

Nuevos fármacos en el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T

New drugs in the therapy of T-cell cutaneous lymphoma

JC García Ruiz¹, RM^a Izu Belloso², E. Amutio Díaz¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

²Servicio de Dermatología. Hospital de Basurto. Bilbao. España.

Correspondencia:

Rosa María Izu Belloso
Servicio de Dermatología
Hospital de Basurto
Avda. Montevideo, 18
48013 Bilbao (España)
Tel.: 0034 944006310
e-mail: rizu@ya.com

Resumen

No existe actualmente ningún tratamiento curativo de los linfomas cutáneos en estadios avanzados. Históricamente estos pacientes han sido sometidos a esquemas de quimioterapia utilizados en linfomas sistémicos generalmente muy tóxicos, y de beneficios muy limitados. Gracias al creciente conocimiento de la etiopatogenia de los linfomas cutáneos se han podido identificar dianas terapéuticas y desarrollar nuevas moléculas que se están probando en la actualidad con resultados esperanzadores. Este es el caso de los inhibidores de las histonas desacetilasas (IHDAC) y los nuevos anticuerpos monoclonales, entre otros. De la misma forma ha podido observarse que fármacos útiles en otros tumores, como gemcitabina, bortezomib o doxorubicina liposomal, también son activos en los LCP-T, al menos, en estudios preliminares. En los últimos años se están añadiendo a nuestro arsenal nuevos medicamentos y estrategias terapéuticas encaminadas a cambiar la historia natural de esta enfermedad. En este artículo revisamos los avances terapéuticos en este campo.

(JC García Ruiz, RM^a Izu Belloso, E. Amutio Díaz. Nuevos fármacos en el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(2):69-79)

Palabras clave: Linfomas cutáneos, tratamiento, avances, anticuerpos monoclonales, inhibidores de histonas desacetilasas.

Summary

There is currently no curative treatment of cutaneous lymphomas in advanced stages. Historically these patients have been treated with chemotherapy regimens used in systemic lymphomas usually very toxic and with limited benefits. With the growing knowledge about the pathogenesis of cutaneous lymphomas it has been able to identify therapeutic targets and to develop new molecules that currently are being tested with promising results. This is the case of histone deacetylase inhibitors (IHDAC) and the new monoclonal antibodies, among others. In the same way it has been found that useful drugs in other tumors, such as gemcitabine, bortezomib and liposomal doxorubicin are also active in the LCP-T, at least in preliminary studies. In the last years, new drugs and therapeutic strategies are being added to our arsenal with the purpose of changing the natural history of this disease. In this article we review the therapeutic advances in this field.

Key words: Cutaneous lymphoma, therapy, advances, monoclonal antibodies, histone deacetylase inhibitors.

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo heterogéneo de enfermedades relativamente infrecuentes que dependiendo de su ontogénesis se subclasifican en LCP de células B, T o NK. Tras el importante esfuerzo, realizado durante décadas, en la catalogación de estas entidades, nació en 2005 la clasificación de consenso WHO-EORTC[1]. Recientemente, ésta se ha actualizado en la nueva clasificación WHO de las Neoplasias de los Tejidos Linfoides y Hema-

topoyéticos del año 2008[2] aunque se esperan próximas modificaciones, sobre todo derivadas de la mejor categorización de entidades actualmente bordelines[3]. Según lo observado en distintos programas SEER norteamericanos (Surveillance, Epidemiology and End Results) casi se ha triplicado la incidencia de LCP en los últimos 25 años (períodos 1980-82 vs 2004-2005) siendo la mayoría linfomas T post-tímicos (70%), en los que la micosis fungoide (MF), los

linfomas CD30+ (linfoma anaplásico de células grandes y papulomatosis linfomatoide) y la variante leucémica del Síndrome de Sézary (SS), son las variedades que se observan con mayor frecuencia. Los segundos LCP en tasa de incidencia son los de origen B (28%) y las entidades más diagnosticadas son el linfoma difuso de célula grande, el del centro folicular y el de la zona marginal[4]. Estas tasas de incidencia y de frecuencia son reproducidas en distintos estudios epidemiológicos europeos. Las formas localizadas de los LCP-B responden de manera excelente a tratamientos locales con radioterapia, clorambucil o interferón. Por el contrario, si la afectación cutánea es más extensa o sobre todo si presentan formas agresivas (linfomas de células grandes “tipo pierna”) es necesaria la utilización de estrategias con poli quimioterapia que incluya antraciclinas y anticuerpos monoclonales (anti-CD20), como en sus homónimos ganglionares. También en los LCP-T, la naturaleza “indolente” de muchos de ellos hace que tratamientos de primera línea controlen la enfermedad por muchos años, como es el caso de la MF en estadios localizados. Esta situación no se reproduce cuando los estadios son avanzados con afectación cutánea extensa, participación visceral o transformación a linfomas de células grandes. Históricamente estos pacientes han sido sometidos a esquemas de quimioterapia o incluso de trasplante, generalmente muy tóxicos, y de beneficios muy limitados[5]. El creciente conocimiento de la oncogénesis en los LCP-T ha podido identificar dianas terapéuticas que han permitido el desarrollo de moléculas que se están probando en la actualidad con resultados esperanzadores. Este el caso de los inhibidores de las histonas desacetilasas (IHDAC) y los nuevos anticuerpos monoclonales, entre otros. De la misma forma ha podido observarse que fármacos útiles en otros tumores, como gemcitabina, bortezomib o doxorubicina liposomal, también son activos en los LCP-T, al menos, en estudios preliminares. En los últimos años se están añadiendo a nuestro arsenal

nuevos medicamentos y estrategias terapéuticas encaminadas a cambiar la historia natural de esta enfermedad[6]. El propósito de esta revisión es mostrar, como si de un escape se tratara, los últimos avances de este desarrollo.

Anticuerpos monoclonales (Tabla 1)

Alemtuzumab (Campath; Genzume Europa BV)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la glicoproteína CD52 expresada en la superficie de linfocitos T y B, células NK y en menor grado, en monocitos y macrófagos. Esta glicoproteína no se detecta en glóbulos rojos ni plaquetas y en menos del 5% de los granulocitos neutrófilos. Asimismo, el uso de alemtuzumab, no parece dañar las células progenitoras hematopoyéticas. Su mecanismo de acción, no del todo conocido, es llevado a cabo por lisis celular directa mediada por complemento y también por citotoxicidad dependiente de anticuerpos y apoptosis. Su uso está autorizado para el tratamiento de la leucemia linfocítica B refractaria al tratamiento con fludarabina y también se ha mostrado útil en la depleción de linfocitos T aloreactivos en la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. En 2003 se demostró su utilidad en el tratamiento de 22 pacientes con MF/SS pretratados, la mayoría de ellos en estadios avanzados (86% ≥ estadio III y 36% con síntomas B) y en mal estado general[7]. La tasa de respuestas globales (RG) obtenidas fue del 55% (32% respuestas completas, RC) y una duración media de las mismas de 12 meses. Recientemente han sido reproducidos estos buenos resultados[8]. Las citopenias inducidas por alemtuzumab son la complicación potencialmente más grave observada. Aunque pueden desarrollarse distintos grados de anemia y/o trombopenia, por mecanismos no bien conocidos, la linfopenia (T y B) es universal en todos los pacientes, predisponiéndolos a infección

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales. C/Pre-C: Nombre de comercialización o precomercialización. RG: Respuestas globales. RC: Respuestas completas. RO: Respuestas objetivas. Ref.: Referencia bibliográfica

	Mecanismo	Respuestas	Duración	C/Pre-C	Ref.
<i>Alemtuzumab</i>	<i>Anti-CD52:</i> Lisis celular por complemento. Citotoxicidad mediada por anticuerpos. Apoptosis	22 pacientes: 55% RG (32% RC)	12 meses	<i>Campath; Genzyme</i>	7
<i>Zanolimumab</i>	<i>Anti-CD4:</i> Interfiere la activación de células T. Citotoxicidad mediada por anticuerpos. Activación de células NK	47 pacientes: 56% RO	81 semanas	<i>HuMax-CD4; Genmab</i>	16

nes graves por microorganismos oportunistas. Los virus de la familia *Herpes*, sobre todo citomegalovirus y los hongos (*Pneumocystis jirovecii*) son microorganismos muy prevalentes siendo, por ello, necesario realizar profilaxis de estas infecciones con valganciclovir y cotrimoxazol[9]. La linfopenia puede persistir años después de la finalización del tratamiento[10]. Otras complicaciones relevantes son las derivadas de la infusión del fármaco como fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas o hipotensión que obligan a la utilización de premedicación con antihistamínicos, antitérmicos y corticosteroides. Estos efectos adversos parecen minimizarse con su administración subcutánea manteniendo la misma calidad de la respuesta que con su administración endovenosa[11]. La toxicidad cardíaca en forma de arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva también ha sido descrita[12]. Recientemente se ha comunicado, que la administración de dosis significativamente menores (1/3 de la dosis convencional) es también altamente efectiva en grupos de pacientes seleccionados[13]. Alemtuzumab parece especialmente útil en el control del prurito incoercible de las formas eritodérmicas.

Zanolimumab (HuMax-CD4; Genmab, Copenhagen, Denmark/Serono)

Es otro anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD4 expresado en linfocitos T y macrófagos. Interfiere en la activación de células T al impedir la interacción de CD4 con moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y además, produce lisis celular por citotoxicidad mediada por anticuerpos y no por complemento como alem-

tuzumab[14]. Incluso a bajas concentraciones es capaz de inducir una potente respuesta de células NK[15]. Zanolimumab ha demostrado su eficacia en dos estudios multicéntricos fase III[16] sobre 47 pacientes con linfomas cutáneos de células T altamente pretratados, persistentes y refractarios (38 MF y 9 SS). Los brazos de utilización de dosis altas de zanolimumab: 560 mg/semana para estadios precoces (MFs, estadios IB-IIA) y 980 mg/semana para estadios avanzados (MFs, estadios IIB-IVB y SS) alcanzaron una tasa de respuesta objetiva (RO) del 56% con una espectacular duración media de la misma de 81 semanas (especialmente en las MF). Zanolimumab presenta, globalmente, un perfil de seguridad aceptable con moderados efectos secundarios como dermatitis, eczemas o infecciones limitadas a la piel y al tracto respiratorio superior (solamente se observó una neumonía en un paciente) pese a la profunda depleción de células CD4 que produce su uso. No se observaron diferencias en la incidencia de infecciones entre los distintos grupos de dosis. Pese a observarse un descenso más acentuado de las células CD4 en los grupos de dosis altas (560-980 vs 280 mg/semana) sorprendentemente, no se observaron diferencias en la recuperación de las mismas una vez finalizado el tratamiento. Basado en estos hallazgos actualmente está siendo llevado a cabo un estudio pivotal, en fase III.

Inhibidores de histonas desacetilasas (Tabla 2)

Las histonas son proteínas presentes en grandes cantidades en el núcleo celular que junto con otras proteínas "no histónicas" y el ADN forman la cromatina de las células eucariotas.

Tabla 2. Inhibidores de las histonas desacetilasas (IHDAC). C/pre-C: Nombre de comercialización o de pre-comercialización. RO: Respuestas objetivas. RG: Respuestas globales. RC: Respuestas completas. RP: Respuestas parciales. NA: No alcanzada en el momento de la publicación. NE: No evaluables por escaso seguimiento. Ref.: Referencia bibliográfica

	Mecanismo	Respuestas	Duración	C/Pre-C	Ref.
<i>Vorinostat</i>	Actividad frente HDAC 1, 2, 3 y 6	74 pacientes: 29,7% RO (33% RO en SS)	NA	<i>Zolinza</i> ; Merck	20
<i>Romidepsin</i>	Parada ciclo celular, ↑↑ p21, ↓ ciclina D1 y c-myc	135 pacientes: 41% RO	14,9 meses	<i>Depsipeptide</i>	27
<i>Panobinostat</i>	Pan - IHDAC: inducción de p21, parada de ciclo celular y acetilación de HSP90	40 pacientes: NE	NE	<i>LBH589</i>	29
<i>Belinostat</i>	Pan-IHDAC	29 pacientes: 14% RG (4/29): 2 RC y 2 RP)	273 días	<i>PXD101</i>	31

Cromatina = ADN + Proteínas (histonas + proteínas cromosómicas no histónicas)

Las histonas son las responsables del primer y más esencial nivel de condensación de la cromatina, el nucleosoma (ADN enrollado alrededor de un núcleo proteico de ocho moléculas de histona). Los nucleosomas, a su vez, se reúnen uno sobre otro para generar una estructura más compacta. Posteriormente, la totalidad de la fibra cromatínica se organiza en bucles alrededor de un eje central (Figura 1). El objetivo de todos estos plegamientos no es otro que las fibras cromatínicas de todos los cromosomas “quepan” en el interior del núcleo celular. Unas enzimas nucleares, las histonas acetilasas (HACs) añaden grupos acetilo a lisinas histónicas “separando” los nucleosomas y por tanto facilitando el acceso de “factores transcripcionales” al ADN promoviendo la transcripción y la expresión de genes. Por el contrario otras enzimas nucleares, las histonas des-

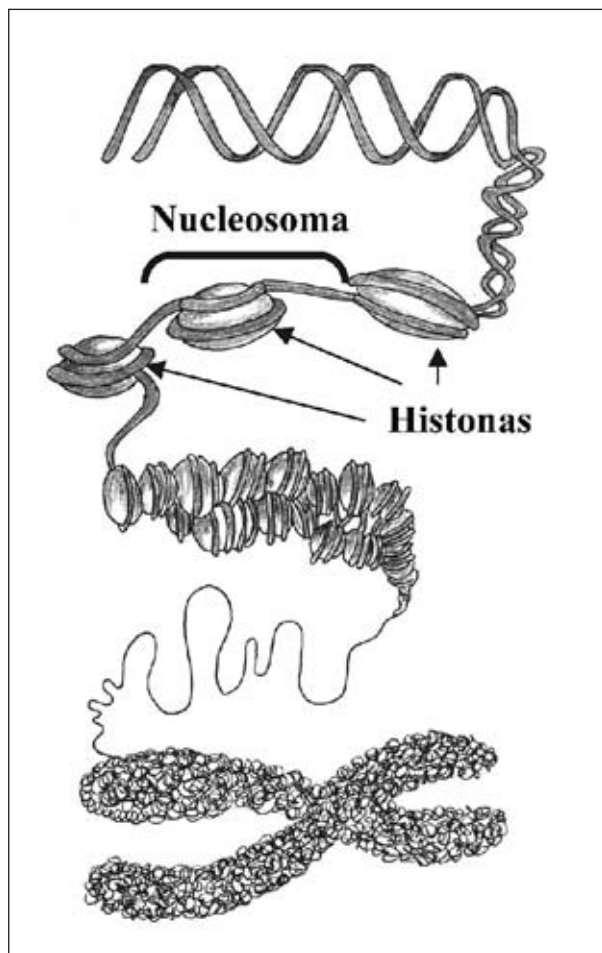


Figura 1. Distintos niveles de condensación y plegamiento cromatínico: desde la doble hélice hasta un cromosoma mitótico muy condensado.

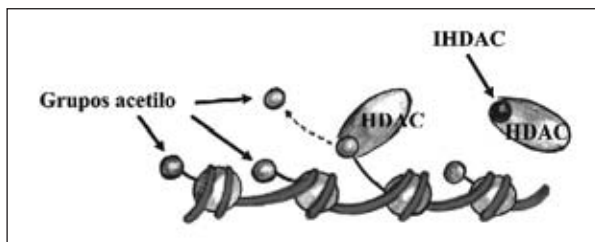


Figura 2. Aproximación y separación de nucleosomas. HDAC: histonas desacetilasas. IHDAC: inhibidores de las histonas desacetilasas.

acetilasas (HDACs), eliminan estos residuos acetilo, “aproximando” los nucleosomas compactando, por tanto, la fibra cromatínica y dificultando o impidiendo la transcripción. En definitiva, dificultando la expresión génica. Éste es un proceso dinámico que se lleva a cabo fisiológicamente según las necesidades de la célula en cada momento (Figura 2).

La expresión de oncogenes o por el contrario el silenciamiento de genes supresores es el origen nuclear de muchos tumores. De sus consecuencias derivan los fenómenos capitales de la carcinogénesis como la proliferación celular descontrolada y/o la inhibición del proceso apoptótico. En este sentido, en los últimos años, se han desarrollado varias moléculas, encuadradas dentro del grupo farmacológico de los inhibidores de las histonas desacetilasas (IHDACs) en base a que distintas observaciones experimentales muestran que en la mayoría de los cánceres hay hipoacetilación de las histonas. De manera característica la comparación entre tejidos “normales” o “neoplásicos” arroja un repetitivo patrón que consiste en un alto nivel de acetilación histónica, por ejemplo, en el tejido linfóide normal y por el contrario un bajo nivel del mismo en los linfomas[17]. También se ha observado que en líneas de leucemia hay HACs aberrantes que son responsables de la expresión de genes procedentes de translocaciones y que la alta expresión de HACs bloquea p53 (gen supresor de tumores) entre otras. Además, también se tiene evidencia que los IHDACs no sólo actúan sobre histonas sino que también lo hacen sobre importantes “factores transcripcionales” como p53, la proteína 90 de choque térmico (HSP90), la α -tubulina y otros. Por lo tanto el objetivo de los IHDACs no sólo es “modular” la estructura y dinámica de la cromatina tumoral sino también la regulación de múltiples procesos celulares implicados en la movilidad celular, la endocitosis, el ciclo celular, la apoptosis y la expresión de receptores de membrana implicados en la capacidad de metastatización, la angiogénesis y la modulación inmune de tumores (verdadera acción pleiotrópica)[18].

Sobre todo, cuatro IHDACs han sido estudiados en el tratamiento de LCP-T: vorinostat, romidepsin, panobinostat y belinostat.

Vorinostat (Zolinza, SAHA, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J. USA)

Es el primer IHDAC licenciado para uso clínico. Muestra actividad frente a las HDAC 1, 2, 3 y 6[19] y está autorizado por la Administración Americana (FDA) para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes con LCP-T que se han mostrado persistentes, progresivas o recurrentes tras al menos dos tratamientos sistémicos. Esta indicación fue establecida tras un estudio en fase II sobre 74 pacientes con MF/SS, la mayoría de ellos en estadios avanzados (\geq IIB: 61 pacientes, SS: 30 pacientes y/o con enfermedad tumoral: 22 pacientes)[20]. Todos ellos habían sido tratados intensamente (96% bexaroteno, 63% interferón, 61% quimioterapia, 36% fotoféresis y 31% denileukin diftotox). La dosis administrada fue de 400 mg/día, vía oral, y se ajustó o suspendió según la toxicidad o los efectos secundarios observados. A los pacientes que completaron 6 meses de estudio se les ofreció continuar el tratamiento en otro ensayo clínico. Globalmente alcanzaron RO al tratamiento el 29,7% de todos los pacientes y el 29,5% de los pacientes en estadios avanzados (IIB o superior). También alcanzaron RO el 33,3% de pacientes con SS. El tiempo medio a la respuesta fue 55 días (extremos 28 a 171 días), tanto la duración media de la misma como el tiempo de progresión no habían sido alcanzados en el momento de la publicación (extremos 34 ± 441 + días y 78 ± 470 + días respectivamente). El prurito mejoró en el 47,6% de los pacientes en RO (32% en la totalidad de pacientes). Vorinostat fue generalmente bien tolerado y los efectos adversos observados más frecuentemente fueron gastrointestinales (náuseas, diarrea), constitucionales (astenia, anorexia y pérdida de peso) y citopenias (trombocitopenia y anemia). No se reportó neutropenia. Menos del 15% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis de vorinostat y el 11% de ellos presentaron efectos adversos graves, fundamentalmente fenómenos tromboembólicos. Solamente fue observada prolongación en el QT en tres pacientes. Recientemente ha sido comunicada una numerosa experiencia en cuanto a la tolerabilidad y el perfil de seguridad de vorinostat no solo en LCP-T si no también en tumores sólidos y otras neoplasias hematológicas[21].

En un subanálisis del estudio referido más arriba y publicado recientemente ha podido objetivarse también la utilidad de vorinostat en pacientes con alta expresión tumoral en sangre. De los 74 pacientes incluidos en el

ensayo, 18 reunían esa característica y pudieron ser evaluados (11 pacientes con SS). Globalmente fue obtenida una respuesta objetiva en sangre en el 28% de ellos y en piel en el 44%[22].

Romidepsin (FR901228, FK 228, depsipeptide. Gloucester Pharmaceuticals. Cambridge, MA)

Es un nuevo y potente IHDAC que ha sido utilizado en pacientes con LCP-T y linfomas T periféricos. Tras la utilidad de romidepsin observada por el National Cancer Institute en un estudio fase I llevado a cabo en 2001[23], recientemente han sido publicadas las conclusiones preliminares de un estudio pivotal en fase II llevado a cabo en 96 pacientes con LCP-T, en estadios de IB a IVA, en buen estado general (ECOG 0-1) y que no han respondido, al menos a un tratamiento previo[24]. 68 pacientes (71%) se encontraban en estadio \geq IIB. Se les administró romidepsin (14 mg/m²) en una infusión endovenosa de 4 horas de duración en los días 1, 8 y 15 de cada 28 días durante 6 ciclos. RO del 48% fueron alcanzadas en pacientes en estadios avanzados (\geq IIB) y en el 29% de pacientes en estadios IB-IIA. El tiempo mediano de la respuesta fue de 2 meses. La duración mediana de la respuesta ha sido de 14,9 meses[25] y la mediana de tiempo para la progresión de la enfermedad fue de 9 meses (rango: 2,7-21,7 meses) para pacientes evaluables para eficacia (aquellos que recibieron al menos 2 ciclos de tratamiento). El prurito mejoró en el 48% de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentemente encontrados fueron náuseas, astenia y vómitos. Solo se observaron efectos adversos \geq grado 3 en el 33% de los pacientes. Los más frecuentes efectos adversos graves reportados fueron progresión de la enfermedad (6%), fiebre (3%), sepsis (2%), síndrome de lisis tumoral (2%) e hipotensión (2%). 6 pacientes fallecieron, uno de ellos posiblemente en relación con el tratamiento. Solamente se observó alargamiento del QT en el 2% de los pacientes (fueron excluidos del estudio pacientes con "anormalidades cardíacas significativas" y/o en tratamiento con prolongadores del QT o fármacos inhibidores del citocromo P3A4). Estos resultados han sido reproducidos por otros autores[26]. El análisis conjunto de ambos estudios internacionales arroja los siguientes resultados para 135 pacientes evaluables: respuesta global obtenida en el 41% de los pacientes (7% de respuestas completas, 33% respuestas parciales), 14,9 meses de mediana de duración de respuesta (extremos $1 \pm 66+$) y 8,3 meses de mediana de tiempo a la progresión (extremos 1-70+)[27]. Como vorinostat, también romidepsin ha probado su utilidad clínica en LCP-T con participación leucémica[25].

Tabla 3. Antimetabolitos. C/pre-C: Nombre de comercialización o de pre-comercialización. PNP: Purina nucleósido fosforilasa. RNR: Ribonucleótido reductasa. RFC-1: Transportador transmembrana de folato reducido tipo 1. DBO: Dosis biológica óptima. RO: Respuesta objetiva. GG: Grupo global. RC: Remisión completa. RP: Respuesta parcial. RG: Respuesta global. NA: No alcanzada. Ref.: Referencia bibliográfica

	Mecanismo	Respuestas	Duración	C/Pre-C	Ref.
<i>Forodesina</i>	Inhibe la PNP	36 pacientes con DBO: 39% RO 64 pac. GG: 27% RO	> 12 meses 14% (9 p/64 p: 2 RC y 3 RP)	<i>BCX-1:</i> <i>Immucilin H</i>	32
<i>Gemcitabina</i>	Inhibición competitiva RNR e incorporación de nucleótidos a la síntesis de ADN → Apoptosis	32 pacientes: 22% RC y 53% RP 33 pacientes: 68% RG y 8% RC	10 meses (RC) ¿?	<i>Gemzar: Lilly</i>	33, 34
<i>Pralatrexato</i>	Alta afinidad por RFC-1	31 pac. 56% RO	NA	<i>PTX</i>	36

Panobinostat (LBH589. Novartis Pharmaceuticals. East Hanover, NJ)

También es un nuevo IHDAC que no solo produce acetilación en las histonas sino también inducción de p21, parada del ciclo celular, apoptosis y acetilación de HSP90 (pan-IHDAC)[28]. Su utilidad y perfil de seguridad ha sido mostrado recientemente en un estudio en fase II realizado en 40 pacientes con LCP-T refractarios al menos a 2 tratamientos previos (la media fue de 5 tratamientos/paciente)[29]. 20 mg/día de panobinostat fueron administrados oralmente los días 1, 3 y 5 de cada semana hasta progresión de la enfermedad o intolerancia. Para la evaluación de la respuesta se utilizó el “score” SWAT (Severity Weighted Assessment Tool)[30]. En el grupo de pacientes tratados anteriormente con bexaroteno (Grupo 1: 25 pacientes) se obtuvieron 3 respuestas parciales (RP) y 4 estabilizaciones de la enfermedad. También se observó progresión en otros 3 pacientes. Los restantes componentes del Grupo 1 (15 pacientes) y los del Grupo 2 (no tratados previamente con bexaroteno, 15 pacientes) no fueron evaluables por escaso seguimiento en el momento de la publicación. De los pacientes evaluables, 5 obtuvieron una RO y 1 paciente una RC. Los efectos adversos observados más frecuentemente fueron: diarrea, trombocitopenia, fatiga, astenia, hipertrigliceridemia, alteraciones en el gusto, náuseas y prurito (15% de todos los pacientes). No se observaron alargamientos significativos en el QT.

Belinostat (PXD101, TopoTarget Rockaway, NJ)

Es también un pan-IHDAC que ha sido probado en un estudio en fase II sobre 53 pacientes con LCP-T y linfomas T periféricos refractarios y que recientemente ha comunicado sus resultados finales[31]. Se administraron 1000 mg/m2

en una infusión endovenosa de 30 minutos desde el 1 al 5 de cada ciclo, cada 3 semanas. Se incluyeron 29 pacientes en el grupo de los LCP-T (15 MF, 7 SS, 5 no MF/SS y 2 no categorizados). También en este estudio fue utilizado el “score” SWAT para evaluar las respuestas[30]. Diecisiete pacientes estabilizaron su enfermedad con una duración superior a los 127 días y se obtuvieron 2 RP y 2 RC con una duración mediana de la respuesta de 273 días (extremos: 48-469 + días). Es importante destacar que el tiempo para la obtención de respuesta fue muy corto: 16 días (extremos 14-35 días). El prurito mejoró (reducción del score ≥ 3) en 7 de 14 pacientes con prurito importante al comienzo y también lo hizo rápidamente (mediana 16 días, extremos 7-45). El análisis de toxicidad se realizó sobre el grupo global no observándose toxicidad hematológica grado 4 en ningún caso ni prolongación del QT de grado 3. Se observaron 4 efectos adversos de grado 3/4: prurito, eritema, edema e íleo adinámico.

Antimetabolitos (Tabla 3)

Forodesina (BCX-17, Immucillin H; Birmingham, Alabama/Cary, North Carolina, USA)

Es un análogo de las purinas, inhibidor de la purina-nucleósido-fosforilasa (PNP). La inhibición por forodesina de esta enzima genera el acúmulo intracelular de deoxiguanosina induciendo apoptosis en linfocitos T. Actualmente está siendo probada en un estudio pivotal, fase II, sobre pacientes con MF/SS con enfermedad refractaria en estadios ≥ a IB. Los resultados preliminares de este estudio multicéntrico han sido comunicados recientemente[32]. Una vez determinada la dosis biológica óptima (DBO: 80 mg/m²/día de forodesina en administración oral durante 4 semanas con trata-

miento extendido a los paciente respondedores) se han analizado las respuestas obtenidas y los efectos adversos observados. Para la evaluación de la respuesta también se utilizó el sistema de puntuación SWAT. La tasa de RO sobre el grupo de pacientes con "intención de tratar" en los que se utilizó la DBO fue del 39% (14 de 36) y del 27% del grupo global de pacientes (dosis: 40-320 mg/m²/día) (17 de 64). En Octubre de 2008, 9 de los 64 pacientes continuaban en tratamiento más de 12 meses, de éstos 6 lo suspendieron por distintas razones y 3 de ellos lo prolongaron más de 416, 710 y 863 días. 5 de los 9 pacientes obtuvieron respuesta (2 RC y 3 RP) y 4 estabilizaron la enfermedad. Los efectos adversos más frecuentemente observados en estos 9 pacientes fueron náuseas, cansancio, edemas, disnea y cálculos urinarios. Efectos adversos grado 3 o superior fueron observados en 2 pacientes (edema generalizado y un linfoma B difuso de células grandes). Se observó linfopenia y descensos de células CD4 (< 200) en 8/9 y de 4/9 pacientes respectivamente. No se observaron infecciones ni alteraciones hematológicas relevantes. Enero de 2010 ha sido la fecha prevista para el cierre del reclutamiento.

Gemcitabina (Gemzar® , Ely Lilly and Company)

Se trata de un antimetabolito pirimidínico, similar a la citarabina, que al metabolizarse intracelularmente a sus principios activos (nucleótidos di y trifosfato) inhibe competitivamente a la enzima ribonucleótido reductasa y la incorporación de otros nucleótidos en la síntesis de ADN induciendo apoptosis. Su uso está indicado en tumores sólidos clásicamente resistentes a tratamientos convencionales como cáncer de pulmón, ovario, páncreas y vejiga urinaria. Su utilidad en linfomas cutáneos ha sido probada en dos estudios. El primero de ellos, un estudio italiano, sobre una serie de 32 pacientes la mayoría afectos de MF (5 pacientes con linfomas T periféricos con participación cutánea primaria) obtiene unas impresionantes tasas de RC (22%, 7 pacientes/32) y de RP (53%, 17 pacientes/32)[33]. Desafortunadamente utiliza criterios estándar para la evaluación de la respuesta como si se tratara de formas comunes de linfomas no Hodgkin y no específicamente de linfomas cutáneos (SWAT). El 73% de las MF (26 pacientes) obtuvieron algún tipo de respuesta: 23% RC y 50% RP. No respondió el único paciente incluido con SS. La duración mediana de la RC fue de 10 meses (extremos 4-22 meses). La gemcitabina se administró en perfusión endovenosa a la dosis de 1.200 mg/m² durante 30 minutos, en ciclos de 28 días (total de 6 ciclos), los días 1, 8 y 15 de cada ciclo. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron las citopenias. No obstante, solamente fueron \geq 3 de la WHO en forma de anemia en 1 paciente (3%), de trombocitopenia en 4 pacientes (12%)

y de leucopenia en 5 pacientes (16%). La hepatotoxicidad reversible fue el efecto adverso no hematológico más frecuentemente observado (13 pacientes, 40%). No se produjo ninguna muerte atribuida al medicamento. El segundo estudio, también de fase II, ha sido realizado en el MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas, USA)[34] sobre 33 pacientes, la mayoría MF intensamente tratadas (mediana de 5 esquemas de tratamientos previos) (31 pacientes) y 2 pacientes con linfoma anaplásico T CD30+. La dosis de gemcitabina fue menor que el trabajo precedente (1000 mg/m²) pero su esquema de administración y número de ciclos administrado fue el mismo. La evaluación de la respuesta se realizó sobre variables que incluyeron el área cutánea afecta, tamaño de los ganglios linfáticos y citometría de flujo de sangre periférica. Se obtuvo respuesta en el 68% de los pacientes (2 RC). Es significativo el hecho que en 8 de 11 pacientes con SS se obtuvo algún tipo de respuesta. La mielosupresión fue el efecto adverso más frecuentemente observado (grado 3 en 8 pacientes/33) y característicamente fueron diagnosticados 2 síndromes hemolíticos urémicos en sendos pacientes afectados de SS. Otros efectos adversos fueron: elevación de las transaminasas hepáticas, mucositis, letargia, fiebre, hiperpigmentación, erupción maculopapular relacionada con la infusión, insuficiencia cardíaca congestiva (1 paciente), infarto agudo de miocardio (1 paciente) y 1 episodio de dolor anginoso. Otro estudio multicéntrico sobre 23 pacientes, la mayoría MF (14 pacientes) y SS (6 pacientes), comunicado recientemente arroja resultados en cuanto a respuesta superponibles a los comentados con anterioridad pero describiendo un perfil significativamente más tóxico que en ellos: grados 3 y 4 de neutropenia en el 30% de pacientes, infecciones graves (26%) y un 26% de efectos adversos graves que incluyeron: síndrome hemolítico urémico (1), síndrome de hiperpermeabilidad capilar (1), fallo congestivo cardíaco (1), dermatitis bullosa (2) y síndrome "gripal" recurrente (1). La dosis fue de 1.000 mg/m² y su esquema de administración similar a los trabajos precedentes[35].

Pralatrexato (PTX)

Es un nuevo análogo del ácido fólico caracterizado por su alta afinidad por RFC-1 (transportador transmembrana de folato reducido) y por la poliglutamato sintetasa. RFC-1 es una proteína altamente expresada en células tumorales facilitando, por ello, la penetración "preferente" del PTX a las mismas. Una vez en el interior celular es eficientemente "poliglutamado" acumulándose en grandes cantidades interfiriendo la acción de la dihidrofolato reductasa (enzima involucrada en la síntesis de nucleótidos) induciendo muerte celular. Ha sido comprobado en estudios "in vitro" que la citotoxicidad inducida por PTX puede ser 10 veces superior a la del metotrexato y capaz

Tabla 4. Otras moléculas. Comerc.: Nombre de comercialización. RO: Respuestas objetivas. RC: Respuestas completas. RP: Respuestas parciales. RG: Respuesta global. Ref.: Referencia bibliográfica

	Mecanismo	Respuestas	Duración	C/Pre-C	Ref.
<i>Doxorubicina</i>	Inhibición de síntesis proteica, ADN y ARN	25 pacientes: 56% RO (14/25, 20% RC y 36% RP)	5 meses	<i>Caelyx:</i> <i>Schering-Plough</i>	38
<i>Bortezomib</i>	Inhibición del proteosoma y del NF-κB	12 pacientes: 67% RG 50% RP y 17% RC	NE	<i>Velcade:</i> <i>Janssen-Cilag</i>	42
<i>Lenalidomida</i>	↓↓ Mediadores proinflamatorios ↑↑ Citotoxicidad T y NK ↓↓ Factor de crecimiento endotelial	25 pacientes: 28% RP	NE	<i>Revlimid:</i> <i>Celgene</i>	44

de vencer resistencias tumorales adquiridas derivadas de la expresión reducida de RFC-1[5]. PTX ha mostrado actividad en linfomas T avanzados y recientemente han sido comunicados los resultados de un estudio multicéntrico, fase I, en LCP-T en 31 pacientes refractarios, la mayoría altamente pretratados (mediana de 6 regímenes sistémicos previos)[36]. Se utilizaron varios esquemas de dosis y en la evaluación de la respuesta se utilizó el sistema SWAT modificado. Fueron obtenidas 11 respuestas, incluyendo 2 RC y 9 RP. En los 18 pacientes que recibieron 15 mg/m² cada 3 o 4 semanas el índice de respuesta objetiva fue del 56% (10/18 pacientes). Los efectos adversos más comúnmente observados son la mucositis (58% de pacientes), náuseas (45%), cansancio (45%), fiebre (23%), vómitos (19%), anemia (19%) y edemas (16%). Los efectos adversos más graves y limitantes de dosis fueron la mucositis y la anemia. Recientemente ha mostrado su utilidad en linfomas refractarios, tanto en enfermedad de Hodgkin, como LNH B y T, mostrándose especialmente activo en neoplasias T[37]. El PTX se presenta como un fármaco prometedor para tratamientos de mantenimiento en LCP-T, como su homólogo el metotrexato, en leucemias linfoides agudas.

Antibióticos citostáticos: antraciclinas (Tabla 4)

Doxorubicina liposomal pegilada (DOX-PEG) (Caelyx®, Schering-Plough, Kenilworth, New Jersey)

Tiene indicación autorizada para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado, mieloma múltiple en recaída tras trasplante de progenitores hematopoyéticos y en el sarcoma de Kaposi asociado con SIDA. La utilidad de la DOX-PEG tam-

bién ha sido demostrada en el tratamiento de pacientes con LCP-T en estudios observacionales y retrospectivos. Recientemente un estudio prospectivo y multicéntrico ha analizado su uso sobre 25 pacientes afectados de MF y/o SS en estadios ≥ II refractarios al menos a 2 líneas de tratamiento previo y en pacientes con LCP-T de células grandes CD30+[38]. La DOX-PEG fue utilizada cada 4 semanas a dosis de 40 mg/m²/día administrada intravenosamente hasta 8 ciclos a menos que se observe progresión de la enfermedad tras 2 ciclos o remisión completa tras 4. Se obtuvo una tasa de RG objetiva del 56% (14 pacientes/25, 5 RC y 9 RP). La supervivencia mediana de la serie fue de 43'7 meses. En los 14 pacientes que alcanzaron RO, el tiempo mediano libre de progresión tras la finalización del tratamiento fue de 5 meses y la supervivencia mediana global de la serie fue de 45'8 meses. De los 5 pacientes que alcanzaron RC, 3 de ellos recayeron con una mediana de 358 días. En 10 pacientes con SS se observó un alto grado de respuesta (60%, 6 pacientes/10) incluyendo 1 RC. También se observó un importante grado de respuesta en LCP-T que habían sufrido transformación con un 50% de repuestas que incluyeron 1 RC. En general se observaron más efectos adversos que en los estudios precedentes. Anemia (36%), astenia (20%), náuseas y vómitos (20%) y parestesias palmo-plantares (12%) fueron los observados con mayor frecuencia. Se observaron 4 episodios de infecciones graves: 3 con bacteriemias por *S. aureus* y 1 neumonía. Los eventos cardíacos no fueron frecuentes: 1 descenso de la fracción de eyección ventricular (grado 2, WHO) y 1 bloqueo auriculoventricular (grado 3, WHO). DOX-PEG ha mostrado también una gran actividad en 5 LCP-B (1 de la zona marginal y 4 linfomas difusos de células grandes "tipo pierna") en un estudio piloto italiano en fase II (dosis de 20 mg/m² cada 3 o 4 semanas)

obteniendo una impresionante tasa de RC prolongada en 4 de ellos (80%)[39]. También han sido comunicados recientemente excelentes resultados con DOX-PEG asociada a bleomicina, vinblastina y dacarbacina (esquema CBVD)[40] en 37 pacientes con LCP avanzados tanto de estirpe T (19 pacientes) como B (18 pacientes) obteniendo una tasa de RC del 88,8% y del 100% respectivamente. En el grupo de los LCP-T se administraron entre 4 y 6 ciclos de CBVD y en los LCP-B entre 2 y 6 (se añadió rituximab al esquema: R-CBVD). Su perfil de seguridad fue muy aceptable (eritrodiseplasias palmoplantares en 5 pacientes y neutropenia grado 2-3 en 12) permitiendo no realizar modificaciones en los esquemas terapéuticos propuestos. En 3 pacientes (2 LCP-T y 1 LCP-B) se realizó con posterioridad sendos trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos. En el grupo de los LCP-T, el 61% mantuvieron su RC con una mediana de seguimiento de 15,5 meses (extremos 9-71) y en el grupo de los LCP-B, el 77,7% con una mediana de seguimiento superior a los 15 meses (extremos 4-36).

Inhibidor del proteosoma: bortezomib (Tabla 4)

Bortezomib (Velcade[®]; Janssen-Cilag International NV)

Está indicado en el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y en pacientes en recaída tras un tratamiento previo. Tras probarse su utilidad en estudios observacionales sobre linfomas refractarios[41] también se ha comprobado su actividad en LCP-T. El Grupo de la Universidad de Bolonia ha obtenido en un estudio en fase II sobre 12 pacientes (10 MF avanzadas y 2 linfomas T periféricos con participación cutánea aislada), una tasa de RG del 67% que incluyó 2 RC (17%) y 6 RP (50%)[42]. Las MF obtuvieron 1 RC (10%) y los linfomas T periféricos también 1 RC (50%). La duración de la RC en el paciente con MF fue superior al año tras la finalización del tratamiento y en la del LNH-T periférico se observó la recaída 10 meses después. Bortezomib se utilizó siguiendo el mismo esquema que el usado en mieloma múltiple: 1,3 mg/m², intravenoso, los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días hasta un total de 6 ciclos. Los efectos adversos observados con más frecuencia fueron neutropenia (2 pacientes/17%, grado 3 WHO), trombopenia (2 pacientes/17%, grado 3 WHO) y neuropatía sensorial (2 pacientes/17%, grado 3 WHO). No hubo infecciones durante el tratamiento y no se produjeron muertes asociadas al mismo. La base racional de utilización de bortezomib es su capacidad de inhibir al factor

nuclear κ B (NF- κ B), constitutivamente activado en líneas celulares de LCP-T, e inducir apoptosis. NF- κ B es un factor transcripcional implicado en la generación de respuestas inflamatorias, regulación del ciclo celular y protección frente a la apoptosis[43].

Lenalidomida (Tabla 4)

Está autorizado el uso de *Lenalidomida* (Revlimid[®]; Celgene Europe Ltd.) para el tratamiento de pacientes con dependencia transfusional debida a síndrome mielodisplásico con delección del cromosoma 5 q y en pacientes con mieloma múltiple que hayan progresado tras al menos un tratamiento previo. Los efectos antitumorales de la lenalidomida son atribuibles a varios mecanismos de acción. Inhibe la producción de mediadores proinflamatorios por los monocitos (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12), facilita la producción de IL-2 e interferón γ por linfocitos T y potencia la actividad citotóxica de éstas últimas y de células NK. En mieloma múltiple se ha demostrado que inhibe el "factor de crecimiento endotelial" reduciendo los fenómenos de angiogénesis inducidos por el tumor y disminuyendo la adhesividad de las células mielomatosas al estroma de la médula ósea. Se ha realizado un estudio en fase II que ha usado lenalidomida a dosis de 10-25 mg/día, durante 21 días en ciclos de 28 días, en 25 pacientes con LCP-T ampliamente pretratados (media de 6 regímenes previos)[44]. Para la evaluación de las respuestas se utilizaron criterios SWAT[30], técnicas de imagen y medición de células de Sézary en sangre. Siete pacientes obtuvieron una RP tras recibir una media de 9 ciclos de tratamiento. El tiempo medio para la mejor respuesta fue de 6 meses. 12 pacientes salieron del estudio por progresión de la enfermedad, 7 por toxicidad y 6 por decisiones personales. Los efectos adversos observados con más frecuencia fueron anemia, descamación, prurito y edema de extremidades inferiores. En el grupo de alta dosis se observó neutropenia grado 3 (WHO) en 2 pacientes y en 1 paciente se suspendió el tratamiento por disartría.

Combinaciones de los nuevos tratamientos

Los mecanismos de acción de los nuevos fármacos, como ya se ha comentado previamente, son en muchos casos, diferentes. Por lo tanto, las posibilidades teóricas de combinarlos son amplias, persiguiendo con ello el doble objetivo de potenciar su efecto antitumoral y tener un menor coste tóxico (dosis más bajas y ajustadas). Actualmente se están desarrollando modelos preclínicos buscando sinergismos farmacológicos. Un ejemplo de ello es la actividad sinérgica

observada con vorinostat y bortezomib, para inducir apoptosis frente a líneas celulares de LCP-T[45]. Estos modelos servirán para establecer la base racional del inicio de estudios en fase I de los que ya se han iniciado algunos: vorinostat + bexaroteno[46], pralatrexato + gemcitabina, bortezomib + interferón (con esquema de inducción y de mantenimiento en SS), doxorubicina liposomal + gemcitabina + bortezomib, doxorubicina liposomal + bortezomib y romidepsin + gemcitabina entre otros.

Los objetivos del tratamiento en la mayoría de los pacientes van encaminados a la reducción de la masa tumoral con el mínimo coste tóxico, el control del prurito y

la restauración de la piel y los tegumentos que permita que no se desarrollen infecciones[47]. Este objetivo ha de plantearse dependiendo del momento evolutivo de la enfermedad y de las preferencias de los pacientes por lo que obligadamente las distintas modalidades terapéuticas o su combinación han de ser adaptadas a cada uno de ellos. Como ya ha ocurrido en otros síndromes linfoproliferativos, la combinación de estos prometedoros tratamientos, estudiados en ensayos clínicos bien diseñados y controlados, posiblemente modifique, en un período relativamente corto de tiempo la terrible historia natural de las formas avanzadas de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. CJLM. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon 2008.
3. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 523-31.
4. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009; 113: 5064-73.
5. Horwitz SM. Novel therapies for cutaneous T-cell lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8 (S5): S187-92.
6. Gardner JM, Evans KG, Musiek A, Rook AH, Kim EJ. Update on treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 131-7.
7. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson Get al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2003; 101: 4267-72.
8. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P, Kuzel TM. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 1969-76.
10. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, Wierda W, Huang X, Tarrand Jet al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood* 2008; 111: 1816-9.
11. Ure UB, Ar MC, Salihoglu A, Guner SI, Baran A, Oguz O, Ferhanoglu B. Alemtuzumab in Sézary syndrome: efficient but not innocent. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 525-9.
12. Osterborg A, Foà R, Bezares RF, Dearden C, Dyer MJ, Geisler C et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1980-8.
13. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R, Keating MJ, Duvic M. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2004; 104: 655-8.
14. Fisher DC, Tawa M, Walsh M, Clark RA, Kupper TS. Low-dose alemtuzumab is uniquely effective in refractory leukemic cutaneous T cell lymphoma (L-CTCL). Abstrat 3748. In: 51TH Annual Meeting of American Society of Hematology, 5-8 December 2009; New Orleans, Louisiana, USA.
15. Rider DA, Havenith CEG, de Ridder R, Schuurman J, Favre C, Cooper JC et al. A human CD4 monoclonal antibody for the treatment of T-cell lymphoma combines inhibition of T-cell signaling by a dual mechanism with potent Fc-dependent effector activity. *Cancer Res* 2007; 67: 9945-53.
16. Ruuls SR, van Bueren JJL, van de Winkel JGJ, Parren PWH. Novel human antibody therapeutics: The age of the Umabs. *Bio-technol J* 2008; 3: 1157-71.
17. Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki, Iversen L, Osterborg A et al. Clinical efficacy of zandlimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4655-62.
18. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5459-68.
19. Walkinshaw DR, Yang XJ. Histone deacetylase inhibitors as novel anticancer therapeutics. *Current Oncol* 2008; 15: 237-43.
20. Siegel D, Hussein M, Belani C, Robert F, Galanis E, Richon VM et al. Vorinostat in solid and hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 31.
21. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3109-15.
22. Siegel D, Munster PN, Rubin E, Iwamoto M, van Belle S, Hussein M et al. The combined safety and tolerability profile of vorinostat-based therapy for solid or hematologic malignancies. Abstrat 1710. In: 51TH Annual Meeting of American Society of Hematology, 5-8 December 2009; New Orleans, Louisiana, USA.
23. Duvic M, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S et al. The systemic effects of vorinostat in patients with cutaneous T-cell lymphoma: post-hoc analyses in patients with high blood tumor burden. Abstrat 1709. In: 51TH Annual Meeting of American Society of Hematology, 5-8 December 2009; New Orleans, Louisiana, USA.
24. Piekarczyk RL, Robey R, Sandor V, Bakke S, Wilson WH, Dahmouh L et al. Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report. *Blood* 2001; 98: 2865-8.
25. Kim Y, Whittaker S, Demierre MF, Rook AH, Lerner A, Duvic M et al. Clinically Significant responses achieved with romidepsin in treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma: final results from a phase 2B, international, multicenter, registration study. Abstract #263. In: 50TH Annual Meeting of American Society of Hematology, 6-9 December 2008; San Francisco, California, USA.
26. Kim YH, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M et al. Clinically significant

- responses achieved with romidepsin in 37 patients with cutaneous T-cell lymphoma with blood involvement. Abstrat 2683. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology, 5-8 December 2009; New Orleans, Louisiana, USA.
27. Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5410-7.
 28. Demierre M, Whittaker S, Kim Y, Kim E, Piekarz R, Prince M et al. Pooled analyses of two international, multicenter clinical studies of romidepsin in 167 patients with cutaneous T-cell lymphoma. Abstrat 8546. En: 2009 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s.
 29. Cang S, Ma Y, Liu D. New clinical developments in histone deacetylase inhibitors for epigenetic therapy of cancer. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 22.
 30. Duvic M, Vanaclocha F, Bernengo MG, Okada C, Breneman D, Zinzani PL et al. Phase II study of oral panobinostat (LBH589), a potent pan-deacetylase inhibitor, in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Abstrat 8555. En: 2008 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2008; 26.
 31. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas. The Severity-Weighted Assessment Tool (SWAT). *Arch Dermatol* 2002; 138: 42-8.
 32. Pohlman B, Advani R, Duvic M, Hymes KB, Intragumtornchai T, Lekhakula A et al. Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. Abstrat 920. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology, 5-8 December 2009; New Orleans, Louisiana, USA.
 33. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, Olsen E, Pinter-Brown L, Kim Y. Long-term treatment of CTCL with the oral PNP inhibitor, forodesine. Abstrat 8552. En: 2009 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009; 27.
 34. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma. Phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005; 104: 2437-41.
 35. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 51-8.
 36. Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, Paul C, Chaoui D, Sigal-Grinberg M et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol* 2009; 161: 660-3.
 37. Horwitz SM, Duvic M, Kim Y, Zain JM, Lechowicz MJ, Myskowski P et al. Pralatrexate is active in cutaneous T-cell lymphoma: results of a multi-center dose-finding trial. Abstract 919. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology, 5-8 December 2009; New Orleans, Louisiana, USA.
 38. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, Portlock C, Moskowitz CH, Sarasohn D et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4357-64.
 39. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'incan M, Dereure OP et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary Syndrome. *Arch Dermatol* 2008; 144: 727-33.
 40. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Bettacchi A et al. Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies. *Eur J Haematol* 2009; 82: 184-93.
 41. Abruzzese E, Postorino M, Faraggiana T, Renzi D, Rizzo M, Quaresima M et al. Pegylated liposomal doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (CBVD) in the treatment of advanced primary cutaneous lymphomas. Abstrat 3717. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology, 5-8 December 2009; New Orleans, Louisiana, USA.
 42. Strauss SJ, Maharaj L, Hoare S, Johnson PW, Radford JA, Vinnecombe S et al. Bortezomib therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: potential correlation of in vitro sensitivity and tumor necrosis factor alpha response with clinical activity. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2105-12.
 43. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4293-7.
 44. Sors A, Jean-Louis F, Pellet C, Laroche L, Dubertret L, Courtois G et al. Down-regulating constitutive activation of the NF- κ B canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. *Blood* 2006; 107: 2354-63.
 45. Querfeld C, Kuzel TM, Guitari J, Rosen ST. Lenalidomide (Revlimid[®]) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Hematology Meetings Reports* 2009; 3: 103-5.
 46. Heider U, Rademacher J, Lamottke B, Mieth M, Moebis M, von Metzler I et al. Synergistic interaction of the histone deacetylase inhibitor SAHA with the proteasome inhibitor bortezomib in cutaneous T cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2009; 82: 440-9.
 47. Dummer R, Hymes K, Sterry W, Steinhoff M, Assaf C, Kerl H et al. Vorinostat in combination with bexarotene in advanced cutaneous T-cell lymphoma: A phase I study. Abstrat 8572. En: 2009 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009; 27.
 48. Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs* 2010; 70: 273-86.