



Inmunoterapia
en dermatología

Tratamiento sistémico del linfoma cutáneo primario

Cristina Muniesa

Hospital de Viladecans

Hospital Universitari de Bellvitge

Linfomas Cutáneos Primarios

Grupo heterogéneo de linfomas No Hodgkinianos

Originados en la piel

Incidencia anual de 1/100.000 hab

WHO-EORTC Classification 2018

CTCL

- MF
- MF variants
 - Folliculotropic MF
 - Pagetoid reticulosis
 - Granulomatous slack skin
- SS

~ 60%

- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Primary cutaneous CD30⁺ LPDs
 - C-ALCL
 - LyP

~ 25%

- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
- Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Chronic active EBV infection
- Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes
 - Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma
 - CD8⁺ AECTCL (provisional)
 - Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)
 - Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma (provisional)
- Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS

CBCL

- PCMZL
- PCFCL
- PCDLBCL, LT
- EBV⁺ mucocutaneous ulcer (provisional)
- Intravascular large B-cell lymphoma

*Willenze et al. Blood 2019. WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas.

Tratamiento sistémico en LCP -Micosis Fungoide-

ESTADIOS AVANZADOS >IIB

(Tumores, eritrodermia, af extracutánea)



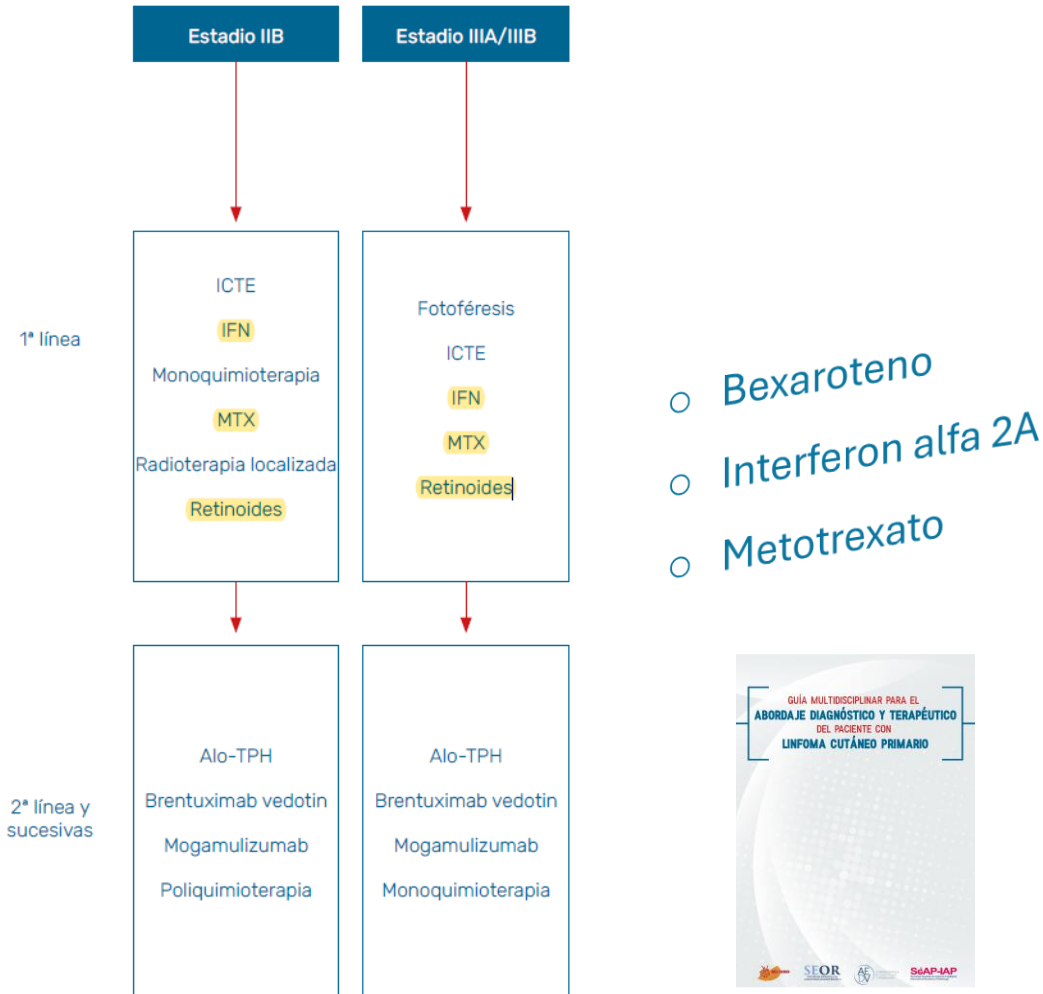
Alrededor del 20-25% progresan



Tratamiento sistémico en LCP

-Micosis Fungoide-

ESTADIOS AVANZADOS >IIB



- Enfoque multidisciplinar
- No tratamiento estándar
- No tratamiento curativo
- Tratamientos convencionales bajas tasas de respuesta y corta duración
- Efectos secundarios
- La quimioterapia no es una buena opción

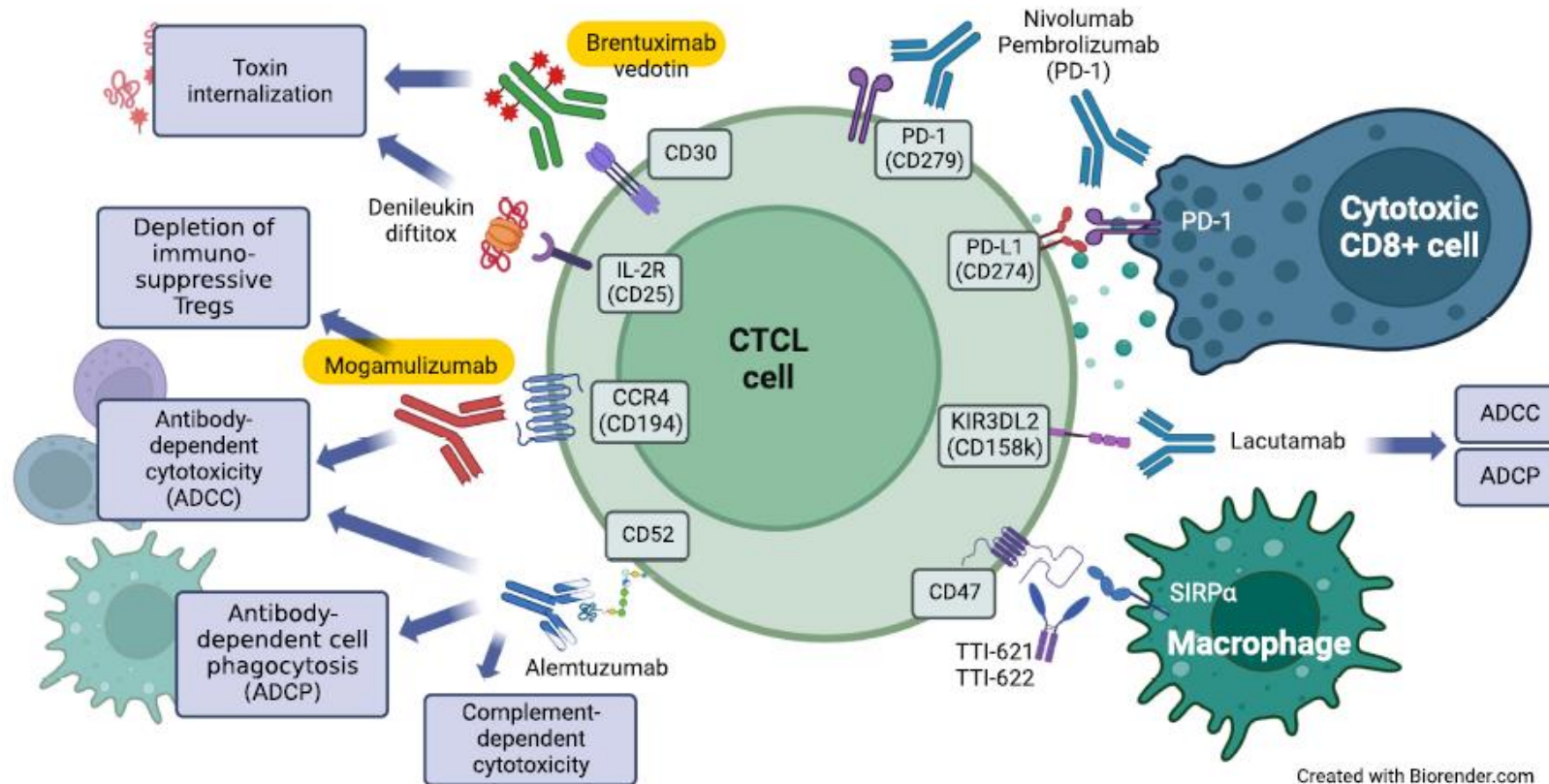


<https://www.geltamo.com/protocolos-2/guias-terapeuticas>

Tratamiento sistémico en LCP -Inmunoterapia-

APPROVED

IN TRIALS

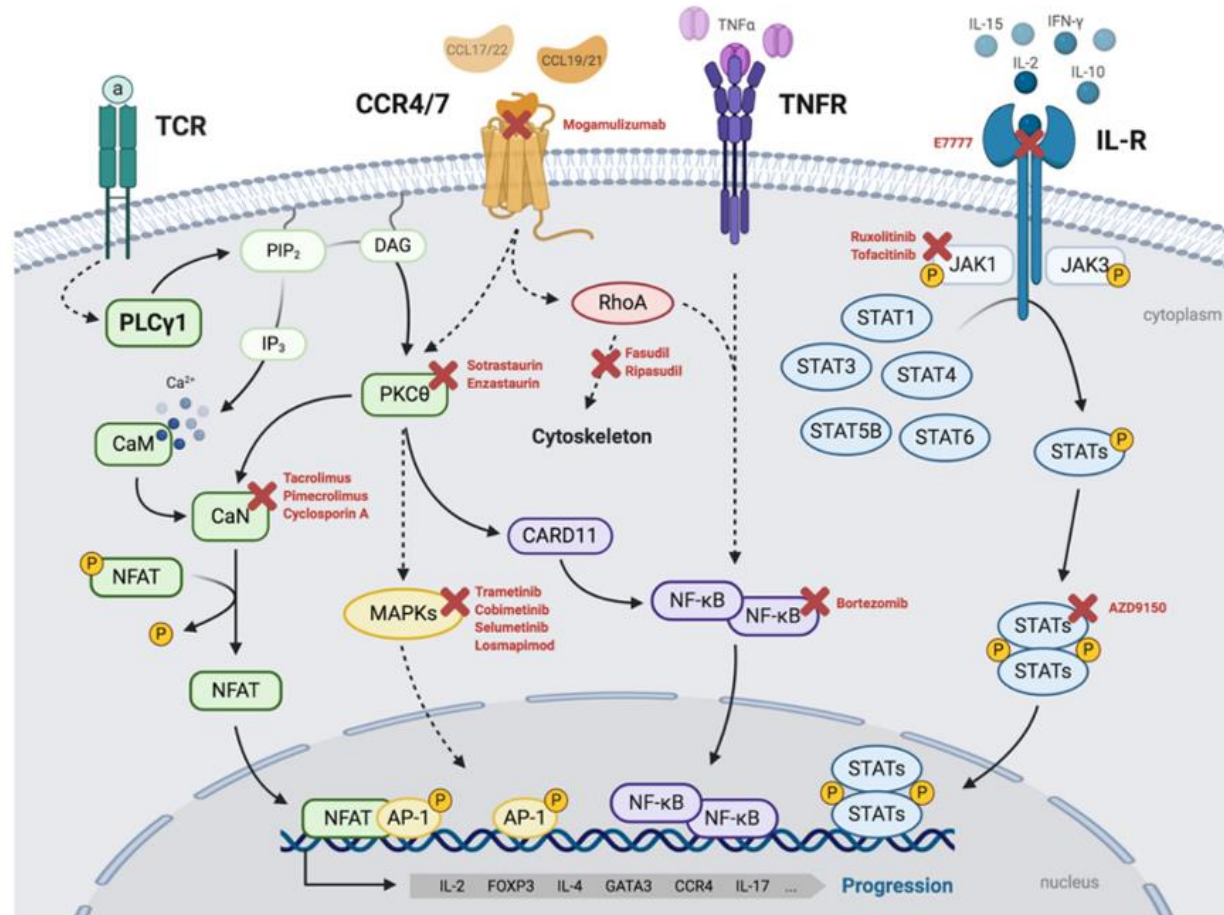


Tratamiento sistémico en LCP -Inmunoterapia-

Cancers 2021, 13, 1931

9

IN TRIALS



Inmunoterapia LCP. Nuestra experiencia

Grupo heterogéneo de linfomas No Hodgkinianos

Originados en la piel

Incidencia anual de 1/100.000 hab

WHO-EORTC Classification 2018

CTCL

MF
MF variants
Folliculotropic MF
Pagetoid reticulosis
Granulomatous slack skin
SS

Adult T-cell leukemia/lymphoma

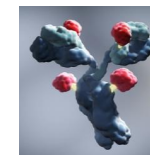
Primary cutaneous CD30⁺ LPDs
C-ALCL
LyP

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Chronic active EBV infection
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes
Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma
CD8⁺ AECTCL (provisional)
Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)
Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma (provisional)
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS

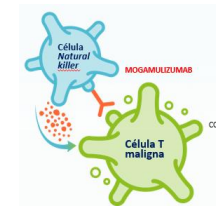
CBCL

PCMZL
PCFCL
PCDLBCL, LT
EBV⁺ mucocutaneous ulcer (provisional)
Intravascular large B-cell lymphoma

BRENTUXIMAB VEDOTIN



MOGAMULIZUMAB



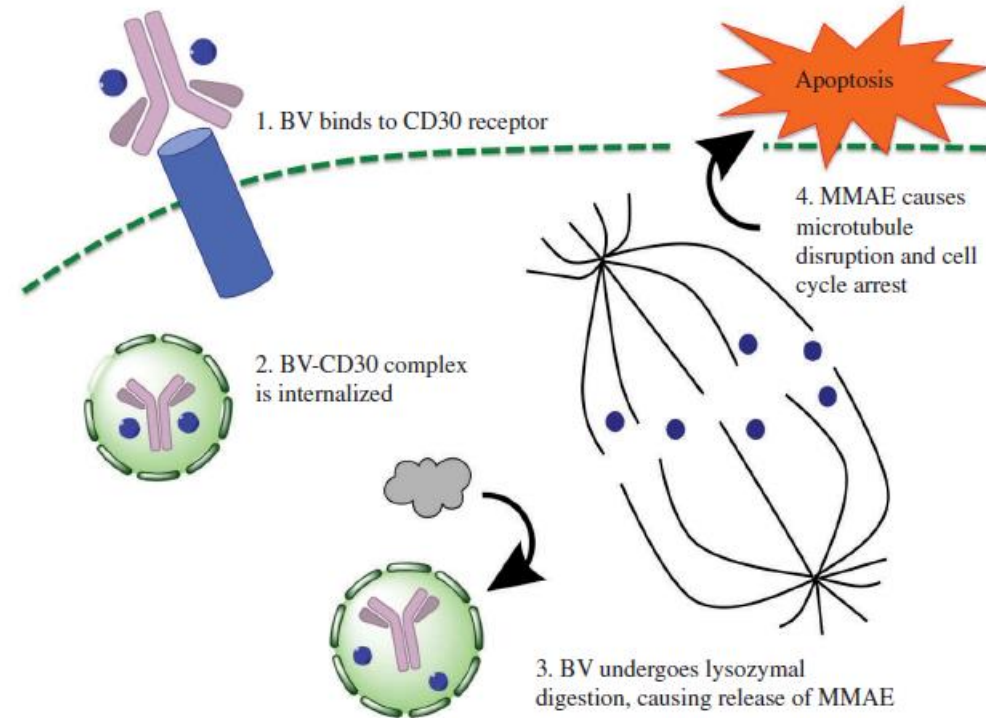
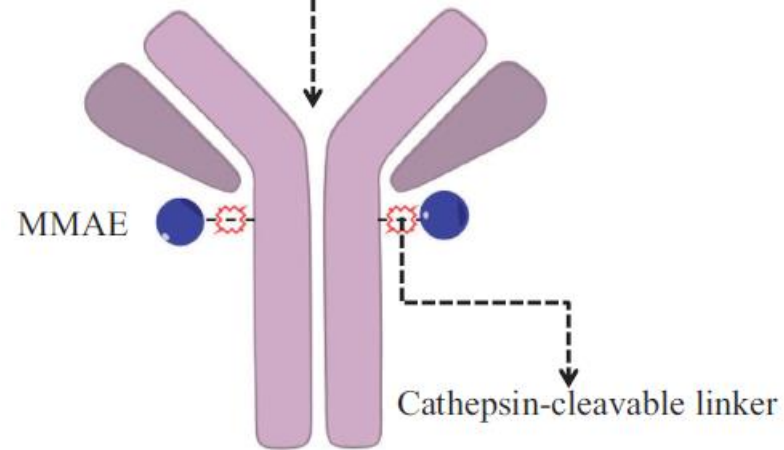
*Willenze et al. Blood 2019. WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas.

Brentuximab vedotin



Ac anti CD30

Monoclonal antibody with CD30-specificity



Van Der Weyden et al. Expert review of hematology. 2019;12:5-19.



Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial

H Miles Prince*, Youn H Kim*, Steven M Horwitz, Reinhard Dummer, Julia Scarisbrick, Pietro Quaglino, Pier Luigi Zinzani, Pascal Wolter, Jose A Sanches, Pablo L Ortiz-Romero, Oleg E Akilov, Larisa Geskin, Judith Trotman, Kerry Taylor, Stephane Dalle, Michael Weichenthal, Jan Walewski, David Fisher, Brigitte Dréno, Rudolf Stadler, Tatyana Feldman, Timothy M Kuzel, Yinghui Wang, Maria Corinna Palanca-Wessels, Erin Zagadailov, William L Trepicchio, Wenwen Zhang, Hui-Min Lin, Yi Liu, Dirk Huebner, Meredith Little, Sean Whittaker†, Madeleine Duvic†, on behalf of the ALCANZA study group‡

Lancet 2018

128 pacientes
(64 BV vs 64 MTX o Bexaroteno)
ORR 67%
SLP 16,7m



POSOLOGÍA Brentuximab:

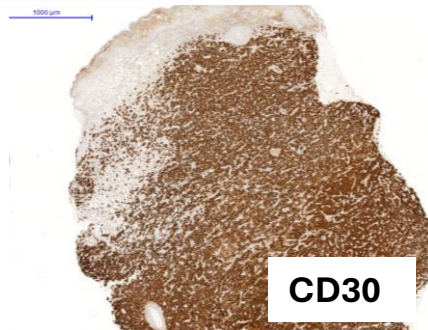
1.8 mg/kg i.v. 1 ciclo cada 3 semanas
hasta 16 ciclos



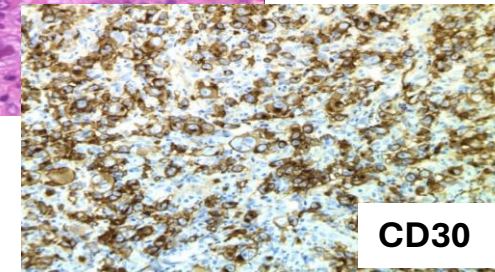
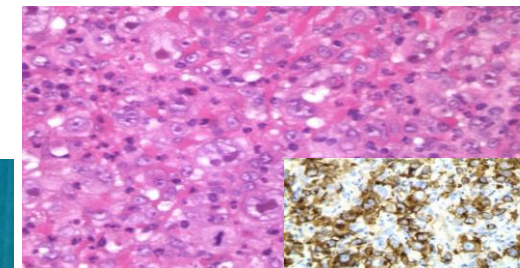
Indicación:

- BV (ADCETRIS) is approved by The European Medicines Agency (EMA) for:
 - relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma (HL)
 - CD30+ HL at increased risk of relapse or progression following ASCT
 - relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL)
 - **CD30+ cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) after at least 1 prior systemic therapy (MF & ALCL PC)**

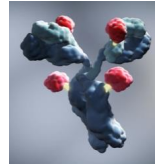
LACG CD30



MF CD30



Brentuximab vedotin

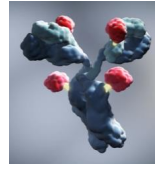


LACG

- Hombre 37 años
- LACG PC T3bN0M0
- Tto previo: MTX
- 6 ciclos Brentuximab-RC
- Tras 40 meses sigue RC



Brentuximab vedotin



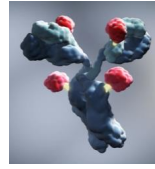
LACG

- Hombre 37 años
- LACG T3bN0M0
- Tto previo: MTX
- 6 ciclos Brentuximab-RC
- Tras 40 meses sigue RC

6 ciclos

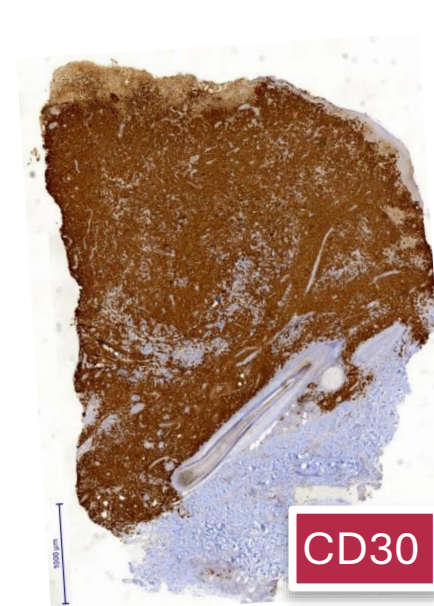
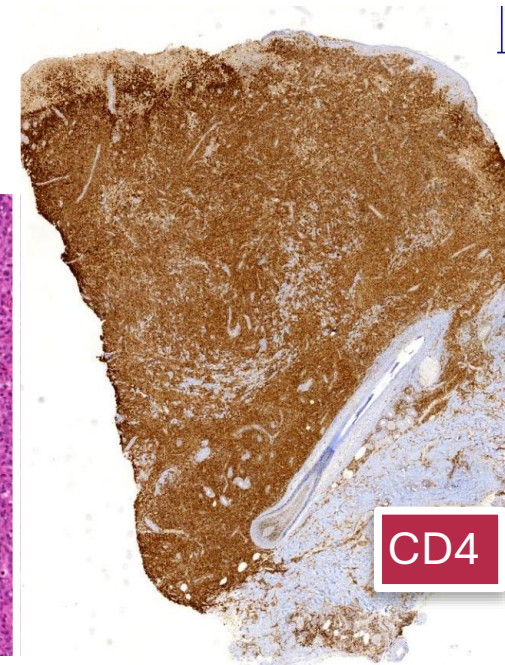
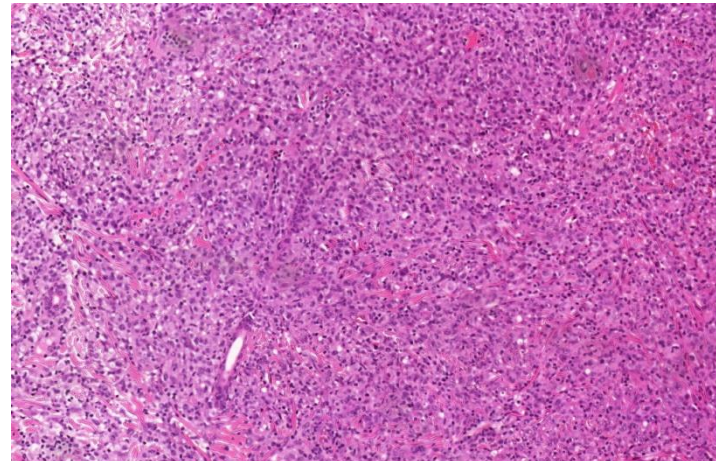


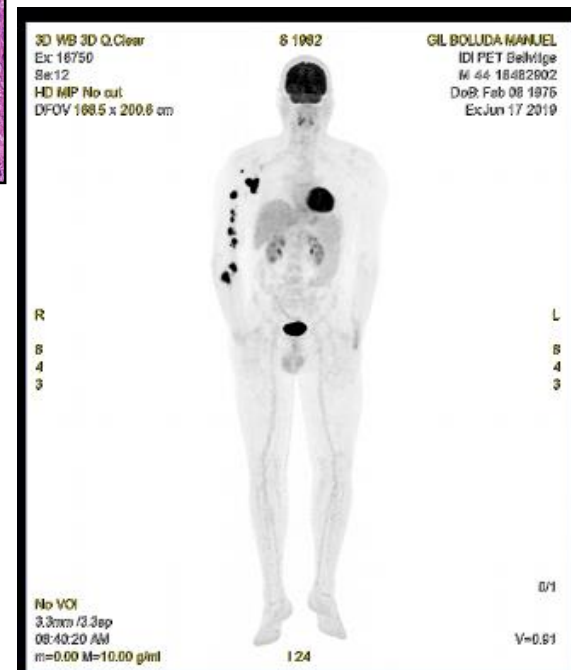
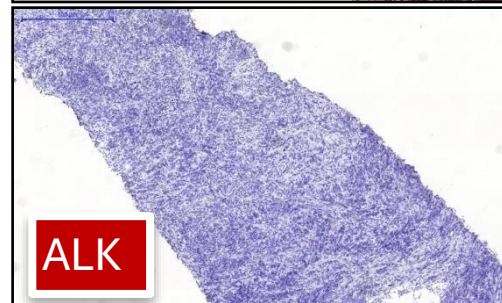
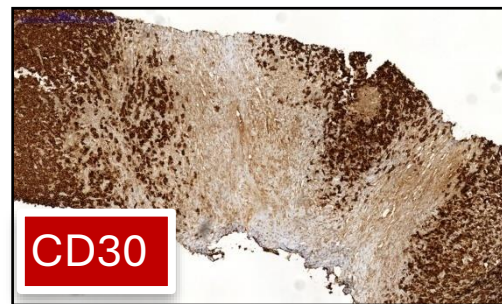
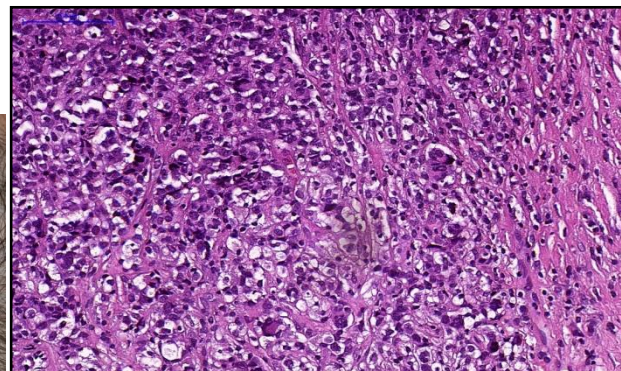
Brentuximab vedotin



LACG

- Hombre 44 años
- LACG T2aN1M0
- Tto previo: RDTL (36Gy)
- 7 ciclos Brentuximab-RC
- Tras 36 meses sigue RC



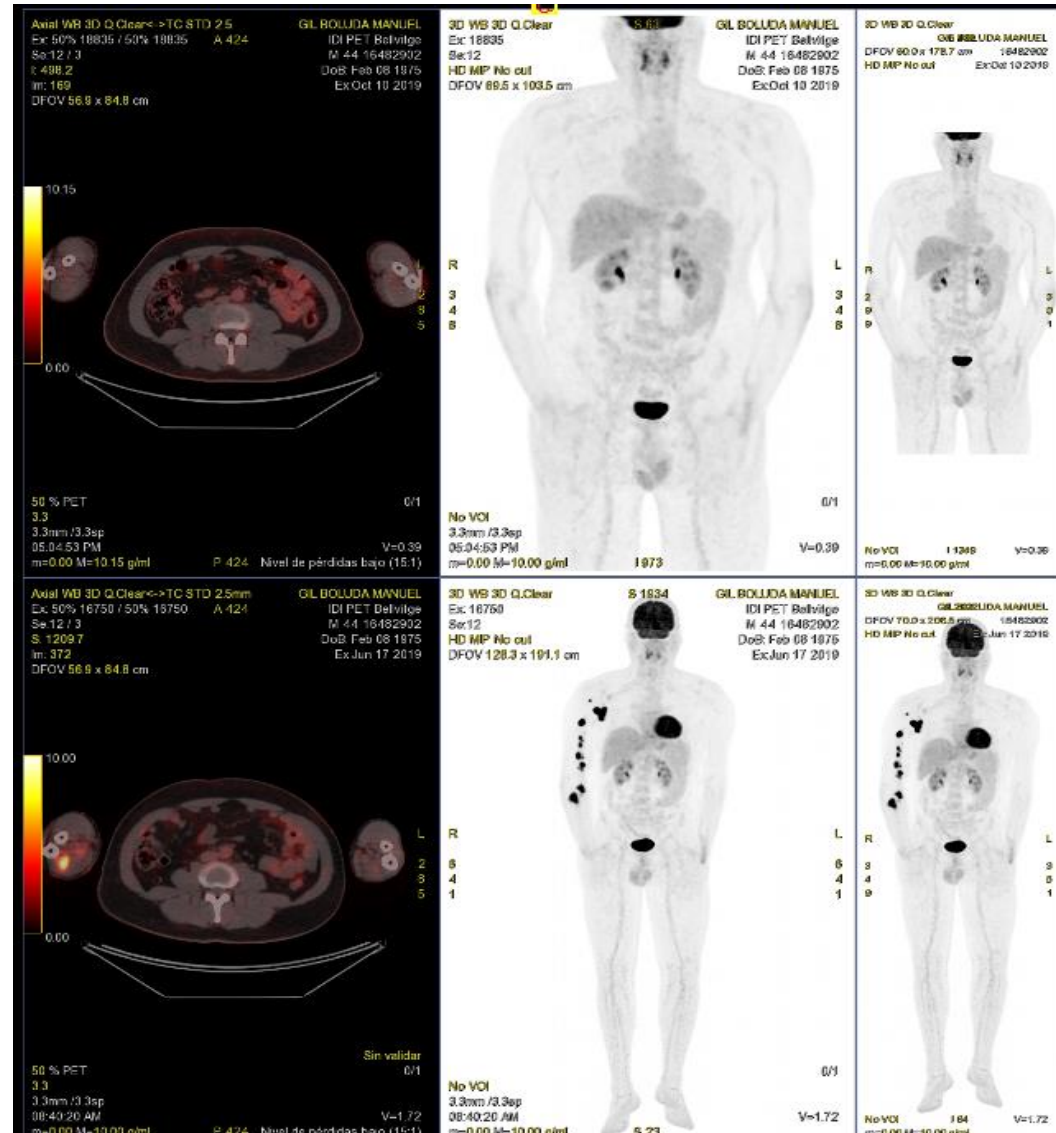


- Mazacote adenopático axilar
- Empastamiento del TCS antebrazo
- Dolor e impotencia funcional ESD

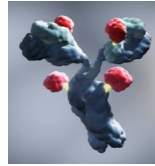
- Hombre 44 años
- LACG T2cN1M0
- Tto previo: RDTL (36Gy)
- 7 ciclos Brentuximab-RC
- Tras 36 meses sigue RC

- 4 ciclo de BV
- RC clínica
- Resolución dolor
- Recuperación de la movilidad
- PET-TAC respuesta completa
- STOP BV tras 7 ciclos

* Imágenes propiedad del ponente



Brentuximab vedotin



MF

Mujer, 48 años

AP: Gastritis e ileitis
(omeprazol)

Diagnóstico MF en octubre 2023

Biopsia: MF transformada (CD30+ 10%)

- Estadio inicial:
T3N0M0B0b (IIB)



Tratamientos previos (Dx esclerodermia):

Prednisona, metotrexato, micofenolato mofetil

INICIO DE BRENTUXIMAB
13-11-2023



2 ciclo



6 ciclo



*Estas imágenes son propiedad del ponente

ORIGINAL ARTICLE

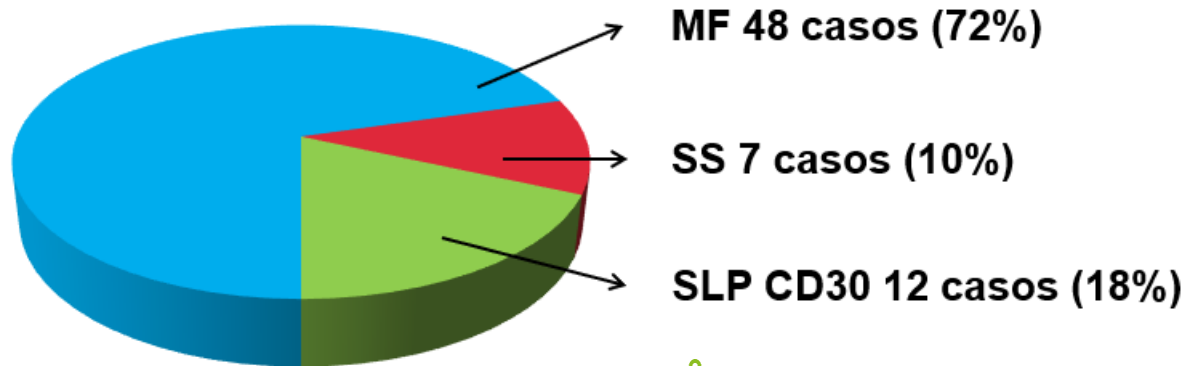
Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry

Cristina Muniesa^{1,2} | Fernando Gallardo³ | Ignacio García-Doval⁴ |
M. Teresa Estrach⁵ | Andrea Combalia⁵ | Mercedes Morillo-Andújar⁶ |
Fátima De la Cruz-Vicente⁷ | Salma Machan⁸ | Cristina Moya-Martínez⁸ | Roger Rovira³ |
Blanca Sanchez-Gonzalez⁹ | Elvira Acebo¹⁰ | Elena Amutio¹¹ | Yeray Peñate¹² |
Maria del Carmen Losada-Castillo¹³ | M. Pilar García-Muret¹⁴ | Helena Iznardo¹⁴ |
Concepción Román-Curto¹⁵ | Javier Cañueto¹⁵ | Ricardo Fernández-de-Misa¹⁶ |
Ángeles Flórez¹⁷ | Rosa María Izu¹⁸ | Ignacio Torres-Navarro¹⁹ | Ana Zayas²⁰ |
Gema Pérez-Paredes²¹ | Mar Blanes²² | J. Ignacio Yanguas²³ | Amparo Pérez-Ferriols²⁴ |
Marta Callejas-Charavia²⁵ | Pablo Luis Ortiz-Romero²⁶ | Amalia Pérez-Gil²⁷ |
Lucía Prieto-Torres²⁸ | Eva González-Barca²⁹ | Octavio Servitje¹



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Aug 26. doi: 10.1111/jdv.18563.

67 Casos

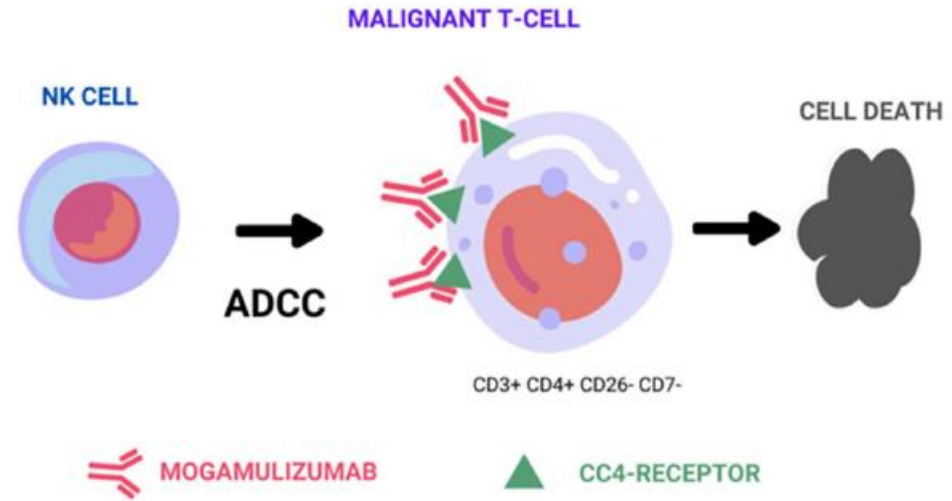
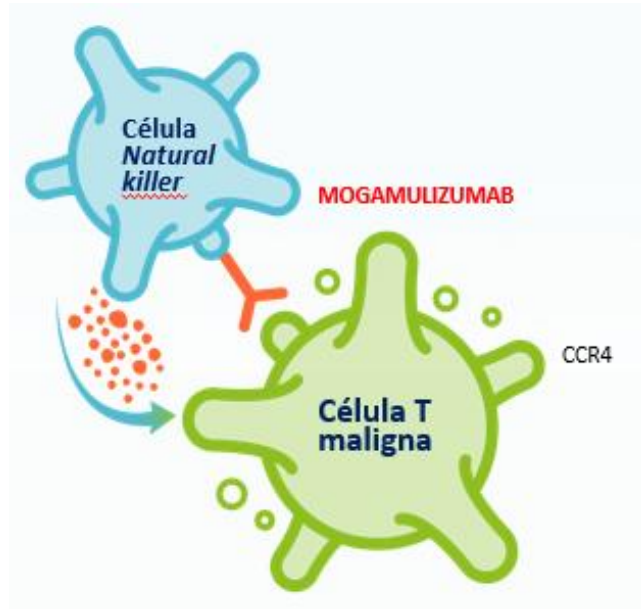


Media de ciclos de BV: 7 [1-20]

Tasa respuesta global: 67%
Supervivencia libre de progresión: 10,3 m

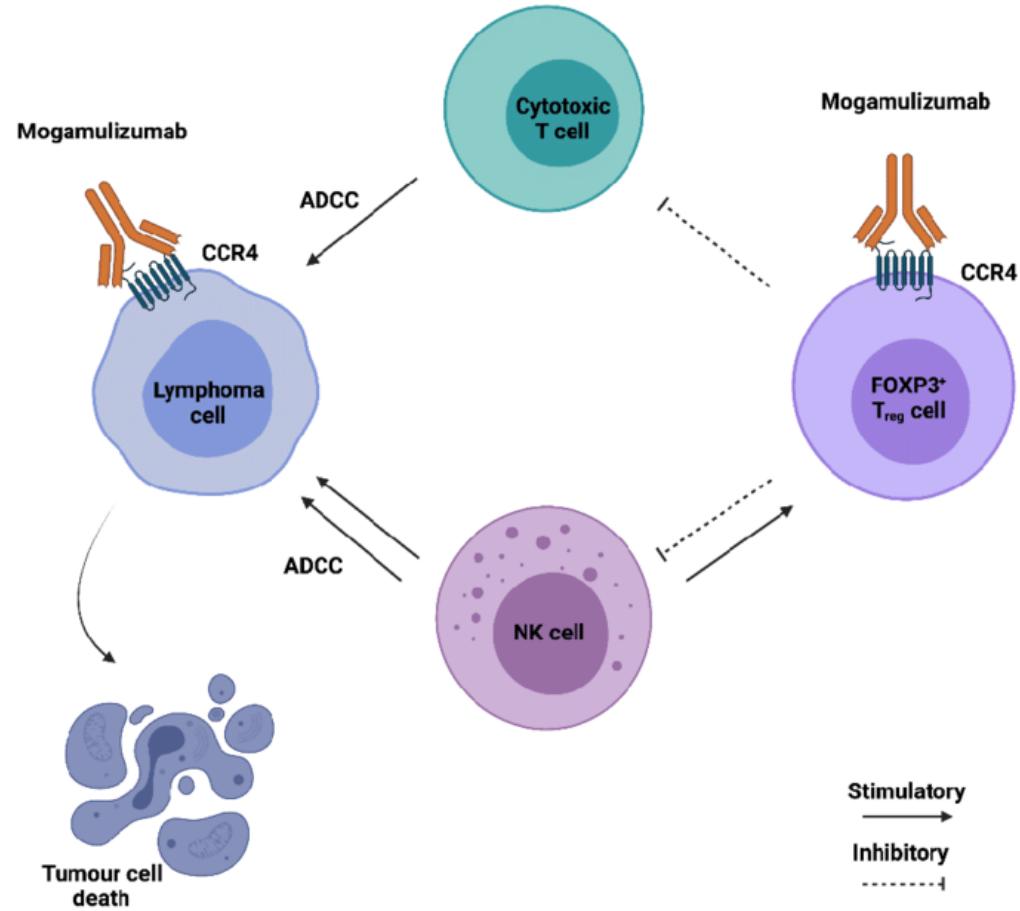
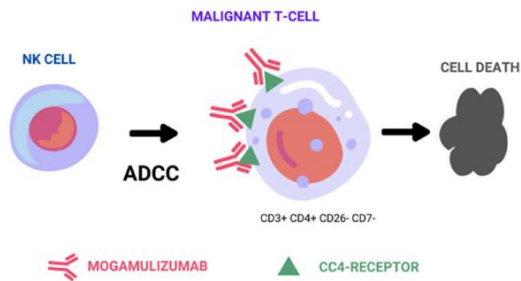
Mogamulizumab

Ac anti CCR4



Mogamulizumab

Ac anti CCR4





Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial

Youn H Kim, Martine Bagot, Lauren Pinter-Brown, Alain H Rook, Pierluigi Porcu, Steven M Horwitz, Sean Whittaker, Yoshiki Tokura, Maarten Vermeer, Pier Luigi Zinzani, Lubomir Sokol, Stephen Morris, Ellen J Kim, Pablo L Ortiz-Romero, Herbert Eradat, Julia Scarisbrick, Athanasios Tsiarakas, Craig Elmetts, Stephane Dalle, David C Fisher, Ahmad Halwani, Brian Poligone, John Greer, Maria Teresa Fierro, Amit Khot, Alison J Moskowitz, Amy Musiek, Andrei Shustov, Barbara Pro, Larisa J Geskin, Karen Dwyer, Junji Moriya, Mollie Leoni, Jeffrey S Humphrey, Stacie Hudgens, Dmitri O Grebennik, Kensei Tobinai, Madeleine Duvic, for the MAVORIC Investigators*

372 pacientes
(128 MOGA vs 128 Vorinostat)

Lancet Oncol 2018

Study	Cases	Subtype	ORR	ORR Blood	ORR Skin	TTR	PFS	AdversEvents
MAVORIC Kim et al Lancet Oncol 2018	184	81 SS/ 105 MF	28% (37%SS/ 21%MF)	68%	42%	3,3m	7,7m	84,8%

(2018)



Indicación:

POTELIGEO® está indicado para el tratamiento de **pacientes adultos con MF* o SS** que han recibido como mínimo un tratamiento sistémico previo.

**En MF con afectación sp.*



POSOLÓGIA Mogamulizumab:

1 mg/kg i.v. los días 1,8,15,22 del 1r ciclo de 28 días y días 1,15 de ciclos posteriores, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Mogamulizumab en Síndrome de Sézary

Ac anti CCR4

- Proliferación clonal de LT afectando **la piel, los ganglios linfáticos y la sangre**
- Comportamiento **más agresivo**, más sintomática.

♀ 68 años

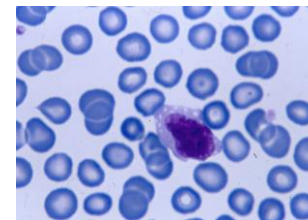
Diagnóstico SS en octubre 2018

- Estadio inicial: T4NxM0B2 (IVA1)



Triada Clásica del SS

- Eritrodermia
- Linfadenopatía
- Queratodermia



1.600 cél de SS/microL
+ TCR clonal igual al de piel

Mogamulizumab en Síndrome de Sézary

Ac anti CCR4

- Proliferación clonal de LT afectando **la piel, los ganglios linfáticos y la sangre**
- Comportamiento **más agresivo**, más sintomática.

♀ 68 años

Tratamientos previos:

- 2018 MTX
- Enero 2019 a enero 2020 FEC
- Enero a junio 2020 Gemcitabina
- Junio 2020 Clorambucil + Prednisona



(septiembre 2021)

PIEL: mswat 90 (no infiltrada)

SANGRE: Citometría: 6.100 CS

Inicio MOGAMULIZUMAB

Tras 1r ciclo MOGAMULIZUMAB

Muy bien tolerado.

PIEL

Mejoría de >50% de la eritrodermia **(RP)**

Menos prurito (vas itching 3/10).

SANGRE

Citometría: 190 **(B0) (RC)**



Tras 3r ciclo MOGAMULIZUMAB

PIEL

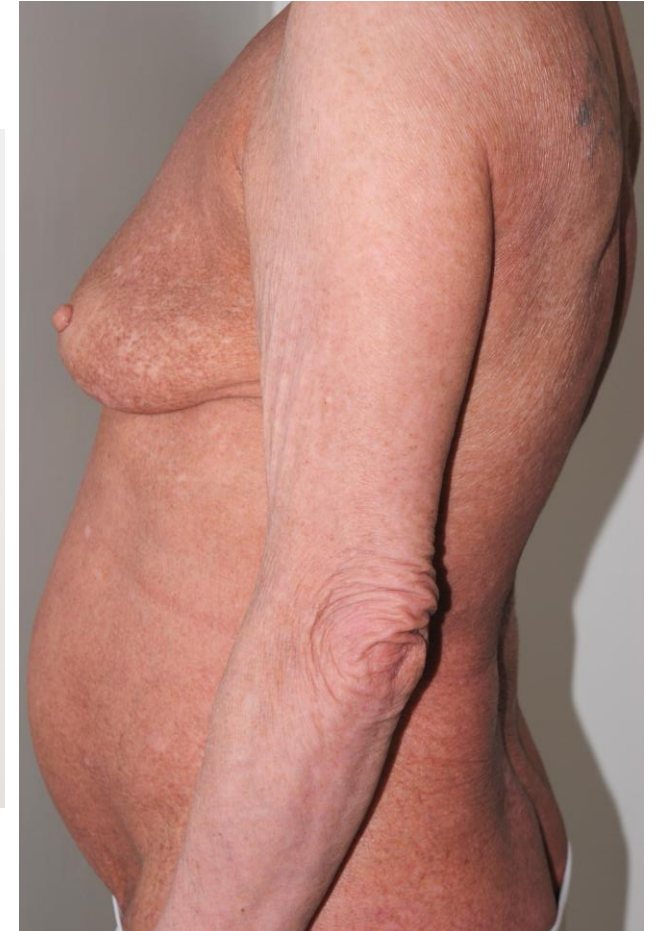
RC cutánea.

Nada de prurito. Vas Itching 0.

SANGRE

Fenotipo NORMAL. 0 CS. (B0)

RC



Estado actual: 25º ciclo MOGAMULIZUMAB

PIEL

RC cutánea.

Nada de prurito. Vas Itching 0.

SANGRE

Fenotipo NORMAL. 0 CS. (B0)

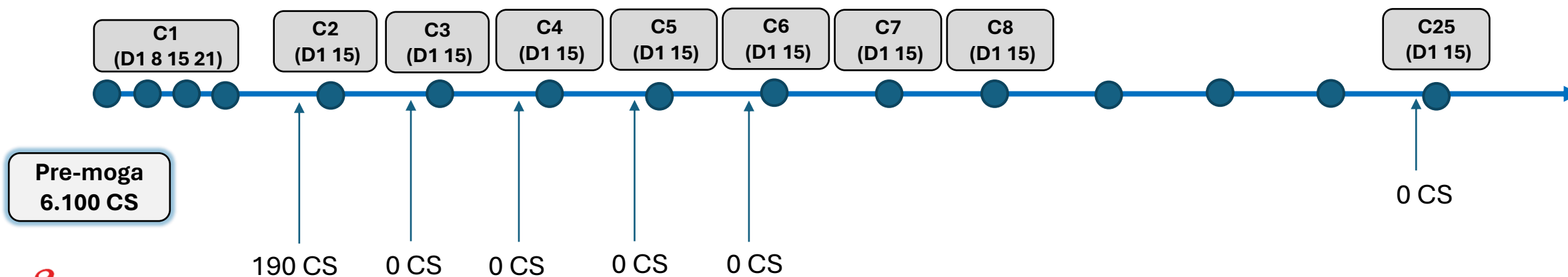
RC



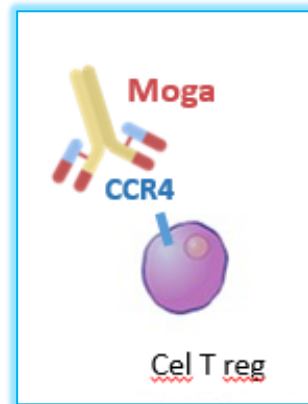
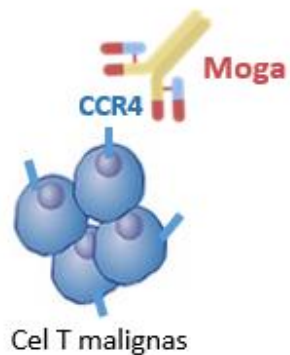
Resumen: caso MOGAMULIZUMAB

PIEL RC
(desde 3r ciclo)

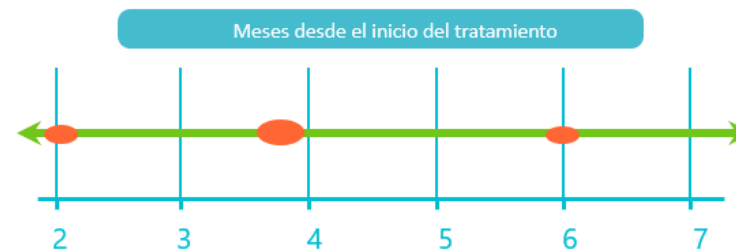
SANGRE RC
(desde 1r ciclo)



Mogamulizumab-associated rash (MAR)



- Reportado en MAVORIC 24% de los casos
- La mayoría grado 1
- Tiempo medio 107 días
- Plantea diagnóstico diferencial con recidiva/progresión de la enfermedad
- Asociado a respuesta



Mogamulizumab-associated rash (MAR)



- 2 rash
- 4 psoriasis
- 1 penfigoide ampoloso
- 1 dermatitis atópica
- 1 vitíligo



*Estas imágenes son propiedad del ponente

Nuestra experiencia: tasas de respuesta



PIEL



Total: 9 pacientes

Respuesta completa: 7/9



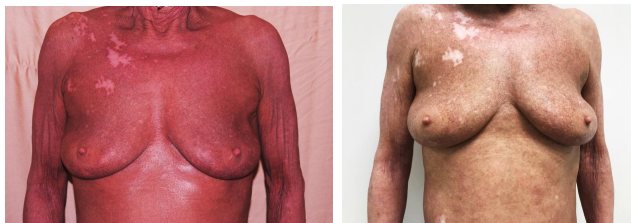
Enfermedad progresiva: 1/9



PRE → POST



No respuesta: 1/9 Exitus



PRE → POST

SANGRE



Respuesta completa: 7/9

Enfermedad progresiva: 1/9

No respuesta: 1/9 Exitus

Linfomas Cutáneos Primarios

Grupo heterogéneo de linfomas No Hodgkinianos

Originados en la piel

Incidencia anual de 1/100.000 hab

WHO-EORTC Classification 2018

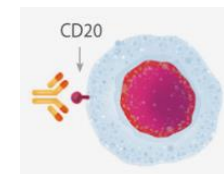
CTCL

MF
 MF variants
 Folliculotropic MF
 Pagetoid reticulosis
 Granulomatous slack skin
 SS
 Adult T-cell leukemia/lymphoma
 Primary cutaneous CD30⁺ LPDs
 C-ALCL
 LyP
 Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
 Chronic active EBV infection
 Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes
 Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma
 CD8⁺ AECTCL (provisional)
 Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)
 Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma (provisional)
 Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS

CBCL

PCMZL
 PCFCL
 PCDLBLC, LT
 EBV⁺ mucocutaneous ulcer (provisional)
 Intravascular large B-cell lymphoma

~ 75-80% RITUXIMAB



Tratamiento sistémico en LCCB

-Inmunoterapia-

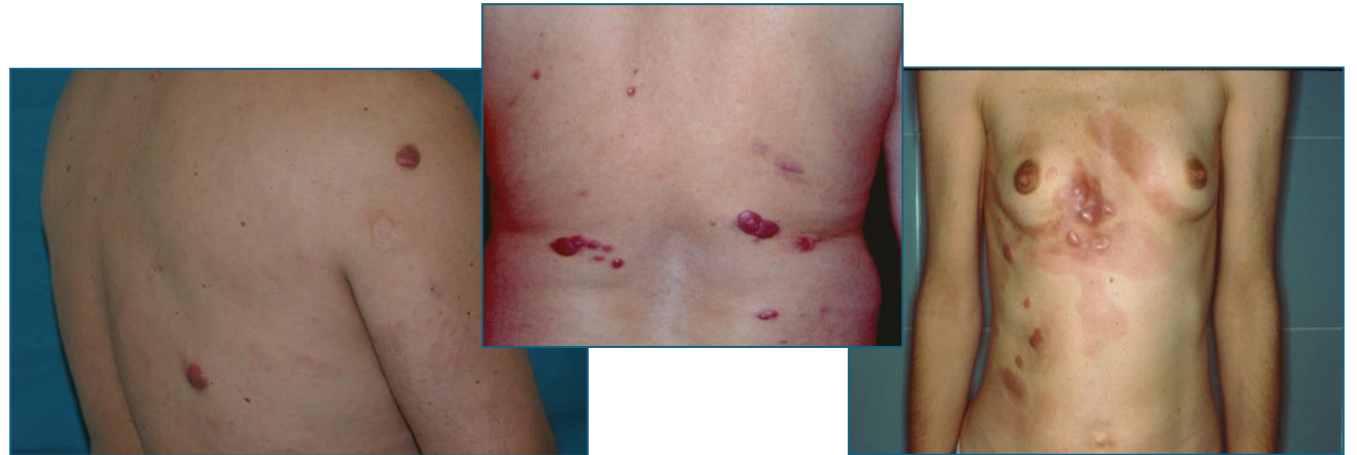
T1: lesiones únicas



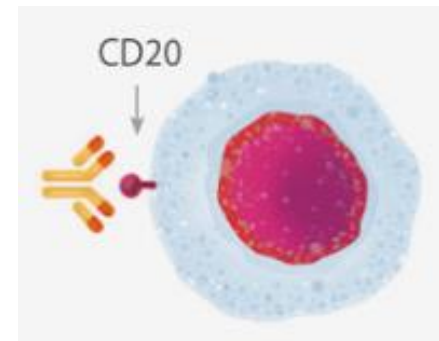
T2: lesiones regionales



T3: LESIONES MULTIFOCALES



RITUXIMAB

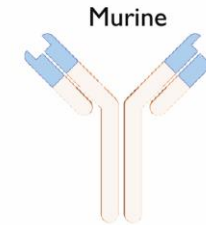


Ac anti CD20

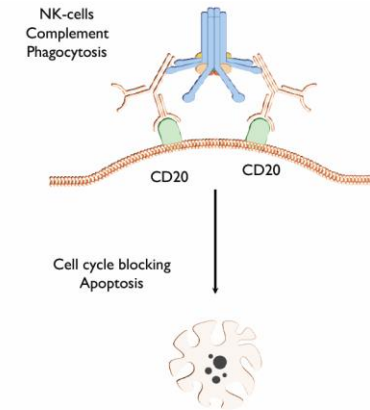
Rituximab EV: Nuestra experiencia clínica



POSOLOGÍA Rituximab EV:
375 mg/m² i.v. / semana x 4 semanas
(4 infusiones, 1 ciclo)



Human



Systemic rituximab for the treatment of the indolent forms of primary cutaneous B-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry



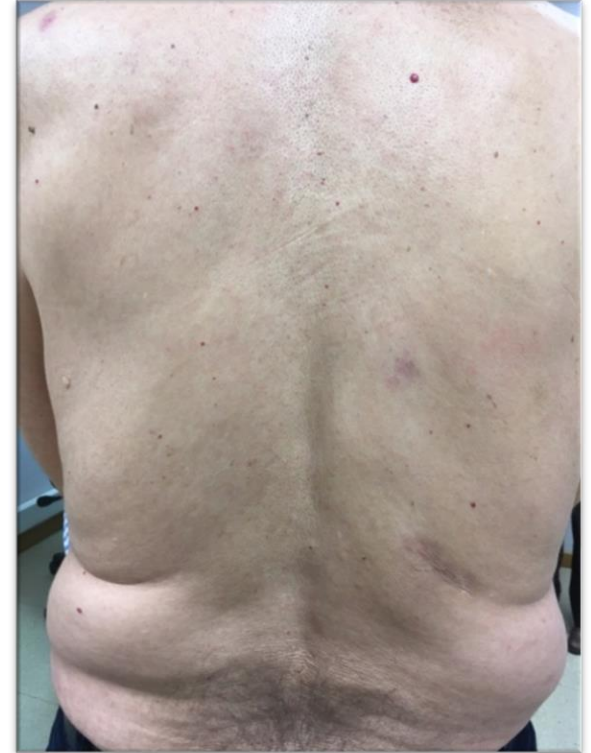
Muniesa et al. JAAD. 2020;83(5):1535-8.



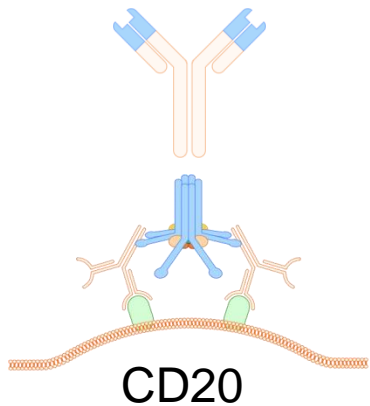
Grupo de Trabajo de Linfomas Cutáneos de la AEDV. Fundación Piel Sana.

Table I. Characteristics of patients treated with systemic rituximab

Characteristics	Total (N = 54)	PCFCL (n = 29)	PCMZL (n = 25)	P value
Sex, No. (%)				.609
Male	37 (69)	19 (66)	18 (72)	
Female	17 (31)	10 (34)	7 (28)	
Age at diagnosis, median (IQR), y	54 (41-62)	53 (41-59)	55 (37-62)	.9042
Previous treatment with intralesional rituximab, No. (%)	9 (17)	6 (21)	3 (12)	.316
Stage before treatment rituximab, No. (%)				.802
T1	7 (13)	4 (14)	3 (12)	
T2	20 (37)	12 (41)	8 (32)	
T3	27 (50)	13 (45)	14 (56)	
N0	49 (91)	26 (90)	23 (92)	.887
N1	3 (5)	2 (7)	1 (4)	
N2	1 (2)	0 (0)	1 (4)	
N3	1 (2)	1 (3)	0 (0)	
Response, No. (%)				.552
Complete response	37 (68)	21 (72)	16 (64)	
Partial response	16 (30)	7 (24)	9 (36)	
Stable disease	1 (2)	1 (4)	0 (0)	
Relapse, No. (%)				.6254
No	30 (56)	17 (59)	13 (52)	
Yes	24 (44)	12 (41)	12 (48)	
Time to progression, median (IQR), mo	11 (7-21)	12 (9-34)	9 (5-13)	.1782
Progression-free survival, median (SE), mo	62 (16)	78 (29)	58 (27)	.1719
Time to next treatment, median (SE), mo	62 (17)	85 (33)	60 (NA)	.3452
Adverse events, No. (%)				
Inflammatory reactions at lymphoma sites	16 (30)	11 (38)	5 (20)	.1502
Systemic symptoms*	17 (32)	9 (30)	8 (32)	>.99
Grade 1	14 (26)	7 (24)	7 (28)	
Grade 2	2 (4)	1 (3)	1 (4)	
Grade 3	1 (2)	1 (3)	0 (0)	
Follow-up, median (IQR), mo	90 (41-171)	83 (39-181)	92 (61-166)	.9726
Current status, No. (%)				.243
Alive without disease	38 (70)	19 (66)	19 (76)	
Alive with disease	11 (20)	5 (17)	6 (24)	
Lost follow-up	2 (4)	2 (7)	0	
Died of others causes	2 (4)	2 (7)	0	
Died of lymphoma	1 (2)	1 (3)	0	



Rituximab IL: Nuestra experiencia clínica



- 10mg of Rituximab (jeringa de 1ml Mabthera) por inyección (cada lesión)
- 3 veces por semana



Indicación:



*Únicas no candidatas a IQ
ni RDTL*



*Multifocales
“numero limitado”*

Rituximab IL: Nuestra experiencia clínica

26 pacientes (19 LBZM / 7 LBCF)	
Sexo (H:M)	16:10
Edad media	51 años [22-81]
TNM	
T1	8 (31%)
T2	14 (54%)
T3	4 (15%)
Núm ciclos RIL	
1	19 (73%)
>1	7 (27%)
Respuesta	
RC	15 (58%)
RP	11 (42%)



(2010-2023)

Recidiva	21 (81%)
TTR	7m [2-118m]
PFS	7m [2-134m]
TTNT	10.8m [4-119m]
Seguimiento	86m [1-153m]

Rituximab IL: Nuestra experiencia clínica



Conclusiones

- Tratamiento sistémico en los LCP en los estadios avanzados.
- No hay unas líneas estándar de tratamiento.
- Bajas tasas de respuesta con los tratamientos convencionales.
- Dianas terapéuticas en el campo de la inmunoterapia: rituximab, brentuximab, mogamulizumab.
- Eficaces. Mejores tasas de respuestas.
- Buen perfil de seguridad.