, età, etnia.
- La MF è estremamente responsiva ai trattamenti diretti alla cute, sede nella quale è prevalentemente localizzata.
- Il decorso della MF è cronico e con recidive multiple e variabili nella presentazione clinica. Per questo trattamenti già utilizzati possono risultare ancora efficaci in combinazioni e con tempi di somministrazione riadeguati anche sulla base delle condizioni generali del paziente.
- Non esistono trattamenti che permettono la guarigione dei due linfomi ad eccezione del trapianto allogenico di CSE, riservato ad una piccolissima frazione di pazienti.



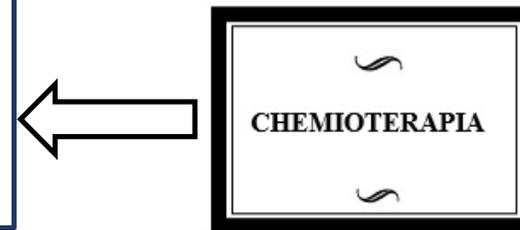
Choosing a systemic treatment for advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sézary syndrome

Madeleine Duvic



E' sempre necessario trattare qualunque complicanza potenzialmente letale e la sovrapposizione di infezioni che condiziona lo sviluppo e il decorso delle lesioni e ne aggrava i sintomi.

Nella complessità della scelta della terapia la valutazione della tossicità è un elemento fondamentale. Quando possibile, si deve preservare l'immunità del paziente che nella storia naturale costituisce il principale meccanismo di controllo dell'evoluzione dei due linfomi.

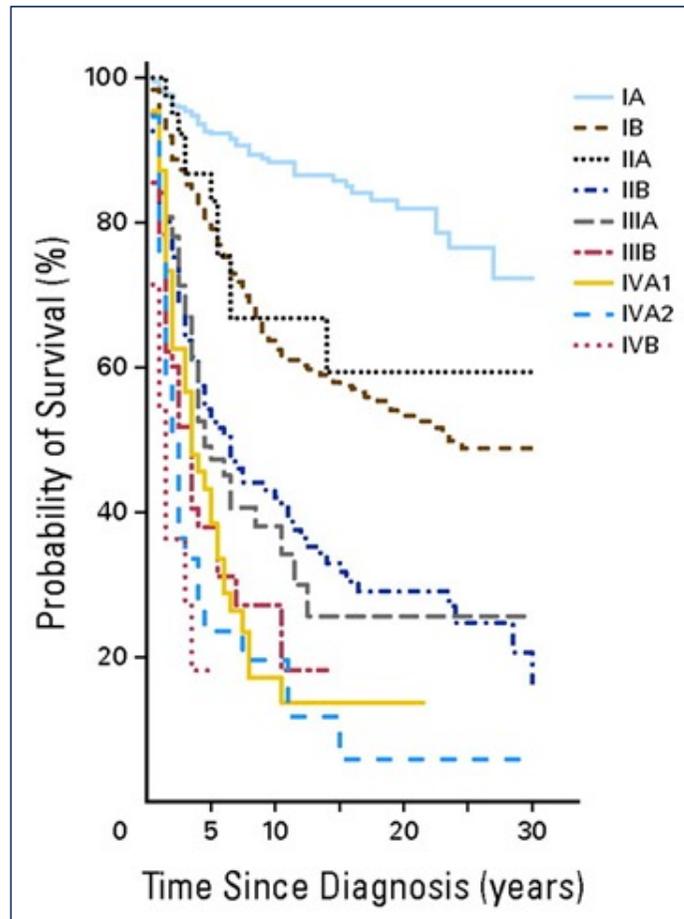


Hematology 2015

LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

4 OTTOBRE 2021 - MILANO

Malattia “Advanced Stage”



Agar NS et al. J Clin Oncol. 2010

Scopi del trattamento:

- Eliminare le lesioni cutanee,
- Ridurre il numero e la frequenza delle recidive,
- Prevenire la progressione della malattia,
- Preservare la qualità della vita e, possibilmente, prolungare la sopravvivenza.

Fattori che determinano la scelta della terapia:

Severità dei sintomi, condizioni generali e comorbidità.

Questi obiettivi si raggiungono negli stadi limitati di MF con le **terapie dirette alla cute**; in caso di progressione o per forme in stadio avanzato sin dall'esordio e nella SS, con le **terapie sistemiche**.

<p>Terapie sistemiche utilizzate nella MF e nella SS (in rosso quelle autorizzate in Italia)</p>
<p>MODIFICATORI DELLA RISPOSTA BIOLOGICA: Corticosteroidi, ECP, Retinoidi e Bexarotene, interferone α2a e α2b ricombinante. Inibitori check point immunitario.</p>
<p>INIBITORI DEL METABOLISMO DELL'ACIDO FOLICO: Methotrexate e pralatexate</p>
<p>INIBITORI DELL'ISTONE DEACETILASI: Vorinostat, Romidepsina</p>
<p>TARGET THERAPIES Denileukin diftox, lenalidomide, Bortezomib, Anticorpi monoclonali (Alemtuzumab, Brentuximab , Mogamulizumab)</p>
<p>CHEMIOTERAPIA Doxorubicina liposomiale peghilata, gemcitabina e chemioterapie di associazione (CHOP e CHOP like).</p>
<p>TRAPIANTO ALLOGENICO DI CSE</p>

Le terapie sistemiche

Antifolati

La forma ridotta del trasportatore tipo 1 dei folati che è espressa prevalentemente sulle membrane delle cellule fetali e tumorali, media il trasporto dei folati all'interno della cellula e dei farmaci antifolati **methotrexate** e **pralatrexate**

Entrambi gli antifolati sono substrati per la folil-poligluttammato sintetasi e inibiscono potentemente **la diidrofolato riduttasi con conseguente inibizione delle sintesi di DNA e RNA.**

Methotrexate è usato nella terapia di neoplasie oncoematologiche (anche a dosaggi molto elevati), tumori solidi, e come immunosoppressore nella psoriasi e artrite reumatoide.

La terapia a lungo termine si associa a mucositi, aumento degli enzimi epatici nel siero e a sviluppo di lesioni epatiche croniche, fibrosi progressiva, cirrosi e ipertensione portale

Methotrexate nei CTCL

Autore	Patologia	N° Pazienti	Dosaggio	ORR (CR)%	Durata della risposta (mesi)
Zackheim HS J AM ACAD DERMAT 1989 Retrospettivo	SS	17	10-50 mg/sett	76 (41)	35
Zackheim HS J AM ACAD DERMAT 1996 Retrospettivo	MF/SS	29	5-125 mg/sett.	58 (41)	FFTF 31
Zackheim HS J AM ACAD DERMAT 2003 Retrospettivo	MF (II)	60	50 mg /sett.	33 (12)	TTF 15
Wain T J Derm Treat 2018 Retrospettivo*	MF (II-IV)	21	15-50 mg/ sett.	47.4	-
Olek-Hrab K Eu Rev Med Pharmacol Sci 2018 Retrospettivo	MF (II-IV)	79	15-20 mg/sett.	70	8

*MTX vs IFN

LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

4 OTTOBRE 2021 - MILANO

Methotrexate in associazione

Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, Vol. 22, No. 6, 2007

Interferon and Low Dose Methotrexate Improve Outcome in Refractory Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome

Agustin Avilés, M. Jesús Nambo, Natividad Neri, Claudia Castañeda, Sergio Cleto, Martha Gonzalez, and Judith Huerta-Guzmán

- Efficacia e sicurezza del methotrexate a basso dosaggio (10 mg/m², bisettimanale) e dell'interferone (9.0 MU, tre volte a settimana) come terapia di induzione per 6 o 12 mesi, seguita, se i pazienti hanno raggiunto una remissione completa, dal mantenimento dell'interferone fino a tossicità o recidiva.
- La risposta completa (valutata con biopsia) è stata osservata in 112 pazienti (49 [31%] a 6 mesi e 63 [49%] a 12 mesi)
- In 158 pazienti con MF e SS la ORR è stata del 74% con un buon profilo di tossicità.

Methotrexate in associazione

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the efficacy of the combination of oral bexarotene and methotrexate for the treatment of early stage treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma

Ajith P. Kannangara, Denise Levitan & Alan B. Fleischer Jr 

Pages 169-176 | Received 20 Dec 2007, Accepted 12 Oct 2008, Published online: 28 Oct 2009

- Studio retrospettivo in 12 pazienti con CTCL (stadio IA-IIb) trattati con bexarotene e methotrexate
- La dose media di bexarotene era di 150 mg/die e di methotrexate 15 mg/settimana.
- La ORR è stata del 66%.
- Gli eventi avversi maggiormente descritti sono stati iperlipidemia, aumento delle transaminasi e leucopenia

Gemcitabina

Meccanismo d'azione

Gemcitabina (2',2'-difluorodeossicitidina) è un **analogo della pirimidina** una volta nella cellula, viene fosforilata da numerosi enzimi in tre prodotti che impediscono la conversione del ribonucleoside difosfato in desossiribonucleoside difosfato richiesto nella sintesi del DNA.

Efficacia, Tossicità

Ha mostrato efficacia nei tumori solidi come il carcinoma pancreatico, il carcinoma polmonare non a piccole cellule, il carcinoma ovarico e della mammella.

Utilizzato anche in numerose neoplasie ematologiche.

È uno degli agenti chemioterapici più attivi contro CTCL.

Generalmente ben tollerata quando somministrata come singolo agente, il suo profilo di tossicità può variare significativamente in base allo schema di somministrazione.

Gemcitabina nei CTCL

AUTORE	N° PAZ.	DOSAGGIO	n CICLI	OR (CR)%	PFS (mesi)
Zinzani J Clin Oncol 2000 Fase II	44	1200 mg/m ² 1-8-15 ogni 28 gg	3	70.5 (11.5)	(DOR mediana PR: 10)
Sallah Br J Haematol 2001 Fase II	10	1200 mg/m ² 1-8-15 ogni 28 gg	4 (3)	60 (20)	(DOR mediana 13,5)
Marchi Cancer 2005 Fase II (esordio)	32	1200 mg/m ²	6	75 (22)	10
Duvic Clin Lymphoma Myeloma 2006 Fase II	33	1000 mg/m ² 1-8-15 ogni 28 gg	6	68 (12)	-
Jidar Br J Dermatol 2009 Retrospettivo	23	1000 mg/m ² 2/3 Dosi settimanali per ciclo	Almeno 3	62.5 (4,3)	-
Pellegrini Ann Hematol (2014) Retrospettivo	25	1200 mg/m ² 1-8-15 ogni 28 gg	Almeno 3	48 (20)	13,1

Doxorubicina Liposomiale Peghilata

Doxorubicina incapsulata in liposomi con l'aggiunta di PEG in superficie.

Agisce intercalandosi al DNA, inibendo la Topoisomerasi II, producendo radicali liberi

Tropismo particolare per alcuni tessuti

Riduzione della tossicità cardiologica

Utilizzato nel trattamento di tumori solidi (Ca mammario),

In associazione al bortezomib nel mieloma multiplo

Particolare tipo di tossicità: Eritrodisestesia Palmo-Plantare

Doxorubicina Liposomiale Peghilata nei CTCL

Autore	Patologia	N Pazienti	Terapia con Peg Doxo	ORR (CR)%	Durata della risposta (in mesi)
Wollina CANCER 2003 Retrospettivo	MF/SS/CD3 0+	34	20-30 mg/m ² ogni 2-3 settimane almeno 4 cicli	88.2 (41)	DSF 13,3
Di Lorenzo BJD 2005 Retrospettivo	MF	10 (IVB)	20 mg/m ² ogni 4 settimane, 2-4 cicli	30% (solo PR)	-
Pulini Haematologica 2007 Prospettico Fase II	MF (68%)/SS	19	20 mg/m ² ogni 4 settimane, 6-8 cicli	84.2 (50)	PFS 19
Quereux Arch Dermatol 2008- Prospettico	MF/SS	25	40 mg/m ² ogni 4 settimane, 8 cicli	60 (14)	PFS 5
Dummer (EOTC) J Clin Onc 2012 Prospettico, multicentrico internazionale Fase II	MF	49	20 mg/m ² giorni 1 e 15, 6 cicli (5 med)	40,8 (6,1)	TTP 7,43

Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy

Charlotte F. M. Hughes,^{1,2} Amit Khot,¹ Christopher McCormack,^{2,3} Stephen Lade,⁴ David A. Westerman,^{1,2,4} Robert Twigger,¹ Odette Buelens,¹ Kate Newland,¹ Constantine Tam,¹ Michael Dickinson,¹ Gail Ryan,⁵ David Ritchie,^{1,2} Colin Wood,¹ and H. Miles Prince^{1,2}

- 198 pazienti con MF (134) e 64 SS trattati con terapie sistemiche (stadi avanzati 53%)
- FU mediano dalla diagnosi per i pazienti in vita 4,9 anni
- Sopravvivenza mediana 11,4 anni
- End point primario: Time To Next Treatment (TTNT)

➤ End point primario: time to next treatment (TTNT)

Fornisce una misura funzionale e clinica dell'efficacia della terapia

Definisce una durata della risposta particolarmente significativa in patologie indolenti come MF / SS, nelle quali la progressione può essere subdola e manifestarsi con lo sviluppo dei sintomi più che dalla comparsa di lesioni tumorali oggettivamente misurabili.

È una valutazione oggettiva facilmente riproducibile per l'analisi retrospettiva.

Hughes, BLOOD, 1 JAN 2015

LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

4 OTTOBRE 2021 - MILANO

Major clinical studies of systemic chemotherapy in MF/SS

Therapy	Study type	Efficacy	Durability
EPOCH	NR ¹⁴	ORR stage IIB-IV: 80%	PFS: 8 mo
CHOP-based	NR ¹⁵	ORR stage IIB: 66%	
Fludarabine plus α -interferon	NR ¹⁶	ORR stage IIA-IVA: 58% ORR stage IVB: 40%	PFS: 5.9 mo
Fludarabine plus cyclophosphamide	NR ¹⁷	ORR stage IIB-III: 55%	DOR: 10 mo
Gemcitabine	NR ¹⁸	CR: 22%	Duration of CR: 10 mo
	NR ¹⁹	CR: 11.5%	Duration of CR: 15 mo
	NR ²⁰	ORR: 51%	DFI: 15-120 mo
Pegylated liposomal doxorubicin	RA ²¹	ORR stage IA-IV: 88%	DFS: 13.3 mo
	NR ²⁵	ORR: 41%	DOR: 6 mo
Low-dose methotrexate	RA ²²	ORR T2 disease: 33%	TTF: 15 mo
	RA ²³	ORR T4 disease: 58%	TTF: 31 mo
Pralatrexate	NR ²⁴	ORR transformed disease: 25%	PFS: 1.7 mo

CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone; CR, complete response; DFI, disease-free interval; DFS, disease-free survival; EPOCH, etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, and prednisolone; NR, nonrandomized; RA, retrospective analysis; TTF, time-to-treatment failure.

Hughes, BLOOD, 1 JAN 2015

LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

4 OTTOBRE 2021 - MILANO

Chemotherapy TTNT analysis

	N	Median TTNT (months)	TTNT 95% CI (months)	1-y free from further treatment (%)	2-y free from further treatment (%)	Median line of therapy
All chemotherapy	144	3.9	3.2-5.1	10.7	5.4	4
Hyper CVAD	13	5.0	2.6-5.5	7.7	—	2
CHOP-like regimens	28	5.7	2.3-7.7	14.3	14.3	2.5
Non-CHOP "salvage" regimens*	13	2.5	1.7-3.7	7.7	—	6
Gemcitabine-based therapy	30	4.0	3.0-5.7	11.1	—	5
Fludarabine-based therapy	8	2.3	0.3-7.4	12.5	—	5.5
Chlorambucil	14	4.8	2.1-9.0	21.4	21.4	2
Cyclophosphamide-based therapy	20	3.8	2.7-5.9	10.5	—	4
Mitozantrone-based therapy	3	5.8	2.5-N/A	0	0	3
Single-agent anthracycline	6	1.8	0.7-N/A	—	—	5
Bendamustine	1	N/A	N/A	0	0	4
Etoposide	3	3.2	1.6-N/A	0	0	6
Other purine analogs	6	3.9	2.0-N/A	0	0	7

Hyper CVAD Course A, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; Hyper CVAD Course B, methotrexate, cytarabine; N/A, not able to be assessed.

*Non-CHOP "salvage" regimens include: CMED (cyclophosphamide, methotrexate, etoposide, dexamethasone), DHAC (dexamethasone, doxorubicin, cytarabine, carboplatin), DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin), EPOCH (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin), ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide), and Hi-DICE (dexamethasone, ifosfamide, cisplatin, etoposide).

Hughes, BLOOD, 1 JAN 2015

LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

4 OTTOBRE 2021 - MILANO

TTNT analysis

	Median TTNT (mo)	TTNT 95% CI (mo)	1-y free from further treatment (%)	2-y free from further treatment (%)	Median line of therapy
All treatments	5.4	5.1-6.1	29.2	21.4	3
Chemotherapy	3.9	3.2-5.1	10.7	5.4	4
α -interferon	8.7	6.0-18.0	41.7	29.1	2
HDACi	4.5	4.0-6.1	20.0	14.5	3
Bexarotene	7.3	2.6-110.8	47.4	36.8	2
Alemtuzumab	4.1	2.7-6.5	27.8	27.8	3.5
Denileukin diftitox	5.1	2.7-6.5	22.7	22.7	4
AuSCT	7.8	4.7-24.4	41.5	28.4	3
AlloSCT	34.6	11.5-N/A	80.0	53.3	6
ECP	9.2	5.9-12.8	39.1	25.7	2
TSEB	7.8	4.4-14.7	39.0	26.5	2
Low-dose methotrexate	5.0	3.6-6.5	25.1	21.2	2

AlloSCT, allogeneic hematopoietic SCT; N/A, not able to be assessed; TSEB, total skin electron beam radiation.

Hughes, BLOOD, 1 JAN 2015

LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

4 OTTOBRE 2021 - MILANO

● ● ● CLINICAL TRIALS & OBSERVATIONS

Comment on Hughes et al, page 71

Limited effect of chemotherapy in cutaneous lymphoma

Maarten H. Vermeer and Rein Willemze LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

In this issue of *Blood*, Hughes et al report the lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS).¹

Il miglior trattamento per i pazienti con malattia non controllata da SDT è controverso.

La chemioterapia da sola o in associazione porta a risultati deludenti sia in termini di risposta che di miglioramento della sopravvivenza.

Il confronto è con un gruppo di trattamenti via via più evoluti: a-interferone, bexarotene, inibitori dell'istone deacetilasi (HDACi), anticorpi monoclonali, tossine di fusione ECP.

LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

4 OTTOBRE 2021 - MILANO

Limited effect of chemotherapy in cutaneous lymphoma

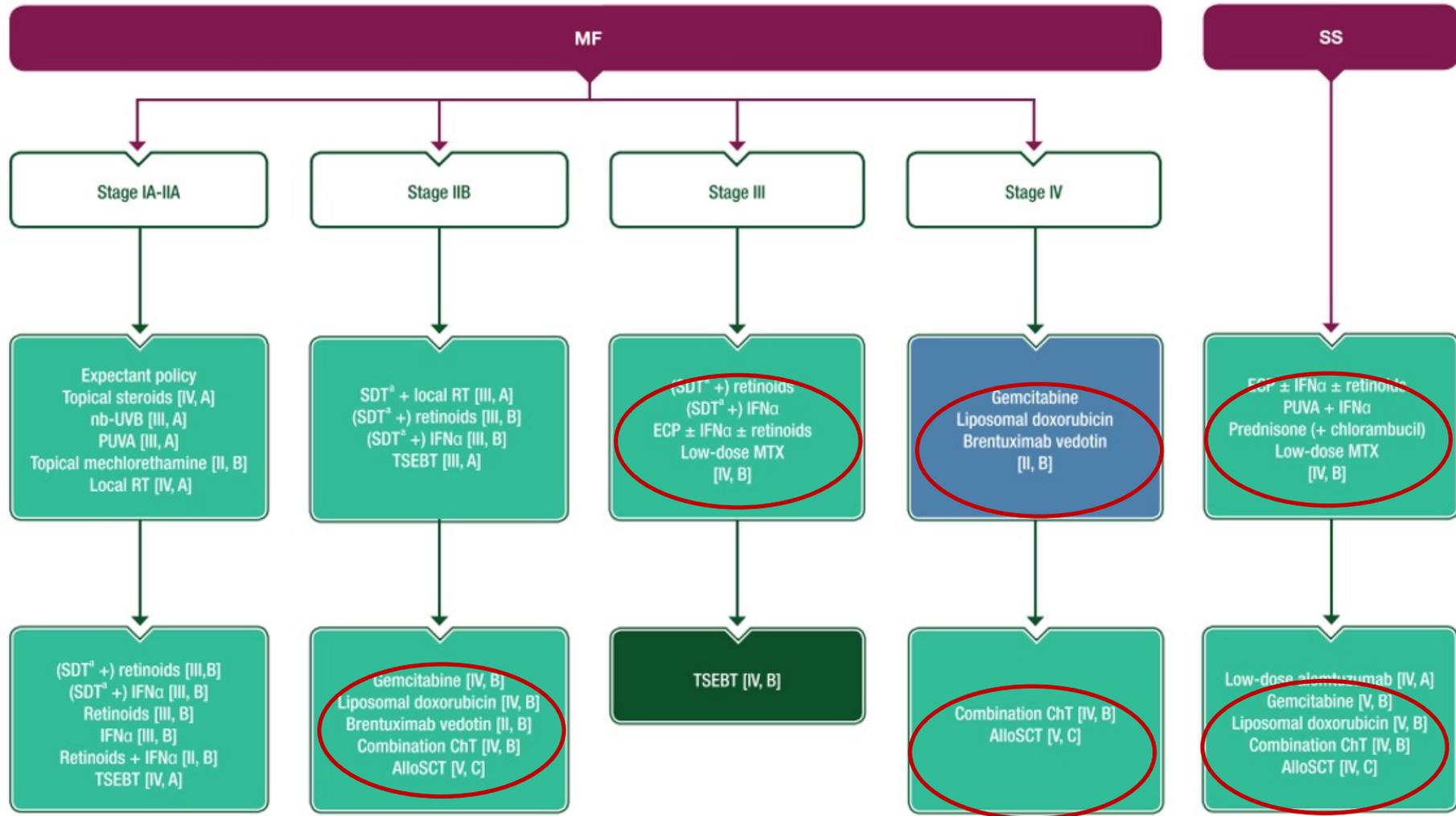
Maarten H. Vermeer and Rein Willemze LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

In this issue of *Blood*, Hughes et al report the lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS).¹

La valutazione del TTNT è adeguata ad uno studio retrospettivo rispetto a valutazioni che utilizzano parametri oggettivi di uso più recente (mSWAT).

- ❖ Lo studio dimostra maggiore efficacia in termini di TTNT, di α -interferone rispetto a HDACi e chemioterapia nei vari stadi di malattia, di α -interferone e HDACi rispetto a chemioterapia negli stadi avanzati.
- ❖ Ruolo fondamentale degli immunomodulatori nella riduzione della tossicità da chemioterapia, in particolare nella piccola frazione di pazienti destinati al trapianto allogenico di CSE

Linee Guida ESMO 2018



SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}

SYSTEMIC THERAPIES			
SYST-CAT A	SYST-CAT B	Large-Cell Transformation (LCT)	Relapsed/Refractory Disease Requiring Systemic Therapy
<p>Preferred Regimens (alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bexarotene^h • Brentuximab vedotin^{i,j,k} • Extracorporeal photopheresis (ECP)^l • Interferons (IFN alfa-2b^m or IFN gamma-1b) • Methotrexate (≤50 mg q week) • Mogamulizumabⁿ • Romidepsin^h • Vorinostat^h <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin^h • All-trans retinoic acid^h • Isotretinoin (13-cis-retinoic acid)^h 	<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin^{i,j,k} • Gemcitabine • Liposomal doxorubicin • Pralatrexate (low-dose or standard dose) 	<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin^{i,j,k} • Gemcitabine • Liposomal doxorubicin • Pralatrexate (low-dose or standard dose) • Romidepsin • See TCEL-B 2 of 5 for regimens listed for PTCL-NOS^o 	<p>Useful Under Certain Circumstances (alphabetical order by category)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^p • Chlorambucil • Cyclophosphamide • Etoposide • Pembrolizumab^{q,r} • Pentostatin • Temozolomide for CNS involvement • Bortezomib (category 2B) • See TCEL-B 2 of 5 for regimens listed for PTCL-NOS^o

Conclusioni.....

Negli ultimi anni lo studio delle caratteristiche immunologiche, genetiche e molecolari delle cellule di origine di MF e SS e del microambiente tumorale, ha permesso una più precisa definizione biologica e clinica dei due linfomi contribuendo al miglioramento dell'uso delle terapie conosciute e alla produzione di nuovi farmaci che si sono aggiunti all'armamentario terapeutico già disponibile.

Anche questi ultimi, pur non essendo in grado di modificare il decorso delle due patologie, come la chemioterapia, variamente utilizzati in associazione o in sequenza, contribuiscono a prolungare i tempi privi di sintomi e a migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Grazie!

LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

4 OTTOBRE 2021 - MILANO