



LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA:

la multidisciplinarietà ottimizza il risultato

29 OTTOBRE 2021

NAPOLI Hotel Royal Continental

GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON LINFOMA CUTANEO: CASO CLINICO 1

Raffaele Filotico (Dermatologo), Giacomo Loseto (Ematologo), Anna Scattone (AnatomoPatologa)

IRCCS Istituto Tumori G. Paolo II Bari

CASO CLINICO

Carmine, 40 anni (Febbraio 2015)

Anamnesi patologica remota : psoriasi dall'età infantile, localizzata al tronco, alle estremità e alla radice delle braccia e di alopecia.

Pregressa calcolosi pieloureterale con lieve screzio renale

Presenta unica lesione nodulare ulcerata di 2 cm di diametro sulla superficie anteriore della coscia destra.

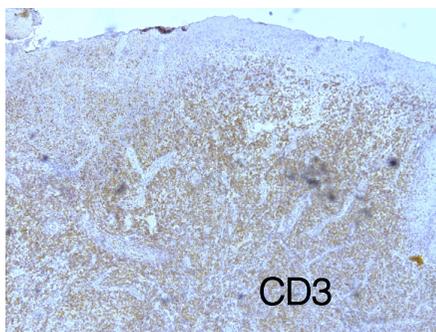
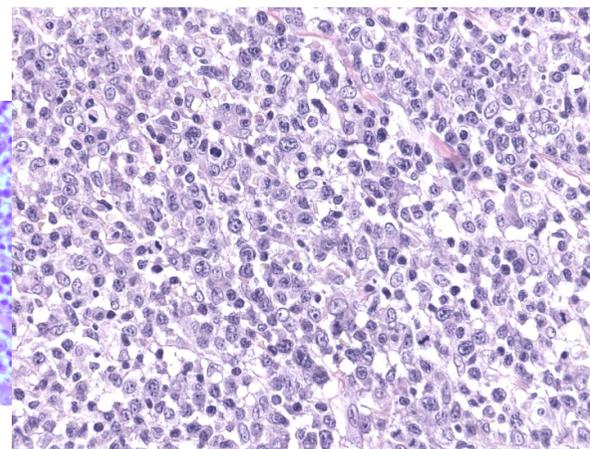
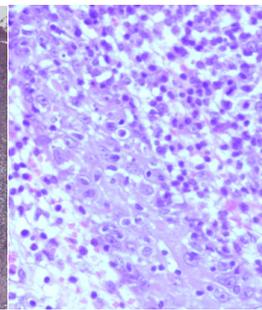
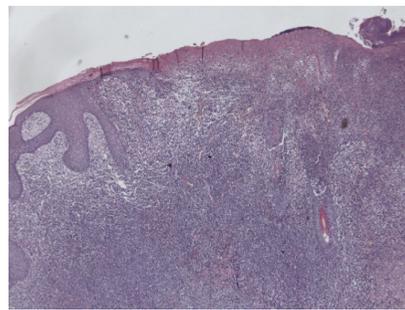
Biopsia cutanea (3 mm) in un ambulatorio privato: iperplasia epidermica associata a marcato infiltrato infiammatorio linfocitario a livello dermico come da **Dermatite Cronica**, NAS.

Non nota storia di artralgie, esposizione radiante o a sostanze chimiche.

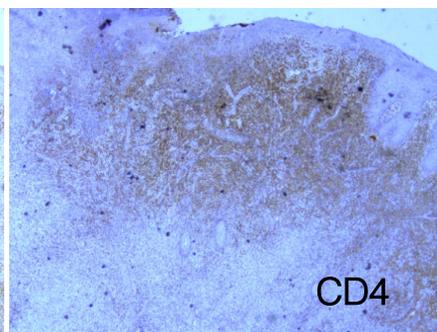
Non eseguite indagini sierologiche virali per HTLV 1 & 2, EBV, CMV, e HPV.

2015

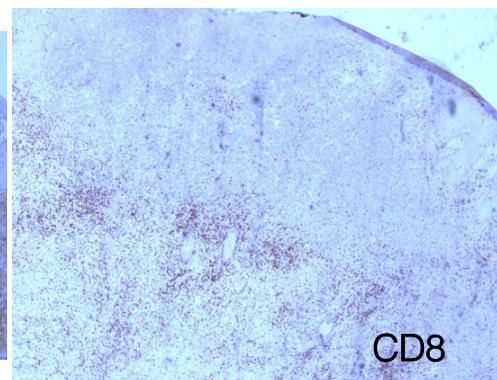
Il campione biotico cutaneo della coscia destra mostra una necrosi cuneiforme marcatamente intensa che interessa la parte centrale della biopsia cutanea



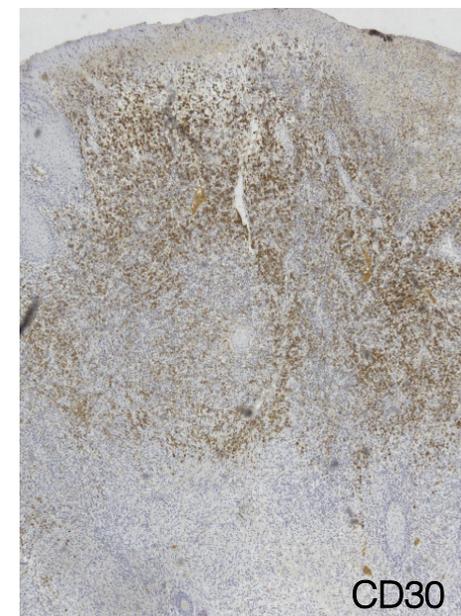
CD3



CD4



CD8



CD30

MARKERS POSITIVI

grandi cellule : CD30, EMA, perforina, CD2, , ki67 70%

piccole-medie cellule : CD2, CD3, CD4, perforina

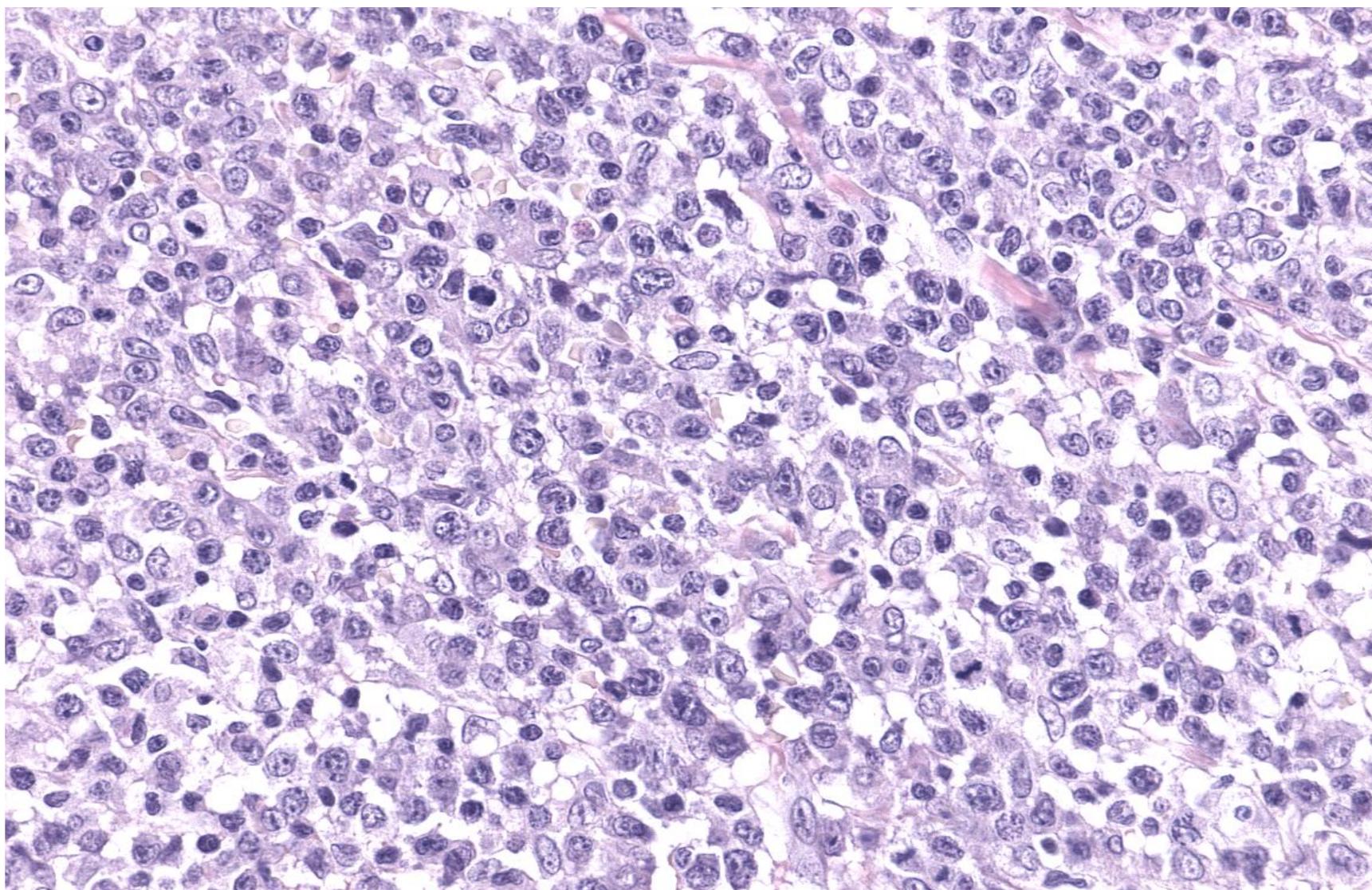
NEGATIVE MARKERS

grandi cellule : CD3, CD5, CD7, CD8, PD1, CD20, ALK1,CD56, BETAF1

piccole-medie cellule: CD5, CD7, CD8, CD30

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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI



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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Diagnosi

... WHO 2017

Table 14.07 Lymphomatoid papulosis: histological subtypes and differential diagnosis

Subtype	Relative frequency	Predominant phenotype	Main differential diagnoses
Type A	> 80%	CD4+, CD8-	C-ALCL Tumour-stage MF Hodgkin lymphoma
Type B	< 5%	CD4+, CD8-	Plaque-stage MF
Type C	~10%	CD4+, CD8-	C-ALCL Transformed MF (CD30+)
Type D	< 5%	CD4-, CD8+	CD8+ aggressive epidermotropic TCL
Type E	< 5%	CD4-, CD8+	Extranodal NK/TCL
With <i>DUSP22-IRF4</i> rearrangement	< 5%	CD4-, CD8+ or CD4-, CD8-	Tumour-stage MF

C-ALCL, cutaneous anaplastic large cell lymphoma; MF, mycosis fungoides; TCL, T-cell lymphoma.

DIAGNOSI

- Disordini linfoproliferativi primitivi cutanei CD30 positivi:
tipo C LyP o pcALCL
- Micosi Fungoide (MF) in trasformazione in grandi cellule CD30+
(LCT)

La diagnosi necessita di una correlazione clinico-istopatologica

**MAGGIO
2015**



È stata eseguita una correlazione tra clinica e caratteristiche istologiche e immunoistochimiche che hanno portato alla diagnosi di MF in trasformazione a grandi cellule

Il trattamento della MF è correlato allo stadio

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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

STADIAZIONE

- Esame obiettivo completo cutaneo: valutazione di BSA e del tipo di lesioni cutanee (chiazze, placche, noduli tumorali, eritrodermia)
- Palpazione dei linfonodi periferici e di organi addominali (esame fisico: assenza di linfadenopatia o epatosplenomegalia)
- Conta delle cellule ematiche: assenza di cellule di Sézary
- Esami di laboratorio: linfocitopenia, trombocitopenia e aumento di β 2-Microglobulina. Nella norma funzionalità epatica, renale ed LDH
- Citofluorimetria per cellule di Sézary (CD4+/CD7- e CD4+/CD26-) e assetto linfocitario per CD4/CD8 (opzionale in T1): negativi
- Non effettuato riarrangiamento del TCR
- Rx torace ed ecografia dei linfonodi periferici
- Altre indagini: TAC total body
- PET-TC (negativa per linfadenomegalia ed interessamento sottocutaneo-viscerale)
- Ago aspirato/biopsia osteomidollare **non mostrava interessamento del midollo**

Staging of MF and SS according to SCL/EORTC
BLOOD 110:1713-22, 2007

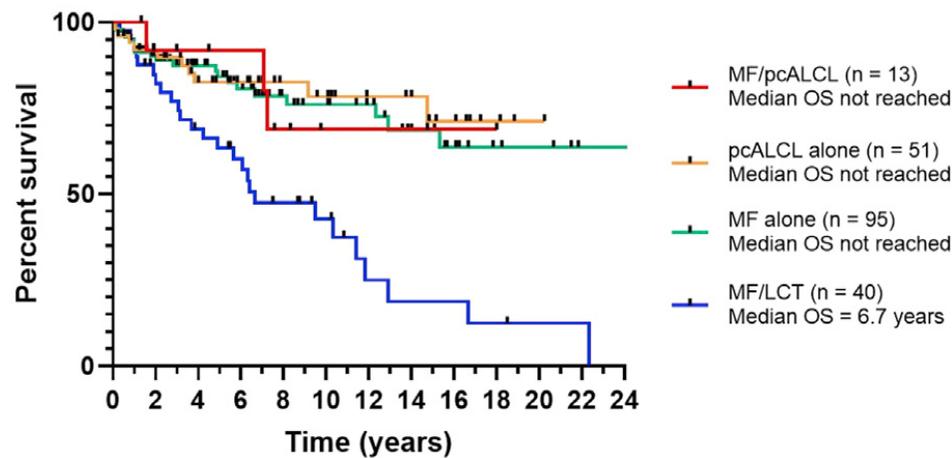
Skin	
T1	Limited patches ^a , papules, and/or plaques ^b covering < 10% of the skin surface. May further stratify into T1 ^a (patch only) vs T1 ^b (plaque ± patch)
T2	Patches, papules, or plaques covering > 10% of the skin surface. May further stratify into T2 ^a (patch only) vs T2 ^b (plaque ± patch)
T3	≥ 1 tumour ^c (≥ 1 cm in diameter)
T4	Confluence of erythema covering ≥ 80% of the body surface area

2015: Micosi Fungoide stadio IIB con trasformazione blastica CD30+

Stadio IIB, T3B0N0M0

The importance of differentiating between mycosis fungoides with CD30-positive large cell transformation and mycosis fungoides with coexistent primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Overall survival of patients with a diagnosis of MF/pcALCL versus pcALCL alone, MF alone, and MF/LCT



“LCT is often, but not always, aggressive.” NCCN 2020

J AM ACAD DERMATOL
JANUARY 2021

LCT of MF - NCCN 2020

Systemic therapy (brentuximab vedotin, gemcitabine, liposomal doxorubicin, pralatrexate, or romidepsin) with or without skin-directed therapies is the initial treatment of generalized cutaneous or extracutaneous lesions with LCT

Maggio 2015: **Bexarotene** 150 mg/die + **Gemcitabina** 1200 mg/mq giorni 1, 8 ogni 28 giorni x 6 cicli:

Remissione parziale

Prosegue con Bexarotene prima 3 cp/die e poi 4 cp/die, RT sulla gamba.

27/07/2015

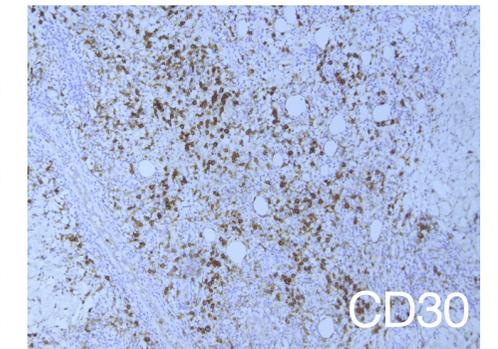
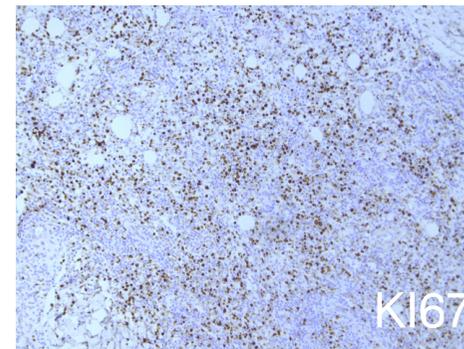
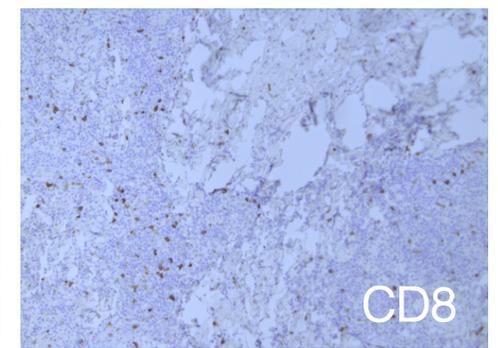
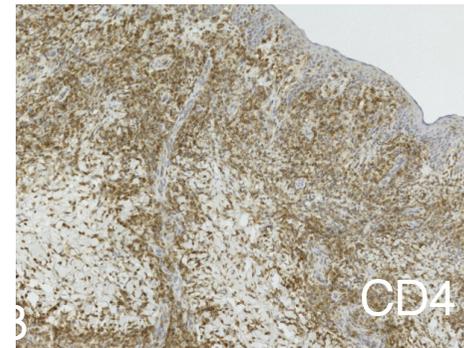
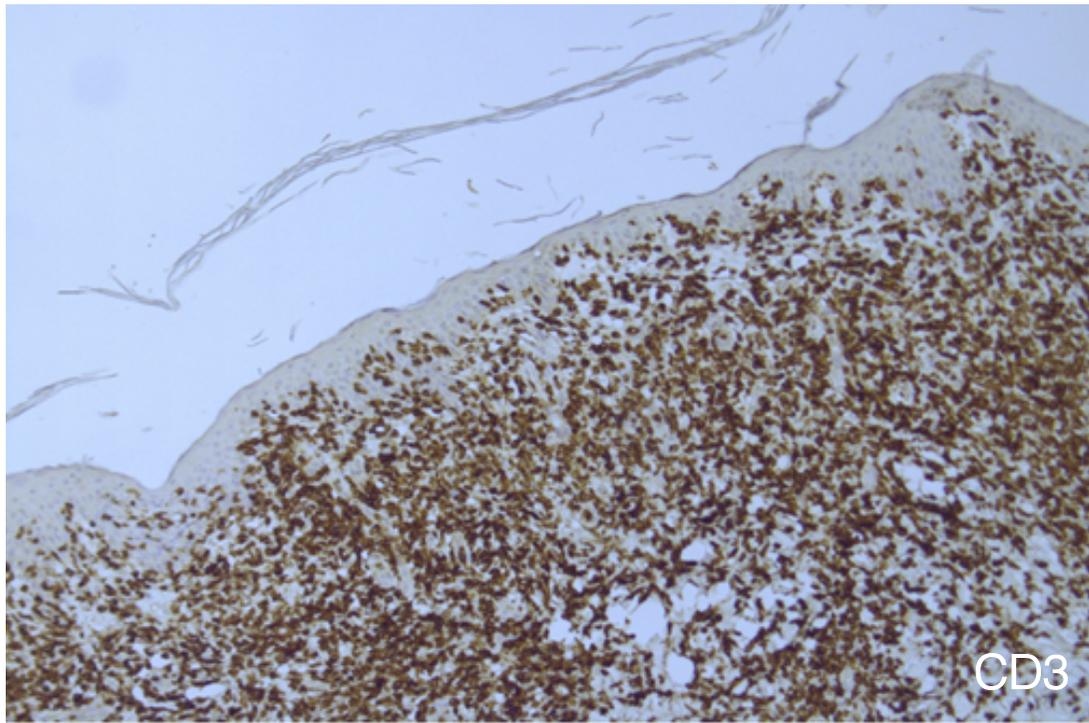
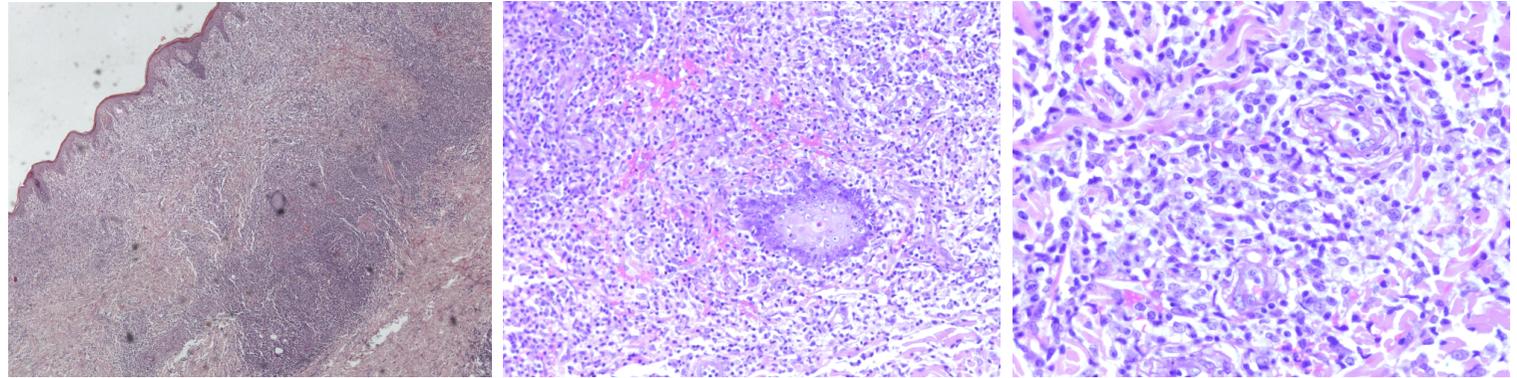


Remissione parziale

Febbraio 2016

Una successiva biopsia cutanea della gamba sinistra mostrava una infiltrazione di linfociti atipici nel derma superficiale e profondo

CD30+ TMF



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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

2017

Indagini radiologiche: multiple localizzazioni nel contesto dei **muscoli striati**

Conferma biptica di MF con trasformazione a grandi cellule

Inizia **Brentuximab vedotin** 1.8 mg/kg

Neuropatia di grado 2 dopo per cui dall'ottava infusione: BV 1.2 mg/Kg

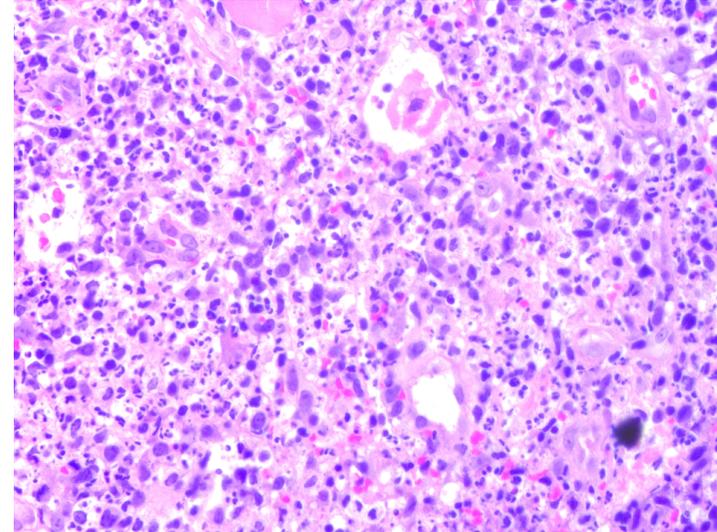
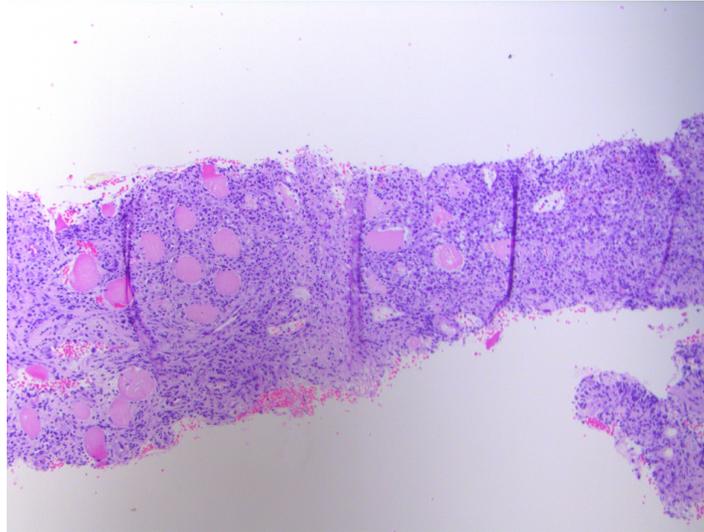
Lesioni migranti in corso di trattamento

Terapia sospesa per progressione di malattia dopo la 12° dose

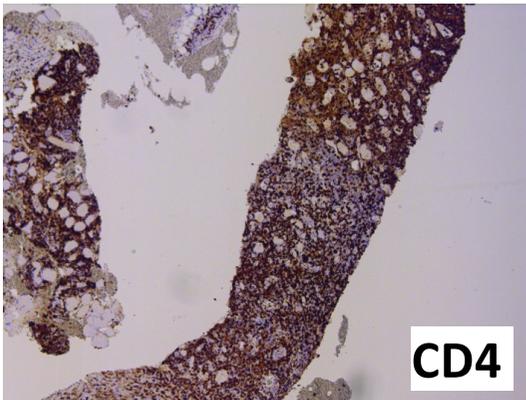
Febbraio 2017: progressione

Aprile 2017

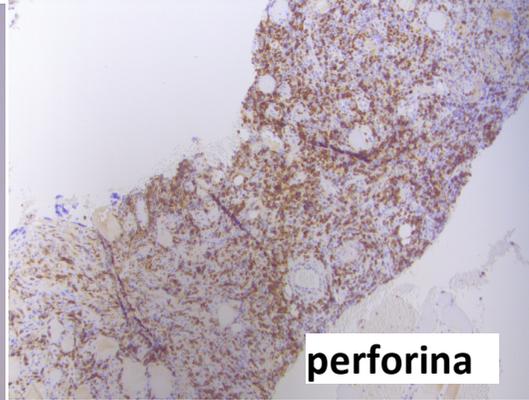
Biopsia percutanea radioguidata della coscia destra



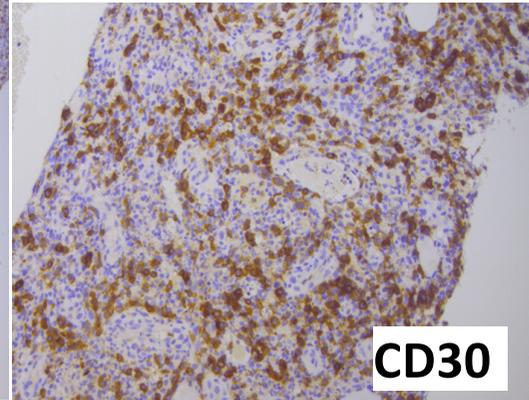
CD30+TMF



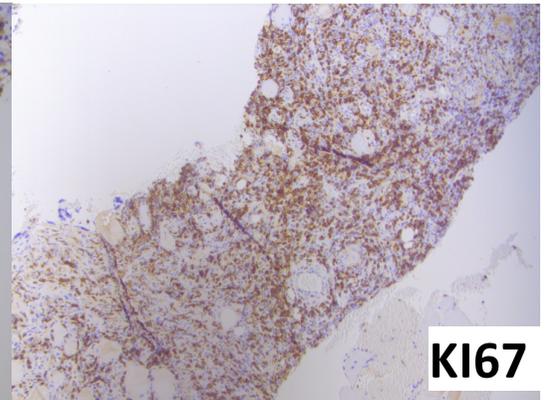
CD4



perforina



CD30



KI67

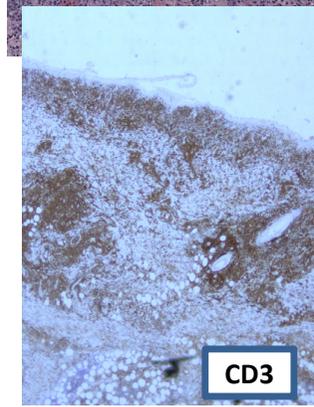
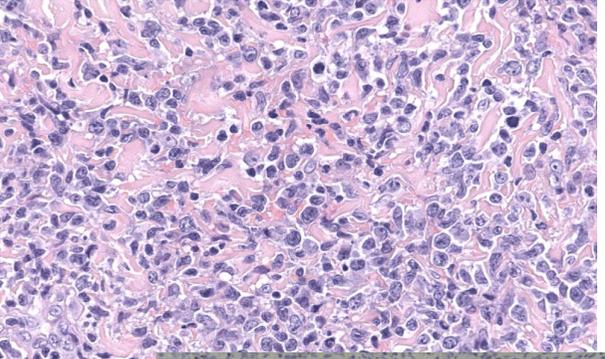
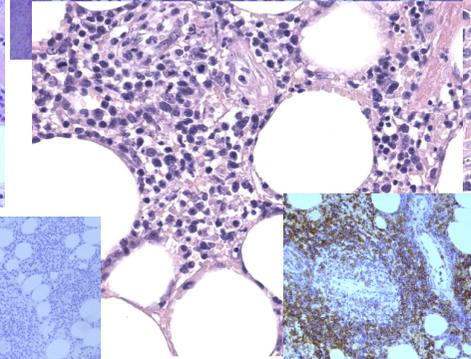
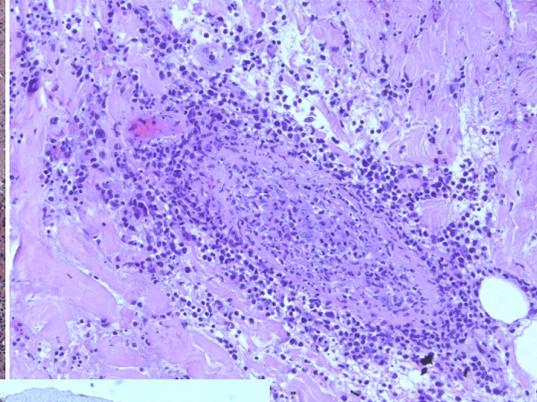
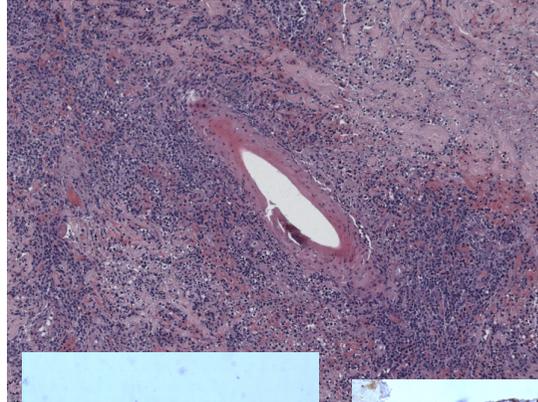
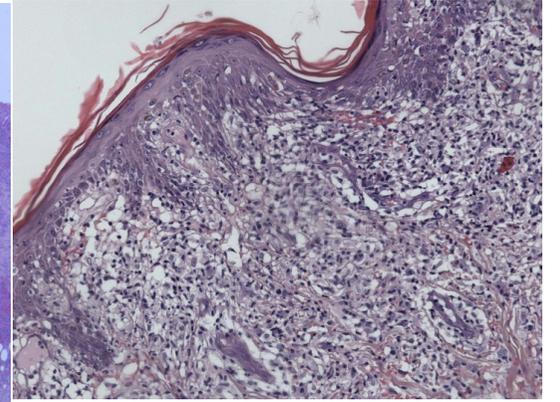
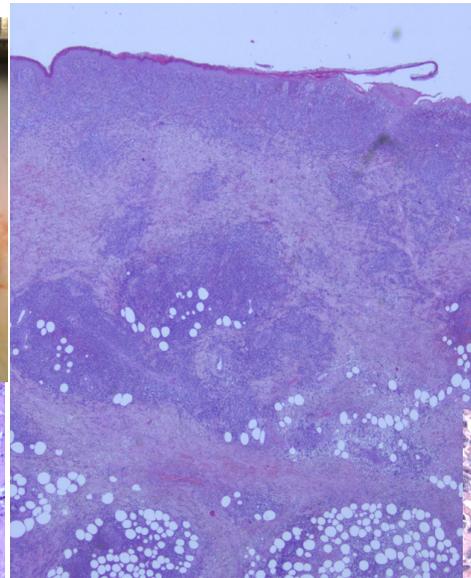
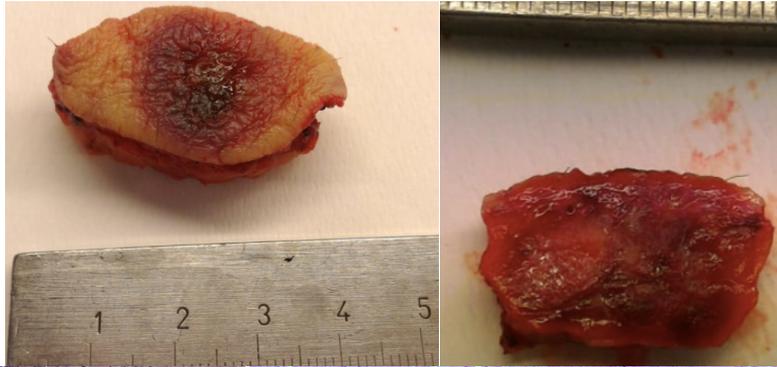
2017 /2018: brentuximab vedotin

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

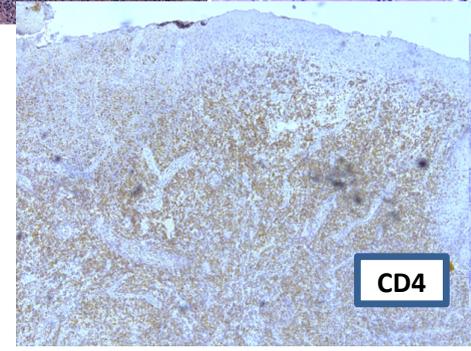
29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Aprile 2018

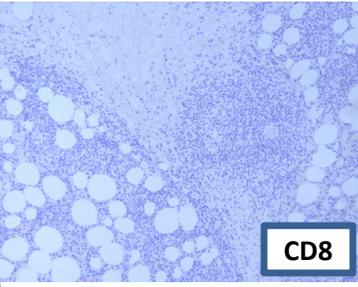
Biopsia cutanea
lesione ulcerata
della gamba
destra



CD3

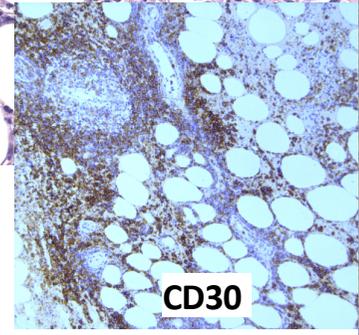


CD4

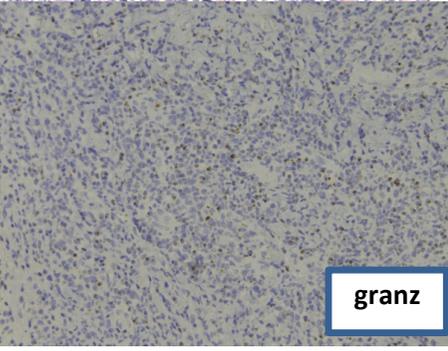


CD8

CD30+
TMF



CD30



granz

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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

LCT of MF - NCCN 2020

Multiagent chemotherapy regimens recommended for peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) may be appropriate for the management of LCT refractory to multiple prior therapies or when significant extracutaneous disease is present.

2018

IRC di grado moderato

RTX regione della coscia sx

4 cicli **CHOP** : progressione di malattia

2 cicli di **DHAOX**: peggioramento della funzionalità renale e stabilità di malattia

Il paziente rifiuta qualsiasi altro approccio

2019 ritorna a controllo Dermatologico

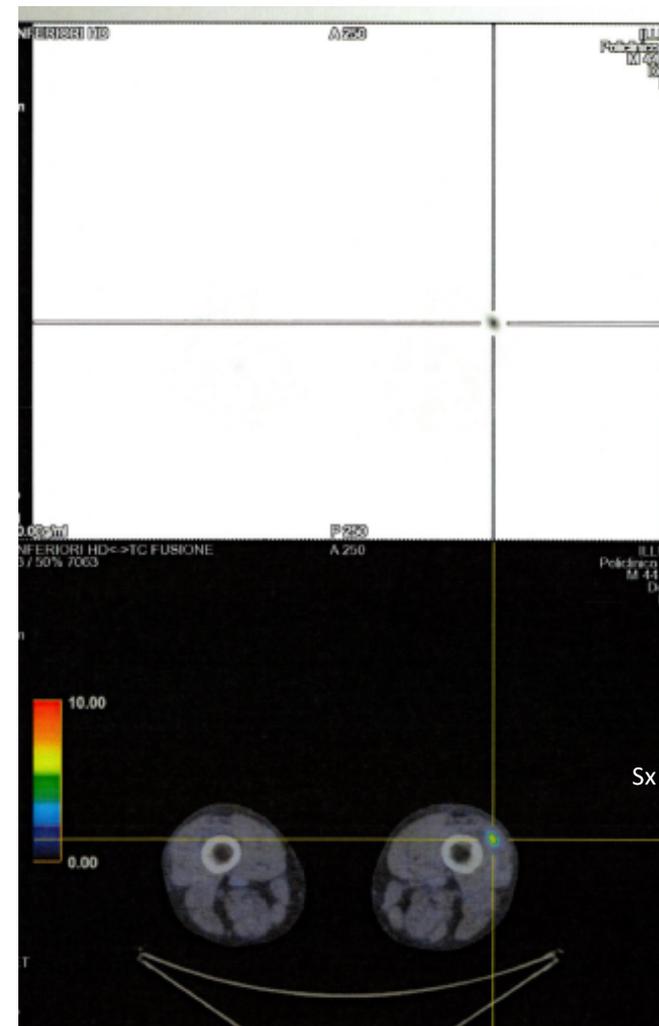
- Esiti alopecici e atrofici in sede di pregresse lesioni cutanee e la presenza di noduli sottocutanei prevalentemente agli arti, il maggiore dei quali è localizzato alla coscia sinistra.
- Deltacortene ½ compressa die e con steroideo topico.
- PET: iperaccumulo del radiofarmaco in corrispondenza dei piani muscolari di scapola destra e gluteo sinistro (muscolo grande gluteo) e dei tessuti molli degli arti inferiori (coscia destra, ginocchio destro e sinistro)

October
2019



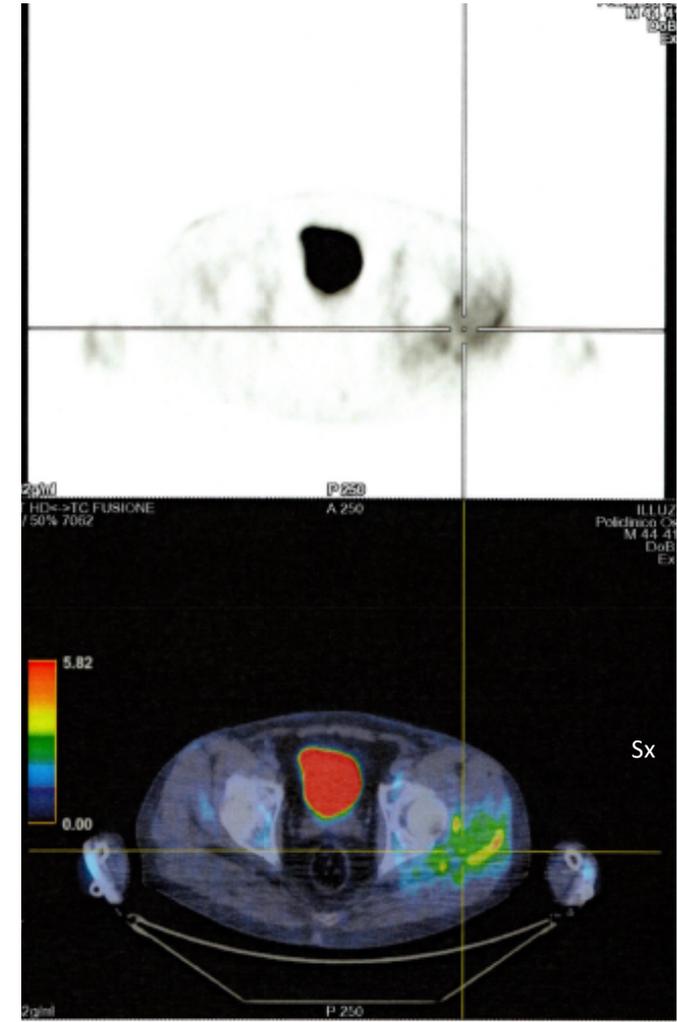
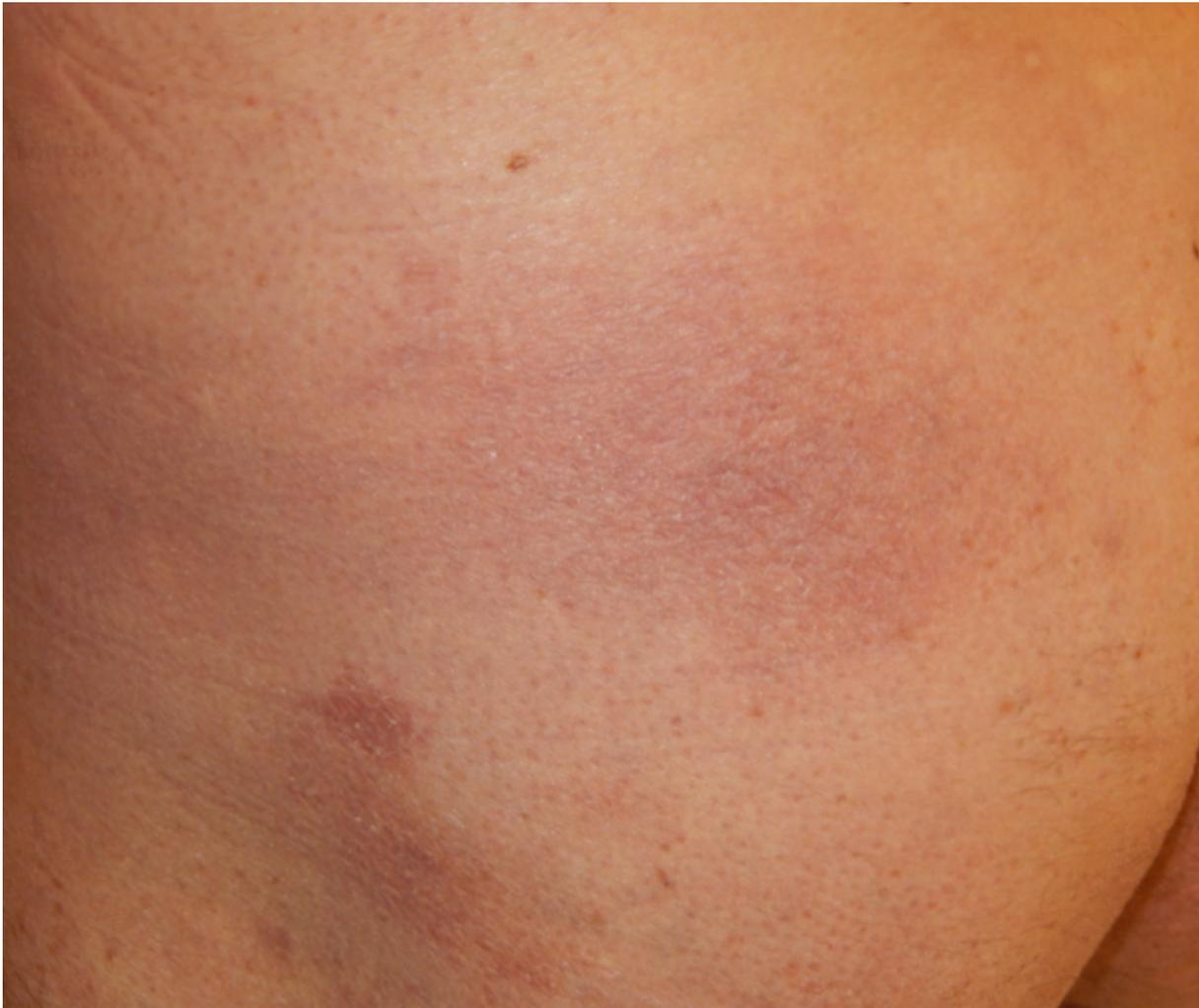
LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI



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

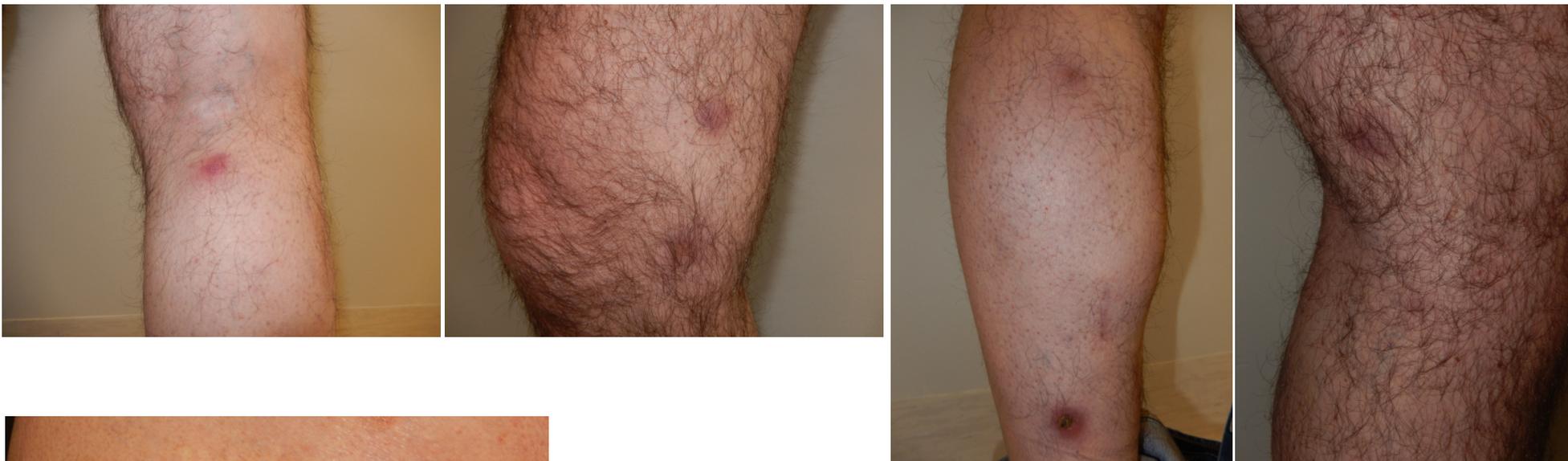
29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI



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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

**Gennaio
2020**



**Giugno
2020**



09/06/2020

Placca di 10X6 cm al
gluteo sx, sottoposto a
RT (36Gy) con buona risposta clinica

Ottobre 2020

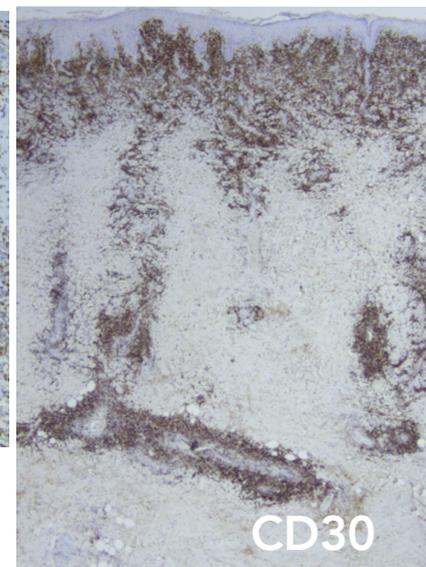
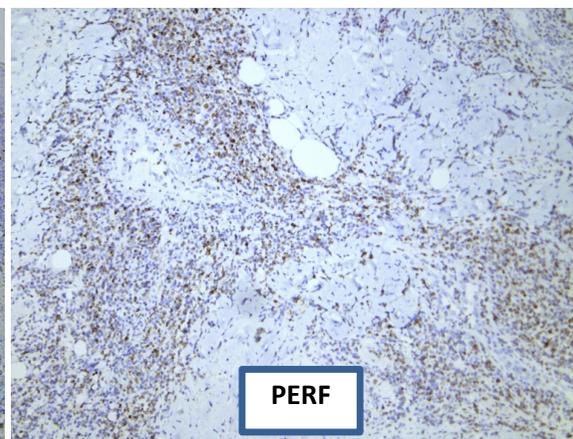
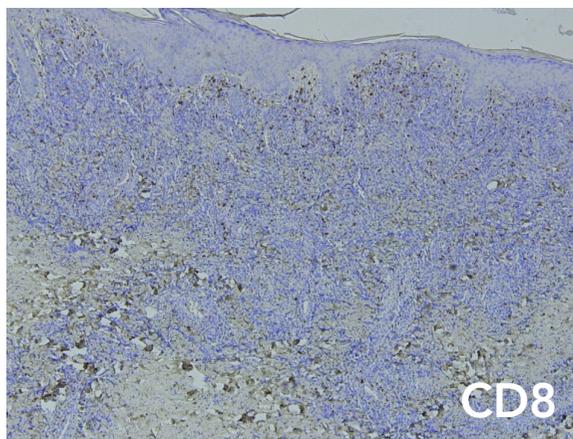
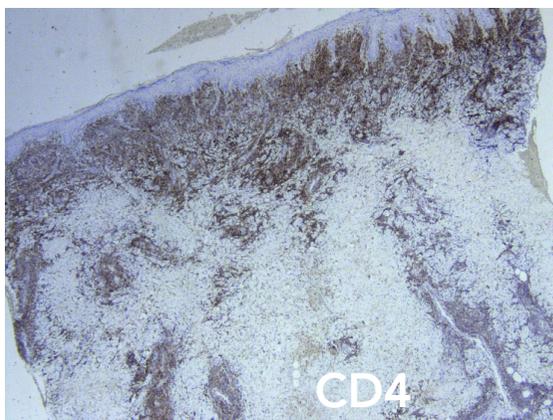
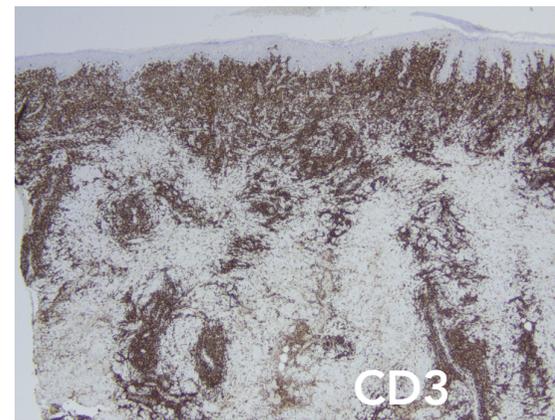
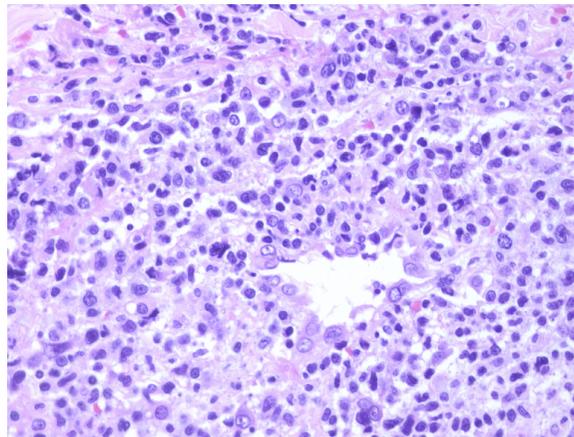
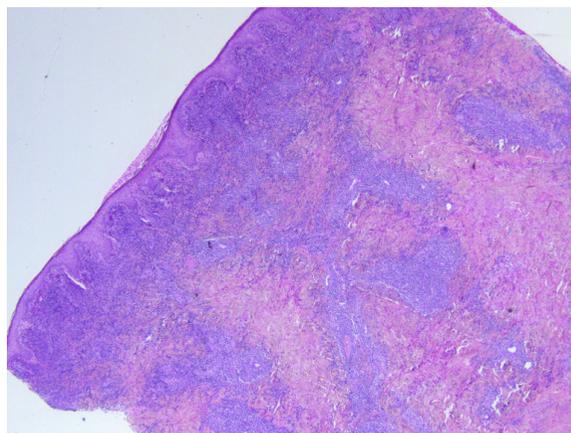
Esame PET evidenzia le seguenti localizzazioni

- regione glutea sx (SUV 9.2)
- muscolo piriforme (SUV 9.1)
- multiple aree di accumulo nei tessuti molli arti inferiori per lo più all'estremità distale della coscia sx in sede mediale (SUV max 13) e del piede omolaterale (7.5)
- regione lombare posteriore dxc(SUV 14.5)
- regione sacrale paramediana dx (SUV 9.1)
- regione del dorso sx (SUV 2.7)
- **Linfonodi laterocervicali dx e campo polmonare anteriore di dx**, verosimilmente a **sede pleurica** (SUV 4.3)

Novembre 2020

Biopsia da regione lombare

CD30+TMF



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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Febbraio 2021

Mogamulizumab 1 mg/kg giorni 1, 8, 15 e 22 del primo ciclo di 28 giorni
e successivamente ogni 2 settimane i giorni 1 e 15 di ogni successivo ciclo di 28 giorni

22/02/21



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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

22/02/21



01/03/21



Febbre

Terapia antibiotica: Amoxicillina- acido clavulanico

Ripresa terapia steroidea : Deltacortene cp 25 mg/die

Terapia topica

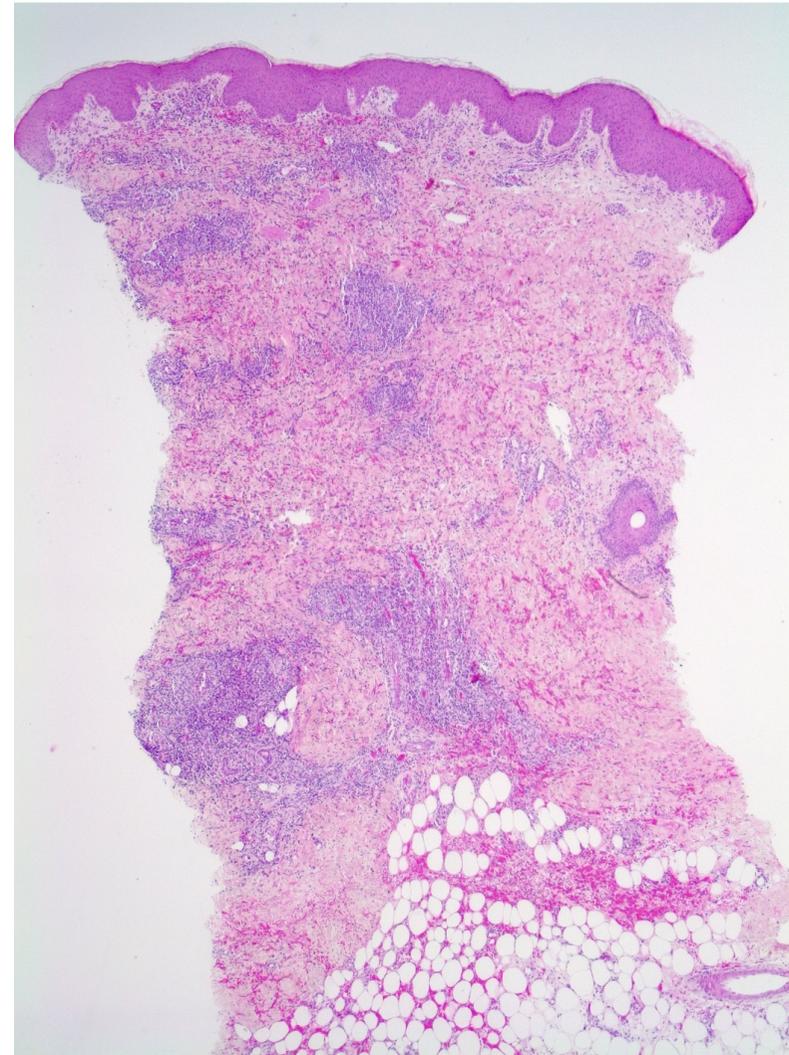
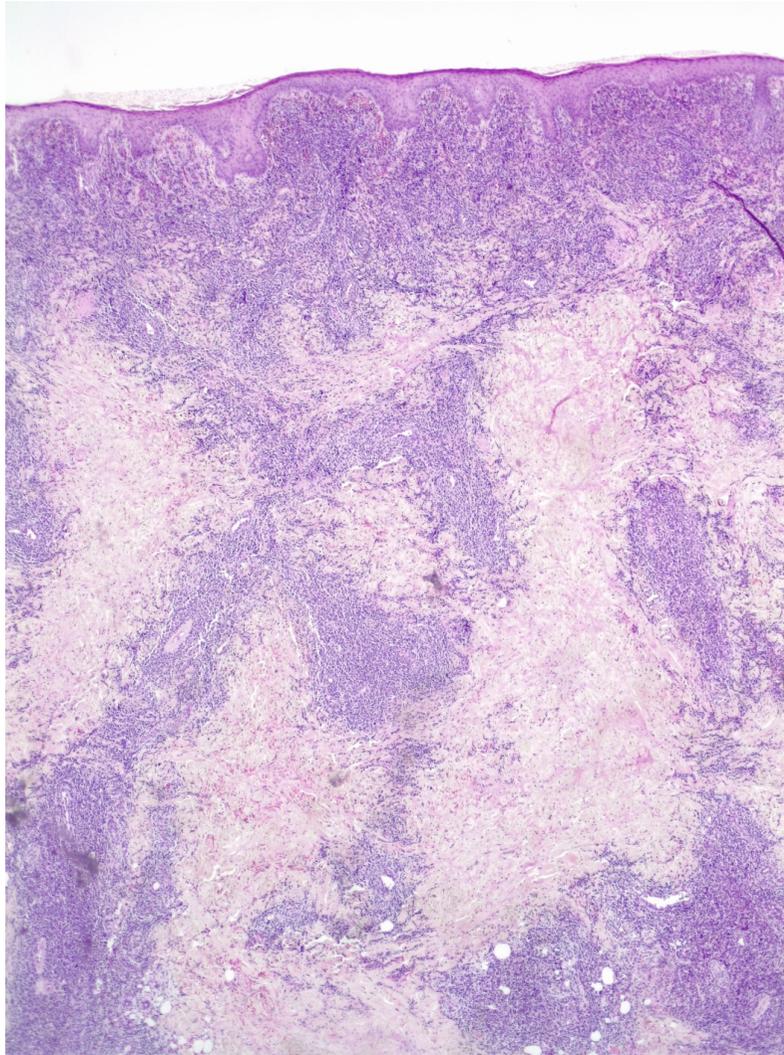
15/03/21



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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Novembre 2020



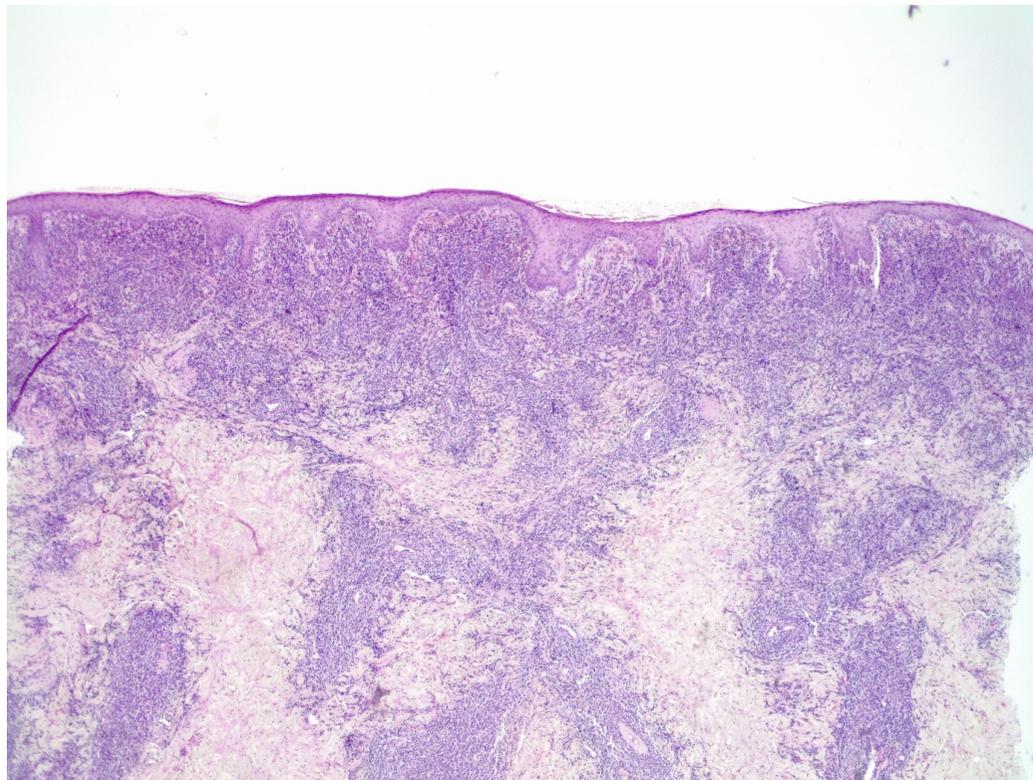
Marzo 2021

- Assenza di epidermotropismo
- Granz zone
- Stravasi eritrocitari diffusi
- Riduzione della cellularità neoplastica
- Elementi di media e grande taglia

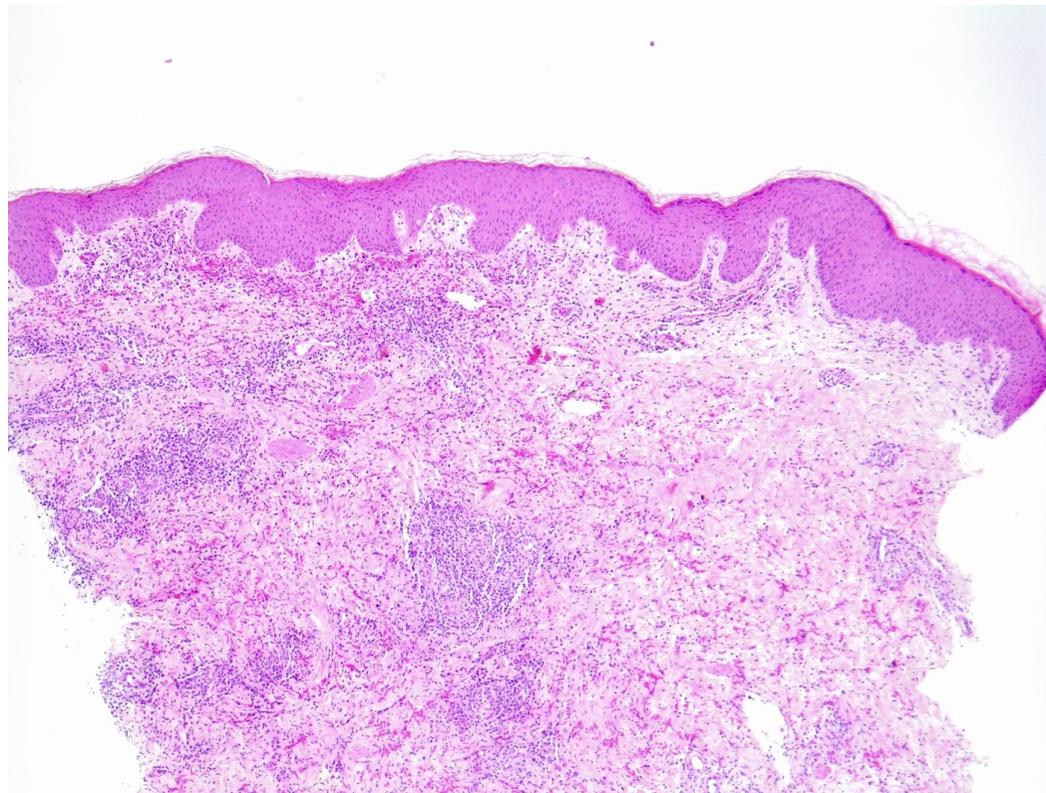
LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Novembre 2020



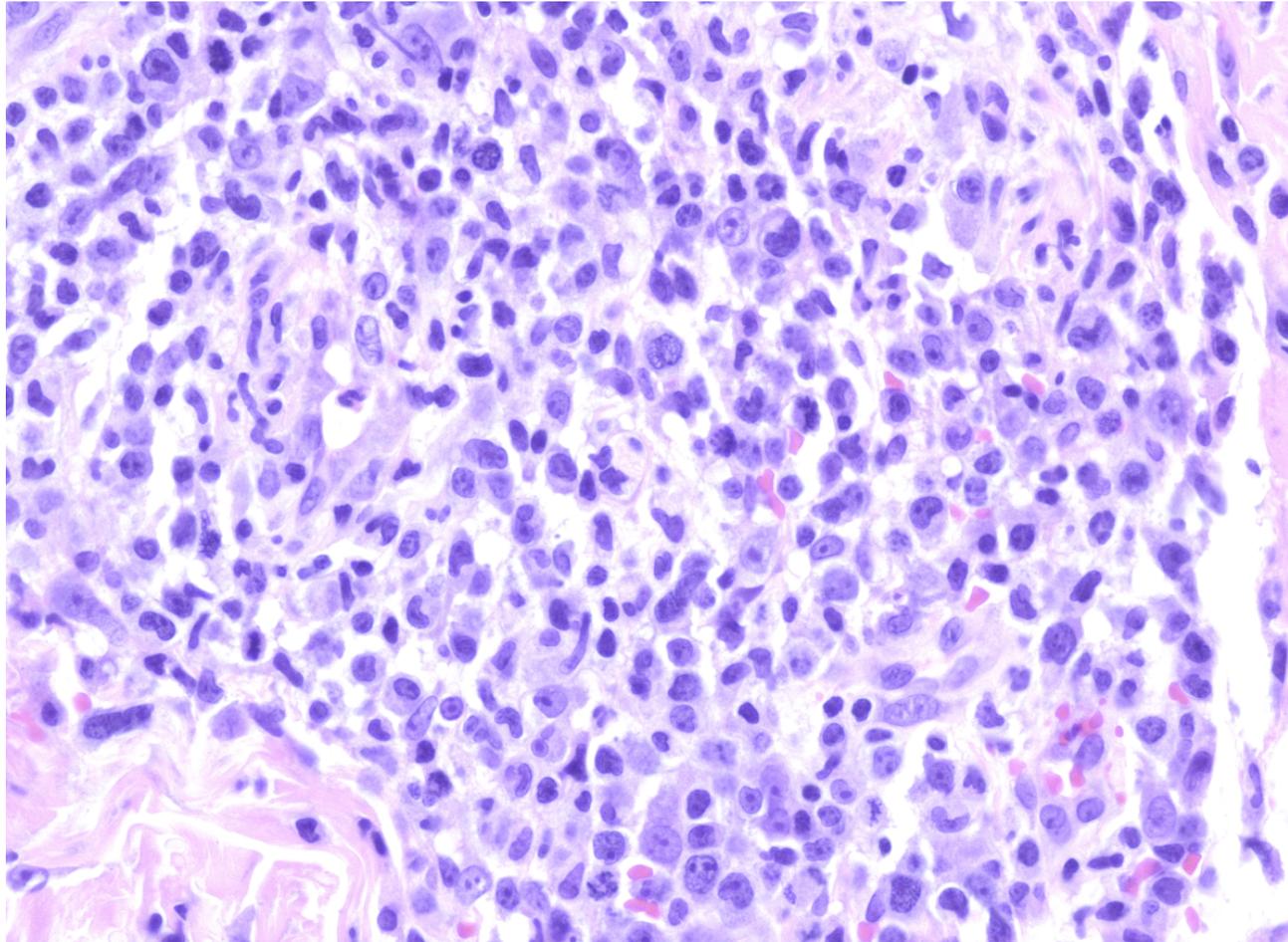
Marzo 2021



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

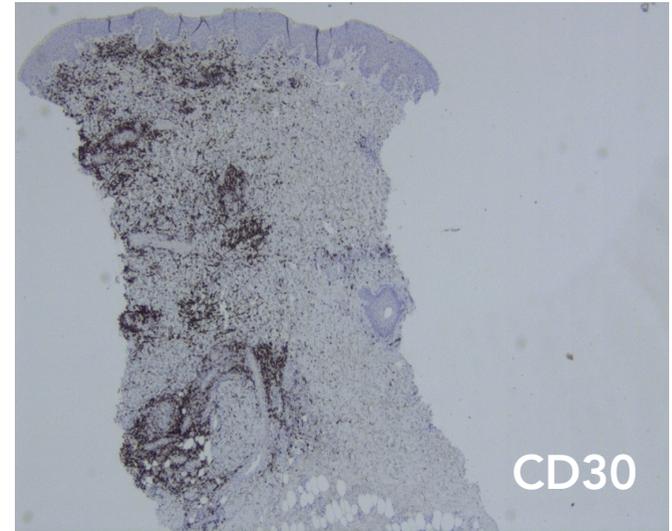
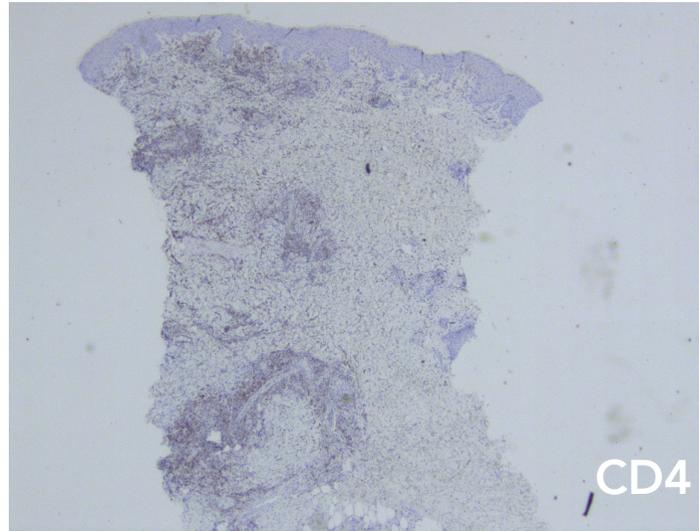
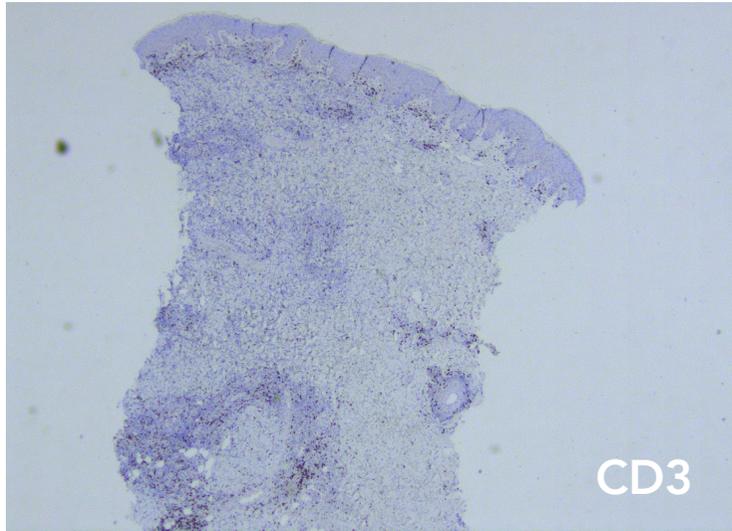
29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Marzo 2021

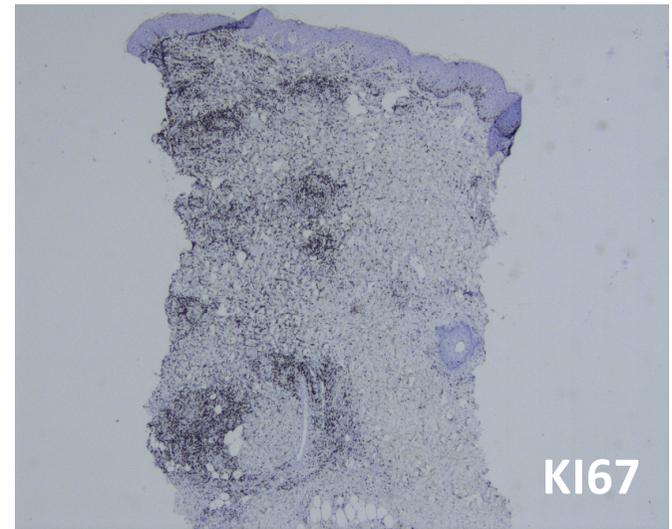
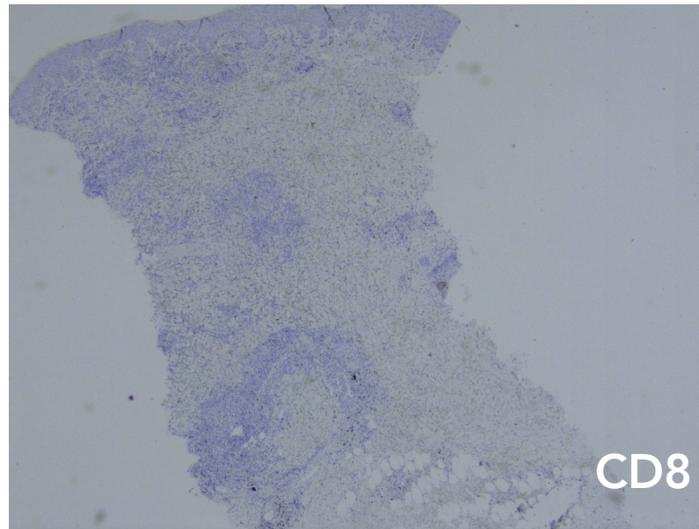


LINFOMI PRIMITIVI CUTANEI DI DERIVAZIONE T-LINFOCITARIA: LA MULTIDISCIPLINARITÀ OTTIMIZZA IL RISULTATO

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI



Marzo 2021



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

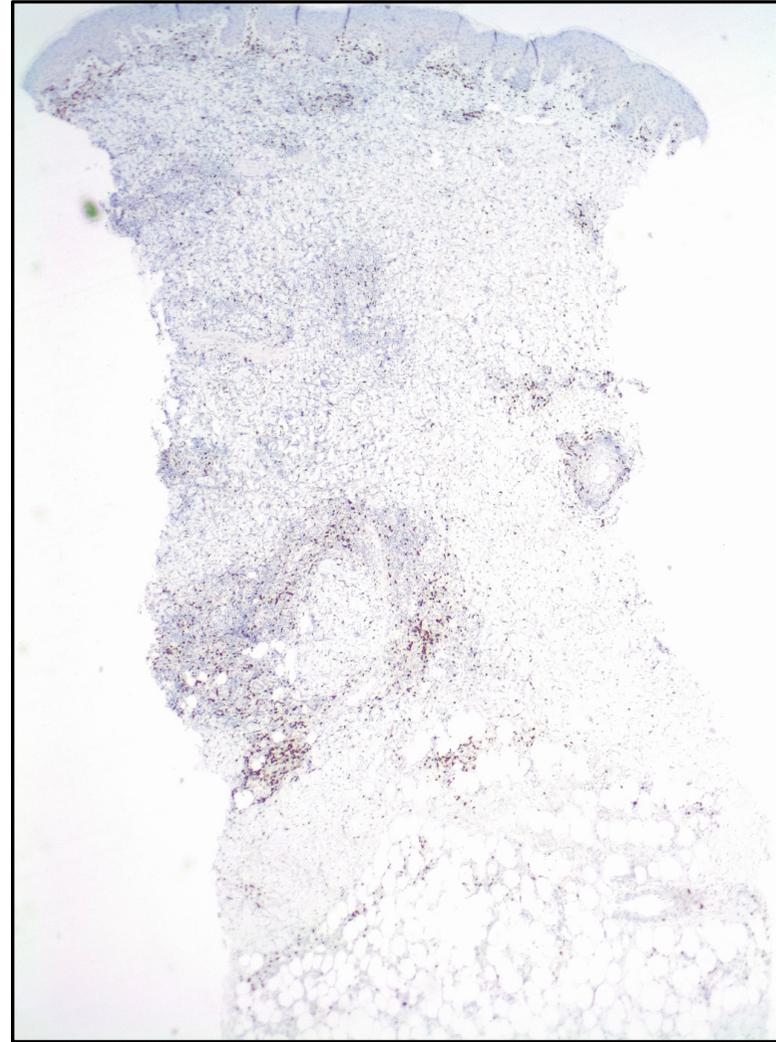
29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Novembre 2020



CD 3

Marzo 2021



CD 3

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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Disease	Clinical features	CD3	CD4	CD8	Cytotoxic molecules ^a	CD56	EBV	TR genes	Lineage
SPTCL	Tumours (extremities and trunk)	+	-	+	+	-	-	R	T-cell
PCGD-TCL	Tumours, plaques, ulcerated nodules	+	-	-/+	+	+	-	R	T-cell
Extranodal NK/TCL	Nodules, tumours	+	-	-/+	+	+	+	G	NK-cell, sometimes T-cell
Primary C-ALCL	Superficial nodules with epidermal involvement	+	+	-	+	-	-	R	T-cell
Mycosis fungoides	Patches, plaques, tumours late in course	+	+	-	-	-	-	R	T-cell
Blastic PDC neoplasm	Nodules, tumours	-	+	-	-	+	-	G	Precursor of PDC

C-ALCL, cutaneous anaplastic large cell lymphoma; G, in germline configuration; PCGD-TCL, primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma; PDC, plasmacytoid dendritic cell; R, rearranged; SPTCL, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma; TCL, T-cell lymphoma; TR, T-cell receptor.

^a Cytotoxic granule-associated protein(s) TIA1, granzyme B, and/or perforin.
^b (superscript) Marked variation in T-cell antigens, including frequent antigen loss of CD3, CD4, CD8

Luglio 2021

Esame PET evidenzia le seguenti localizzazioni

- Riduzione della captazione in regione glutea sx (SUV 6.0)
- Comportamento metabolico misto con regressione di alcune lesione cutanee e sottocutanee e comparsa di multiple focalità a disposizione ubiquitaria
- Riduzione della captazione a livello polmonare (SUV 2.8)

SETTEMBRE 2021

- Febbre
- Colica pieloureterale a Sx con ildronefrosi
- Rialzo della creatinina 2,5 mg/dl
- Posizionato stent ureterale
- Sospesa temporaneamente la terapia con Mogamulizumab

26/10/21



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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

26/10/21



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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI

Grazie per la vostra attenzione

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

29 OTTOBRE 2021 - NAPOLI