



**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY

Sindromi
linfoproliferative
ed oltre...

CASO CLINICO: diagnosi di LLC e S di Richter

Fiorella Ilariucci Azienda USL-IRCCS

BOLOGNA

Reggio Emilia

17 Maggio 2022

Starhotels Excelsior



Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

PAZIENTE DONNA nata il 22/8/1955

Anamnesi: Ipertensione arteriosa in terapia

Diabete Mellito in terapia con ipoglicemizzante orale

Frequenti infezioni polmonari asmatiformi in terapia con broncodilatatori spray

Sindrome vertiginosa

Instabilità alla deambulazione da anni

Ipoacusia bilaterale

Sposata con marito in abs

Ha 3 figlie in abs

Non fuma,

Attività lavorativa: lavora in una ditta di pulizie (ceramica in uffici ed esterni).

In Novembre 2020

La paziente viene a visita urgente ematologica per comparsa, da alcuni mesi, di:

- adenopatie superficiali
- astenia profonda, febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale (Kg 12 in 4 mesi)
- GB 55.890 (N 8 L 84) Hb 9 g/dl MCV 102 PLT 164.000/mmc creatinemia 1.14
transaminasi nei limiti , CM IgG K 7.4 % pari a 740 mg/dl **Beta 2 microglobulina: 16.8 (U/l)**
uricemia 8.7 mg/dl LDH 1267 U/l markers epatite ed HIV: negativi

E.O. LN sottomandibolari bilaterali cm 3x4 , latero cervicali ed inguinali bilaterali cm 3 x2
ascellari bilaterali > a sx cm 4 x 5 Torace: non rumori addome trattabile milza: 3-4 cm.
si apprezzano masse addominali, non edemi declivi cuore: toni puri pause libere cavo orale: non lesioni

Esegue stadiazione :

-BOM. . DIAGNOSI ISTOLOGICA

Biopsia: adeguata. Trabecole ossee: rarefatte. Cellularità: 95%.

Le serie eritroide e mieloide sono marcatamente ridotte.

Infiltrato: diffuso, pari al 90% circa della cellularità, costituito da linfociti in prevalenza di piccole dimensioni a fenotipo B (CD20 +, CD5 +, CD23 +, CD3 -, BCL6 -, ciclina D1 -).

Depositi di emosiderina: assenti.

CONCLUSIONE: tessuto emopoietico con localizzazione massiva di linfoma di derivazione dai linfociti B periferici di basso grado ben compatibile con linfoma a piccoli linfociti/leucemia linfatica cronica.

TAC COLLO SENZA E CON CONTRASTO(13/11/20)

Multiple linfadenomegalie a carico di tutte le stazioni linfonodali del diametro variabile da **pochi millimetri sino a circa 2 cm di asse corto**. Non patologiche aree di enhancement.

TAC TORACE SENZA E CON CONTRASTO Multipli linfonodi aumentati **di volume in sede sopra e sottoclaveare (maggiore a sinistra di circa 15 mm), infrapettorale-**

ascellare bilateralmente (a destra il maggiore di circa 27 mm ed a sinistra il maggiore di circa 22 mm) ed ilo-mediastiniche (le maggiori di circa 23 mm in sede paratracheale destra e 20 mm sede sottocarenale).

A livello parenchimale si segnala la presenza di diffuse aree oligoemiche, visibili in particolare a carico di entrambi i lobi inferiori. Non versamento pleurico. Pervi i bronchi centrali.

TAC ADDOME COMPL.SENZA E CON CONTR. Multiple linfadenomegalie a carico pressoché di tutte le stazioni linfonodali, in particolare:

- multipli linfonodi **confluenti a livello della radice del mesentere (complessivamente di circa 16 x 9x7 cm**
- **29 mm a livello della piccola curvatura gastrica**
- **29 mm in sede ilare epatica**
- **46 x 51 mm in sede para-aortica sx**

- **multiple in sede otturatoria interna (la maggiore di circa 35 mm di asse corto a sinistra) e**
- lungo il decorso dei vasi iliaci esterni bilateralmente (il maggiore a sinistra di circa 3 cm)
- Linfonodi aumentati di volume in sede inguinale bilateralmente, il > di circa 21 mm a destra
- **Milza omogenea, marcatamente aumentato di volume (16 x 12 cm).**

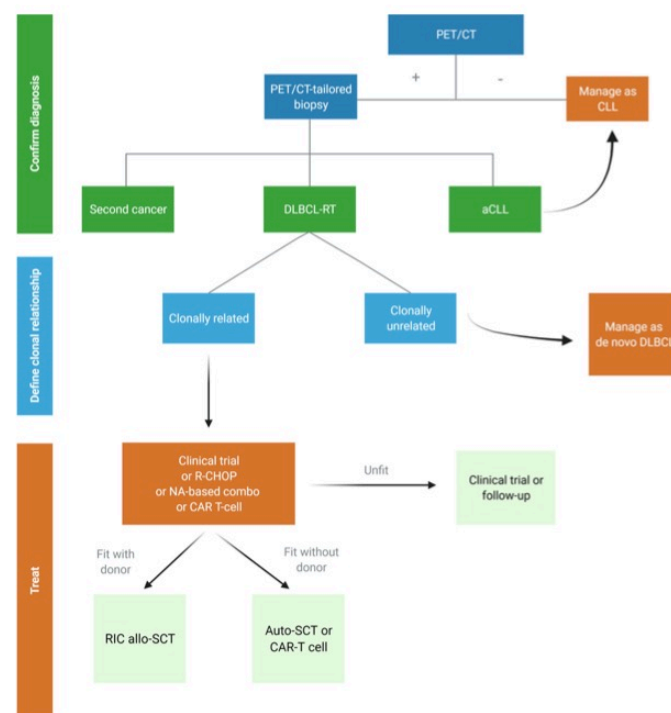


FIGURE 3 | Proposed algorithm for the management of suspected diffuse large B-cell Richter transformation (DLBCL-RT). aCLL, accelerated chronic lymphocytic leukemia; auto-SCT, autologous stem cell transplantation; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; NA, novel agents; RIC allo-SCT, reduced intensity conditioning stem cell transplantation. Created with BioRender.com.

PET WHOLE BODY CON F18-FDG (19/11/20) L'indagine tomoscintigrafica ha evidenziato patologico aumento di captazione, di significato eteroplasico, a carico di pressochè tutte le stazioni linfonodali sovra - e sotto-diaframmatiche comprese nel campo di vista. . **La captazione risulta tuttavia estremamente eterogenea variando da valori di SUVmax di 6.3 a livello delle stazioni linfonodali più superficiali del collo ed ascellari a valori più elevati di captazione a carico soprattutto di stazioni mediastiniche con SUVmax di 23 ed endoaddominali con SUVmax fino a 26.** I rilievi più significativi, per estensione e gradiente, sono presenti in addome **in regione epigastrica in paramediana destra ed in sede mesogastrica in paramediana sinistra.** La milza, probabile sede di malattia, **appare marcatamente aumentata di volume e diffusamente ipercaptante (netta inversione della rapporto di captazione epato-splenico), con distribuzione intraparenchimale del radiotracciante lievemente disomogenea, seppur in assenza di franche focalità di aumentata captazione.** Si segnala inoltre la presenza di un diffuso ipermetabolismo scheletrico, più evidente a carico degli omeri e dei femori, **bilateralmente (localizzazione midollare di malattia?)**

BIOPSIA SPLENICA(4/12/20) Linfoma di derivazione dai linfociti B periferici, aggressivo.

Alle indagini immunohistochimiche, le cellule neoplastiche presentano il seguente immunofenotipo:

CD20 +, CD3 -, CD5 -.

L'attività citoproliferativa (valutata mediante Ki67/MIB1) è pari al l'80%.

Vengono effettuate le seguenti indagini:

- **confronto della clonalità del riarrangiamento del gene delle catene pesanti delle immunoglobuline** tra il linfoma di basso grado già diagnosticato ed il presente linfoma;
- **approfondimento FISH sui geni myc, bcl2 e bcl6**

REFERTO BIS (15/12/2020)

Le ulteriori indagini di biologia molecolare non hanno mostrato riarrangiamento a carico del gene *myc*, mentre hanno evidenziato un uguale riarrangiamento clonale del gene delle catene pesanti delle immunoglobuline (a livello della regione FR3), tra la presente agobiopsia e la precedente biopsia osteomidollare. Il linfoma nel presente esame istologico è pertanto da considerare un linfoma di derivazione dai linfociti B periferici diffuso a grandi cellule, clonalmente relato al linfoma a piccoli linfociti precedentemente diagnosticato.

FATTORI BIOLOGICI:

- IgVH: non mutata
- del 17 p e 11 q : assente
- mutazione p 53 : assente
- cariotipo : 46 XX + 12

Valutazione HLA dei familiari

- 1) Sorella non disponibile per problemi familiari
- 2) Fratello compatibile ma non idoneo per cardiopatia
- 3) Sorella non compatibile

**DISCUSSIONE COLLEGIALE (DICEMBRE 2020) : Diagnosi: Leucemia Linfatica cronica B (CD23, CD5,CD200;CD19) Ig VH NON MUTATA assente la delezione 17 p e mutazione p 53 trasformata in Linfoma diffuso a grandi cellule B stadio IV B (calo ponderale, sudorazioni)
IPI 3 (età, stadio. LDH)**

La Sindrome di Richter è stata descritta per la prima volta nel 1928 da Maurice Richter come: sarcoma a cellule reticolari e quindi denominato Sindrome di Richter in suo onore. Si può presentare principalmente in due varianti:

- 1) **Linfoma diffuso a grandi cellule B (nel 90-95% dei casi)** Phenotype DLBCL-RT cells express CD20, and less typically CD5 (~30% of cases), or CD23 (~15% of cases) (4, 34). PD-1 expression is described in DLBCL-RT neoplastic B-cells, while a weak expression is restricted on the paraimmunoblasts of proliferation centers of CLL samples and rarely found in de novo DLBCL specimens (35, 36). The positivity of transformed B-cells for PD-1 showed a 90% correlation with molecularly defined clonal relationship between CLL and DLBCL-RT. Accordingly, PD-1 expression has been proposed as a candidate surrogate for defining the clonal relationship of DLBCL-RT (35).

Biology and Treatment of Richter Transformation Autori: Adalgisa Condoluci 1,2,3 and Davide Rossi 1,2,3* March 2022 |

- 1) **Linfoma di Hodgkin (5-10%)** HL Variant Hodgkin and Reed–Sternberg cells show a characteristic CD30+
- 2) **Plasmoblastica < 1%**

FATTORI PROGNOSTICI: In 2006, Tsimberidou and colleagues proposed an RS prognosis score based on the following 5 characteristics:

- (1) Eastern Cooperative Group (ECOG) performance status (>1);**
- (2) serum LDH ($\geq 1.5 \times$ normal);**
- (3) platelets ($< 100 \times 10^9/L$);**
- (4) tumor size (>5 cm); and**
- (5) number of prior therapies for CLL (>1).**

Patients were assigned 1 point for each adverse feature and then grouped into 1 of 4 risk categories based on their total score:

- **low risk (score 0-1)** median survival: 13-45 months;
- **low-intermediate risk (score 2)** median survival: 11-32 months;
- **high-intermediate risk (score 3)**, median survival: 4 months or
- **high risk (score 4-5)**, median survival: 1-4 months [Z](#)

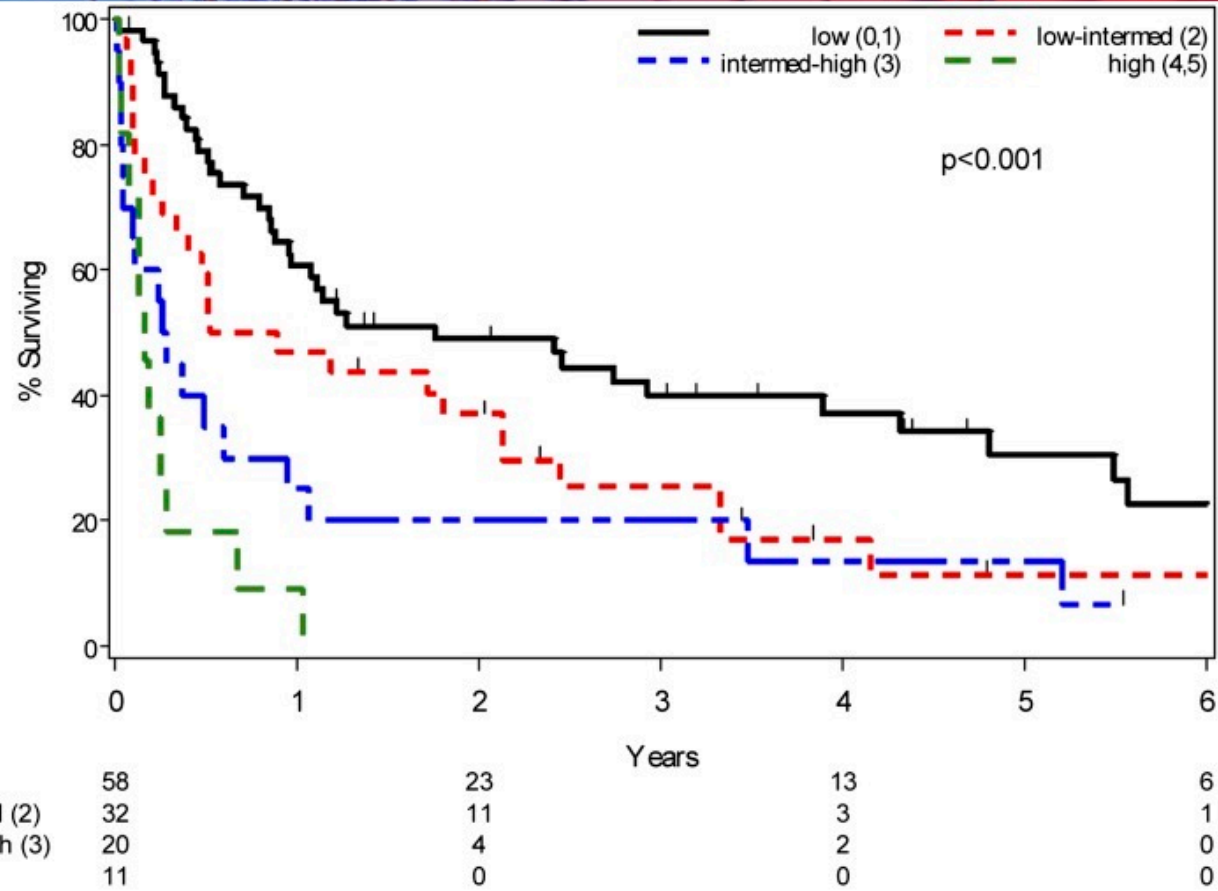
The RS prognosis score was validated in 120 RS patients seen at Mayo Clinic between 1995 and 2013 with median survivals in the

Low: 2.4 years

low-intermediate:0.7 years

high-intermediate:0.3 years

high-risk :0.2 years



Overall survival of RS patients seen at Mayo Clinic according to the RS prognosis score.

Each of the following adverse characteristics is assigned one point to calculate the RS prognosis score:

(1) ECOG performance score >1; (2) serum LDH >1.5 × normal; (3) platelets <100 × 10⁹/L; (4) tumor size >5 cm;

(2) and (5) >1 prior therapy for CLL. Based on the total score, patients are grouped into: Low risk (score 0-1); Low-intermediate risk (score

**DISCUSSIONE COLLEGIALE (DICEMBRE 2020) : Diagnosi: Leucemia Linfatica cronica B (CD23, CD5,CD200;CD19)
Ig VH NON MUTATA assente la delezione 17 p e mutazione p 53 trasformata in
Linfoma diffuso a grandi cellule B stadio IV B (calo ponderale, sudorazioni)
IPI 3 (età, stadio. LDH)
Score SR: 2 (LDH e diametri adenopatie)quindi rischio basso-intermedio**

PROGRAMMA TERAPEUTICO:

FASE DI INDUZIONE

- Chemio-immunoterapia

FASE DI CONSOLIDAMENTO con:

- **TMO autologo**
- **TMO allogenico**
- **Nuovi farmaci**

TERAPIA DI INDUZIONE:

A)6 R - CHOP ORR del 67% con CR 7% con PFS mediana di 10 m e mediana di OS di 21 m

B) 4/6 R - EPOCH ORR 37% con CR 20% con PFS mediana di 3.5 m e mediana di OS di 5.9 m

C) OFAR (con oxaliplatino) ORR 38-50% (CR 6-20%) con mediana di PFS 3 m e OS do 6-8 m

D) R- DHAP

E) Hyper C VAD

TERAPIA INDUZIONE:

- 6 cicli R CHOP 21

TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO

- TMO autologo (non ha donatori familiari, ha comorbidità, scarsa compliance)

Infonde 6 cicli R CHOP 21 che completa in Aprile 2021

Al restaging:

- Remissione Completa metabolica per il linfoma diffuso (PET negativa)
- Permane un 5% di LLC in sede midollare

Si decide, prima di mobilitare per la raccolta di cellule staminali,
di effettuare una terapia per negativizzare il midollo da LLC
Si decide quindi di utilizzare Venetoclax come bridge al TMO autologo.

18 Maggio 2021 inizia Venetoclax non con il classico ramp up settimanale ma piu abbreviato raggiungendo i 400 mg/die il **7 Giugno 2021 con** comparsa di neutropenia grado 3 con necessità di utilizzo di GCSF/die per cui si decide di ridurre la dose a 200 mg/die sospendendo GCSF da agosto 2021
La paziente sospenderà Venetoclax il 22 Ottobre 2021

SETTEMBRE 2021: rivalutazione della malattia con:

- BOM: negativa per localizzazione di LLC
- PET positiva in sede di LN inguinale sx (SUV 8.5), mediastino(SUV 3.6) e massa in sede pelvica-sovravesicale (SUV 12)

Si eseguono quindi biopsie per valutare l'istologia delle sedi captanti:

- Agobiopsia LN inguinale sx: localizzazione di Linfoma diffuso B (KI 67 del 75%)
- Non si esegue quindi la biopsia della massa pelvica

Recidiva precoce (a 5 mesi dal termine della I[^] linea) di linfoma diffuso B stadio III A trasformato da LLC

Si decide quindi:

- II[^] linea di trattamento con 3-4 cicli di terapia R GDP (cisplatino))
- Valutazione HLA della figlia che risiede con la madre (aploidentica 7/10)

Considerando :

- a) trattarsi di un DLBCL –RS
- b) una recidiva precoce (5 mesi dalla I[^] linea)
- c) età della paziente (66 anni) al limite per un TMO allogenico
- d) figlia aploidentica (7/10)

Decidiamo di procedere con TMO allogenico ridotto

DICEMBRE 2021: valutazione post III ciclo R GDP completato il 10 Dicembre 2021
(non infezioni , solo neutropenia grado 2 controllata con GCSF)

- **PET-TAC:** negativa
- **Valutazione cardiologica: FE 60%.** Lieve insufficienza mitralica
- **RMN cervello e tronco:** quadro di encefalopatia vascolare cronica su base microangiopatica . Esito malacico di verosimile natura ischemica in sede cerebellare emisferica infero-laterale dx
- **TAC collo-Torace-addome:** negativa

In attesa di completare le indagini pre-TMO della figlia, la paziente infonde un IV ciclo R GDP
che completa il 12 Gennaio 2022

FEBBRAIO 2022: La paziente viene ricoverata per TMO allogeneico RIC

CICLO DI CONDIZIONAMENTO:

- Fludarabina + Treosulfano (g 1-2-3)
- Fludarabina + Tiotepa (g 4-5)

REINFUSIONE il 16 Febbraio 2022

PROFILASSI GVHD: CTX post +MMF+ rapamicina

COMPLICANZE : aspergillosi probabile in terapia con isavuconazolo,
due episodi di FA

DIMESSA il 29 marzo 2022

Ultimo controllo il 10 maggio 2022

Condizioni generali: astenia, non episodi infettivi, non completo recupero ematologico...

Esami bioumorali:GB 2.440 (N 62 L 30 M2) Hb 7.8 g/dl MCV 98 PLT 40.000/mmc

Esami strumentali in programma a fine Maggio :

PET e Mieloaspirato

Conclusioni/spunti di discussione

1) La terapia di Induzione nella S di Richter diagnostica all'esordio di LLC:

- a) Solo chemio-immunoterapia ?
- b) Chemio-immunoterapia + farmaci target ?

2) Il ruolo dei farmaci target nella fase pre/post -TMO

3) Il ruolo dei fattori prognostici biologici

(del 17p, mutazione p 53. mutazione della IgVH) nella scelta terapeutica

4) TMO autologo? TMO Allogenico? CAR-T?

Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia

Haesook T. Kim,¹ Conner J. Shaughnessy,² Sharmila C. Rai,² Carol Reynolds,² Vincent T. Ho,² Corey Cutler,² John Koreth,² Mahasweta Goptu,² Rizwan Romee,² Sarah Nikiforow,² Philippe Armand,² Edwin P. Alyea,² Joseph H. Antin,² Catherine J. Wu,² Robert J. Soiffer,² Jerome Ritz,² and Jennifer R. Brown² ¹ Department of Data Sciences, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard School of Public Health, Boston, MA; and ² Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston

Blood Advances – 3 september 2020

Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents

Lindsey E. Roeker,¹ Peter Dreger,² Jennifer R. Brown,³ Oscar B. Lahoud,¹ Toby A. Eyre,⁴ Danielle M. Brander,⁵ Alan Skarbnik,⁶ Catherine C. Coombs,⁷ Haesook T. Kim,⁸ Matthew Davids,³ Steven T. Manchini,³ Gemlyn George,⁹ Nirav Shah,⁹ Timothy J. Voorhees,⁷ Kim H. Orchard,¹⁰ Harriet S. Walter,¹¹ Arvind K. Arumainathan,¹² Andrea Sitlinger,⁵ Jae H. Park,¹ Mark B. Geyer,¹ Andrew D. Zelenetz,¹ Craig S. Sauter,¹ Sergio A. Giralt,¹ Miguel-Angel Perales,¹ and Anthony R. Mato¹ 1 Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; 2 Department of Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; 3 Department o

Blood Advances -25 August 2020

Biology and Treatment of Richter Transformation :

Adalgisa Condoluci 1,2,3 and Davide Rossi 1,2,3*
Frontiers in Oncology 22 Marzo 2022

Richter Syndrom

Adalgisa Condoluci , Davide Rossi
Lymphomas 2021

Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma–type Richter syndrome

Alex F. Herrera,¹ Kwang Woo Ahn,^{2,3} Carlos Litovich,² Yue Chen,³ Amer Assal,⁴ Qaiser Bashir,⁵ Ruthee-Lu Bayer,⁶ Melanie Coleman,⁷ Zachariah DeFilipp,⁸ Nosha Farhadfar,⁹ Matthew Greenwood,¹⁰ Theresa Hahn,¹¹ Mitchell Horwitz,¹² Caron Jacobson,¹³ Samantha Jaglowski,¹⁴ Sylvie Lachance,¹⁵ Amelia Langston,¹⁶ Bassam Mattar,¹⁷ Richard T. Maziarz,¹⁸ Joseph McGuirk,¹⁹ Mohammad A. H. Mian,²⁰ Sunita Nathan,²¹ Adrienne Phillips,²² Kevin Rakszawski,²³ Henrik Sengeloev,²⁴ Shalini Shenoy,²⁵ Robert Stuart,²⁶ Craig S. Sauter,^{27,28} Mohamed A. Kharfan-Dabaja,²⁹ and Mehdi Hamadani² 1 Department of Hematology and Hematopoietic Cell Transplantation, City of Hope National Medical Center, Duarte, CA; 2 Center for International Blood and M

Blood Advances -17 September 2021

Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure

Jordan Gauthier^{1,2,3}, Alexandre V Hirayama^{1,3}, Janaki Purushe¹, Kevin A Hay^{1,4}, James Lymp⁵, Daniel H Li⁵,
Cecilia C S Yeung^{1,6}, Alyssa Sheih¹, Barbara S Pender¹, Reed M Hawkins¹, Aesha Vakil¹, Tinh-Doan Phi¹,
Rachel N Steinmetz¹, Mazyar Shadman^{1,2}, Stanley R Riddell^{1,2,3}, David G Maloney^{1,2,3}, Cameron J Turtle¹

2,3

- BLOOD 2020 May 7;135(19):1650-1660.

Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia

Joseph A Fraietta^{1,2,3}, Simon F Lacey^{#1,2,3}, Elena J Orlando^{#4}, Iulian Pruteanu-Malinici⁴,

- Nat Med 2018 May;24(5):563-571

-

Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia

Joseph A Fraietta^{1,2,3}, Simon F Lacey^{#1,2,3}, Elena J Orlando^{#4}, Julian Pruteanu-Malinici⁴,

- **Nat Med** 2018 May;24(5):563-571



**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY
Sindromi linfoproliferative
ed oltre...

Bologna, 17 Maggio 2022
Starhotels Excelsior

Grazie per l'attenzione