



**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY

Sindromi
linfoproliferative
ed oltre...

Caso Clinico 2

Dott.ssa Francesca Cibien

Ematologia TV

PADOVA

21 Marzo 2022

Hotel NH Mantegna

Disclosures of Francesca Cibien

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Astrazeneca	x					x	
Janssen-Cilag	x						
AbbVie							

Febbraio 2016Padova, 21 Marzo 2022
Hotel NH Mantegna**Sig. L. C.**
20/07/1961**55 anni**

- Anamnesi patologica remota: 2015 asportazione di adenoma tubulare con displasia di basso grado dell'epitelio ghiandolare.
- Anamnesi patologica prossima: non sintomi sistemici.
- Febbraio 2016: inviato per linfocitosi assoluta e linfadenopatie laterocervicali bilaterali.
- Esami ematochimici: WBC 11.720/mmc, neutrofili 4.870/mmc, **linfociti 5.270/mmc, emoglobina 15.8 g/dl, piastrine 173.000/mmc.**
- **Creatinina 1.46 mg/dl, LDH 161 U/L. IgG 802 U/L.**

CIRS 2

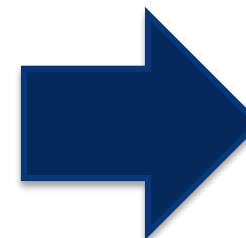
CITOFLUORIMETRIA**Immunofenotipo gate su cellule B (CD19+)**

CD38	neg	-
CD138	neg	-
CD43	+	-
Smlg Kappa	neg	-
Smlg Lambda	100%	-
CD22	+ dim	-
CD200	+	-
 CD79b	 + eterogeneo	 -

Il 69% dei linfociti del sangue periferico è costituito da linfociti B con fenotipo CD5+, CD10-, CD23+, CD103-, FMC-7-, CD25+, Smlg con restrizione clonale per le catene leggere lambda.

Il quadro è compatibile con malattia linfoproliferativa a cellule B CD5+.

Il fenotipo CD19+/CD5+/CD23+/CD20+ dim/CD43+/CD200+ con debole espressione delle Smlg è suggestivo di LLC.

**DIAGNOSI
LLC**

- Ecografia addome: milza moderatamente ingrandita con diametro bipolare di circa 13.3 cm con ecostruttura omogenea. Reni regolari per sede, dimensioni ed ecostruttura cortico-midollare, il sinistro con due formazioni cistiche in sede polare superiore, entrambe con piccolissimo sepimento, la più grande diametro massimo di 25 mm. Vie escrettrici renali non dilatate. Non linfadenomegalie nei volumi di indagine.
- Ecografia collo: a livello delle principali stazioni linfonodali del collo e in sede sovraclaveare, bilateralmente, riconoscibili plurime linfadenomegalie con diametro massimo di circa 23,5 mm. Alcune linfadenomegalie anche in sede ascellare, bilateralmente con diametro massimo a sinistra di circa 30 mm e a destra di circa 28.5 mm.
- Rx torace: nei limiti di norma.

**STADIO RAI
2**

- Ecografia addome e collo (28/9/2018): in sede laterocervicale, bilateralmente, plurimi linfonodi ingranditi e tenuamente ipoecogeni delle dimensioni maggiori di 35 x 8 mm a destra e 28 x 9 mm a sinistra. Fegato nei limiti per dimensioni e struttura con qualche sparsa micronodularità cistica. Milza ingrandita con diametro bipolare di 16.6 cm. Reni in sede, nei limiti per dimensioni e spessore parenchimale. Alcune formazioni cistiche corticali d'ambo i lati, la maggiore a sinistra di circa 34 mm. Non linfadenomegalie.
- Esami ematochimici: WBC 20.670/mmc, neutrofili 4.670/mmc, **linfociti 15.330/mmc, emoglobina 15 g/dl, piastrine 175.000/mmc**.
- Non sintomi sistemici ma disfagia.

MATERIALE INVIATO

A Tonsilla sx

DESCRIZIONE

Frammento di cm 0.7x0.3. Si include in toto.

DIAGNOSI

Frammento di tessuto linfoepiteliale sede di proliferazione diffusa di piccoli linfociti, coerente con localizzazione di leucemia linfocitica cronica/linfoma a piccoli linfociti riferita in anamnesi.

Immunofenotipo:

CD20: positivo

CD79A: positivo focale

CD5: positivo

CD23: positivo

Ciclina D1: negativa

CD3: negativo (positivo sui linfociti T reattivi)

BCL2: positivo

BCL6: negativo

CD10: negativo

Ki67: 5%

VERBALE DI DIMISSIONE

Trasporto	Autonomo (giunto con mezzi propri)
Provenienza	Decisione propria (di un genitore se minore)

	Data	Ora	Operatore	Annotazione
APP/EO	29/03/2019	09:49	Rizzato Alessandra	12 marzo diagnosi di herpes zoster in ps per cui ha eseguito talavir per 7 giorni. viene oggi per persistenza della nevralgia postherpetica. pz con leucemia linfatica cronica. non ha eseguito trattamento con vitamina b. deficit sensitivo sulle prime 3 dita della mano sx, persiste anche eruzione cutanea parziale in via di risoluzione

Data	Ora	Operatore	Annotazione
------	-----	-----------	-------------

Esami in pronto soccorso e medicina d'urgenza: visita generale - comprende anamnesi

Accertamenti e consulenze richieste dal pronto soccorso: - - visita neurologica incluso eventuale fundus oculi e minimental test (mmse)

DIAGNOSI DI USCITA **nevralgia postherpetica**

Prognosi

Referto giudiziario No INAIL No INPS No

**Prescrizioni
Terapie
Consigli** seguire indicazioni specialistiche allegate
rivalutazione secondo necessita

Data e ora di uscita 29/03/2019 11:57

Esito 01 - Dimesso al domicilio

- Ecografia collo e addome: grossolane formazioni linfonodali lungo le catene laterocervicali. I conglomerati di maggiori dimensioni a sinistra di 4.4 cm x 1.8 cm, a destra di 3.9 cm x 1.2 cm. Presenza di linfadenomegalie anche in sede sottomandibolare. Linfadenomegalie a ridosso del tripode celiaco e in sede paracavale il più grande delle dimensioni di 28 mm. Fegato nei limiti di volume con ecostruttura conservata se si eccettua la presenza di qualche piccola cisti subcentimetrica. Reni come di norma con qualche formazione cistica bilateralmente del diametro tra 1 cm e 2.5 cm. Splenomegalia (diametro bipolare di 17.5 cm).
- Esami ematochimici: WBC 33.330/mmc, neutrofili 4.670/mmc, **linfociti 26.3300/mmc**, emoglobina 15.2 g/dl, piastrine 110.000/mmc.

- Ecografia collo e addome: in sede laterocervicale, bilateralmente, presenti plurime patologiche linfadenomegalie del diametro di 44.7 x 16.1 a destra e 36.9 x 17.4 mm a sinistra. Fegato nella norma. Milza omogeneamente ingrandita con diametro bipolare di 19 cm. Reni in sede con alcune formazioni cistiche corticali, la maggiore a sinistra di 27.5 mm. A livello celiaco, all'ilo epatico e in sede paracavale alcune adenopatie ingrandite di cui la maggiore di 35 x 23 mm. Plurime adenopatie ingrandite a livello dei cavi ascellari, la maggiore di 54.8 mm x 17 mm a destra e 47.7 x 13.5 mm a sinistra, e ad entrambe le regioni inguinali, la maggiore di 25.7 x 10 mm a destra e 24,2 x 9,7 mm a sinistra.
- Rx torace: nei limiti di norma.
- Peggioramento sintomi da compressione linfonodale: disfagia; non sintomi sistemici.
- WBC 36.420/mmc, neutrofili 4.370, **linfociti 31.685/mmc**, **emoglobina 14.1 g/dl**, **piastrine 90.000/mmc**, LDH 172 U/L, Beta-2 microglobulina 3.2 mcg/ml, protidogramma con ipogammaglobulineamia (gammaglobuline 9%), **IgG 647 mg/dl**, IgA 39 mg/dl, IgM 7 mg/dl, **creatinina 1.3 mg/dl**.

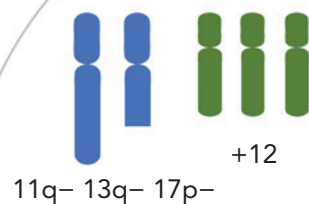
STADIO RAI
4

- Ulteriore peggioramento della disfagia con difficoltà ad alimentarsi in assenza di sintomi sistemici.
- WBC 33.000/mmc, neutrofili 3.330, **linfociti 29.000/mmc**, emoglobina 14.4 g/dl, **piastrine 84.000/mmc**, **LDH 144 U/L**, **creatinina 1.52 mg/dl**, IgG 618 mg/dl, IgA 38 mg/dl, IgM 7 mg/dl.
- TAC toraco-addominale: in sede laterocervicale, bilateralmente, presenti plurime patologiche linfoadenomegalie del diametro di 55.7 x 18.1 a destra e 38.9 x 17.4 mm a sinistra. Fegato nella norma. Milza omogeneamente ingrandita con diametro bipolare di 19 cm. Reni in sede con alcune formazioni cistiche corticali, la maggiore a sinistra di 27.5 mm. A livello celiaco, all'ilo epatico e in sede paracavale alcune adenopatie ingrandite di cui la maggiore di 50 x 23 mm. Plurime adenopatie ingrandite a livello dei cavi ascellari, la maggiore di 54.8 mm x 17 mm a destra e 47.7 x 13.5 mm a sinistra, e ad entrambe le regioni inguinali, la maggiore di 35.7 x 10 mm a destra e 34,2 x 9,7 mm a sinistra.

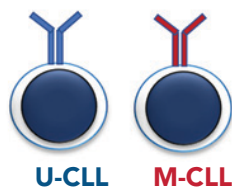
LLC ATTIVA

13q-

CLL FISH

TP53
sequencing**TP53 wt**

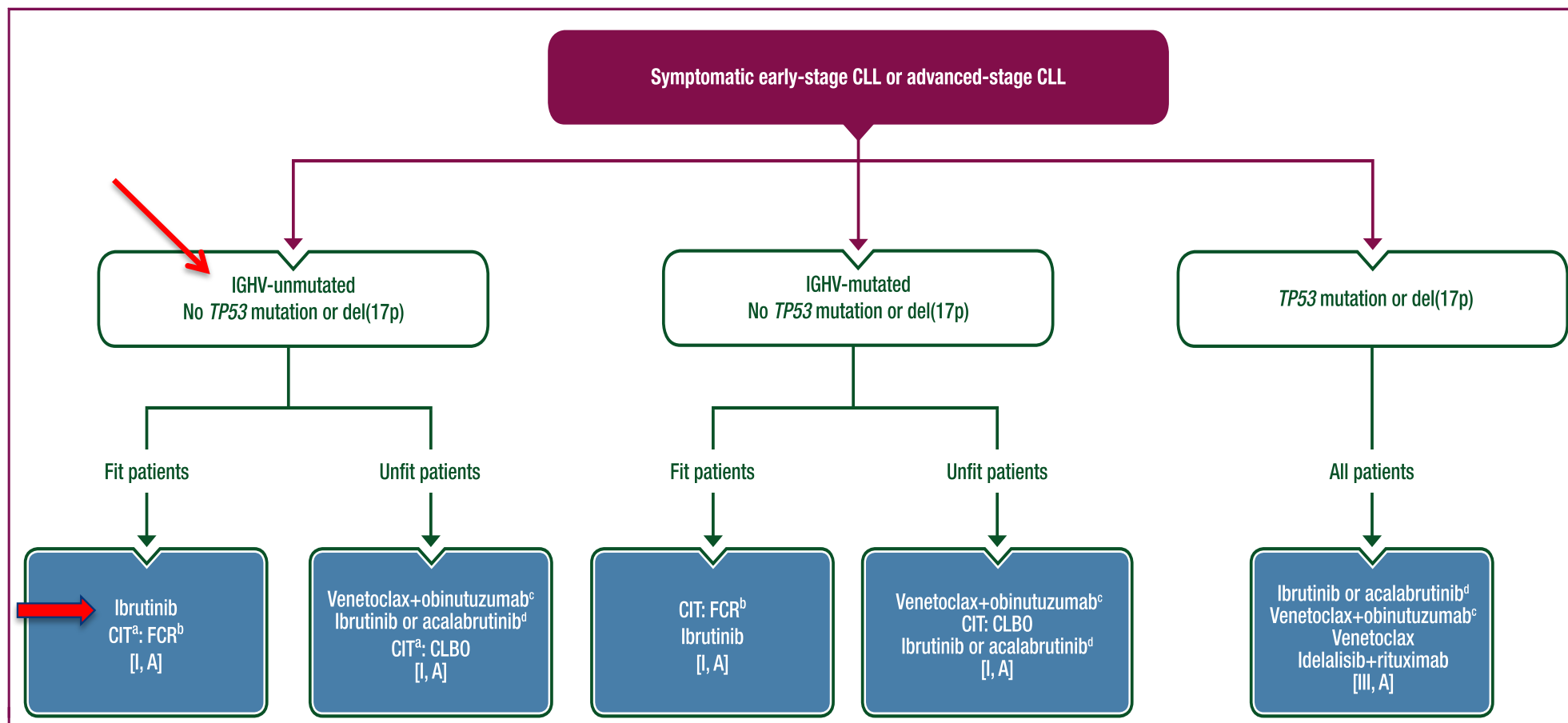
IGHV mutation status



karyotype

**46, XY, del 4p,
del 13q(14.3)****U**

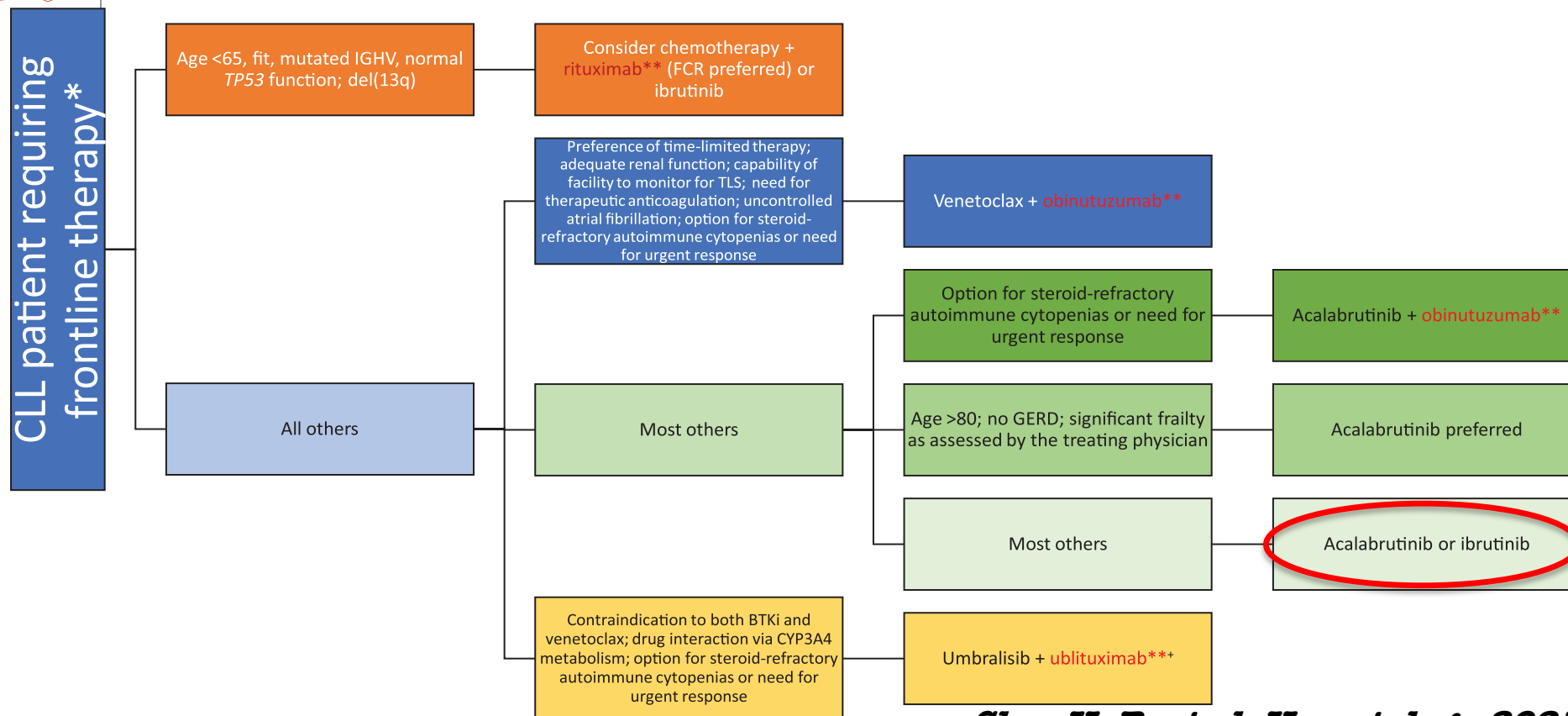
Linee guida ESMO 2020



Eichhorst B et al, Annals of Oncology 2020

CLL: EXTENDING SURVIVAL

Is there a role for anti-CD20 antibodies in CLL?

*Shas H. R. et al, Hematology 2021*

On the road to optimized BTK inhibition in CLL

Lukáš Smolej | University Hospital Hradec Králové

Padova, 21 Marzo 2022
Hotel NH Mantegna

Agent	ACE-CL-001	ELEVATE-TN	ALLIANCE	RESONATE-2
	Acalabrutinib	Acalabrutinib	Ibrutinib	Ibrutinib
n	99	179	182	136
Median age, y	64	70	71	73
Median CrCl (mL/min)	NR	75	69	NR
Rai stage III/IV, %	47	48	54	44
Unmutated IGHV, %	62	58	63	57
FISH del 17p, %	10	10	5	0
ORR/CR, %	97 / 7	86/1	93/7	92/30
Median follow-up, mo	53	28	38	60
PFS, %	4-y PFS 96	2-y PFS 87	2-y PFS 87	4-y PFS 76
Neutropenia grade ≥ 3 , %	9	10	15	13
Bleeding grade ≥ 3 , %	3	2	2	6
Atrial fibrillation, any grade (≥ 3), %	5 (2)	4 (0)	17 (9)	16 (5)
Infection grade ≥ 3 , %	15	14	20	23
SPM, %	26	9	13	NR
References	1	8	5	6,9

Byrd J. C. et al, Blood 2021

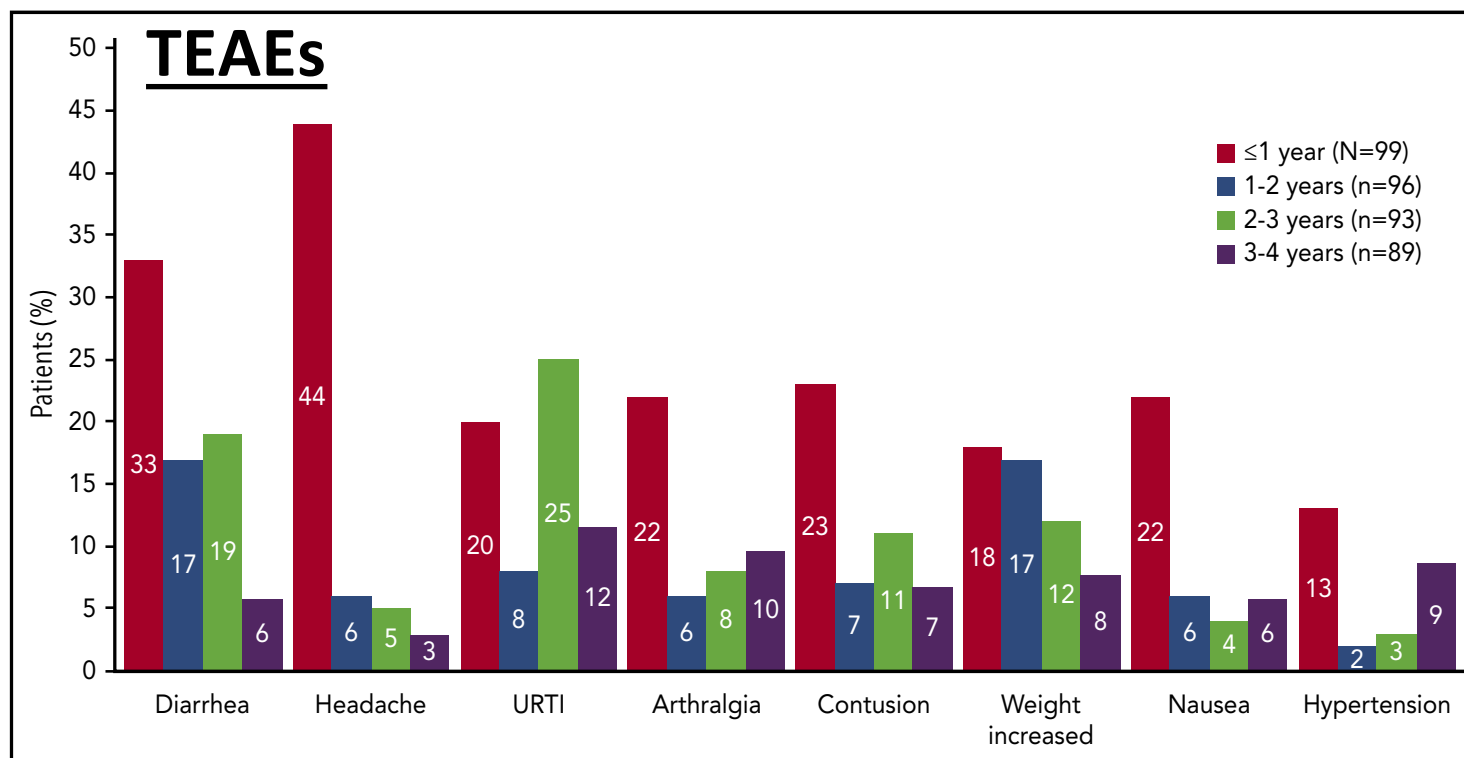


Acalabrutinib 100 mg 1 cp x 2 volte al giorno



- PPI
- Warfarin
- Forti inibitori/induttori del citocromo P450 3A

ACALABRUTINIB: cosa mi posso aspettare?



RISPOSTA:

- 90% dei casi risposta parziale
- Transitoria linfocitosi
- Prima risposta in 3.7 mesi

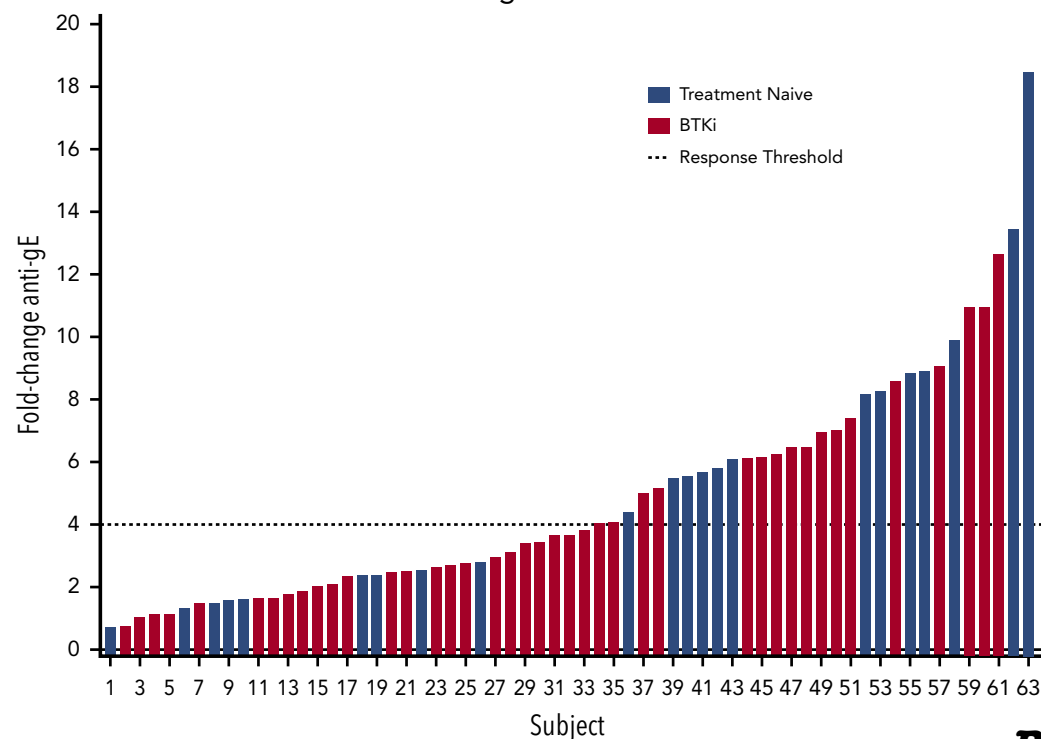
Byrd J. C. et al, Blood 2021

Vaccino contro HZV ricombinante adiuvato**Vaccino contro HZV vivo attenuato****DRG n.1575 del
11 novembre
2021****REGIONE DEL VENETO**

	RZV	ZLV
Schedula vaccinale	Due dosi a distanza di due mesi l'una dall'altra. In caso di necessità la distanza può essere aumentata fino a 6 mesi. In soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.	Somministrare una singola dose.
Modalità di somministrazione	Il vaccino ricombinante adiuvato deve essere somministrato per via intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea.	Il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea (s.c.) o intramuscolare (i.m.), preferibilmente nell'area deltoidea.
Indicazioni d'uso	Indicato per la prevenzione dell'Herpes Zoster e della nevralgia post-erpetica in: - adulti di età pari o superiore a 50 anni; - adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ. In assenza di dati, come misura precauzionale, non è raccomandato l'uso in gravidanza. Può essere somministrato con la stessa schedula anche in soggetti che precedentemente hanno ricevuto una dose di vaccino vivo attenuato contro HZ.	Indicato per i soggetti di età superiore ai 50 anni d'età. <u>E' controindicato nei soggetti immunodepressi.</u> Non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione.

Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines

Christopher Pleyer,¹ Mir A. Ali,² Jeffrey I. Cohen,² Xin Tian,³ Susan Soto,¹ Inhye E. Ahn,¹ Erika M. Gaglione,¹ Pia Nierman,¹ Gerald E. Marti,¹ Charles Hesdorffer,¹ Jennifer Lotter,¹ Jeanine Superata,¹ Adrian Wiestner,¹ and Clare Sun¹



Pleyer C. et al, Blood 2021