

**HOT
NEWS**

**NELLE SINDROMI
LINFOPROLIFERATIVE:**
La storia continua

PROGRAMMA

TORINO

26 Giugno 2023

Turin Palace Hotel

Casi clinici

Il linfoma della zona marginale

Annarita Conconi

SSD Ematologia

Nuovo Ospedale degli Infermi - Biella



AZIENDA SANITARIA
LOCALE DI **BIELLA**

Caso clinico – massiva splenomegalia

- Donna, 52 anni
- In anamnesi: sindrome HELLP in occasione della singola gravidanza, conclusa con parto cesareo al 7° mese (2000)
- Non assume farmaci. Allergia a nichel
- In occasione di visita chirurgica, richiesta dalla presenza di piccola ernia ombelicale, riscontro di splenomegalia
- Nega sintomi B o di tipo costituzionale, nega sintomi da ingombro splenico

Esami ematochimici

- Leucopenia con neutropenia e linfopenia, anemia microcitica di grado moderato
WBC:1590/ul, ANC: 1078/ul, Hb: 9.9 gr/dl, MCV: 68.8 fl, PLT: 164000/ul
- Indici di funzione epato-renale nella norma, elevazione 1.1 x ULN di LDH, 2 x ULN di B2M, indici di emolisi negativi, pattern marziale indicativo di sideropenia. Assenza di anomalie morfologiche del QPE. Assenza di CM all'immunofissazione del siero.
Sieronegatività per HCV, HBV, HIV

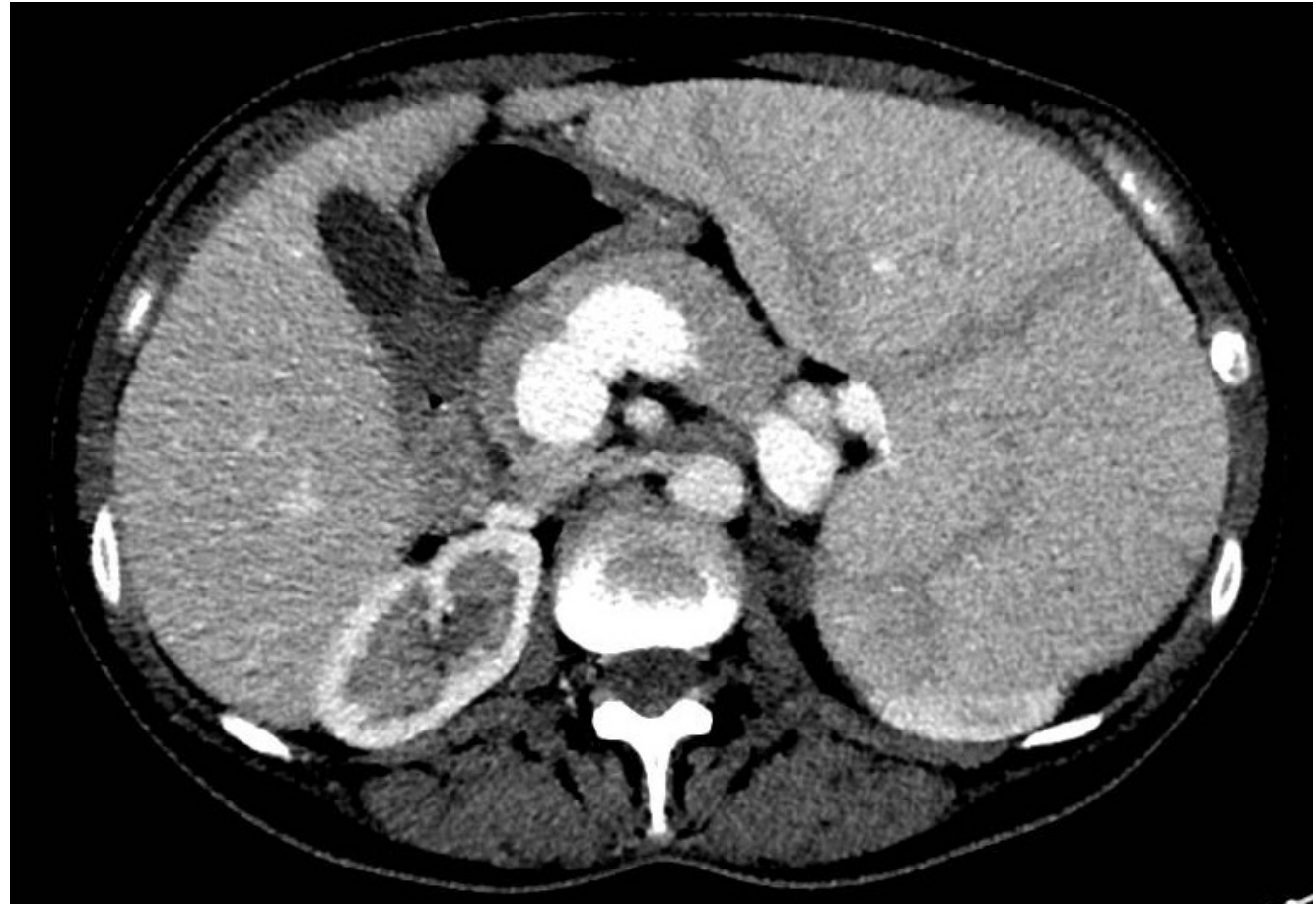
Esami strumentali (*i*)

- **TC addome (23/02/22):** «[...] milza che presenta diametro bipolare massimo pari a 28 cm, il cui margine inferiore giunge in sede pelvica: la densità appare comunque omogenea, in assenza di evidenti lesioni focali documentabili. L'ingrandimento splenico determina dislocazione delle anse intestinali verso destra e si riconoscono importanti fenomeni compressivi a carico delle porzioni superiori del rene sinistro, dislocato posteriormente. [...]. All'ilo epatico e in sede celiaca si riconoscono alcune linfadenopatie delle dimensioni massime di circa 27 x 12 mm. Tessuto ipodenso di verosimile natura linfadenopatica è visibile altresì all'ilo splenico. [...].»

-

Esami strumentali (ii)

TC addome (23/02/22)



TC collo, torace (09/03/22): NDR

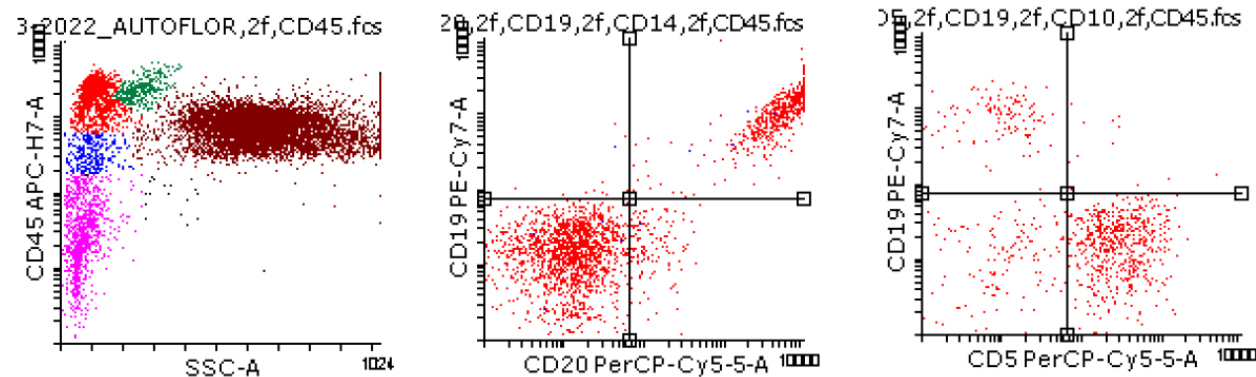
TC-PET total body (11/03/22): «[...] La nota splenomegalia mostra modesto diffuso accumulo di tracciante (SUVmax: 3.07), privo di gradiente rispetto alla fisiologica captazione epatica ed in tal senso il quadro tende ad escludere una patologia metabolicamente aggressiva. [...]»

Biopsia ossea

- **QUADRO COMPATIBILE CON LOCALIZZAZIONE MIDOLLARE DI MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA B COMPATIBILE CON LINFOMA DELLA ZONA MARGINALE.**
- DESCRIZIONE MACROSCOPICA:
 - Un frustolo osseo di cm 2,9 di lunghezza.
 - Cellularità: aumentata, pari a circa il 70percdel frustolo
 - Serie eritroide: normorappresentata
 - Serie mieloide: focalmente rappresentata
 - Serie megacariocitaria: lievemente iperplastica, con relativo aumento dei megacariociti
- **Linfociti: infiltrazione plurifocale da parte di piccoli linfociti prevalentemente B CD20+, CD79 alfa+ in parte disposti a formare centri di proliferazione a disposizione interstiziale e paratrabecolare. Tali elementi costituiscono il 20 perc del tessuto emopoietico**
- Plasmacellule: disperse nell'interstizio (<10perc della cellularità)
- Blasti CD34+: non evidenti.
- Stroma: lieve ed iniziale rinforzo della trama reticolinica in corrispondenza dei noduli linfoidi (MF1)
- Istochimica ed IHC eseguiti : CD61, reticolo, Giemsa, CD79alfa, CD3, CD5, CD20, CD23, CD34, CD138, CD10, bcl2

Esame citometrico dell'immunofenotipo su BM

- Campione di aspirato midollare con scarsissima cellularità totale ($4,59 \times 10^3$ cell/ μ l). Formula citometrica: Linfociti 19% - Monociti 4% - Cellule mieloidi 73%. [...]. I linfociti B rappresentano il 17% di tutti i linfociti, sono costituiti da elementi con SSC aumentato, mostrano espressione di CD45 leggermente ridotta e il fenotipo CD20++, CD21+, CD22++, CD24++, CD79b+dim, CD5-, CD10-, CD23+, CD43-, CD200-, CD25-, CD103-, CD123-, CD11c+, CD38+, CD138-. L'analisi delle catene leggere delle immunoglobuline evidenzia una restrizione clonale di tipo kappa con espressione antigenica di media intensità [...].



Linfoma splenico della zona marginale

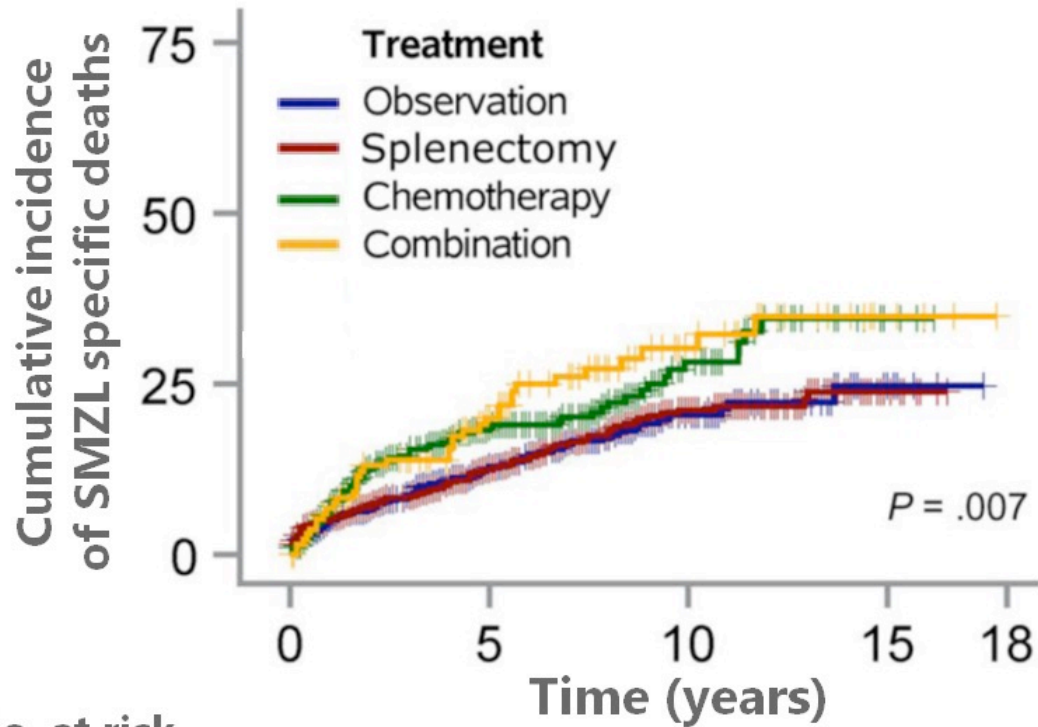
Indicazione al trattamento

- per massiva splenomegalia responsabile di fenomeni compressivi
- citopenie (neutropenia)

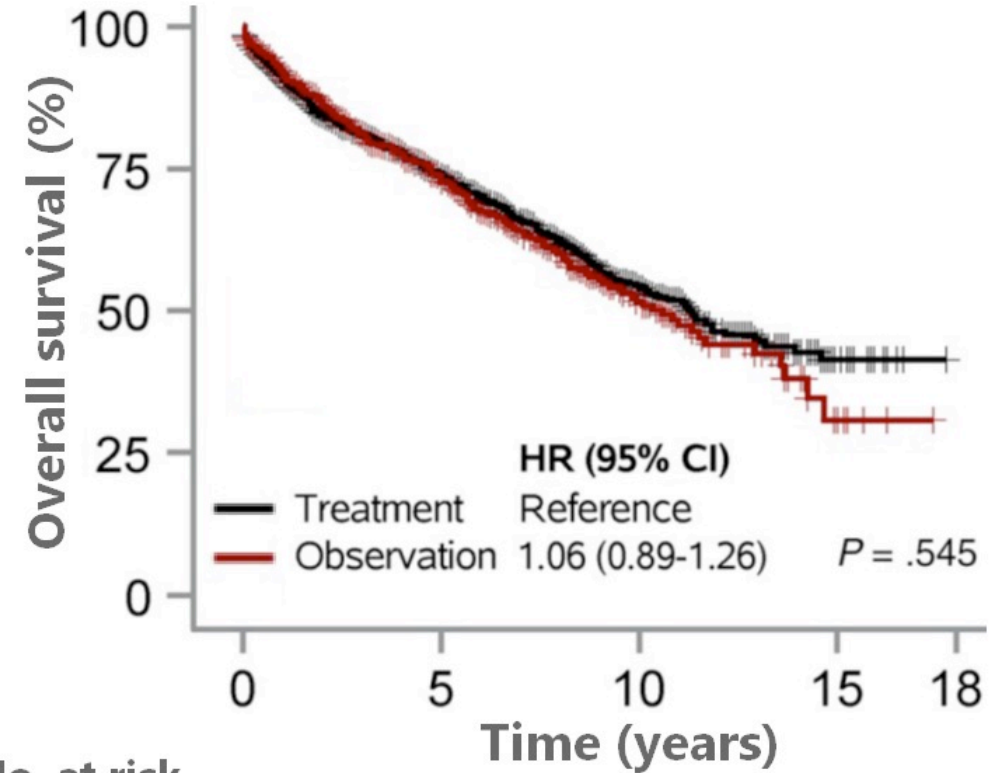
Opzioni terapeutiche

- Splenectomia
- Immunoterapia
- Immunochemioterapia

Initial management of SMZL does not affect survival



No. at risk	0	5	10	15	18
Observation	596	225	75	7	
Splenectomy	542	299	122	11	
Chemotherapy	393	170	45	4	
Combination	140	74	25	4	



No. at risk	0	5	10	15	18
Treatment	1075	543	192	19	
Observation	596	225	75	7	

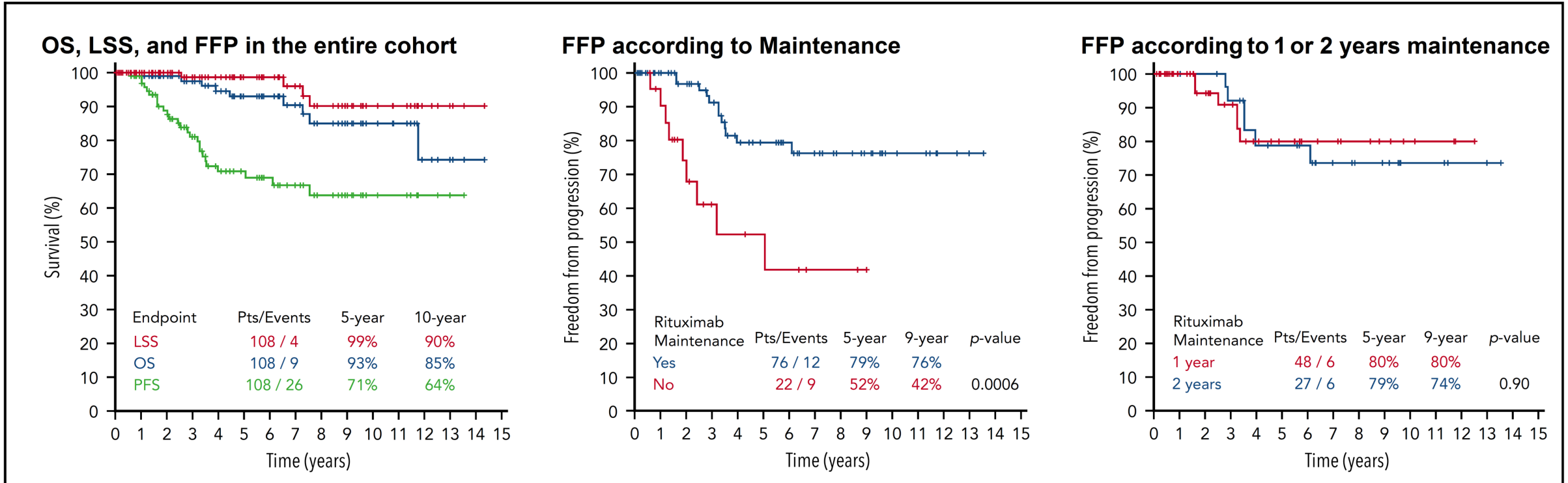
First-line splenectomy for splenic MZL

Surgical outcomes and postoperative complications after open splenectomy

Medical complications:	10 (24.4%)*	Surgical complications:	10 (24.4%)*
Cardiac	2 (4.9%)	Intestinal obstruction	0
Pulmonary	8 (19.5%)	Acute pancreatitis	1 (2.4%)
Liver dysfunction	1 (2.4%)	Pancreatic fistula	1 (2.4%)
Renal dysfunction	0	Wound infection	1 (2.4%)
Deep venous thrombosis	1 (2.4%)	Portal vein thrombosis	1 (2.4%)
		Major bleeding	9 (21.9%)
		Patients requiring reoperation (any cause)	0

*More than one complication may be reported in the same patient.

Rituximab monotherapy in SMZL: prolonged responses and potential benefit from maintenance



- ORR 92%
- CR 48%
- 3-y PFS 73%

Trattamento

- carbossimaltoso ferrico ev
- Rituximab 375mg/m² ev 4 dosi settimanali + 4 dosi mensili
 - 1° dose splittata (100 mg d1, 500 mg, d2)
 - 4° dose dilazionata di 11 giorni per infezione da SARS-CoV2

PR dopo la 4° dose di trattamento (esame TC)

Rivalutazione post-terapia

Biopsia ossea e studio dell'IF su BM

- «Midollo osseo normocellulato senza segni di invasione da linfoma, con iperplasia nodulare linfoide di tipo reattivo. [...].
Componente linfoide: 30perc circa della cellularità totale, lievemente incrementata, costituita da piccoli linfociti a disposizione interstiziale ed in micro-aggregati nodulari, con immunofenotipo CD3+, CD20-, CD79a-, PAX5-, BCL2+. Si associa discreta componente di plasmacellule di verosimile significato reattivo CD138+, CD79a+, PAX5+. [...]»
- «[...] I linfociti e i monociti non mostrano alterazioni immunofenotipiche. La componente blastica non è aumentata. Il comparto mieloide non mostra alterazioni delle curve maturative. La quota eritroide è normale».

Rivalutazione post-terapia

- **TC collo, torace e addome:**

«[...] Ulteriore riduzione del diametro AP della milza, attualmente di circa 13 cm con parenchima splenico omogeneo e privo di focalità. [...]»



- Last follow-up 9 maggio 2023
NED



IELSG47/MALIBU Phase II Study

Key eligibility criteria

- CD20+ MZL
- Previously untreated and symptomatic
- Ann Arbor II-IV; Ann Arbor I if not eligible for local therapy
- ≥ 1 measurable disease site
- ECOG PS 0-2

Primary endpoints

- **CR rate at 12-month***
 - **PFS at 5-year (co-primary)**
- *by investigators, Lugano criteria*

Secondary endpoints

- Safety (CTCAE v. 5.0)
- Efficacy CRR-24 mo; ORR-12 & 24 mo, DOR, DCR, EFS, OS, TTNT
- Histological transformation rate
- Prognostic role PET/CT scan

Stratification

EMZL, SMZL, NMZL

- **EMZL, n=130**
- **SMZL, n=30**
- **NMZL, n=15**



NCT03697512

RITUXIMAB 1/week x 4, 1/month x 4

Day 1, 8, 15, 22, 57, 85, 113, 141

375 mg/m² IV, then rituximab 1400mg SC



IBRUTINIB

560 mg/day continuously

from Day 1 to Day 730 (= 2 years)

**Induction
R-Ibrutinib**

**Maintenance
Ibrutinib only**

- **Central pathology review in France and Switzerland**
Review of slides of PB and BM in SMZL (cytology) at baseline

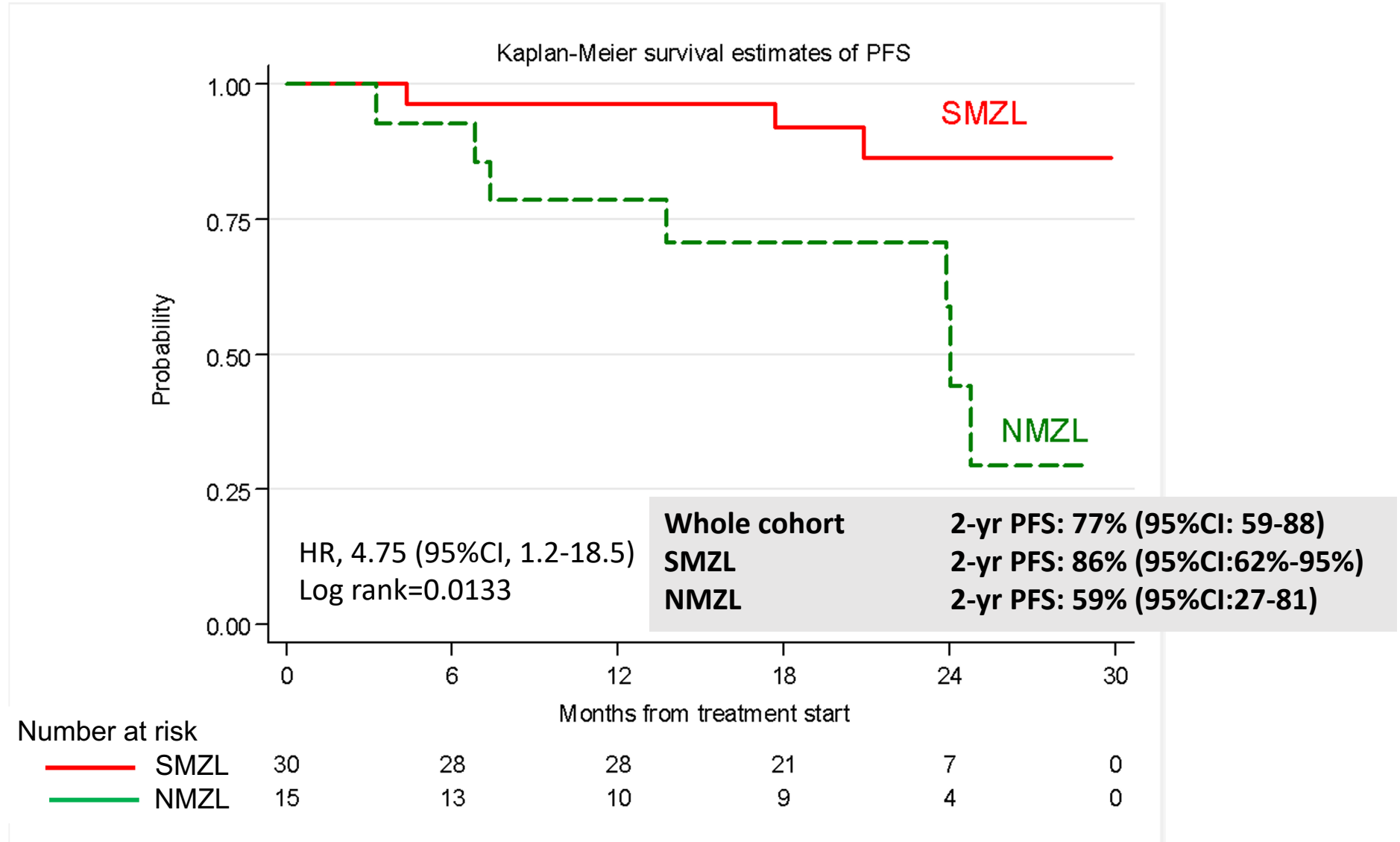


Outcome – Progression Free Survival

Median FU = 23 mo

	SMZL	NMZL
Relapses	1	6
	SMZL	NMZL
Deaths*	2	1

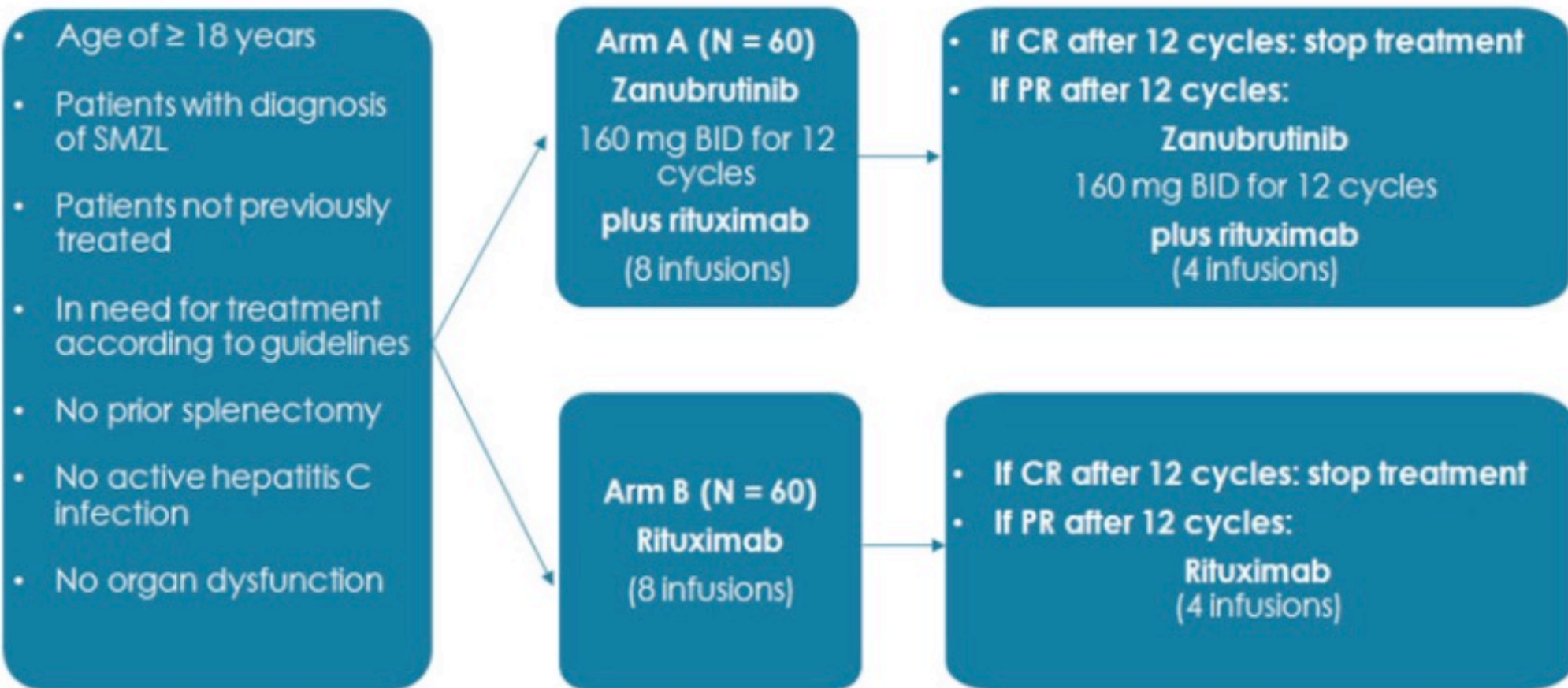
* Car accident
SARS-CoV2 infection
Ischemic stroke





Eligibility Criteria and Flowchart

No. = 120 SMZL





Participating Countries

Flowchart

No. = 12

- Age of ≥
- Patients w of SMZL
- Patients n treated
- In need fo according
- No prior sp
- No active infection
- No organ



op treatment

cycles

op treatment