

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

EMATOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE

ED EMATOPATOLOGIA

Ciclo XXI°

**Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED/15
MALATTIE DEL SANGUE**

**NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI NEL
TRATTAMENTO DEI LINFOMI NON
HODGKIN DI DERIVAZIONE DAI
LINFOCITI T PERIFERICI**

Presentata dal Dott. GERARDO MUSURACA

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Stefano A. Pileri

Prof. Pier Luigi Zinzani

Esame finale anno 2008

I LINFOMI NON HODGKIN DI DERIVAZIONE DAI LINFOCITI T PERIFERICI (PTCL)

I Linfomi non Hodgkin di derivazione dai linfociti T/NK periferici (PTCL) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie che globalmente incide per circa il 10-15% di tutti i tumori linfoidei in occidente [1-2]. E' infatti presente una differenza geografica significativa nell'incidenza di tale patologia; nelle isole caraibiche e nel Giappone in particolare l'incidenza dei linfomi T è addirittura superiore a quella dei linfomi B. E' stata rilevata una correlazione in tali aree geografiche con la infezione da virus HTLV1, ma tale associazione non è sufficiente da sola a giustificare completamente il fenomeno. Entro tale categoria è possibile distinguere differenti sottotipi i quali possono essere identificati in base alle loro caratteristiche cliniche, immunofenotipiche istologiche e biologiche al fine di una scelta più mirata sul trattamento da eseguire nei diversi pazienti. Secondo la REAL/WHO classification [3] (Tab.1) è possibile separare i PTCL in forme cosiddette specifiche e in forme non altrimenti specificabili (PTCL nas) [3-4]; in queste ultime in effetti, che peraltro rappresentano le forme più comuni, non è stata possibile, a tutt'oggi, una sottodivisione sufficientemente riproducibile, in ulteriori categorie [3-4]. Le altre forme, specifiche e più rare, (leucemia prolinfocitica T, leucemia a cellule ampie e granulati, leucemia NK aggressiva, linfoma/leucemia T dell'adulto, micosi fungoide/sindrome di Sezary, linfoma a grandi cellule anaplastico sistemico e primitivo cutaneo, linfoma T/NK nasale/simil nasale, linfoma T associato ad enteropatia, linfoma T epatosplenico, linfoma T sottocutaneo simil panniculitico, linfoma T angioimmunoblastico) sono invece spesso caratteristiche per presentazione clinica (lesioni facciali o nasali necrotiche nel "nasal type" o ipercalcemia e lesioni cutanee nel linfoma/leucemia T dell'adulto) [5], immunofenotipo (CD30+ nel linfoma a grandi cellule anaplastico) o alterazioni genetiche tipiche (t 2;5 nel linfoma a grandi cellule anaplastico) [6-10].

Generalmente le forme non altrimenti specificabili di PTCL presentano un immunofenotipo variabile ed eterogeneo ma nella maggior parte dei casi uno o più antigeni pan T sono espressi (CD7,CD2,CD5,CD3), inoltre in circa il 65% dei casi c'è una positività per il CD 4 mentre il CD 8 è presente in un 15%, con un 10% di casi rispettivamente di tumori con doppia positività o doppia negatività per CD4 e CD8 e nella maggior parte dei casi sono espressi markers di attivazione come HLA DR,CD 25 o il recettore della transferrina. L'eterogeneità genetica è simile, nei PTCL nas, a quella immunofenotipica, vari cromosomi sono infatti interessati (cr1;cr 6;cr2;cr11;cr14) con aberrazioni numeriche o strutturali non caratteristiche e il riarrangiamento monoclonale del gene del TCR γ (T-cell receptor gamma) è quasi sempre reperibile [11]. Con la sola eccezione di pochi sottotipi (micosi fungoide, disordine linfoproliferativo CD30+ della cute e la leucemia/linfoma a linfociti ampi e granulati) i PTCL presentano spesso clinicamente un comportamento aggressivo [12-16] con sintomi sistemici, (febbre,calo ponderale,sudorazioni) linfadenopatie e/o localizzazioni extranodali (infiltrazione midollare,splenica,epatica e cutanea). Tali pazienti, con l'eccezione fatta per quelli affetti da forme primitivamente cutanee e da quelli affetti da linfoma a grandi cellule anaplastiche ALK positivo, risultano secondo la maggior parte degli autori, avere una prognosi significativamente peggiore rispetto ai quelli con linfoma B aggressivo (sopravvivenza a 5 anni che va dal 15 al 30% per i PTCL rispetto ad un 50-70% per pazienti affetti da linfoma B a grandi cellule diffuso). Infatti, pur appartenendo alla stessa classe di rischio secondo l'IPI score [17] e qualunque sia il tipo di trattamento includendo la chemioterapia ad alte dosi ed il trapianto allogenico,il fenotipo T sembra rappresentare un fattore prognostico negativo indipendente [18-22]. Negli ultimi anni, nuovi indicatori prognostici si sono aggiunti all'IPI score che tuttavia rimane un ottimo indicatore di sopravvivenza tranne che in alcuni casi e istologie specifiche. Infatti ad esempio l'IPI non è utile in quei sottotipi che primariamente esordiscono come alto rischio, in particolare nel linfoma

angioimmunoblastico (che da solo rappresenta il 30% dei linfomi T) appare di limitata utilità rispetto ad altri parametri che possono essere l'anemia o il sesso maschile.[25] Il gruppo italiano di Gallamini ha proposto infatti il PIT(prognostic index for Tcell lymphoma) capace di discriminare pazienti con un OS a 5 anni che va dal 18%(high risk) al 62%(low risk) e che tuttavia comprende 3 dei parametri dell'IPI a cui comunque viene aggiunta l'importanza del coinvolgimento midollare.[26] Oppure il profilo clinico derivante da un elevato indice proliferativo (ki67 > 80%) rilevato nei pazienti con PTCL nas che si è dimostrato essere un forte marker di una prognosi severa.[46]

Alla luce pertanto della prognosi severa rilevata per questi pazienti con schemi chemioterapici che vanno dalla CHOP standard all' HiperCVAD senza significative variazioni sulla sopravvivenza globale[47], la gran parte della comunità scientifica si è protesa verso nuovi approcci terapeutici che vanno dal differente uso di terapie già note(come la Gemcitabina, le alte dosi con trapianto autologo o il trapianto allogenico), alla sperimentazione di nuovi farmaci, biologici o anticorpi monoclonali, usati da soli o in combinazione con le chemioterapie classiche.

Il gruppo del Royal Marsden ad esempio ha provato ad unire la Gemcitabina insieme al Cisplatino e allo steroide, basandosi sui dati di letteratura e la risposta di questi farmaci da soli, ottenendo in 16 pazienti pretrattati un ORR del 69%[48]. Uno studio con la stessa combinazione di farmaci inoltre, a cui è stato aggiunto l'etoposide, è attualmente in corso a cura dello SWOG.

Il GITIL ha invece provato in uno studio multicentrico ad incorporare l'Alemtuzumab, ai cui dati di letteratura nei linfomi T ha contribuito anche il nostro centro, alla classica chemioterapia secondo lo schema CHOP, somministrando l'anticorpo monoclonale al dosaggio di 30 mg al giorno -1 di ogni CHOP per 8 cicli totali.

La CR è stata raggiunta nel 71% dei 24 pazienti valutabili con una DFS ed una OS stimata a 2 anni del 54% e 53% rispettivamente.

Si deve notare però che malgrado la CR sia stata veramente importante tuttavia la OS e la DFS di questi pazienti si discosta poco dai dati

storici e inoltre il follow up è ancora breve. In aggiunta la casistica è stata gravata da una notevole incidenza di episodi infettivi gravi (aspergillosi, riattivazioni di JC virus sepsi stafilococciche e riattivazioni CMV)[49]. Altri studi in corso con l'alemtuzumab incorporato con chemioterapia sono ancora in corso e tuttavia sulla base di alcuni recenti dati di letteratura comincia ad essere dibattuta l'indicazione al trattamento dei PTCL in particolare dei PTCL nas con tale anticorpo; infatti l'espressione del CD 52 da parte di queste neoplasie è apparsa quanto mai eterogenea e più spesso assente[50] [51]

Altri nuovi farmaci come la denileukin-diftitox , comunemente usata per i linfomi cutanei e il Bevacizumab(anti VEGF) sono stati recentemente usati incorporandoli nella CHOP classica e tuttavia in questi casi hanno portato a risposte molto importanti con profili di tossicità controllati. In particolare la CHOP-denileukin-diftitox nell'interim analysis del CONCEPT TRIAL ha evidenziato un ORR del 90% senza particolare tossicità, mentre CHOP+Bevacizumab ha dimostrato l'ottenimento di risposte complete in pazienti con linfoma T angioimmunoblastico pluritrattati ed attualmente vi è uno studio in corso da parte dell' ECOG.[52][53]. Alcuni nuovi farmaci già approvati sono quindi stati inclusi in combinazioni chemioterapiche, ma molti altri sono in corso di sperimentazione ed approvazione come la Lenalidomide(immunomodulatore), il Pralatrexate (nuova categoria di anti-folato) o la Romidepsina (appartenente alla categoria degli inibitori dell'istone deacetilasi). Gli ultimi 2, in particolare il Pralatrexate, appaiono specifici farmaci attivi nei linfomi T e per quest'ultimo, dopo una dimostrata efficacia in uno studio fase 2 dove ha evidenziato un ORR del 50% come single agent in pazienti pluritrattati, è appena terminato lo studio registrativo su oltre 100 pazienti. Se i dati di risposta dello studio registrativo saranno confermati, il Pralatrexate diventerà il primo farmaco ad essere approvato per il trattamento specifico dei linfomi T[54].

Oltre ai nuovi farmaci presenti, importante appare anche indagare il ruolo i trattamenti classici comprendenti non solo la chemioterapia

convenzionale, il cui scarso ruolo è ormai chiaro, ma anche le alte dosi con il trapianto di cellule staminali e il trapianto allogenico.

I dati riguardo a tali trattamenti, in particolare riguardo al trapianto autologo, sono quanto mai di difficile interpretazione in quanto spesso discordanti nelle risposte e ciò dovuto forse a dati falsati dall'inclusione di istologie a prognosi favorevole (ALCL senza notizie sull'ALK positività) o dal bias del riportare i dati solo sui pazienti trapiantati rispetto a coloro che progrediscono prima di arrivare al trapianto e che rappresentano una fetta considerevole dei pazienti con PTCL: quindi l'importanza delle diverse terapie di induzione.

I dati retrospettivi del gruppo spagnolo GEL-TAMO ad esempio mostrano dei buoni risultati tra i pazienti in prima remissione: su 115 pazienti trattati nel corso di 10 anni con chemioterapia CHOP o CHOP-like e HD-ASCT, l'OS e DFS a 5 anni è stata del 60 e 56% rispettivamente anche se il 63% erano PTCL nas, il 5% angioimmunoblastici e il 22% dei pazienti erano ALCL.

Tra i pazienti in prima CR pre autologo invece, la OS e DFS A 5 anni è stata dell'80% e 79% rispettivamente sottolineando il valore di tale risposta pre trapianto[55]. Tali dati sono stati confermati da un altro studio sempre dello stesso gruppo, che ha ulteriormente sottolineato il valore della CR pre autologo[56]

Anche i dati retrospettivi del registro britannico e australiano su 64 pazienti di cui circa il 50% giunto al trapianto in CR hanno mostrato una OS e DFS a 2 anni (per il gruppo in I CR al trapianto) pari al 62% e 59%. [57]. Tali dati sono stati confermati anche dal gruppo finlandese su 37 pazienti, che ha portato un OS e PFS a 5 anni pari al 63% e 64% per i pazienti in CR pre trapianto.[58]

Dati ancora concordanti sono stati pubblicati dal gruppo nordico con uno studio prospettico che prevedeva un'induzione comprendente 6 cicli di CHOEP-14 e a seguire il trapianto autologo. La gran parte di essi (77/105) ha risposto all'induzione ed è andato al trapianto portando ad un follow up mediano di 24 mesi ad una OS del 67%. [59]

I dati contrastanti invece appartengono a vari gruppi tra cui quello di Corradini che con uno studio prospettico su 62 pazienti trattati con

MACOP B o HDS presenta il più lungo follow up(circa 6 anni). Tale studio ha mostrato un OS e EFS stimato a 12 anni pari al 34% e 30% e se si escludono i pazienti con ALCL l' OS e DFS diventano 21% e 18%[60]. Questo studio in particolare insieme agli altri che non hanno evidenziato un vantaggio del trapianto autologo rispetto alle chemioterapie convenzionali, pongono tra le altre obiezioni una specifica e cioè che il trapianto autologo, se davvero porta qualche beneficio ai pazienti, questo potrebbe essere solo in termini di PFS e ritardato relapse che tuttavia nel tempo comunque tende a verificarsi ugualmente.

I dati sul trapianto allogenico provengono quasi esclusivamente da pazienti in fase di relapse e molti dei quali recidivati dopo trapianto autologo. Anche qui una casistica importante proviene dal gruppo di Corradini che su 17 pazienti sottoposti a trapianto con condizionamento a intensità ha portato una DFS e una OS rate pari al 64% e all'80% in cui si deve sottolineare la risposta nei pazienti in recidiva della DLI. Bassa è stata in questo studio la TRM pari al 13% circa nell'ultimo aggiornamento dei dati.[61] Tali dati sono stati confermati dal gruppo Francese e recentemente pubblicati su JCO eccetto che per la TRM che è stata molto più elevata(32%) probabilmente da correlare al condizionamento mieloablativo adottato.
[62]

Esperienza dell'Istituto

Per ciò che concerne l'esperienza dell'Istituto, riportiamo i dati riguardanti alcuni studi prospettici di fase II sul trattamento di pazienti con diagnosi di PTCL ricaduti o resistenti a più linee di terapia convenzionale; inoltre presenteremo i dati riguardanti la casistica dell'istituto riguardante il trattamento dei pazienti con PTCL trattati con l'approccio delle HDT/ASCT e del trapianto allogenico.

Nel primo studio riportiamo i dati riguardanti l'efficacia e la tolleranza di un trattamento con anticorpo monoclonale anti CD52 Alemtuzumab (MabCampath) ad un dosaggio ridotto rispetto a quanto segnalato in precedenza in letteratura [23] nelle suddette categorie di pazienti; tale farmaco infatti si era dimostrato in grado di indurre delle risposte in pazienti con PTCL nas e in pazienti con linfoma T cutaneo usato al dosaggio convenzionale [23-24], ma tale dose aveva evidenziato un importante aumento del rischio infettivo con la riattivazione dell'infezione da CMV (citomegalovirus) nella quasi totalità dei casi.

Le caratteristiche dei pazienti arruolati nel nostro studio erano quindi una diagnosi secondo i criteri della REAL classification [3] di PTCL nas, o micosi fungoide ricaduti/refrattari già sottoposti ad almeno due linee di terapia, con un buon performance status e parametri biochimici di funzione epatica e renale nella norma. Abbiamo usato Alemtuzumab diluito in 100 cc di sol. Fisiologica 0,9% ad un dosaggio significativamente ridotto rispetto alle serie precedenti [23], con una somministrazione test di 3 mg il giorno 1, 10 mg il giorno 3, seguito da una somministrazione di 10 mg per 3 volte a settimana per un totale di 4 settimane (rispetto a 30 mg per 3 volte/settimana per 12 settimane come riportato dagli altri autori nei precedenti studi) e ogni somministrazione era infusa endovena in circa 2 ore con una premedicazione di antistaminico, paracetamolo e steroide. Tutti i pazienti hanno eseguito profilassi con Trimethoprim/sulphamethoxazolo per 2 giorni a settimana e valaciclovir 1 grammo/die per tutta la durata della terapia e per i 2

mesi successivi; inoltre sorveglianza periodica attraverso la ricerca in PCR è stata eseguita nei soggetti in trattamento per ciò che riguarda possibili riattivazioni da virus CMV durante tutta la durata dello studio.

Sono stati arruolati nello studio 10 pazienti (8 maschi 2 femmine) (Tab. 2) con una mediana di età di 65 anni (range 49-76). Di essi 6 avevano diagnosi di PTCL nas ad interessamento nodale e 4 di micosi fungoide. Tutti si trovavano in stadio avanzato di malattia e tra quelli con PTCL nas 3 avevano più di tre sedi linfonodali coinvolte con malattia bulky. La mediana dei precedenti trattamenti ricevuti era di 3 (range 2-4). Al termine del trattamento, la percentuale di risposta complessiva è stata del 60% con 2 (20%) pazienti che hanno ottenuto la remissione completa e 4 (40%) una risposta parziale. I pazienti con micosi fungoide hanno raggiunto al massimo una risposta parziale (3/4: 75%), mentre tra i pazienti con PTCL nas 2 (33%) hanno raggiunto la remissione completa (durata 3 e 8 mesi rispettivamente) e 1 (17%) una remissione parziale. La mediana di durata della risposta è stata di 7 mesi. L'Alemtuzumab è stato ben tollerato con nessun episodio di tossicità ematologica grado 3-4 WHO e solo un episodio di riattivazione del virus CMV è stata osservata (il paziente è stato trattato poi con ganciclovir con risoluzione dell'infezione). I nostri risultati, in linea con quelli riportati in letteratura, sono però stati raggiunti con un dosaggio significativamente minore rispetto a quanto somministrato negli studi precedenti di Enblad e Lundin [23-24]. Ciò assume quindi un importante significato soprattutto in termini di tossicità ematologica (riportate alcune morti correlate al trattamento da Enblad) e infettiva (10% contro il 42% di percentuale di riattivazione del CMV riportato da Enblad) rendendo tali risultati incoraggianti, anche se preliminari e necessari di ulteriori conferme, nel riaffermare il potenziale ruolo di Alemtuzumab nel trattamento dei PTCL.

La nostra casistica sul trattamento dei PTCL con nuovi farmaci si è inoltre arricchita grazie ad un altro studio fase II, questa volta multicentrico, in cui abbiamo arruolato 32 pazienti con diagnosi di

micosi fungoide (26 paz.), PTCL nas ad esclusiva localizzazione cutanea (5 paz.), e Sindrome di Sezàry (1 paz.) secondo i criteri REAL/WHO [3]; questi pazienti tuttavia non erano mai stati sottoposti a chemioterapie precedenti, al massimo avevano ricevuto terapia radiante o PUVA che rimane la migliore terapia per gli stadi iniziali della malattia cutanea [30-31]. Tutti i pazienti (Tab. 3), al momento dell'arruolamento, presentavano malattia in fase avanzata (T3-T4 N0 M0 quelli con micosi fungoide, stadio IV i PTCL nas) [27 e 32], 22 pazienti erano maschi e 10 femmine, la mediana di età era 58 anni (range 25-77), 4 di essi avevano ricevuto precedente trattamento radiante locale, 10 terapia con PUVA e 8 avevano ricevuto entrambi i trattamenti. Infine 10 pazienti non avevano ricevuto alcun trattamento. Il PS era 0-1 e vi era una normale funzionalità renale, epatica e cardiaca in tutti i soggetti; negativa inoltre era la ricerca di precedenti contatti con HCV, HIV, HBV. In questo gruppo di pazienti abbiamo testato l'efficacia come terapia di prima linea di un derivato pirimidinico con struttura simile alla Citarabina e denominato Gemcitabina, il quale agisce con un meccanismo in cui di fatto alla fine viene danneggiata la sintesi del DNA nelle cellule impedendo l'elongazione della catena e inducendo l'apoptosi cellulare. La Gemcitabina ha dimostrato la sua efficacia e sicurezza nell'utilizzo, già in varie serie precedenti in pazienti pretrattati con linfoma di Hodgkin [33-34], in pazienti pretrattati ricaduti/resistenti con linfoma non Hodgkin aggressivo ed indolente e in pazienti pretrattati ricaduti/refrattari con PTCL [35-36]. L'obiettivo di tale studio era quello di determinare il ruolo della Gemcitabina come terapia di prima linea in pazienti con diagnosi di PTCL cutaneo mai trattati prima o con solo terapia radiante o PUVA eseguite in precedenza. La Gemcitabina è stata somministrata in una infusione endovena della durata di circa 30 minuti al dosaggio di 1200mg/mq/die i giorni 1,8,15, in uno schema della durata di 28 giorni ogni ciclo per un totale di 6 cicli. La risposta e la eventuale tossicità correlata alla terapia sono state valutate secondo i criteri internazionali con controlli periodici clinici e laboratoristici durante la terapia e al termine di essa

[28]. La percentuale di risposta complessiva è stata del 75% (24/32 paz.) con un 22% (7/32) di risposte complete e 53% (17/32) di risposte parziali. I pazienti affetti da micosi fungoide hanno avuto un 23% (6/26) di risposte complete e un 50% (13/26) di risposte parziali mentre i pazienti con PTCL nas hanno avuto un 20% (1/5) di risposte complete e un 80% (4/5) di risposte parziali. L'unico paziente con Sindrome di Sezary non ha avuto risposta alla terapia. Dei 7 pazienti in remissione completa 3 mantengono ancora la risposta dopo una mediana di follow up di oltre 10 mesi dal termine. Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti e per ciò che riguarda la tossicità si è avuta in 12 pazienti (37%) un'anemia grado 1-2 e in un solo paziente (3%) un'anemia grado 3. Una trombocitopenia e neutropenia grado 3-4 si è presentata infine in 4 pazienti (12%) e in 5 pazienti (16%) rispettivamente. Per ciò che riguarda la tossicità non ematologica, nel 37% di pazienti si è osservata una tossicità epatica fino al grado 3 mentre solo un 3% di pazienti ha avuto una tossicità epatica grado 4. In tutti i casi le tossicità osservate sono state reversibili. Non si è avuta alopecia post terapia né alterazioni alla funzionalità renale o cardiaca sono state segnalate. Confrontando i nostri dati e i precedenti studi della letteratura (Kurzrock et al. [37], Sallah et al. [39], Zinzani et al. [35-36] sul trattamento di pazienti con linfoma T resistente refrattario con altri agenti in monochemioterapia (Fludarabina, Pentostatina), la Gemcitabina appare essere il farmaco con i dati più interessanti fornendo una percentuale di risposta globale molto elevata, con un profilo di tossicità assolutamente modesto. Questo ci ha spinto a testare questo nuovo trattamento in prima linea nei pazienti con linfoma T cutaneo ottenendo appunto una risposta complessiva del 75% con una percentuale di risposta completa e parziale rispettivamente del 22% e 53% ed un follow up mediano che ormai raggiunge i 12 mesi. Tali risultati suggeriscono quindi che la Gemcitabina può essere considerato un farmaco efficace, maneggevole ed adatto al trattamento di un difficile gruppo di pazienti come quelli con PTCL e sono già in corso molti studi di associazione con altri farmaci come l'oxaliplatino [39] o il cisplatino [40-41] nel

trattamento di pazienti resistenti ricaduti con vari tipi di linfoma non Hodgkin.

Un ulteriore studio, che è già stato oggetto di recente pubblicazione, è un protocollo monocentrico dell'istituto fase II che voleva indagare il ruolo del Bortezomib (PS-341) associato al desametasone in un gruppo di pazienti ricaduti refrattari con PTCL cutaneo (micosi fungoide e PTCL nas) già sottoposti ad almeno 3 linee di precedenti chemioterapie. Il razionale dello studio è dato dalle precedenti segnalazioni della letteratura che hanno dimostrato come Bortezomib sia attivo in differenti tipi di linfomi non Hodgkin e nel Mieloma multiplo [42-46] con un profilo di tossicità clinico relativamente accettabile. Al momento abbiamo arruolato 4 pazienti, tutti maschi, con età media di 63 anni (range 46-70), PS 0-1 con funzionalità epatica renale e cardiaca nella norma, diagnosi di micosi fungoide (3/4 : 75%) o PTCL nas (1/4 : 25%) con interessamento unicamente cutaneo secondo i criteri REAL/WHO [3] e con una media di 3,2 precedenti chemioterapie già eseguite in precedenza (range 3-4). Bortezomib è stato somministrato secondo lo schema classico al dosaggio iniziale di 1.3mg/mq e.v. in bolo nei giorni 1,4,8,11 in cicli di 21 giorni per un totale di sei cicli. Contemporaneamente a Bortezomib ai pazienti è stato somministrato desametasone al dosaggio di 20 mg lo stesso giorno ed il giorno successivo e a tutti è stata fatta una profilassi con Trimethoprim/sulfamethossazolo per due giorni consecutivi a settimana. Allo stato attuale i pazienti sono ancora in trattamento ma si può già valutare una percentuale di risposta complessiva pari al 100% con 1 paziente (25%) in remissione completa clinica. Riguardo alla tossicità prodotta dal farmaco, si è manifestata soprattutto una tossicità ematologica, consistente in una trombocitopenia grado 3-4 che si è verificata in un 75%(3/4) dei casi, ed in una tossicità gastrointestinale consistente in una diarrea frequente ed invalidante incorsa nel 25%(1/4) dei casi. Tutte le tossicità suddette non si sono

più verificate riducendo il dosaggio del farmaco ad 1 mg/mq/die rimanendo invece intatto lo schema di somministrazione. Non si è verificata alopecia durante la terapia e non vi sono stati episodi infettivi. Tali dati, sebbene preliminari sono comunque molto incoraggianti nel senso che il gruppo di pazienti trattati non aveva risposto o era ricaduto a breve ad almeno 3 linee di terapia precedente tra cui anche la Gemcitabina. Sono necessari tuttavia ulteriori pazienti in studi prospettici, magari multicentrici, per poter affermare con certezza la veridicità dei nostri risultati.

Analizzando infine i dati relativi alla casistica dell'istituto dal 1982 al 2008, 34 pazienti sono stati sottoposti ad HDT/ASCT dopo chemioterapia di induzione secondo schemi CHOP o CHOP like.

L'età mediana dei pazienti alla diagnosi era 40 anni(range 14 -60 anni) e il 76% presentava un IPI \geq 3. La mediana di trattamenti eseguiti prima del trapianto autologo era 3 (range 1-11). L'età mediana al trapianto era 42 anni(range 15-61). I regimi di condizionamento usati erano nel 38% rappresentati da polichemioterapia secondo schema BAVC dal 62% da polichemioterapia secondo schema BEAM. Lo status pre trapianto era costituito da un 47% di pazienti in PD, da un 41% di pazienti in CR e da un 12% di pazienti in PR. L'ORR è stata dell'82% con un 70% di CR. Allo status attuale il 47% sono vivi e in RC ad un follow up mediano di 6 anni

I pazienti erano 64% di PTCL nas con un 6 % di Angioimmunoblastici ed il 30% di ALCL(non nota ALK positività).

Tale casistica rispecchia sostanzialmente i dati della letteratura in quanto estraendo dai dati i pazienti ALCL, i pazienti con le altre istologie vivi ed in RC sono il 35%.

Riguardo alla nostra casistica su pazienti sottoposti a trapianto allogenico su un totale di 7 pazienti di un'età mediana di 38 anni range (22-53), il 72% era in PD e in 28% in RP. La mediana di linee terapeutiche precedenti al trapianto era 4. Il 70% dei pazienti aveva già eseguito trapianto autologo e tutti i pazienti hanno eseguito un

condizionamento mieloablativo. La TRM è stata del 28,5%. L'ORR è stata dell' 86% con un 58% di RC. Allo status attuale il 43% dei pazienti sono vivi ed in RC con un follow up mediano di 6 anni.

Conclusioni:

Sicuramente i Linfomi di derivazione T-linfocitaria rappresentano il punto debole dell'ematologia clinica con la possibilità attuale di guarigione di non oltre il 20% di questi pazienti. Questi dati sconcertanti sottolineano un concetto importante: fino ad ora abbiamo utilizzato per il trattamento dei linfomi T gli stessi farmaci e le medesime polichemioterapie che normalmente siamo soliti utilizzare nei linfomi di derivazione B-linfocitaria. Questo è il reale problema: stiamo usando la stessa terapia per due patologie che sono completamente diverse. Sulla base di queste considerazioni diventa abbastanza chiara la spinta attuale: la necessità di studiare e valutare l'efficacia di nuovi farmaci con particolare e specifica attività nei linfomi di derivazione T-linfocitaria. Sono molti attualmente i farmaci in sperimentazione e nell'ambito del nostro Istituto abbiamo sviluppato e portato avanti la sperimentazione clinica di alcuni di essi che hanno mostrato una interessante, anche se preliminare, efficacia in questo particolare gruppo di pazienti. Il futuro è sicuramente correlato alla necessità di identificare nuove molecole che in combinazione o in maniera sequenziale possano migliorare le risposte ai trattamenti già presenti. Sicuramente le procedure di trapianto autologo ed allogenico presentano delle potenzialità che ancora vanno ottimizzate, eventualmente migliorando la percentuale dei pazienti che riescono ad arrivare alla procedura trapiantologica in CR, e riducendo la tossicità delle terapie di induzione in maniera tale da permettere un miglior performance status al trapianto. Un altro approccio potrebbe essere quello di una eventuale terapia di mantenimento da eseguire nel post trapianto in quanto, se è vero che il trapianto sembra allungare la DFS, tuttavia la ricaduta tende ad essere frequente e devastante nonostante tutto. Al momento attuale i farmaci che sembrano essere più attivi sono la Gemcitabina, il Pralatrexate, il Bortezomib e il gruppo di

molecole legate dal meccanismo di azione di inibizione dell'istone deacetilasi (SAHA, Depsipeptide, MS 275). Anche tutto il settore degli anticorpi monoclonali presenta tuttavia alcune promettenti molecole rappresentate dall'Alemtuzumab, l'anti-CD 30 e l'anti CTL-4; attualmente inoltre è in corso nel nostro istituto una ulteriore terapia sperimentale con Lenalidomide in pazienti con PTCL in ricaduta o refrattari e che stà mostrando delle sorprendenti percentuali di risposta. In conclusione Il futuro dei pazienti con PTCL è ancora molto incerto e tuttavia la strada verso la guarigione si sta percorrendo a grande velocità, soprattutto grazie alle nuove molecole, le quali associate probabilmente alle chemioterapie classiche permetteranno alla fine di giungere alla conclusione di una vicenda che rimane tutt'oggi ancora una delle sfide più grandi e appassionanti per gli scienziati ed i clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris NL et al. Blood 1994 ;84 : 1361-92.
2. Jaffe ES et al. Lyon, IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2001.
3. Harris NL et al., A revised European-American classification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the international Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-92.
4. Jaffe et al. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. IRAC Press; Lyon.2001
5. Jaffe ES et al. The pathologic spectrum of adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States. Am J Surg Pathol 1984; 8: 263-75.
6. Benharroch D et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. Blood 1998; 91: 2076-84.
7. Pileri SA et al. Anaplastic large cell lymphoma (CD30+/Ki-1+): results of a prospective clinico-pathological study of 69 cases. Br J Haematol 1994; 86: 513-23.
8. Pileri SA et al. Anaplasrtic large cell lymphoma: a concept reviewed. Adv Clin Pathol 1998; 2: 285-96.
9. Stein H et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical features. Blood 2000; 96: 3681-95.
10. Ralfkiaer E et al. Peripheral T-cell l ymphoma, unspecified. In: WHO classification of Tumors, Pathology and genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001; 227-9.
11. Martinez-Delgado B et al. Expression profiling of T-cell lymphomas differentiates peripheral and Lymphoblastic lymphomas and defines survival related genes. Clin Cancer Res 2004; 10: 4971-82.

12. Arrowsmith ER et al. Peripheral T-cell Lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the Revised European-American Lymphoma Classification. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 241-9.
13. Ascani S et al Peripheral T-cell Lymphomas. Clinico-Pathological study of 168 cases diagnosed according to the REAL Classification. *Ann Oncol* 1997;8: 583-92.
14. Gallamini A et al Peripheral T-cell Lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103: 2474-9.
15. Rodriguez J et al High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. *Ann Oncol* 2003; 14: 1768-75.
16. Rudiger T et al Peripheral T-cell Lymphoma (excluding Anaplastic large-cell Lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 2002; 13:140-9.
17. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. The international Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med.* 1993; 329: 987-994.
18. Melnik A et al Evaluation of the Revised European-American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood.* 1997; 89: 4514-4520.
19. Gisselbrecht C et al Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Groupes d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA).* *Blood* 1998 ;92 : 76-82.
20. Armitage JO et al Clinical significance of immunophenotype in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1998 ; 7 : 1783-90.
21. Coiffier B et al Peripheral T-cell Lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361

- immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA Ann Oncol. 1990; 1:45-50.
22. Grogan TM et al Peripheral T-cell Lymphoma : aggressive disease with heterogeneous immunotypes. Am J Clin Pathol. 1995; 83: 279-288.
 23. Lundin J et al Phase 2 study of Alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced Mycosis Fungoides/Sezàry Syndrome. Blood 2003; 101: 4267-72.
 24. Enblad G et al A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood 2004; 103: 2920-4.
 25. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. Blood. 2008;111:4463-4470.
 26. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood. 2004;103:2474-2479.
 27. International union against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. NY, Springer-Verlag, 1987.
 28. Cheson BD et al Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol 1999;17: 1244-53.
 29. Grever MR et al An investigation of 2'-deoxycoformycin in the treatment of cutaneous T-cell Lymphomas. Blood 1983; 61: 279-282.
 30. Apisarnthanarax N et al Treatment of cutaneous T-cell Lymphoma: current status and future directions Am J Clin Dermatol. 2002;3: 193-215.
 31. Knobler E et al Current management strategies for cutaneous T-cell Lymphoma Clin Dermatol 2004 ;22: 197-208
 32. Carbone PP et al Report of the committee on Hodgkin's Disease staging classification. Cancer Res. 1971;31:1860-1.

33. Santoro A et al Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's Disease: results of a multicenter phase II study J Clin Oncol 2000;18: 2615-2619
34. Zinzani PL et al Value of Gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. Haematologica 2000;85:926-29.
35. Zinzani PL et al Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell Lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol 2000;18: 2603-6.
36. Zinzani PL et al Therapy with Gemcitabine in pretreated peripheral T-cell Lymphoma patients Ann Oncol 1998;9:1351-3
37. Kurzrock R et al Pentostatine therapy of T-cell Lymphomas with cutaneous manifestations J Clin Oncol 1999;17: 3117-21.
38. Ho AD et al Pentostatine in T-cell malignancies a phase II trial of the EORTC. Leukemia Cooperative Group Ann Oncol 1999;10: 1493-98.
39. Emmanouilides C et al Pilot study of fixed infusion rate Gemcitabine with Cisplatin and Dexamethasone in patients with relapsed or refractory Lymphoma Clin Lymphoma 2004;5: 45-49
40. Chau I et al Gemcitabine, Cisplatin and Methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non Hodgkin's Lymphoma Br J Haematol 2003;120: 970-7
41. Aviles A et al Gemcitabine and Cisplatin in Refractory malignant lymphoma Oncology 2004;66:197-200.
42. Orłowski RZ et al Phase I trial of the Proteasome Inhibitor PS-341 in patients with refractory haematologic malignancies J Clin Oncol 2002;20: 4420-27
43. O'Connor OA et al Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor Bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's Lymphoma and mantle cell lymphoma J Clin Oncol 2005; 23: 676-84

44. Richardson PG et al A phase II study of Bortezomib in relapsed refractory myeloma N Engl J Med 2003;348:2609-17
45. Goy A et al Report of a phase II study of Proteasome inhibitor Bortezomib (Velcade) in patients with Relapsed or refractory indolent or aggressive lymphoma Blood 2003; 102
46. 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;24:2472-2479.
47. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer. 2005;103:2091-2098.
48. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. Haematologica. 2007;92:271-272.
49. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath- 1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. Blood. 2007;110:2316-2323
50. Piccaluga PP, Agostinelli C, Righi S, Zinzani PL, Pileri SA. Expression of CD52 in peripheral T-cell lymphoma. Haematologica. 2007;92:566-567.
51. Rodig SJ, Abramson JS, Pinkus GS, et al. Heterogeneous CD52 expression among hematologic neoplasms: implications for the use of alemtuzumab (CAMPATH-1H). Clin Cancer Res. 2006;12:7174
52. Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A, Advani R, Jacobsen E, Acosta M. Phase II study of denileukin diftitox (Ontak®) with CHOP chemotherapy in patients with newly-diagnosed aggressive T-cell lymphomas, the CONCEPT Trial: interim analysis [abstract]. Blood. 2006;108. Abstract #2461.
53. Aguiar Bujanda D. Complete response of relapsed angioimmunoblastic T-cell lymphoma following therapy with bevacizumab. Ann Oncol. 2008;19:396-397.

54. O'Connor OA, Hamlin PA, Portlock C, et al. Pralatrexate, a novel class of antifolate with high affinity for the reduced folate carrier-type 1, produces marked complete and durable remissions in a diversity of chemotherapy refractory cases of T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2007;139:425-428.
55. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy. The GELTAMO experience. *Haematologica.* 2003;88:1372-1377.
56. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol.* 2007;18:652-657.
57. Feyler S, Prince HM, Pearce R, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:443-450
58. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:405-410.
59. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen G, et al. Dose-dense induction followed by autologous stem cell transplant (ASCT) as 1st line treatment in peripheral T-cell lymphomas (PTCL). A phase II study of the Nordic Lymphoma Group (NLG) [abstract]. *Blood.* 2006;108. Abstract #401.
60. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia.* 2006;20:1533-1538.
61. Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol.* 2004;22:2172-2176.

62. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versuslymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 2008;26:2264-2271.

Table 1. WHO 2008 classification of mature T/NK-cell neoplasms.

Leukemic or disseminated

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells

Aggressive NK-cell leukemia

Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1-positive)

Systemic Epstein-Barr virus (EBV)-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood

Extranodal

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Extranodal—cutaneous

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Primary cutaneous CD30⁺ lymphoproliferative disorders

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Lymphomatoid papulosis

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ cytotoxic T-cell lymphoma

Primary cutaneous small/medium CD4⁺ T-cell lymphoma

Nodal

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive

Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative

Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified

Tabella 2. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ALL'ARRUOLAMENTO

NUMERO TOTALE PAZIENTI	10
ETA' MEDIANA (range)	65 (49-76)
SESSO (M/F)	8/2
ISTOLOGIA:	
-MF	4
-PTCLU	6
STADIO:	
-MF	2 T3,N0,M0; 2 T4,N0,M0
-PTCL	4 III; 2 IV

Tabella 3. CARATTERISTICHE DEL GRUPPO STUDIATO

M:F ratio	22:10
ETA' -Mediana -Range	58 25-77
ISTOLOGIA -Micosi Fungoide -PTCLU -SS	26 (81%) 5 (16%) 1 (3%)
PRECEDENTI TERAPIE (n= 22 pazienti) -Radioterapia -PUVA -PUVA + Radioterapia locale	4 10 8
CLASSIFICAZIONE TNM/STADIO ANN ARBOR -Micosi Fungoide (T3 oT4,N0,M0) -PTCLU (stadio IV,cute)	26 5