



**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY

Sindromi
linfoproliferative
ed oltre...

Profondità di risposta

Elia Boccellato

Ematologia U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino

TORINO

5 Aprile 2022

Starhotels Majestic

Disclosures of ELIA BOCCELLATO

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
No disclosures							

Caso clinico: G.N.

- G.N., maschio, nato il 15/12/1948
- Diagnosi di CLL il 15/10/2014, stadio Rai 0 Binet A (Ly 12140/ μ L)
- APR
 - ex fumatore (10-15 sigarette/die, stop nel 2015)
 - erniectomia inguinale nel 2019
- Ex operatore finanziario, ora pensionato.
- Conduce vita attiva, fa sport.
- Mai trattato
- Seguito tramite solo follow-up.

Valutazione basale

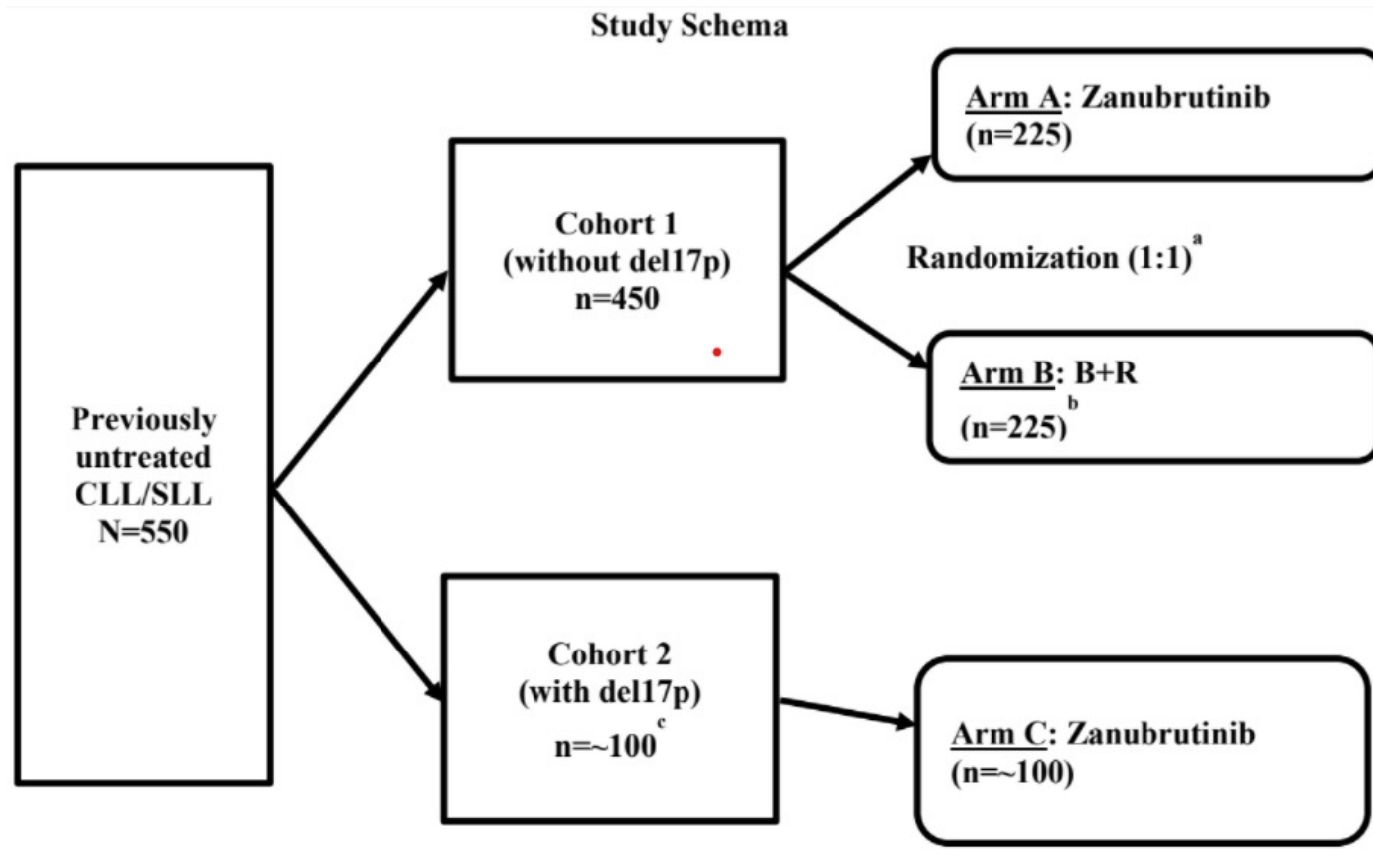
- A marzo 2018 raggiunto doubling time linfocitico in <6 mesi:
 - Ly 102630/ μ L, Hb 11.4 g/dL, Plts 130000/ μ L, LDH 430, aptoglobina 46, bilirubina 0.3. IgG 963 IgA 121 IgM 26.
- Ad eco addome: milza 13.3 cm, linfadenopatie massimo 13 mm
→ proseguito follow-up
- Valutazione stato mutazionale su sangue periferico
 - IgHV borderline (2.7%)
 - TP53 wild type
 - Alla FISH del13q isolata.

Diatesi infettiva

- Luglio 2018: lesioni ulcerate a livello della labbra → riscontro istologico di HSV → valaciclovir 1 g x 2/die per 7 giorni.
- Ottobre 2018: otalgia e senso di ovattamento auricolare → prima amoxicillina/clavulanato e poi con cefixima
- Metà gennaio 2019: febbre e addensamento parenchimale nel lobo superiore dx in sede mantellare con associato rinforzo della trama interstiziale → levofloxacina 500 mg/die
 - Febbraio 2019: persistenza dell'addensamento → amoxicillina/clavulanato + levofloxacina per 10 giorni e valutazione TC.
 - TC marzo 2019: esiti di flogosi lobo superiore polmone dx.
- Febbre $T > 39^{\circ}\text{C}$ con tosse non produttiva → amoxicillina/clavulanato dal 27/3/19 con shift dopo 3 giorni di febbre persistente a levofloxacina per 7 giorni, con defervescenza dopo 48 ore.

Protocollo BGB-304

- Protocollo BGB-3111-304: studio randomizzato fase 3 su BGB-3111 (Zanubrutinib) vs Bendamustina + Rituximab in pazienti con CLL/SLL treatment naïve.
- 3 bracci:
 - Braccio A: Zanubrutinib come 2 capsule da 80 mg per os x 2/die (160 mg x2/die)
 - Braccio B: Bendamustina 90 mg/m²/die ev nei primi 2 giorni di ogni ciclo per 6 cicli; Rituximab 375 mg/m² ev per il ciclo 1, poi 500 mg/m² dal ciclo 2 al 6 → possibilità di crossover alla progressione.
 - Braccio C: zanubrutinib (presenza di del 17p)



Rivalutazioni durante lo studio

- TC total body allo screening e successivamente ogni 12 settimane per 24 mesi, poi ogni 6 mesi fino a PD/decesso/ritiro del consenso.
- Pazienti in potenziale CR o CR con incompleto recupero midollare (CRi) → biopsia osteomidollare per conferma CR/CRi e per valutare MRD.
- Valutazione eventi avversi, esame obiettivo, esami ematochimici.

Criteri di inclusione chiave

- Diagnosi confermata di CLL/SLL che necessita trattamento (iwCLL criteria, Hallek et al, 2008):
- Pazienti ≥ 65 anni.
- Pazienti < 65 anni ed unfit per chemioimmunoterapia con schema FCR per 1 o più tra:
 - CIRS score > 6
 - creatinine clearance < 70 mL/min
 - Storia di pregresse infezioni gravi (per esempio richiedenti ospedalizzazione, terapia antibiotica parenterale o entrambe) e/o multiple infezioni negli ultimi 2 anni (per es. almeno 3 infezioni richiedenti almeno terapia antibiotica orale).
- Malattia misurabile in TC/RMN (definite come ≥ 1 linfonodo > 1.5 cm nel diametro più lungo e misurabile in 2 diametri perpendicolari)
- Non precedenti trattamenti per CLL/SLL; non storia di leucemia prolinfocitica nè sindrome di Richter.
- Non malattia cardiovascolare nè infettiva in atto
- Off terapia steroidea da almeno 5 giorni

Screening per protocollo - 1

- Ripetuta valutazione stato mutazionale su sangue periferico: IgHV borderline (2.7%), TP53 wt, alla FISH del13q isolata.
- Screening protocollo BGB-304 a marzo 2019
- Non eleggibile a terapia secondo schema FCR per età >65 anni e clearance creatinina <70 mL/min (56.39 mL/min)
- Screening HBV/HCV/HIV negativo
- Non assume farmaci
- Ecocardiografia aprile 2019: VS di normale volumetria, spessori parietali ai limiti superiori di norma, normale cinesi globale e segmentaria (FE 75%), lieve dilatazione biatriale. VD di normale dimensione e funzione. Aorta regolare. Lieve IM (1+/4+) e IT (1+/4+). PAPs 33 mmHg.
- ECG di norma
- Non sintomi.

Screening per protocollo - 2

- Biopsia osteomidollare marzo 2019: midollo emopoietico con invasione diffusa da CLL (95%)
- Esame obiettivo: linfonodi laterocervicali multipli 1.5 cm, ascellari 1 cm, inguinali bilaterali 1.5 cm, milza palpabile a 2 cm dall'arco costale in eupnea, a 4 cm in inspirazione. Fegato a circa 1 cm dall'arcata in inspirazione. Obiettività polmonare, cardiaca nella norma.
- TC marzo 2019
 - multiple linfadenopatie 22x13 mm retrangolomandibolare sx, ascellari e retropettorali bilaterali max 27x17 mm, mediastinico 30x14 mm, in regione ilare (max 24x16 mm dx). A livello addominale profondo multiple adenopatie delle dimensioni massime di 35x18 mm in sede inter-porto-cavale; a livello dei vasi iliaci comuni ed esterni max 27x11 mm a dx. Altre adenopatie in regione inguinale max 17 mm.
 - Fegato modicamente ingrandito con multiple cisti
 - Milza ingrandita (DAP 15 cm; DL 18 cm), con struttura disomogenea in presenza di sfumate areole ipodense subcentimetriche

Avvio terapia

- Esami ematochimici 16/04/2019 C1G1: GB 2530 N 1960 L 248080 Hb 9.8 MCV 111 PLTS 135000 crea 1.04 K 5.2 funzionalità epatica ed elettroliti nella norma
- Paziente arruolato → randomizzato in braccio Zanubrutinib.
- Avviato Zanubrutinib 80 mg x 2/die dal 16/04/2019

Management

- TC +3 mesi (1/7/19): riduzione delle adenopatie: in particolare in sede ilare dx 15x9 mm (vs 27 x 17 mm); in addome adenopatia ilare epatica 16x15 mm (vs 29 x 27 mm), in sede paraortica sx e nel mesentere e linfonodi < 10 mm. Milza 13x11 cm (vs 18x 15 cm).

Nel segmento anteriore del lobo polmonare superiore sx in sede retrosternale addensamento parenchimale consolidato con aree periferiche «a vetro smerigliato» di verosimile significato flogistico.

- Esame obiettivo: linfonodi laterocervicali, ascellari e inguinali bilaterali subcentimetrici, milza palpabile all'arco costale in eupnea, a 4 cm in inspirazione. Fegato a circa 1 cm dall'arco in inspirazione.
- Lo stesso giorno 1/7/19: GB 78490 N 1380 L 76880 Hb 11.7 PLTS 130000
→ stop zanubrutinib per infezione G2 ed avviato ciclo di antibioticoteraapia con Levofloxacin

Management

- Rx torace 9/7/19: non visibile addensamento segnalato alla TC
- Una settimana dopo 9/7/19: GB 7290 N 230 L 6480 HB 12.4 PLTS 101000 pcr 6.1 PCT 0.04 galattomannano negativo, betaglucano >500 → non ripreso zanubrutinib, avviato G-CSF per 4 giorni
- Dopo una settimana 15/7/19: GB 12230 N 3920 L 7150 HB 12.2 PLTS 114000; 17/7/19 confermato Betaglucano positivo 500
→ Avviato itraconazolo per 14 giorni
- HRCT 19/7/19: residuo ispessimento parenchimale polmonare paramediastinico subpleurico nel lobo superiore sx con broncogramma aereo periferico del diametro di 15 mm. Nel lobo medio 2 piccoli noduli 3-4 mm di diametro privi di significato clinico evolutivo → nulla osta pneumologico a ripresa terapia

Mese 6

- Esami ematici 01/08/19: GB 5700 N 990 L 3840 HB 11.2 PLTS 80000 creatinina 1.1 acido urico 2.6 LDH 291 bene il resto → in considerazione delle ottime condizioni generali, assenza di sintomi, del nulla osta pneumologico, della neutropenia G3 e piastrinopenia G2 da invasione da malattia → G-CSF e ripresa Zanubrutinib
- TC + 6 (settembre 2019): stabili piccoli linfonodi subcentimetrici laterocervicali. Non adenopatie ilo-mediastinico, ascellari e retropettorali; invariata lesione target ilare dx 15x9 mm. In riduzione adenopatie addominali, residuo linfonodo ilo epatico in riduzione 16x12 mm (vs 16x15 mm); invariato sfumato ispessimento radice mesentere a ridotto dell'origine dei vasi celiaci. Milza 13x11 cm.
- Esame obiettivo: linfonodi laterocervicali, ascellari e inguinali bilaterali subcentimetrici, milza palpabile all'arco costale in eupnea, a 4 dita in inspirazione. Fegato a circa 1 dito dall'arco in inspirazione.

Mese 9

- TC +9 (dicembre 2019): lesione target ilare dx 15x9 mm. In riduzione adenopatie addominali, residuo linfonodo ilo epatico in riduzione 12x9 mm (vs 16x12 mm). Milza 12.5 cm.
 - Nel segmento posteriore del lob polmonare superiore di dx e nel lobo superiore di sx sia nel segmento apico posteriore che in regione lingulare è comparsa fine micronodulia con aspetto «ad albero in fiore» verosimile espressione di flogosi delle piccole vie respiratorie.
- Esame obiettivo: non linfonodi superficiali significativi palpabili, milza non palpabile in eupnea, fegato all'arco in eupnea.
- Risposta: PR.
- Valutazione pneumologica: non infezioni in atto → azitromicina ad azione immunomodulante

Mese 12

- TC +12 (marzo 2020): non nuove adenopatie, milza e fegato stabili. Alcuni micronoduli ridotti a livello polmonare, altri di nuova comparsa a livello postero basale sx.
- Esami ematochimici 20/03/2020: GB 16760 N 2710 L 13550 HB 14.2 PLTS 181000 LDH 304 IgG 922
- Risposta: PR.
- TC +15 (giugno 2020): non adenopatie >10 mm. Persiste micronodulia ad aspetto ad albero in fiore (flogosi piccole iva aeree nelle porzioni dorsali di entrambi i lobi sup e ant sx e in misura minore in sede postero basale sx e nel segmento mediale del lobo medio). Milza 12.5 cm.
- Indicazione ad eseguire BAL previa sospensione zanubrutinib da 3 giorni prima a 3 giorni dopo la procedura → sospeso erroneamente dal paziente dal 01/07/2020 al 13/07/2020.
- BAL 10/07/2020: colturale, BAAR, MTB complex DNA, miceti negativi. Galattomannano 0.27. Citologico negativo. → non ulteriori indicazioni.

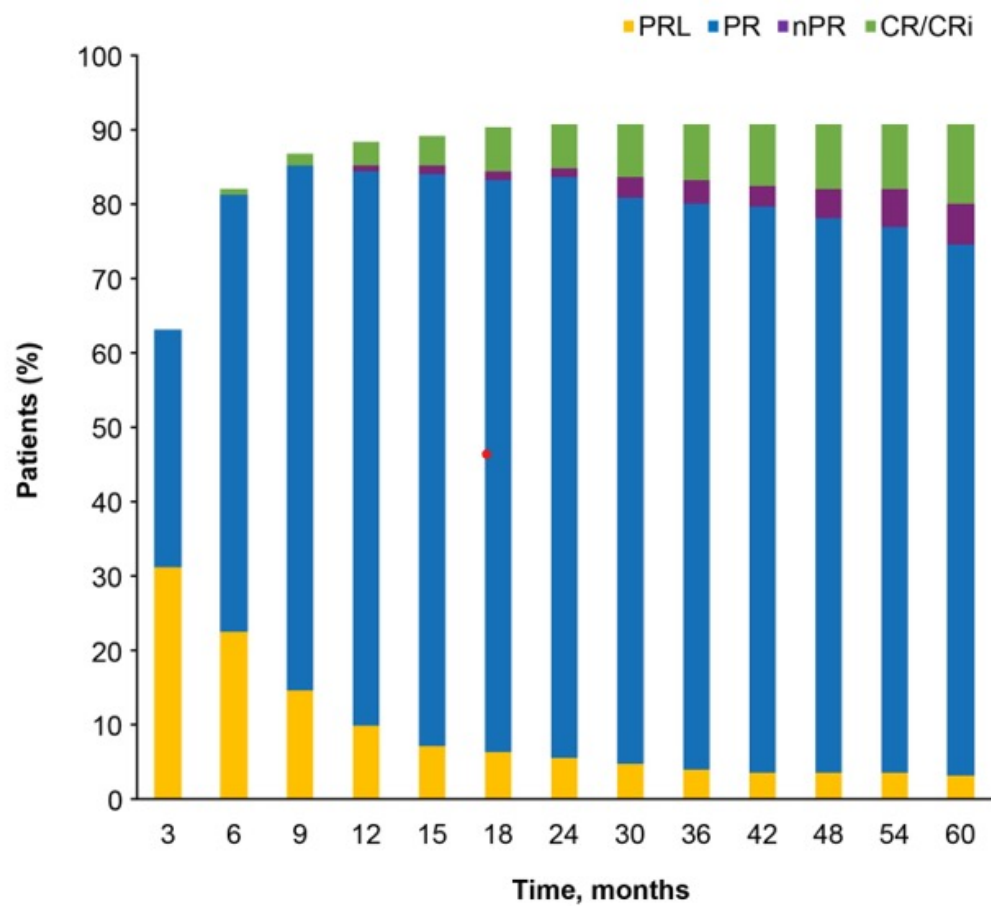
Mese 18

- TC +18 (9/2020) e +21 (12/2020): non adenopatie, milza e fegato normali. Stabile micronodulia «ad albero in fiore».
- TC +24 (marzo 2021): non adenopatie, milza e fegato normali. Risolto quadro polmonare.
- Esami ematochimici 02/03/21: GB 7030 N 2900 L 3670 HB 13.3 PLTS 201000 → non più linfocitosi.
- IF su PB 17/03/21: popolazione B linfocitaria monoclonale CD5 positiva pari a 57.9% dei linfociti (2646 cellule/mmc) clonalmente ristretta IgLambda.
- Eseguita biopsia osteomidollare 17/03/21: all'istologico non evidenza di leucemia linfatica cronica; a IF su AM 53% dei linfociti totali
→ Risposta: CR MRD+ su PB e AM.

Mese 36

- Visita pneumologica maggio 2021: non indicazioni.
- TC +30 (07/2021) e +36 (01/2022): non adenopatie, milza e fegato normali. Ricomparsa micronodulia «ad albero in fiore».
- Esami ematochimici 24/02/22: GB 7030 N 3240 L 3300 HB 13.8 PLTS 199000 creatinina 1.04 bilirubina tot 0.5 LDH 133 IgG 666 IgA 132 IgM 29.

Risposte con ibrutinib (RESONATE)



Munir et al, Am J Hematol 2019



**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY
Sindromi linfoproliferative
ed oltre...

Torino, 5 Aprile 2022
Starhotels Majestic

Grazie per l'attenzione