



NUOVI ORIZZONTI TERAPEUTICI nel MONDO dei “LINFOMI”

CASO CLINICO N°1

Beatrice Casadei

Istituto di Ematologia “L. e A. Seràgnoli”
Policlinico “Sant’Orsola-Malpighi”
Università di Bologna

M.M. (♂), 47 anni

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

Tratto b-talassemico.

ANAMNESI PATOLOGICA RECENTE

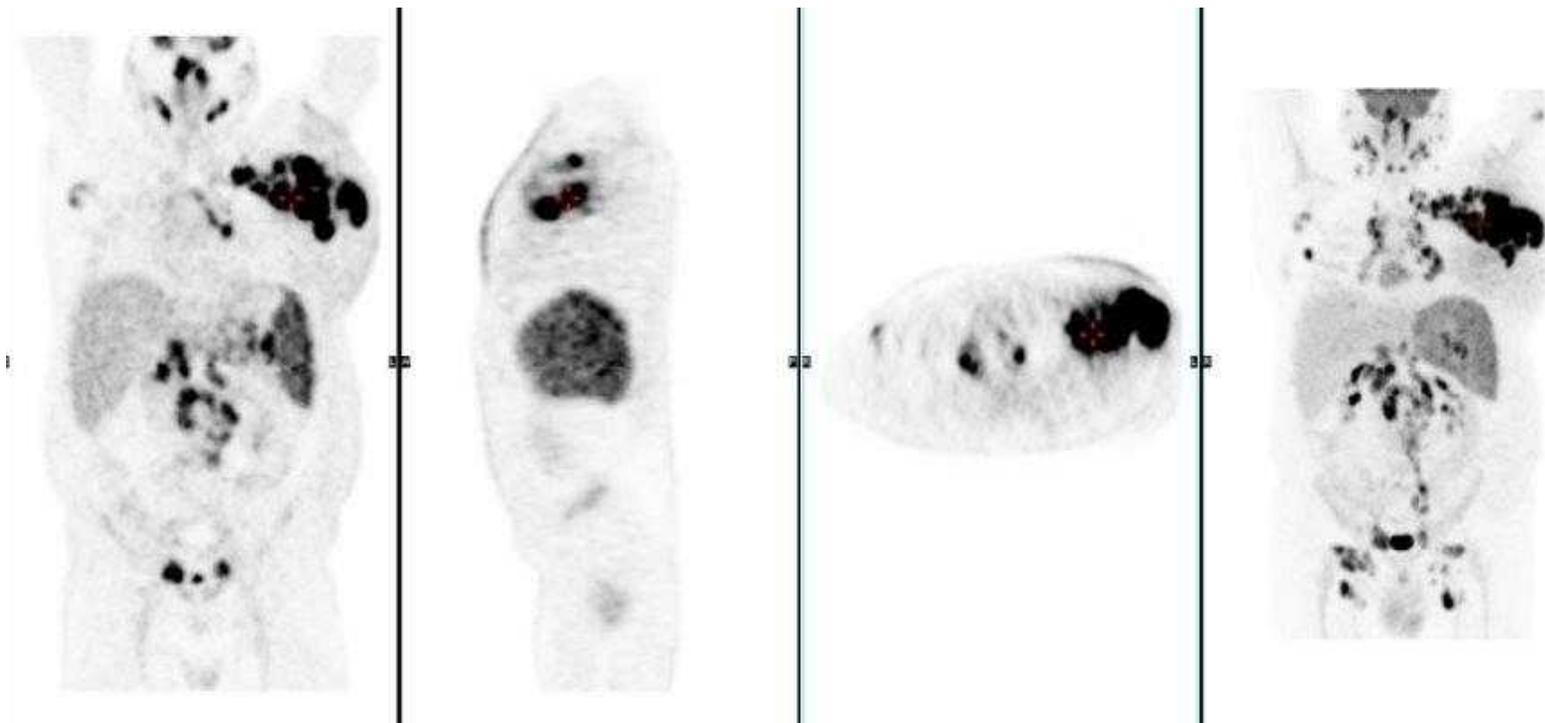
Nel mese di gennaio 2010, comparsa in pieno benessere di linfadenopatia ascellare sinistra, in rapido aumento dimensionale (dimensioni *bulky*).

TC totale corporea (marzo 2010): multiple adenopatie sopra e sottodiaframmatiche.

Biopsia escissionale di linfonodo ascellare: linfoma non-Hodgkin, B-linfocitario, diffuso a grandi cellule, fenotipo ABC-like.

Biopsia osteomidollare: negativa per affezione sostitutiva

PET (marzo 2010): ipermetabolismo a carico di linfonodi sopra e sottodiaframmatici e a livello di multipli segmenti scheletrici.



***Linfoma diffuso a grandi cellule, ABC-like, stadio IV A
con interessamento scheletrico e massa bulky ascellare sinistra
IPI 2 (stadio, LDH)***

TERAPIA DI 1° LINEA

- **R-CHOP 21, per 6 cicli** (maggio-agosto 2010), con **risposta completa** PET documentata (negativa anche a livello scheletrico).
- **TC totale corporea** (settembre 2010): persistenza di adenopatia ascellare sinistra di 6,5 cm, in assenza di adenopatie dimensionalmente rilevanti in altre sedi.
- Si esegue **trattamento radioterapico** sull'ascella sinistra (novembre-dicembre 2010), alla dose totale di 3.600 cGy (200 cGy/die).
- Si evidenzia una riduzione dimensionale dell'adenopatia nella sede irradiata.

PRIMA RICADUTA E TERAPIA DI SALVATAGGIO

- Nel mese di marzo 2011 (+6 mesi dalla remissione completa), ripresa di malattia PET e TC documentata e confermata istologicamente. Assenza di malattia midollare.

TC totale corporea (marzo 2011): persistenza di pacchetto adenopatico ascellare sinistro, di dimensioni invariate.

PET (marzo 2011): ipercaptazione in sede ascellare sinistra (SUVmax 6,7) e inguinale bilaterale (SUVmax 5,2).

- Si procede con chemioterapia antitumorale di salvataggio con regime contenente ifosfamide (**IEV, 2 cicli**), cui fa seguito raccolta di 5×10^6 cellule CD34⁺/kg.
- Alla rivalutazione post-chemioterapia (pre-autologo), quadro di remissione parziale.
- Trapianto autologo (luglio 2011) condizionato con **BEAM** e reinfusione di $4,3 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg. Citopenia priva di complicanze di rilievo.

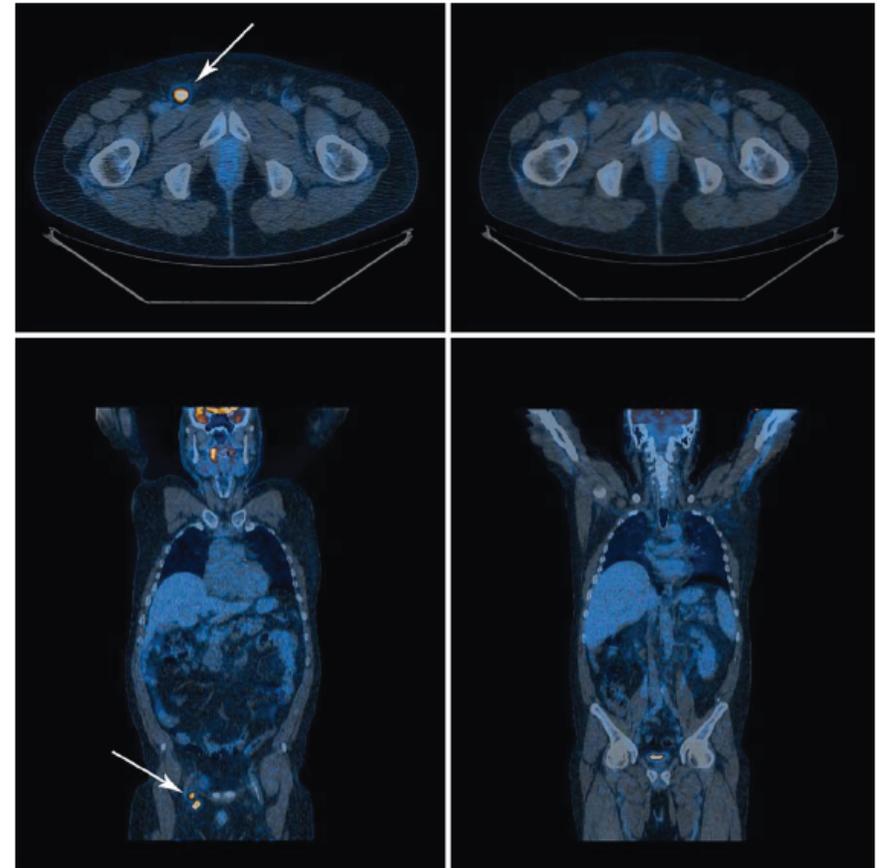
PET (settembre 2011). ***Malattia in progressione*** in sede inguinale e iliaca esterna sinistra (normalizzato il reperto ascellare).

TERAPIA DI TERZA LINEA - LENALIDOMIDE

- Dicembre 2011: **LENALIDOMIDE** alla dose di **25 mg/die** (21 giorni consecutivi su cicli di 28 giorni), ridotta a **20 mg/die** per la comparsa di anemia di grado 2 (Hb < 9 g/dL) in corso di 3° ciclo.
- **PET post IV ciclo** (marzo 2012): **Risposta metabolica parziale** per normalizzazione dei reperti precedentemente segnalati in sede iliaca sin e persistenza di adenopatie captanti a livello inguinale bilaterale.
- Tipizzazione HLA dei fratelli; una sorella HLA-compatibile. Decisione di procedere con trapianto allogenico.
- **PET post VIII ciclo** (luglio 2012): **Risposta metabolica parziale**, con piccoli linfonodi ipermetabolici in sede inguinale sinistra (SUVmax 4,1 vs 5,4). Alle immagini TC di correzione, linfonodi di dimensioni subcentimetriche, eccetto un'unica adenopatia di 3 cm in sede otturatoria (ma non descritta come ipermetabolica).
- La donatrice viene giudicata non idonea alla donazione per episodio in acuto di trombosi venosa profonda. Si sospende il programma trapiantologico e si attiva ricerca MUD.

TERAPIA DI TERZA LINEA - LENALIDOMIDE

- Si prosegue con ulteriori 4 cicli di trattamento al dosaggio di 20 mg/die con discreta tolleranza complessiva (totale 12 cicli).
- **PET post XII ciclo** (novembre 2012): **Risposta metabolica completa** per normalizzazione dei reperti precedentemente segnalati in sede iliaca sin e inguinale bilaterale.
- Si mantiene il paziente in *follow-up*, a fronte della risposta ottenuta e della progressiva tossicità ematologica.



POST VIII CICLO

POST XII CICLO

FOLLOW-UP CLINICO E RADIOLOGICO

PET (novembre 2013): Comparsa di tessuto adenopatico addominale paraortico (SUVmax 7,5) ed iperfissazione a livello di adenopatie iliache esterne di sinistra (SUVmax 10,8). Alle immagini TC, si conferma tessuto adenopatico conglobato a colata di 10 × 5,4 × 3,9 cm.

Biopsia di linfonodi addominali: regolare compartimentalizzazione delle aree B- e T-dipendenti: non estremi per diagnosticare processo linfoproliferativo.

TC addome (gennaio 2014) finalizzata a **ripetizione di biopsia TC-guidata:** netta riduzione del tessuto patologico con separazione dei singoli linfonodi precedentemente conglobati, attualmente non tecnicamente campionabile per ago.

Il paziente permane in buone condizioni cliniche fino a marzo 2014, quando compare severa anemia (Hb 5,1 g/dL, WBC 4,500/mmc, Plt 151,000/mmc) in associazione a quadro PET indicativo di progressione di malattia a livello ascellare, mediastinico, retroperitoneale, iliaco esterno e inguinale (SUVmax 16,8 vs 7.5).

Biopsia osteomidollare: aplasia eritroide (glicoforina negativa).

TERAPIA DI QUARTA LINEA E SUCCESSIVE

- Si interpreta il quadro midollare come evento immuno-mediato correlabile a malattia linfomatosa in rapida espansione. Si inizia **steroidi** (1 mg/kg/die) e **rituximab** (375 mg/m² per 4 settimane consecutive), evitando la ciclosporina.
- Alla luce del miglioramento del quadro ematologico periferico (Hb 10,4 g/dL) e in relazione all'individuazione di un donatore da registro, si imposta trattamento antitumorale con **rituximab e bendamustina** (maggio 2014), protratto per 4 cicli.

PET (luglio 2014): **Risposta completa**, con normalizzazione delle sedi ipermetaboliche precedentemente descritte.

- Si procede con **trapianto allogenico** da donatore maschio inglese, 45 anni. Compatibilità: 1 diversità antigenica in A.
- Sorgente di cellule staminali: sangue periferico.
- Condizionamento: **Ciclofosfamide** (60 mg/kg giorni -4 e -3), **fludarabina** (60 mg/m² giorni -4 e -3), **tiotepa** (10 mg/kg giorno -6) e **ATG-F** (30 mg/kg per 5 giorni).
- Trapianto eseguito il 09/09/2014, con reinfusione di $7,5 \times 10^8$ cellule nucleate/kg e $5,22 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg.
- Profilassi GVHD: ciclosporina A e metotrexato.
- Decorso: nessuna complicanza, regolare recupero emopoietico.

FOLLOW-UP POST TRAPIANTO

- Non segni di GVHD cronica.
- Chimerismo completo *full donor*.
- *Tapering* della ciclosporina da febbraio 2015.

PET (giugno 2015, +9 mesi): comparsa di ipercaptazione in sede retroangolo-mandibolare destra (SUVmax 12), laterocervicale sinistra (SUVmax 8,1), iliaca esterna e interna destra (SUVmax 18,6), inguinale destra (SUVmax 16,6). Iperfissazione (SUVmax 3.3) in sede mediastinica anteriore.

TC totale corporea (giugno 2015): adenopatie laterocervicali (1,5 cm), otturatorie destre (5,5 × 2 cm) e inguinali destre (2 cm).

- Linfadenopatia inguinale destra chiaramente palpabile, di consistenza duro-lignea, con massa fissa sui piani circostanti.
- Il quadro viene considerato compatibile con rapida espansione di malattia linfomatosa.

- ⇒ *Paziente di 52 anni;*
- ⇒ *Linfoma non-Hodgkin, B linfocitario, diffuso a grandi cellule, chemiotrattato, refrattario all'induzione e non responsivo a trapianto autologo;*
- ⇒ *Malattia presente da almeno 5 anni;*
- ⇒ *Rapida ricaduta di malattia dopo trapianto allogenico da donatore da registro;*
- ⇒ *Pregressa aplasia eritroide linfoma-relata, apparentemente completamente risolta e non recidivante;*
- ⇒ *Buone condizioni cliniche nonostante la malattia in fase di attività e il pesante trattamento pregresso;*
- ⇒ *Anno: 2015.*





***QUALE
OPZIONE
TERAPEUTICA?***



- Sospensione della terapia immunosoppressiva (ciclosporina)
- Infusione dei linfociti del donatore
- Arruolamento in studio clinico con farmaci innovativi
- Terapia antitumorale
- Altro

- Sospensione della terapia immunosoppressiva (ciclosporina)
Tapering della ciclosporina e sua sospensione già da alcuni mesi
- Infusione dei linfociti del donatore
Strategia possibile, non molti dati sull'outcome a lungo termine
- Arruolamento in studio clinico con farmaci innovativi
Gli studi clinici generalmente escludono pazienti allotrapiantati
- Terapia antitumorale
Altra possibile opzione, quale trattamento?
- Altro

RICADUTA POST TX ALLOGENICO - PIXANTRONE

- Si prende in considerazione l'uso di **pixantrone**, **50 mg/m²** (giorni +1, +8, +15 ogni 28 giorni), prevedendo un trattamento di **6 cicli**.
- Valutazione cardiologica: buon compenso cardiocircolatorio e buona funzione contrattile (FEVS 65%) in paziente in terapia con bisoprololo, amlodipina e ramipril per ipertensione arteriosa
- Inizio del trattamento nel mese di agosto 2015, alla dose di **80 mg** (dose ridotta del 20% in paziente pluritrattato e con pregressa aplasia eritroide, a rischio elevato di citopenia farmaco-indotta).

Complicanze in corso di terapia:

- Rialzo transaminasi di grado 2 a seguito della prima somministrazione del 1° ciclo, con posticipo della 2^a dose di una settimana; rientro nella norma dei valori epatici;
- Secondo episodio di tossicità epatica di grado 2, asintomatica e non ingravescente: mantenuta la *dose intensity* del trattamento senza altri provvedimenti;
- Terzo episodio di tossicità epatica, di grado 3, a seguito del 3° ciclo, con rientro dei valori al grado 1 con il posticipo di una settimana della dose successiva.
- Completamento dei 6 cicli di trattamento nel mese di gennaio 2016.

FOLLOW-UP

PET (novembre 2015, febbraio 2016, giugno 2016): negativa per aree di patologico iperaccumulo. ***Risposta completa***.

- Paziente seguito in follow-up longitudinale (+3 anni e mezzo da trapianto allogenico; **+2 anni e 8 mesi da pixantrone**). Condizioni cliniche ottime, non segni di malattia attiva. Funzione cardiaca conservata, mantiene la terapia cardiologica già in atto. Quadro ematologico periferico nella norma. Non alterazioni degli indici di citonecrosi epatica.

IN SINTESI

- Diagnosi: gennaio 2010.
- R-CHOP + RT (2010) Risposta completa Durata: 6 mesi
- IEV, BEAM, ABMT (2011) Progressione
- **Lenalidomide (2012)** **Risposta completa** **Durata: 17 mesi**
- R-bendamustina (2014) Risposta completa
- Trapianto allogenico (2014) Risposta completa Durata: 9 mesi
- **Pixantrone (2015)** **Risposta completa** **Durata 27+ mesi**