

Caso clinico n. 2



NUOVI ORIZZONTI
TERAPEUTICI nel
MONDO dei
“LINFOMI”

BOLOGNA

5 Novembre 2018

ALBERTO FABBRI

UOC EMATOLOGIA- AZ. OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

Presentazione (dic. 2008)

- Uomo di 52 anni, operatore di altoforno
 - A.fisiologica: ex fumatore, nds
 - A. familiare: genitori entrambi deceduti per neoplasia solida, 1 fratello di 59 aa. In a.b.s., una sorella di 50 anni con displasia congenita dell'anca
 - A. patologica remota: litiasi renale ds, IPB per la quale aveva eseguito TURP nel settembre dello stesso anno
-
- Adenopatie superficiali ascellari ed inguinali bilaterali (diam. max 2.5 cm in inguine sn)
 - Splenomegalia (3-4 cm oltre a.c.)
 - Febbricola serotina, calo ponderale, ipersudorazione (notturna e diurna)
 - PS 1
 - GB $3.45 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (N 45 L45 M8 E1 B1) HB 11.8 g/dL MCV 89 fL PLT $128 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 - LDH 266 UI/L, VES 96, BETA2m 2.3 mg/ μL , nds

Diagnosi

- Immunofenotipo linfociti periferici: isolata popolazione CD5+/CD19+/CD20+/CD23- /clon.lambda=13%
- Biopsia linfonodo inguinale sn.: architettura linfonodale sovvertita da proliferazione di linfociti di piccola e media taglia CD5+, CD20+, CD 23 -/+ , CD3-, smIg lambda, Ciclina D1+, Mib1 30-40%.... Conclusioni: linfoma non Hodgkin mantellare
- Biopsia osteomidollare: infiltrazione diffusa da parte di cellule linfoidei con caratteristiche morfologico/immunoistochimiche coerenti con i reperti della Bx linfonodale....Conclusioni: infiltrazione midollare da parte di LNH mantellare
- TC c-t-a con Mdc dv: Presenza di linfonodi laterocervicali bilaterali di dimensioni borderline ma caratteristiche morfologico/contrastografiche sospette, linfadenopatie ascellari bilaterali (diam. max 2 cm a sn.), sottocarenali ed ilo-polmonari bilaterali (diam. max 2 cm), multiple linfadenopatie celiaco-mesenteriche di diametro intorno ai due cm, splenomegalia priva di lesioni focali con diametro longitudinale di 16 cm. Linfadenopatie iliaco-inguinali bilaterali (diam. max 3.5 cm a livello inguinale sn)

LNH MANTELLARE, st. IV B, MIPIb= 6.1 (int.)

Terapia I linea

R-CHOP x 4
(gen.2009)

- TC : riduzione 70% vol. In, diametro long. splenico 13 cm
- BOM: negativa

RP

R-HD-ARA-C X 2*

- Fallita staminoferesi dopo I ciclo, raccolte 4.77×10^6 CD34/Kg dopo II ciclo
- TC: negativa

BEAM+ ASCT
(lug.2009)

TC/PET: neg

RC

* $2\text{g}/\text{m}^2$ x 2 gg. 1-2

Follow up I

Negativo

- Dicembre 2009
(clinico)

- Aprile 2010
(clinico-strumentale)

I ricaduta

- Ottobre 2010
(clinico-strumentale)

TC c-t-a con Mdc ev: presenza di linfonodi patologici in sede sovraclaveare sinistra, mediastinica, mesenteriale+ digiuno-ileale (diam. max 35 mm)

TC/PET: conferma aree di netto ipermetabolismo nelle sedi già evidenziate alla TC

BOM: negativa

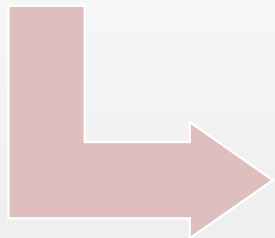
+ 15 mesi da autotrapianto

Terapia II linea

R-DHAOX x 2
(nov.2010)

- TC : persistenza di linfadenopatie addominali, risposta complessivamente valutabile nel 40-50%
- **Tipizzazione HLA fratria: non fratelli compatibili**
- **Attivazione ricerca donatore da registro**

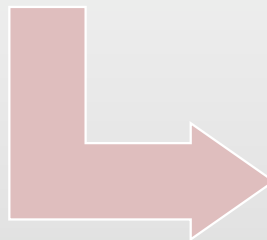
≈ RP



R- B*-ICE X 2**
(feb.2011)

- TC: negativa
- TC/PET: negativa
- **Apr.2011: identificazione donatore da registro**

RC



**Trapianto
allogeneico MUD**
(giu.2011)

* Bortezomib 1.3 mg/m² gg. 1,4

** al II ciclo dosaggi ridotti del 20% per toss.ematologica

Follow up II

Il ricaduta

- Da giugno 2011 a giugno 2015 il paziente viene seguito presso la UO Centro trapianti e terapie cellulari, buona cenestesi, non problemi di cGVDH, follow-up negativo

- Giugno 2015 Il ricaduta (79 mesi dalla diagnosi, 48 mesi da allotrapianto)

Episodio di rettorragia

Retto-colonscopia: a livello della flessura epatica e del retto lesioni vegetanti ulcerate. Bx: MCL

EGDS: neg.

TC c-t-a con Mdc ev: ripresa di malattia in sede sopra e sottodiaframmatica

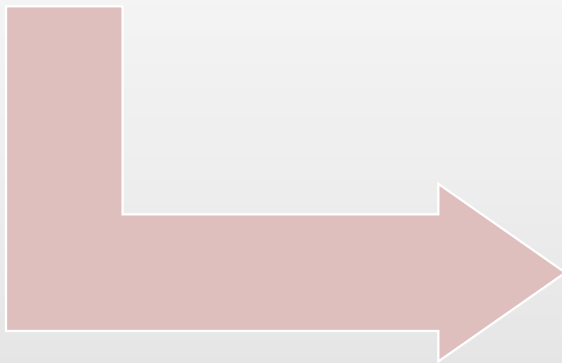
TC/PET: conferma aree di netto ipermetabolismo nelle sedi già evidenziate alla TC+ positività (asp.?) intestinale

BOM: negativa; chimerismo compl. donatore

Terapia III-IV linea

R-BAC500 x2
(giu.2015)

- Toss. ematologica g.4 con lento recupero; cattiva compliance al trattamento, ricovero per NF dopo II ciclo
- Flessione tono umore e scadimento condizioni generali (PS 3)
- TC e colonscopia: persistenza di malattia



Set.2015

Lenalidomide (L. 648/96)*

25 mg x 21/28 gg.

Associata profilassi anti PJ con TMP/SMZ

* dopo 10 cicli di R-cht, 1 auto e 1 allotrapianto

Lenalidomide - I

- **Set. 2015** inizio terapia con lenalidomide 25 mg x 21/28 gg
neutropenia, piastrinopenia g 3, anemia g 2



- Introduzione HGFs + riduzione dosaggio a 15 mg/die e prosecuzione terapia
- **Rivalutazione dopo 4 cicli (Gen.2016)**

Miglioramento PS 3->1

TC: non lesioni linfomatose (stria disventilatoria post flogistica LID)

Colonscopia: marezzatura mucosa a livello flessura epatica e retto, non erosioni o lesioni polipoidi, eseguite biopsie

Bx: negative (lieve flogosi cronica produttiva ed essudativa)

RC dopo 4 cicli !

Lenalidomide - II

- Prosegue terapia con lenalidomide
Mar. 2016: intervento chirurgico per colecistite acuta*

Riprende terapia a mag.2016

- Rivalutazione lug.2016

TC: dubbio incremento di Ln. ilolobari, sottocarenali e ispessimento rinofaringe

TC/PET: neg.

Colonscopia: neg

V. ORL+fibroscopia: neg

RC !

- Rivalutazione Gen. 2017: sost. stazionarietà dei reperti segnalati linfonodali alla TC di lug.2016, regressione ispess. rinofaringe

Prosegue terapia, NED

- Feb.2017: episodio broncopneumonico***

Riprende terapia, NED

- Mag.2017: episodio di gastroenterite***

Riprende terapia, NED

- Mar.2018: Ricovero per broncopolmonite a lenta risoluzione**

**Interruzione trattamento
(21 cicli)**

* Non eseguita terapia

Follow-up III

- Rivalutazione lug.2018

TC c-t-a con Mdc ev: neg

TC/PET: neg (captazione aspecifica polmonare verosim. Flogistica Deauville 3)

Colonscopia: neg

Bx colon: neg (note di flogosi aspecifica)

PS: 1

RC mantenuta !

- Scambio di e-mail con il paziente (10/10/18): buone condizioni generali, non AE, FUP previsto a fine novembre

Conclusioni

- **La lenalidomide, alla quale nel nostro caso si era avviato un paziente con MCL pesantemente pretrattato e in scadenti condizioni generali, ha consentito di ottenere in pochi mesi un netto miglioramento del PS ed una RC**
- **La riduzione di dosaggio e l'impiego di HGFs hanno permesso di trattare a lungo il paziente, sempre nel setting ambulatoriale, ad eccezione di due SAE occorsi nell'arco di due anni, senza compromettere l'efficacia del trattamento**
- **Nonostante la disponibilità di nuovi farmaci, la lenalidomide può avere ancora un ruolo nell'armamentario terapeutico per il linfoma mantellare**