



NUOVI ORIZZONTI
TERAPEUTICI nel
MONDO dei
“LINFOMI”

BOLOGNA

5 Novembre 2018

NH De La Gare

Caso clinico

Benedetta Puccini

AOU Careggi

Ematologia

Introduzione

- Uomo di 63 anni, 1 fratello di 55 anni
- A.Fisiologica:, non ha figli, non fuma.
- Da dicembre 2012 comparsa di dolore addominale e febbre persistente
- Esegue ecografia addominale con riscontro di: Tumefazione ipoecogena disposta a colata tra i grossi vasi retroperitoneali, con diametro trasverso max circa 6 cm , come per linfadenopatie tra loro confluenti. Altre linfadenopatie in sede peripancreatica , all'ilo epatico (asse lungo circa 25mm) e nel ventaglio mesenterico.

Diagnosi

LINFOMA B DIFFUSO A GRANDI CELLULE.
IMMUNOISTOCHEMICA: CD20+, CD3-, CD5+, CICLINAD1-
, SOX-11-, BCL-6+, CD10-, MUM-1+, BCL2+, CD30-,
Ki-67 PARI AL 90% CIRCA.

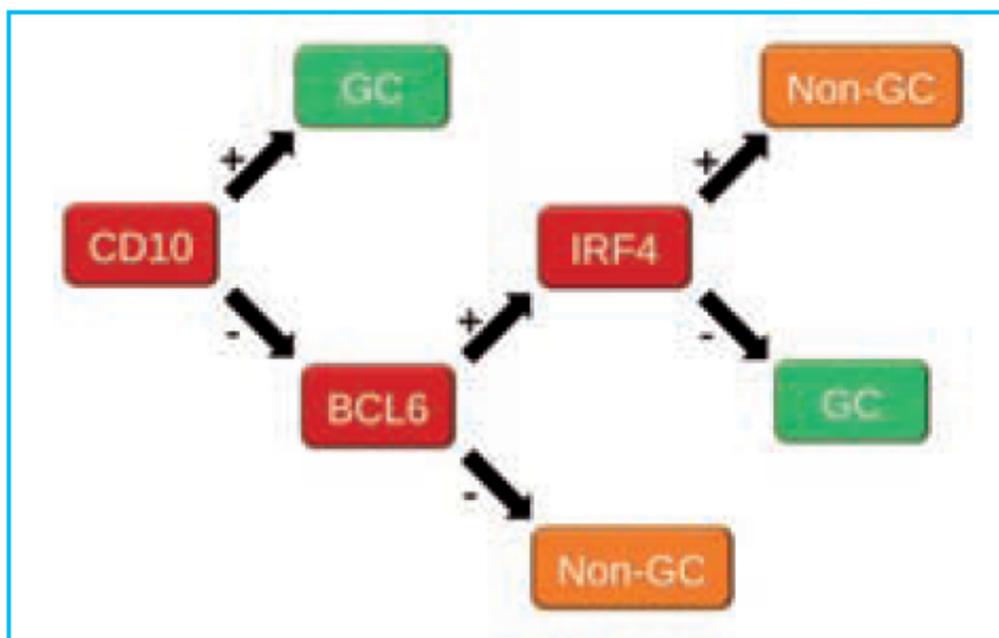


FIGURA 1 - Algoritmo di definizione istogenetica e prognostica mediante immunohistochimica sul tessuto biopatico, secondo Hans (35), che permette di suddividere i DLBCL in centro germinativo-like (GC) e non-centro germinativo-like (non-GC).

- Esami ematici: GB $5,4 \times 10^9/L$; Hb 11,7, LDH 232 (range 20-270 U/L), creatinina 0,8
- PS 0
- stadio IIIB (LC mediastinico, addominale)

International Prognostic Index (IPI) > 60 aa

Serum LDH > normal

Performance status 2-4

Stage III or IV

Extranodal involvement >1 site

Score 0-1 rischio basso 5ys OS 73%

Score 2 rischio basso/intermedio 5Ys OS 51%

Score 3 rischio intermedio/alto 5Ys OS 43%

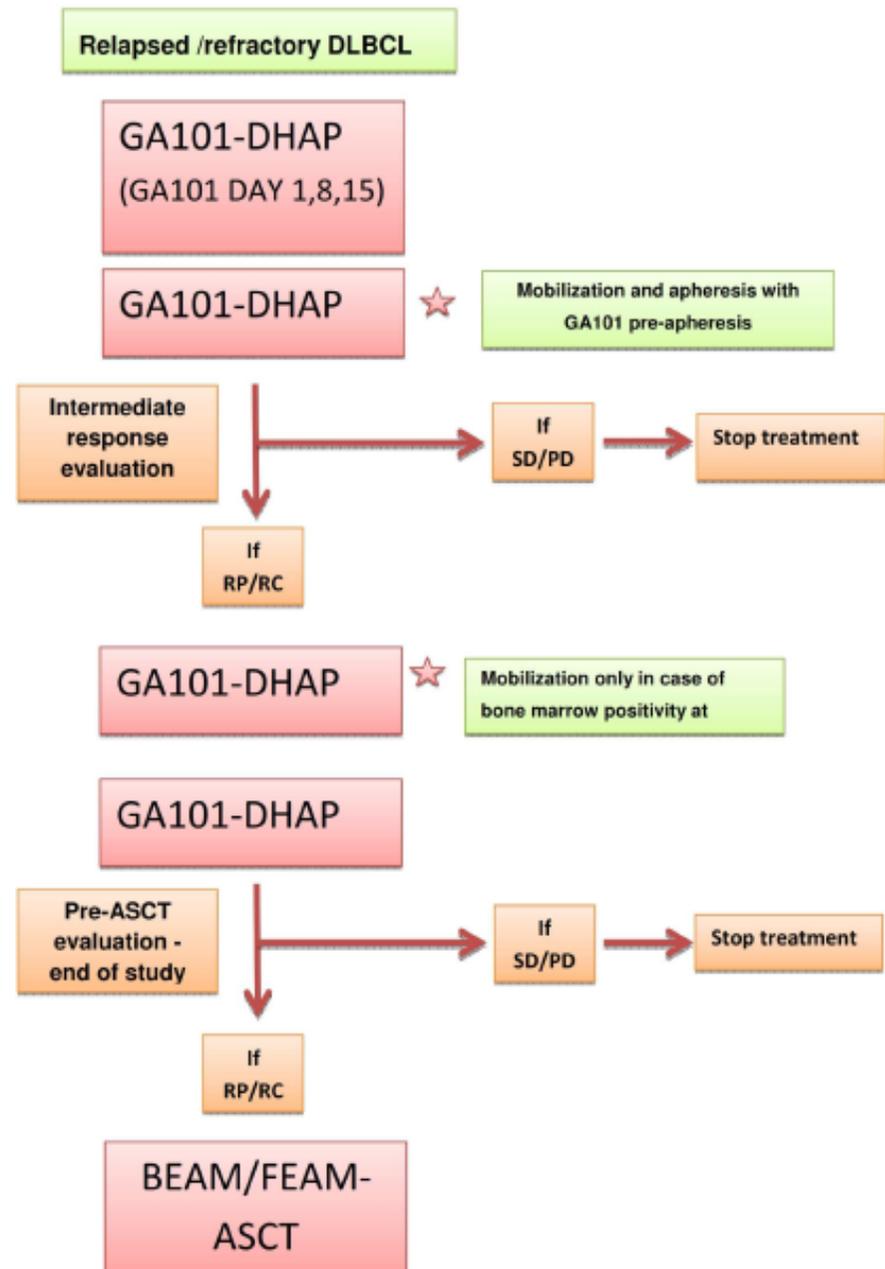
Score 4-5 rischio alto 5Ys OS 26%

- Il paziente nel gennaio 2013 inizia terapia secondo schema R-CHOP21 per 6 cicli
- Nel novembre 2013 esegue esami di rivalutazione che documentano quadro di RC di malattia (residuo TC della lesione retroperitoneale di 2,5 cm)

- FUP a 12 mesi comparsa di febbre, aumento dell'LDH
- Esegue TC e poi PET che documentano quadro di ripresa di malattia a livello retroperitoneale (diametri complessivi max cm. 10x7x13), iliaco e mediastinico.
- Proposta al paziente nuova biopsia che rifiuta



Phase II study with Ga101-DHAP as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT).



- Durante il primo ciclo di terapia comparsa di prurito, edema della glottide e senso di oppressione toracica riferito alla fine dell'infusione del Cisplatino con successivo ricovero. Per questo motivo è stato deciso di passare ad R-IEV per 4 cicli e successivo trapianto autologo
- esegue 2 cicli di R-IEV (ultimo agosto 2015) complicati da pancitopenia e Shock settico in infezione urinaria da E coli.
- Ad ottobre 2015 viene deciso di eseguire PET e TC che documentano quadro di RP di malattia con persistenza di PET positività (DS4) a livello addominale , con netta riduzione in TC della massa retroperitoneale (4 cm)

Opzioni Terapeutiche

- 1) continuare con ulteriori due cicli di IEV (data la buona risposta) riducendo eventualmente il dosaggio al 75%, con profilassi antibiotica e antivirale ad ampio spettro
- 2) altra chemioterapia /RT
- 3) protocollo clinico
- 4) Lenalidomide

È stato deciso, in base alla legge 648/96, di effettuare
terapia
con **lenalidomide**

An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma

T. E. Witzig^{1*}, J. M. Vose², P. L. Zinzani³, C. B. Reeder⁴, R. Buckstein⁵, J. A. Polikoff⁶, R. Bouabdallah⁷, C. Haioun⁸, H. Tilly⁹, P. Guo¹⁰, D. Pietronigro¹⁰, A. L. Ervin-Haynes¹⁰ & M. S. Czuczman¹¹

VOLUME 26 · NUMBER 30 · OCTOBER 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma

Peter H. Wiernik, Izidore S. Lossos, Joseph M. Tuscano, Glen Justice, Julie M. Vose, Craig E. Cole, Wendy Lam, Kyle McBride, Kenton Wride, Dennis Pietronigro, Kenichi Takeshita, Annette Ervin-Haynes, Jerome B. Zeldis, and Thomas M. Habermann

- **ORR 28%**
- **CR of 7%–12%**
- **A median response duration of 4,6 months**
- **Grade 3/4 toxicity was mainly hematologic (neutropenia and thrombocytopenia)**

Higher Response to Lenalidomide in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Nongerminal Center B-Cell–Like Than in Germinal Center B-Cell–Like Phenotype

Francisco J. Hernandez-Ilizaliturri, MD¹; George Deeb, MD²; Pier L. Zinzani, MD³; Stefano A. Pileri, MD³; Farhana Malik, MD¹; William R. Macon, MD⁴; Andre Goy, MD⁵; Thomas E. Witzig, MD⁶; and Myron S. Czuczman, MD¹

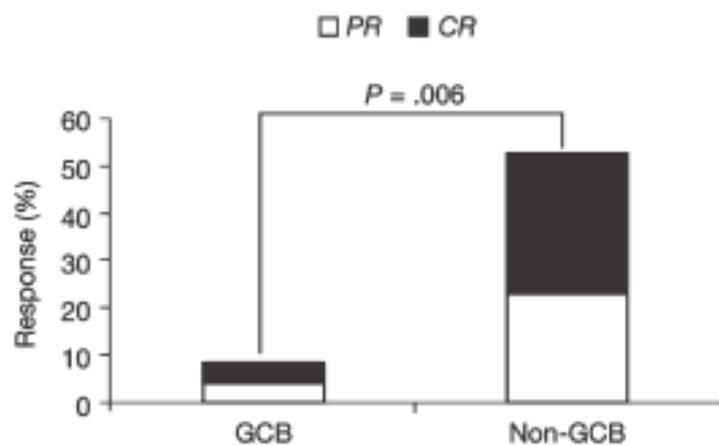


Figure 2. Differences in responses to lenalidomide monotherapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with germinal center B-cell-like (GCB) versus non-GCB phenotype are shown. Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response.

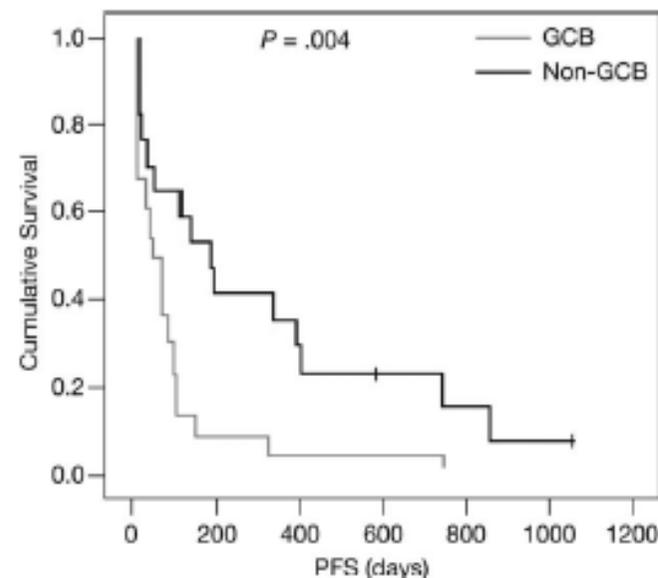


Figure 3. Patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with nongerminal center B-cell-like (non-GCB) phenotype have a longer progression-free survival (PFS) than patients with GCB phenotype after lenalidomide monotherapy.

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg di lenalidomide per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a -21 di cicli ripetuti di 28 giorni

**LENALIDOMIDE
25 MG**

Esegue 6 cicli marzo 2016: la TC e PET documentano quadro di RC di malattia,

gli esami ematici evidenziano invece neutropenia di grado IV (e anemia macrocitica di grado III)



Lenalidomide maintenance in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for autologous stem cell transplantation: an open label, single-arm, multicentre phase 2 trial



Andrés J M Ferrer, Marianna Sassone, Francesco Zaja, Alessandro Re, Michele Spina, Alice Di Rocco, Alberto Fabbri, Caterina Stelitano, Maurizio Frezzato, Chiara Rusconi, Renato Zambello, Suzana Couto, Yan Ren, Annalisa Arcari, Giovanni Bertoldo, Alessandro Nonis, Lydia Scarfò, Teresa Calimeri, Caterina Cecchetti, Marianna Chiozzotto, Silvia Govi, Maurizio Ponzoni

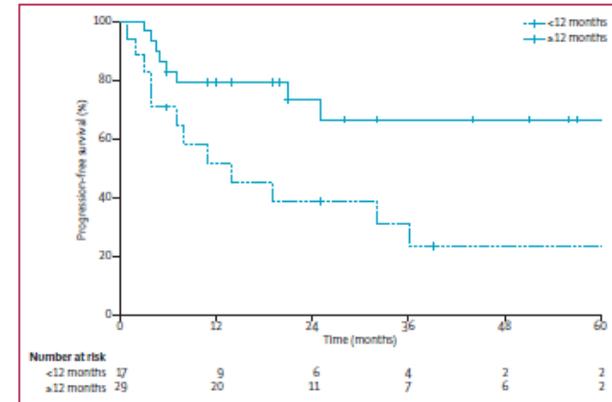


Figure 3: Progression-free survival curves according to time to progression after the previous treatment line

Lancet Haematol 2017

VOLUME 35 · NUMBER 22 · AUGUST 1, 2017

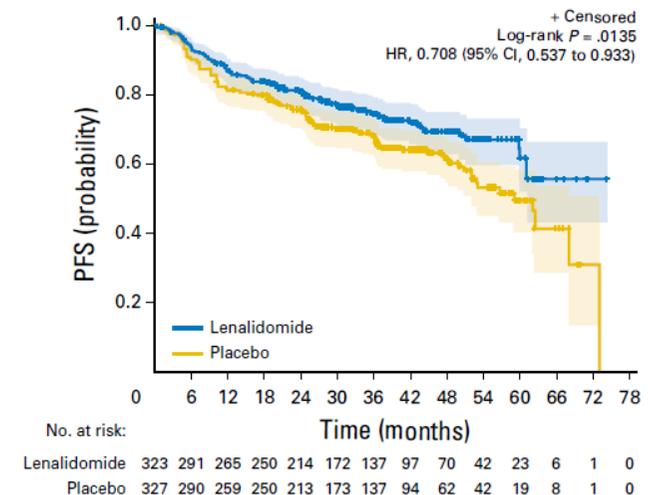
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone

Catherine Thieblemont, Hervé Tilly, Maria Gomes da Silva, Rene-Olivier Casasnovas, Christophe Fruchart, Franck Morschhauser, Corinne Haioun, Julien Lazarovici, Anida Grosicka, Aurore Perrot, Judith Trotman, Catherine Sebban, Dolores Caballero, Richard Greil, Koen van Eygen, Amos M. Cohen, Hugo Gonzalez, Reda Bouabdallah, Lucie Oberic, Bernadette Corront, Bachra Choufi, Armando Lopez-Guillermo, John Catalano, Achiel Van Hoof, Josette Briere, Jose Cabeçadas, Gilles Salles, Philippe Gaulard, Andre Bosly, and Bertrand Coiffier

A



Esegue ulteriori 6 cicli, persiste anemia macrocitica di grado III, migliora invece la neutropenia , anche grazie ai fattori di crescita

Ottobre 2016:

gli esami ematici evidenziano nuovo peggioramento della neutropenia di grado IV (e anemia macrocitica di grado III)

8 cicli ma ad aprile 2017 il peritire della tossicità ematologica

Si decide di sospendere la terapia (20 cicli) , dopo 3 mesi nessun miglioramento della crasi ematica con comparsa di piastrinopenia

**LENALIDOMIDE
15 MG**

**LENALIDOMIDE
10 MG**

MDS a displasia multilineare con IPSS-R intermedio (punteggio 4.50).

Con alterazioni citogenetiche del cr 7 e perdita locus TP53 (17p).

Cancer Medicine

Open Access

ORIGINAL RESEARCH

Secondary primary malignancies during the lenalidomide–dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma patients

Rouslan Kotchetkov¹, Esther Masih-Khan¹, Chia-Min Chu¹, Eshetu G. Atenafu², Christine Chen¹, Vishal Kukreti¹, Suzanne Trudel³, Rodger Tiedemann¹ & Donna E. Reece¹

¹Medical Oncology and Hematology, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada

²Department of Biostatistics, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada

³McLaughlin Centre for Molecular Medicine, Princess

review

Annals of Oncology 00: 1–18, 2016

doi:10.1093/annonc/mdw606

Published online 17 November 2016

Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus

P. Musto^{1*}, K. C. Anderson², M. Attal³, P. G. Richardson², A. Badros⁴, J. Hou⁵, R. Comenzo⁶, J. Du⁵, B. G. M. Durie⁷, J. San Miguel⁸, H. Einsele⁹, W. M. Chen¹⁰, L. Garderet¹¹, G. Pietrantonio¹², J. Hillengass¹³, R. A. Kyle¹⁴, P. Moreau¹⁵, J. J. Lahuerta¹⁶, O. Landgren¹⁷, H. Ludwig¹⁸, A. Larocca¹⁹, A. Mahindra²⁰, M. Cavo²¹, A. Mazumder²², P. L. McCarthy²³, A. Nouel²⁴, S. V. Rajkumar¹⁴, A. Reiman²⁵, E. Riva²⁶, O. Sezer²⁷, E. Terpos²⁸, I. Turesson²⁹, S. Usmani³⁰, B. M. Weiss³¹ & A. Palumbo¹⁹, on behalf of the International Myeloma Working Group

Il paziente ad oggi si presenta in RC di malattia (FUP di 28 mesi)

Conclusioni

- Lenalidomide è un'opzione di trattamento valida e ben tollerata per il DLBCL recidivato/refrattario.
- Sono stati osservati i risultati migliori in DLBCL (non-GCB), probabilmente a causa dell'inibizione della via del NF- κ B
- Il mantenimento con lenalidomide potrebbe, in pazienti con recidive chemio-sensibili di DLBCL non eleggibili per l'ASCT,/anziani /per pazienti ad alto rischio , essere una valida opzione terapeutica.
- Le tossicità ematologiche e non possono essere ben gestite attraverso la riduzione della dose.

Grazie per l'attenzione