

Eppur si muove...

La terapia nel MONDO LINFOMI

Caso Clinico 2

Stefano Volpetti
Clinica Ematologica – ASUFC – Udine



VERONA, 2 MAGGIO 2022

Agosto 2019: diagnosi

Donna, 1948 (71 anni)

Ad inizio agosto ipoacusia sinistra e sindrome da raffreddamento; successiva comparsa di tumefazione laterocervicale destra, associata a disfonia, febbre serotina, sudorazioni notturne profuse e prurito.

Anamnesi patologica remota:

- trombocitemia essenziale JAK2 mutata, nota dal 2009, in terapia con Idrossicarbamide dal 2011
- pregresso TIA (2015)

Non allergie

Agosto 2019: diagnosi

Valutazione ORL: massa linfonodale laterocervicale destro a livello II e III. Voluminoso tessuto solido in regione rinofaringea.

TC massiccio facciale, collo, torace, addome:

- tessuto solido omogeneo di circa 51x27 mm al rinofaringe con obliterazione della colonna aerea
- linfadenomegalie laterocervicali bilaterali (89x44 mm a destra), ilo-mediastiniche (max 29x27 mm), ascellari (max 30x28 mm), addominali (max 22x21 mm)

Esame citologico su neoformazione rinofaringea: processo linfoproliferativo atipico, B-cellulare maturo.

Biopsia linfonodale laterocervicale destra: linfoma B diffuso a grandi cellule, ABC type secondo Hans, non double/triple hit

Agosto 2019: diagnosi

Diagnosi conclusiva:

- linfoma B diffuso a grandi cellule, ABC type secondo Hans, con massa bulky laterocervicale destra, stadio IV (rinofaringe, midollo osseo) B (febbre, sudorazioni notturne, prurito), indice di rischio IPI alto, CNS-IPI intermedio
- neoplasia mieloproliferativa cronica tipo trombocitemia essenziale in terapia con Idrossicarbamide

Valutazione geriatrica multidimensionale: paziente unfit

Ricovero in Day Hospital (22/08/2019) per avvio terapia

Agosto- Settembre 2019: terapia di prima linea

Pre-trattamento steroideo e somministrazione di Vincristina (1 mg) il 22/08/2019

Primo ciclo R-CHOP in data 26/08/19

- Dosaggio ridotto (75%)
- Complicanze: neutropenia gr. IV dal +6 al +12 (profilassi primaria con G-CSF: 9 dosi)
piastrinosi (fino a 2.775.000/mmc in +12): Idrossicarbamide fino a 2000 mg/die

Secondo ciclo R-CHOP in data 29/09/19 (+31)

- Dosaggio ridotto (75%)
- Complicanze: neutropenia gr. IV dal +8 al +16 (11 G-CSF)
piastrinosi (fino a 2.716.000/mmc in +22): Idrossicarbamide fino a 2500 mg/die

Risposta: **non risposta/malattia stabile**

Agosto- Settembre 2019: terapia di prima linea

Opzioni:

- Proseguire R-CHOP
- R-DAOx
- R-GDP
- Lenalidomide
- Altri schemi immunochemioterapici

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea

Agosto- Settembre 2019: terapia di prima linea

Opzioni:

- Proseguire R-CHOP
- R-DAOx
- R-GDP
- Lenalidomide
- **Altri schemi immunochemioterapici**

In considerazione delle tossicità insorte e della non risposta ai primi due cicli si decide di avviare una seconda linea di terapia: **R-VNCOPB**

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Ottobre-dicembre 2019: terapia di seconda linea

R-VNCOPB

- avviato il 25/10/19
- previste otto dosi settimanali (dose piena)
- profilassi primaria con G-CSF
- modulazione dell'Idrossicarbamide su conta piastrinica

Rivalutazione dopo 4 cicli: **risposta parziale**

- Tossicità ematologica: neutropenia fino a gr. III, non piastrinosi estreme

Prosecuzione con ulteriori 4 dosi

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020: rivalutazione dopo seconda linea

TC massiccio facciale, collo, torace, addome con MdC dopo R-VNCOP-B (14/01/2020): **progressione**

- persistenza di numerose linfadenomegalie in regione sottomandibolare, sottomentoniera e laterocervicale bilaterale, le maggiori sul lato destro, di 56x29 mm (TC precedente 89x44 mm) ed in sede ascellare bilaterale, la maggiore a destra di 19x21 mm (precedente 30x28 mm)
- persiste tessuto solido omogeneo in regione parafaringea destra, di circa 17x15 mm (precedente 51x27 mm)
- **comparsa di voluminoso conglomerato linfonodale all'ilo epatico** con estensione in sede porto-cavale e dimensioni complessive di circa 60x35 mm (precedente 22x21 mm)
- **comparsa di linfadenomegalie in sede ilare splenica ed iliaca bilaterale**, (max 28x14 mm) ed inguinale bilaterale (max 20x13 mm , in precedenza di 10x6 mm)
- comparsa di **embolia polmonare** a carico di alcuni rami segmentari dell'arteria polmonare a livello dei segmenti della piramide basale del lobo inferiore destro.

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020: terapia di terza linea

Opzioni:

- Proseguire R-CHOP
- R-DAOx
- R-GDP
- Lenalidomide
- Altri schemi immunochemioterapici

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea

Gennaio 2020: terapia di terza linea

Opzioni:

- Proseguire R-CHOP
 - **R-DAOx**
 - R-GDP
 - Lenalidomide
 - Altri schemi immunochemioterapici
-
- In considerazione della progressione estesa e della discreta tolleranza alla seconda linea si avvia la paziente a trattamento con **R-DAOx** e si attiva ricerca di un donatore da Registro Internazionale

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Gennaio 2020: terapia di terza linea

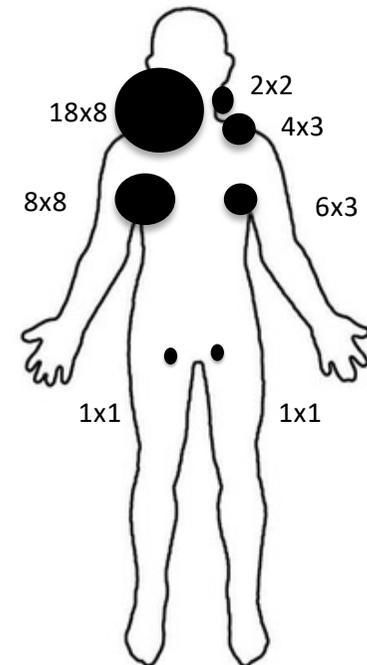
Primo ciclo R-DAOx in data 15-16-17/01/20

- Dosaggio ridotto (75%)
- Complicanze: neutropenia gr. IV dal +9 al +14 (profilassi primaria con G-CSF: 9 dosi)
piastrinopenia gr. IV (trasfusa 2 sacche piastriniche, +11 e +13)
piastrinosi (fino a 1.966.000/mmc in +23)

Progressione rapida in +15: linfadenomegalie

- laterocervicali (max 18x8 cm)
- ascellari (max 8x8 cm)

Intense algie a livello laterocervicale destro, disfagia e disfonia



Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020: terapia di quarta linea

Primo ciclo con Pixantrone dal 03/02/2020

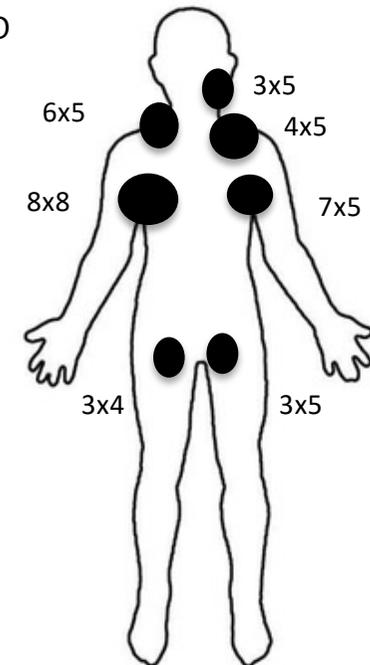
- Scheda: 50 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo ogni 28 giorni
- Complicanze: neutropenia gr. III (G-CSF: 8 dosi)

Concomitante radioterapia con intento palliativo a livello laterocervicale destro

- 20 Gy in 5 frazioni dal 03/02 al 07/02/2020
- Complicanze: mucosite gr. II

Apparente risposta clinica in +8, iniziale riduzione delle linfadenomegalie

Progressione in +25



Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo – ottobre 2020: terapia di quinta linea

Avvio di terapia di quinta linea: Bendamustina-Polatuzumab-Rituximab

- Programma ad uso terapeutico nominale
- Scheda: Bendamustina 90 mg/m² giorni 1-2
Rituximab 375 mg/m² giorno 1
Polatuzumab 1,8 mg/kg giorno 1

Rivalutazione dopo 3 cicli: **risposta parziale**

- TC massiccio, collo, torace ed addome con MdC (10/06/2020): nettamente ridotte per dimensioni e numero le linfadenomegalie sottomandibolari, sottomentoniere e laterocervicali bilaterali (maggiore passata da 56x29 mm a 36x15 mm); non più riconoscibile il tessuto solido rinofaringeo; nettamente ridotte le linfadenomegalie ascellari bilaterali (maggiore passata da 43x28 mm a 26x18 mm). Netta riduzione dimensionale delle formazioni linfonodali all'ilo epatico (passata da 60x35 mm a 39x19 mm) ed in retroperitoneale ed in sede inguinale. Risolta l'embolia polmonare.
- Complicanze: neutropenia fino al gr. IV (in media 6 G-CSF per ciclo)
piastrinopenia fino al gr. II
non piastrinosi

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo 2020
quinta linea: Pola-B-R

Marzo – ottobre 2020: terapia di quinta linea

Prosegue terapia con ulteriori tre cicli Bendamustina-Polatuzumab-Rituximab

Identificato donatore da Registro Internazionale HLA-identico: si pianifica trapianto dopo sesto ciclo

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

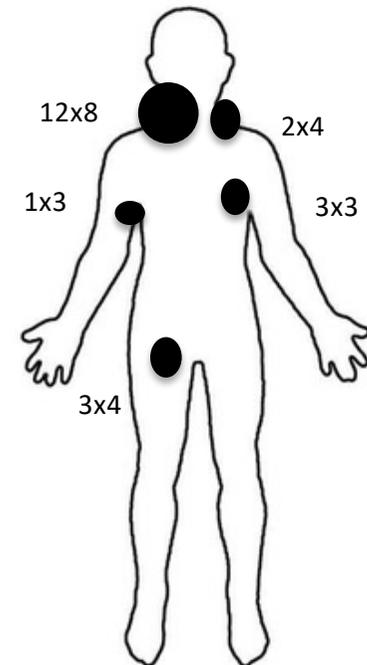
Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo 2020
quinta linea: Pola-B-R

Ottobre 2020: progressione

Progressione in +22 dal sesto ciclo:

- linfadenomegalie laterocervicali (max 12x8 cm)



Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo 2020
quinta linea: Pola-B-R

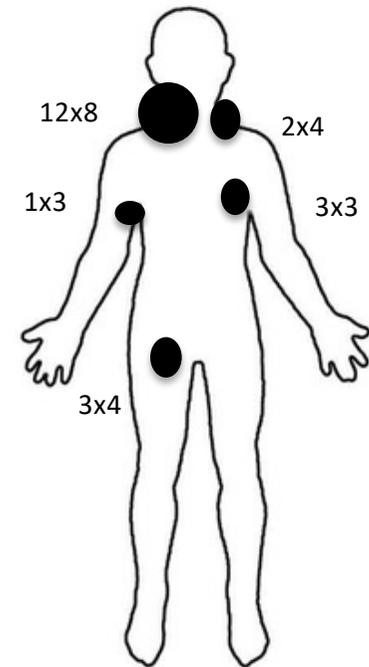
Ottobre 2020
progressione

Ottobre 2020: progressione

Progressione in +22 dal sesto ciclo:

- linfadenomegalie laterocervicali (max 12x8 cm)

Si pianifica avvio di terapia con Lenalidomide



Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo 2020
quinta linea: Pola-B-R

Ottobre 2020
progressione

Ottobre 2020:

10 ottobre 2020:

- comparsa di febbre (TC max 39°C) e tosse

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo 2020
quinta linea: Pola-B-R

Ottobre 2020
progressione

Ottobre 2020:

10 ottobre 2020:

- comparsa di febbre (TC max 39°C) e tosse
- tampone naso-faringeo per ricerca genomica virale SARS-CoV-2: positivo

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo 2020
quinta linea: Pola-B-R

Ottobre 2020
progressione

Ottobre 2020
SARS CoV-2

Ottobre 2020:

10 ottobre 2020:

- comparsa di febbre (TC max 39°C) e tosse
- tampone naso-faringeo per ricerca genomica virale SARS-CoV-2: positivo

Ricovero presso Reparto COVID

- progressiva insufficienza respiratoria

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo 2020
quinta linea: Pola-B-R

Ottobre 2020
progressione

Ottobre 2020
SARS CoV-2

Ottobre 2020:

10 ottobre 2020:

- comparsa di febbre (TC max 39°C) e tosse
- tampone naso-faringeo per ricerca genomica virale SARS-CoV-2: positivo

Ricovero presso Reparto COVID

- progressiva insufficienza respiratoria
- insufficienza multi-organo
- decesso in data 23/10/2020

Agosto 2019
prima linea: R-CHOP

Ottobre 2019
seconda linea: VNCOPB

Gennaio 2020
terza linea: R-DAOx

Febbraio 2020
quarta linea: PIX + RT

Marzo 2020
quinta linea: Pola-B-R

Ottobre 2020
progressione

Ottobre 2020
decesso

Considerazioni finali:

Linfoma B diffuso a grandi cellule refrattario

- risposte solo temporanee e transitorie
- malattia chemorefrattaria

Impatto della neoplasia mieloproliferativa sul trattamento

- neutropenia gr. IV persistente post-chemioterapia
- piastrinopenia gr. IV alternata a piastrinosi estreme
- impossibilità a mantenere la dose-intensity

Non eleggibilità a trapianto autologo

- per mancata risposta
- per comorbidità midollare

Non eleggibilità a CAR-T

- età
 - comorbidità trombotica
-