

Eppur si muove...

La terapia nel MONDO LINFOMI

**Nuove strategie terapeutiche nei
Linfomi a Grandi cellule B Recidivati
e Refrattari – Un caso di PTLD**

*CTMO - Ematologia AOB Businco
Cagliari
Daniela Dessì*



ROMA, 26 MAGGIO 2022

Disclosure: nessuna

- Proliferazioni linfoidi e/o plasmocitiche che occorrono in seguito all'immunosoppressione determinata da trapianto di organi solidi o cellule ematopoietiche allogeniche.
- Tumore maligno più comune che complica il trapianto di organi solidi; 3 categorie principali:
 - Lesioni precoci (iperplasia plasmocitica e PTLD simil-mononucleosi infettiva)
 - PTLD polimorfico (no criteri per linfomi B o T/NK)
 - PTLD monomorfo (es. DLBCL, BL...)
- Nella maggior parte dei casi positivi per EBV (70%); l'eziologia del PTLD EBV-negativo resta da chiarire (altri virus?)
- Presentazione clinica variabile, ma >50% presenta masse extranodali (TGI, polmoni, pelle, fegato, SNC) o coinvolgimento dello stesso organo trapiantato

- Diagnosi di PTLD se 2 delle 3 seguenti caratteristiche son presenti in combinazione con un tumore linfoide:
 - Interruzione dell'architettura del tessuto sottostante da proliferazione linfoide
 - Presenza di popolazioni linfoidi mono- / oligoclonali
 - Positività per EBV
- Obiettivi della terapia:
 - Eradicazione del PTLD
 - **Conservazione della funzione dell'innesto**

APR

- Donna di 60 anni, ipertesa
- Trapianto renale da donatore di cadavere a Settembre 2010 per IRC secondario a nefropatia di ndd con necessità di dialisi, in trattamento antirigetto con Tacrolimus 0,5 mg 1 cp/die ed Everolimus 0,75 mg 1 cp h 8:00 e 0,25 mg 2 cp h 20.00

APP

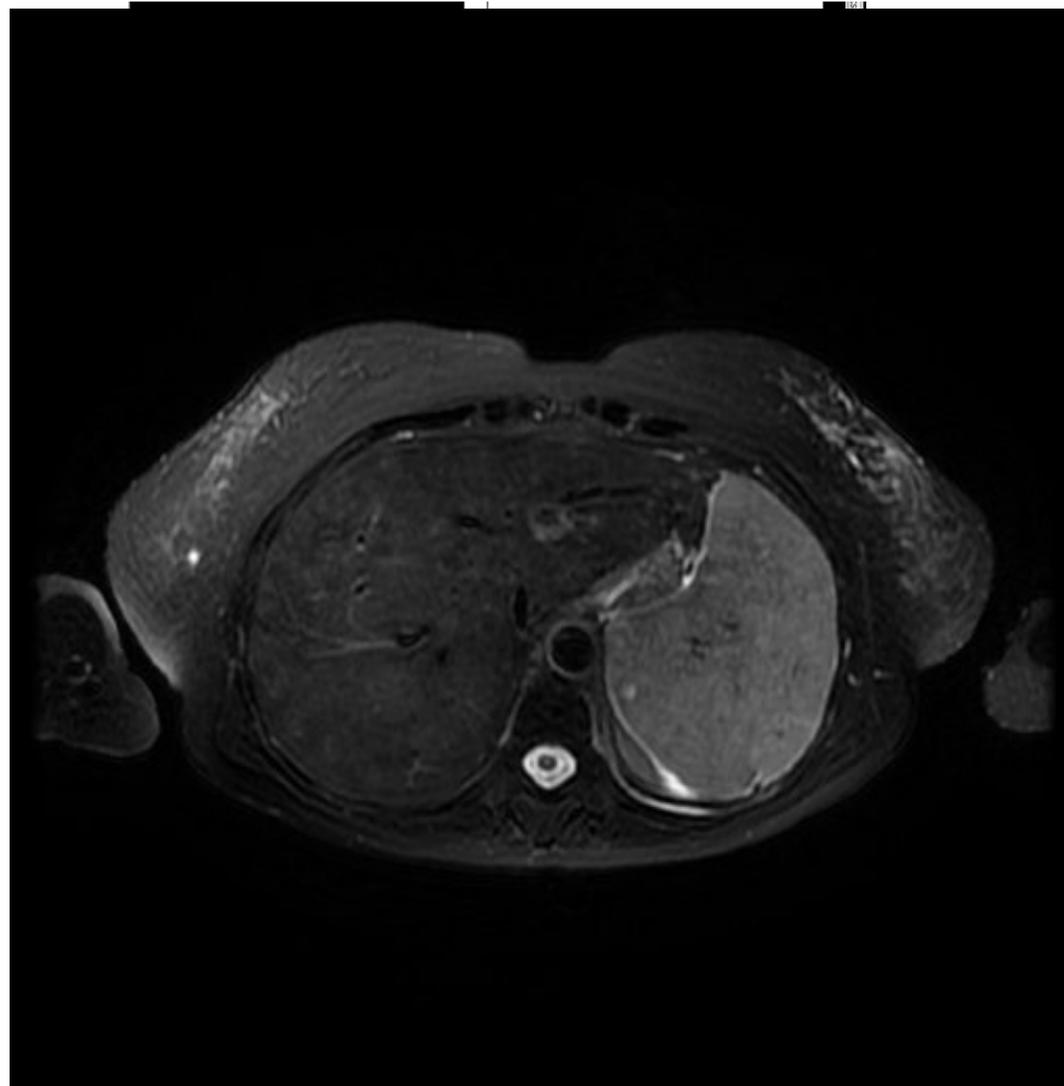
- A Febbraio 2018 accesso in PS per dispnea e febbre con marcata astenia da circa 1 mese.
- Agli esami: anemia severa (Hb 7,1 g/dL), leucopenia (WBC 3990/mm³), PCR 17,2 g/dL, acidosi metabolica di grado moderato, BNP 156 ng/ml.
- Si ricovera

Durante il ricovero:

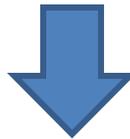
- Esami colturali (urinocolture ed emocolture), più volte negativi
- Positività per EBV a basso titolo (431 copie/ml, v.n. < 230 copie/ml); riscontrata inoltre positività per Influenza A e Quantiferon.
- **Eco addome** → splenomegalia diffusa con disomogeneità ecostrutturale e lesione focale nel terzo medio della milza.
- **TC addome** → manicotto marcatamente ipodenso attorno a pelvi e tratto prossimale dell'uretere del rene trapiantato (suggestivi per PTLD)



Consulenza ematologica: praticate BOM + AM, RMN addome e PET/TC



- Quadro istologico midollare con linfociti di piccole e medie dimensioni a fenotipo B (CD20+, CD79a), a distribuzione interstiziale e paratrabecolare: reperto depone per «**malattia linfoproliferativa B**»
- Posta l'indicazione per la biopsia di **linfonodo inguinale dx**, che evidenzierà una proliferazione di elementi linfoidei voluminosi, **CD20+, in parte CD30+, CD10-, bcl6+/-, bcl2+, c-myc neg**) a distribuzione interstiziale e paratrabecolare: reperto depone e con alto Ki67 70%, EBV Neg. Disordine linfoproliferativo EBV neg monomorfo tipo DLBCL,; COO: non CG, non doppia espressione



I reperti morfologico ed immunofenotipico, seppur non soddisfacenti tutti i criteri, in combinazione coi dati clinici (trapianto di rene con EBV EBNA IgG positivo e splenomegalia) sono fortemente indicativi per **PTLD di tipo monomorfo**.

- STADIO IVB IPI 3 (poor) CNS score 3 (intermedio)
- La paziente viene pertanto avviata a trattamento di I linea con **6 RCHOP+2R**
- Tuttavia, dopo il primo ciclo di terapia a dose piena, la paziente accede in PS per comparsa di algie addominali intense.



Ricovero in Gastroenterologia per diagnosi di pancreatite acuta.

- Dopo la dimissione, ripresa del II ciclo di R-CHOP a dosaggio ridotto.
- Fine della terapia a Settembre 2018
- **TC con mdc, PET/TC e BOM di rivalutazione negativi per persistenza di malattia.**



INIZIO FOLLOW-UP

- A Gennaio 2021, dopo un follow-up di 27 mesi, comparsa di astenia e dispnea da sforzo e saltuarie sudorazioni notturne intense.
- All'E.O. in sede mammaria bilaterale, aree di consistenza aumentata periareolare di circa 7 cm; LN sottomandibolare dx e ascellare sn di circa 2 cm
- All'emocromo anemia di nuova insorgenza (Hb 7,8 g/dL), non carenziale

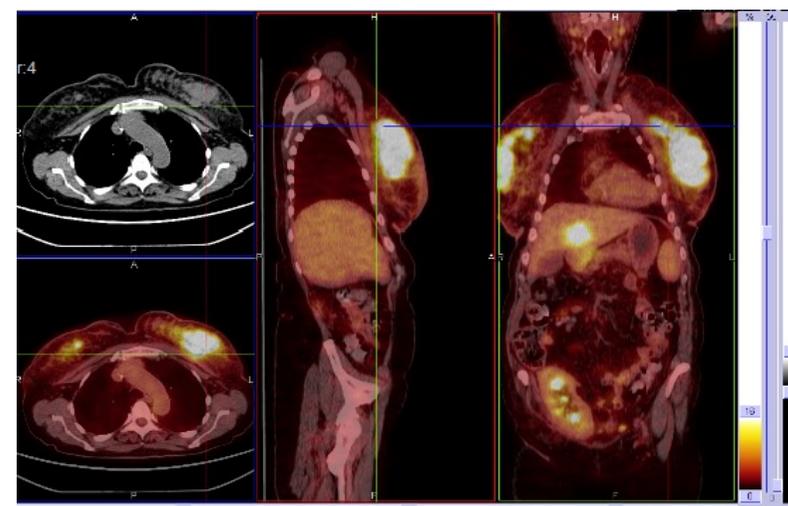
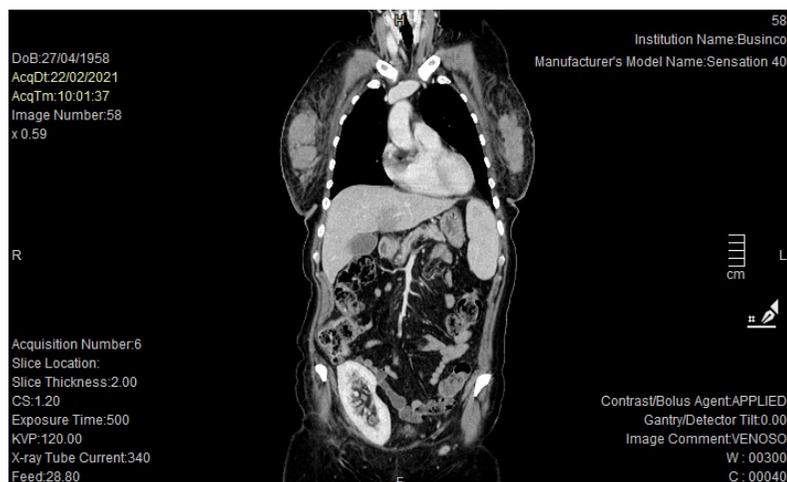
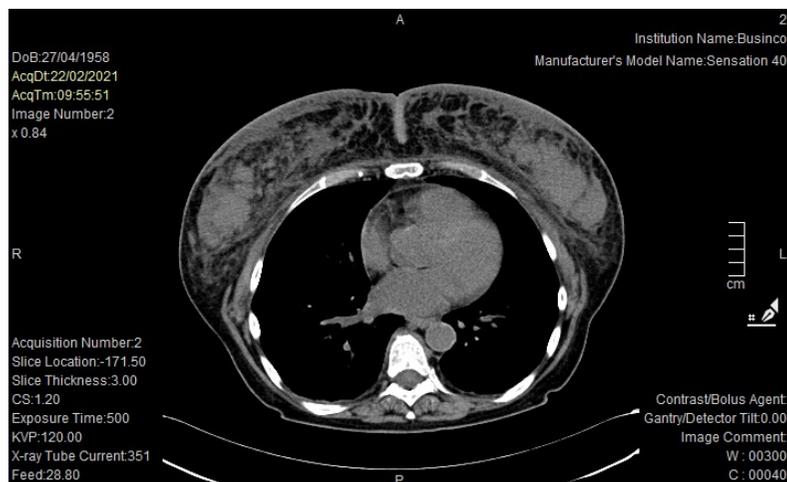


Chiesta TC con mdc e PET di rivalutazione

Eppur si muove...

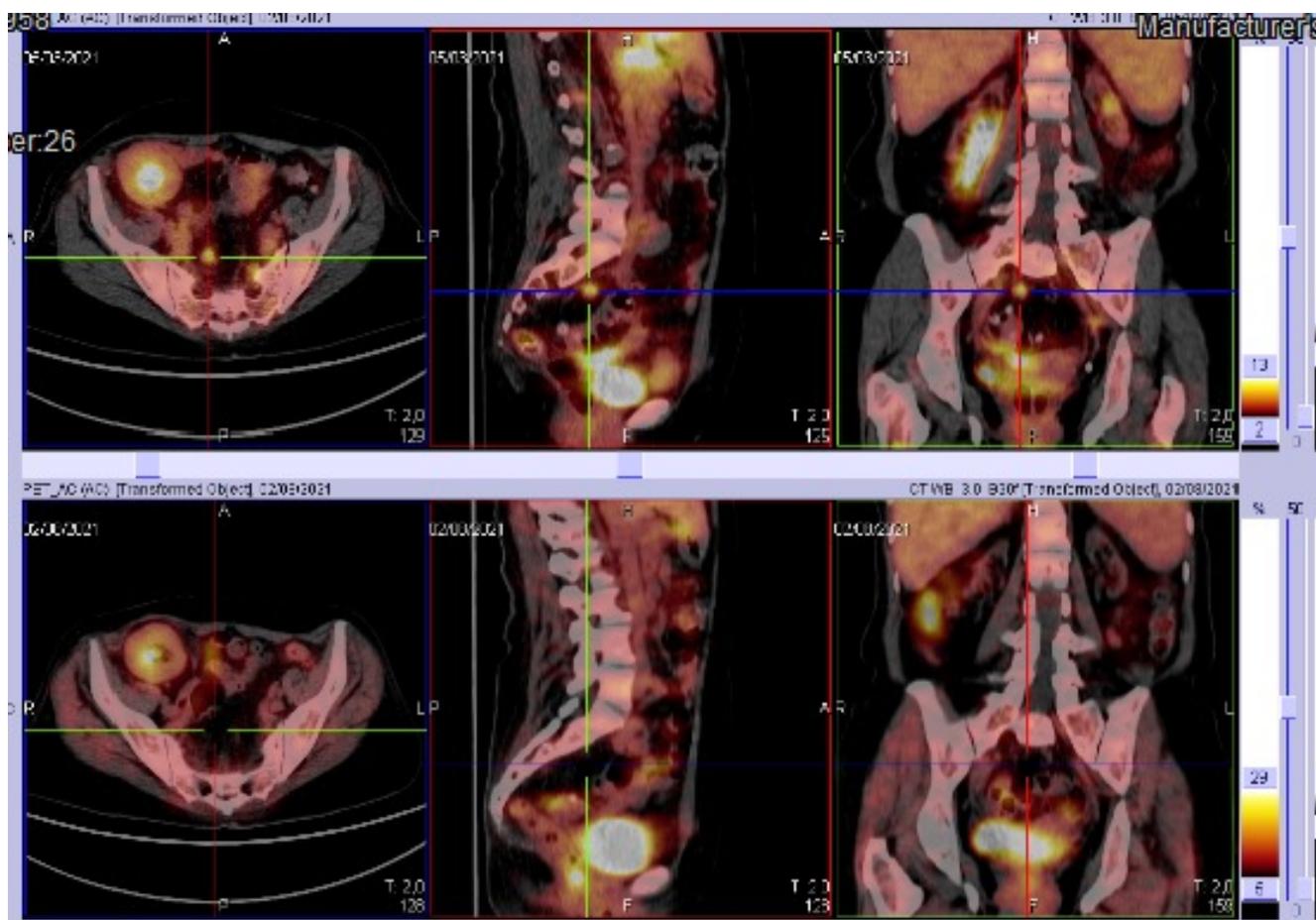
La terapia nel MONDO LINFOMI

ROMA, 26 MAGGIO 2022



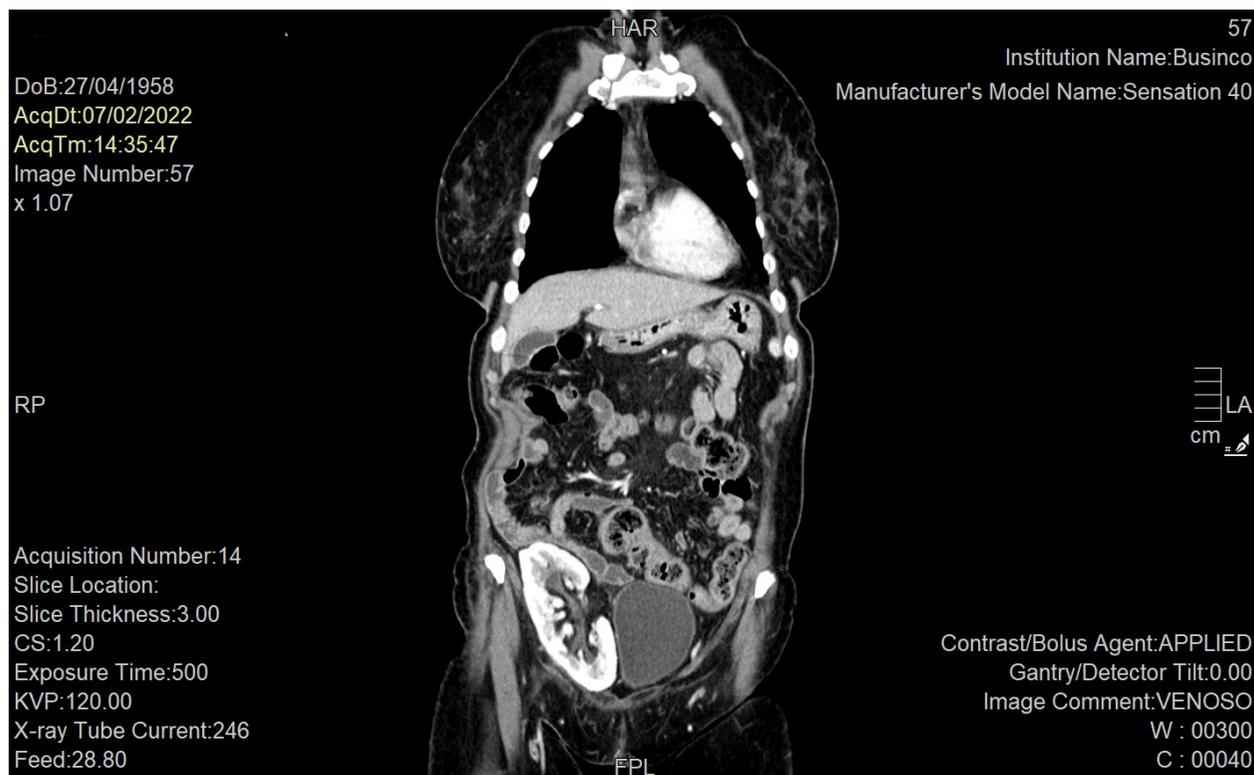
- Bx noduli mammari → localizzazione di DLBCL non GCL
- BOM → localizzazione di DLBCL
- STADIO IVB IPI 5 (poor) CNS score 4 (alto)
- Pz candidata a CHT di salvataggio con Cisplatino ad alte dosi. Inizia DHAP in regime di ricovero

- Durante il ricovero.. ↑Amilasi (207 UI/L) e Lipasi (522 UI/L)
- Raccoglie CD34+ dopo 4 ciclo dopo Plerixafor

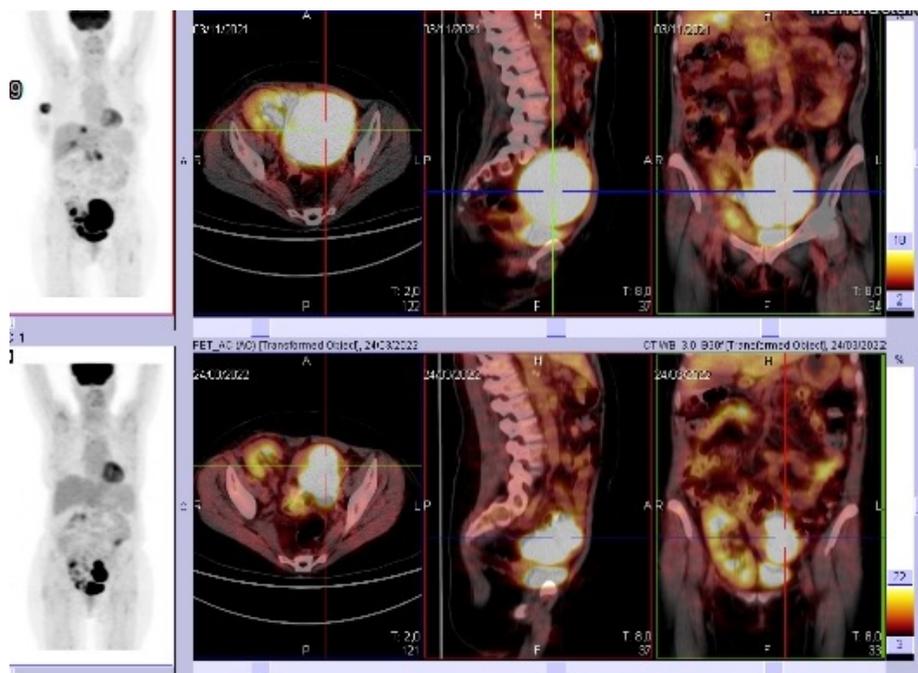


- Programmato intervento ginecologico
- Non candidabile a CART per trapianto di organo solido in terapia immunosoppressiva
- Considerata la crescita e la velocità di progressione della malattia, si candida la paziente a terapia con **6 Rituximab + Polatuzumab + Bendamustina**.

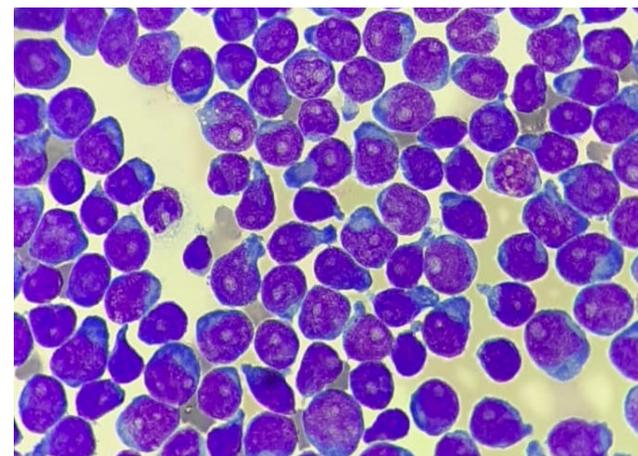
Risposta iniziale dopo 3 cicli di terapia



Dopo 4 cicli di PolaRB, alla PET persistenza di malattia in sede uterina ed evidenza TC di nuove lesioni intrauterine.



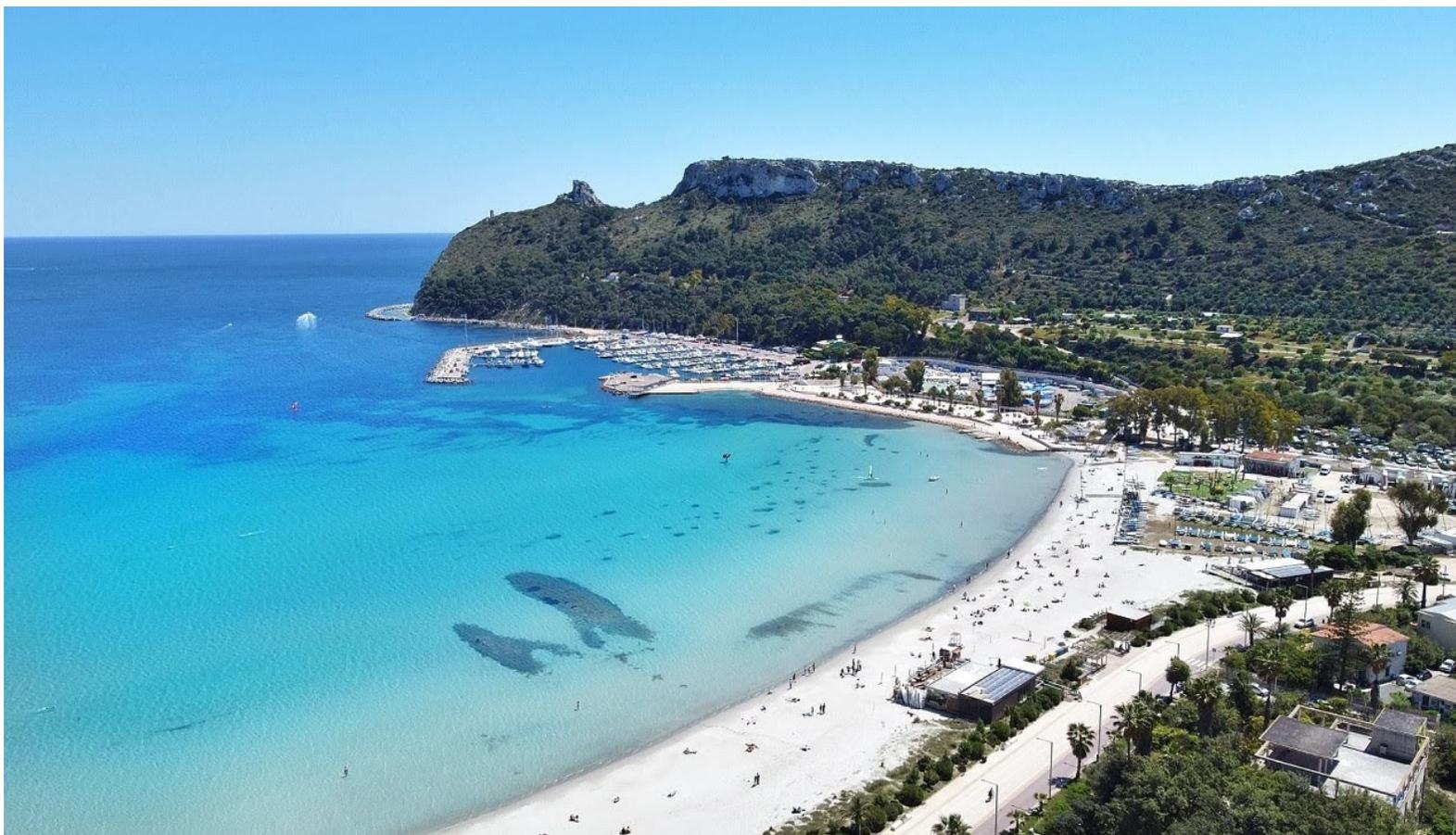
- Dopo 4 cicli di R-Pola per persistente piastrinopenia praticata BOM che evidenzia lievi note displasiche, ma non localizzazione di NHL.
- Candidata a RT sull'utero. Dose prevista 35 Gy, praticati 32 Gy
- RT interrotta per comparsa di paraparesi progressivamente ingravescente degli arti inferiori. Alla RMN protrusione discale L5-S1 per la quale pratica peridurale.
- Sottoposta a nuova TC di rivalutazione che mostra una **malattia leptomeningea diffusa**.
- Praticata rachicentesi diagnostica e terapeutica (Ara-C, MTX, Desametasone) che evidenzia una invasione di malattia a livello centrale.



La paziente viene ricoverata e candidata, su decisione collegiale, a R-Matrix iniziato il 13.05.2022

Domande aperte

- Paziente potenzialmente candidabile a Tafasitamab + Lenalidomide?
- Sequenza migliore dei trattamenti?
- In caso di risposta completa è ancora candidabile ad autoHCT?
- Candidabile a terapia cellulare (CAR-T, anticorpi bispecifici)?
- Profilassi recidiva SNC alla prima recidiva? (localizzazione mammaria e uterina alla progressione)



Grazie per l'attenzione