

**HOT
NEWS**

NELLE SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE: la storia continua

Il linfoma follicolare

Adalberto Ibatici

TORINO

26 Giugno 2023

Turin Palace Hotel

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
NO DISCLOSURES							

CASO CLINICO

Paziente: E.P.

d.n. 1958

Sesso: F

APR: microcitemia

Hans Memling

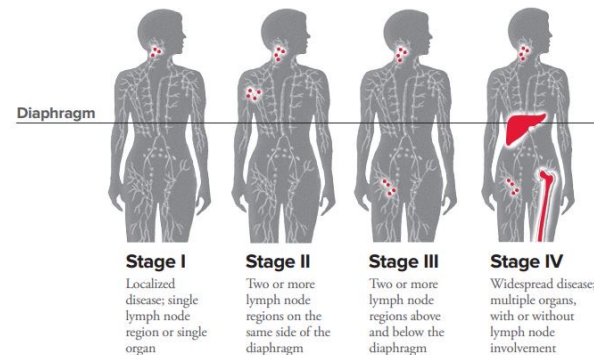


Anamnesi ematologica

- Aprile 2018: Diagnosi di Linfoma non-Hodgkin follicolare, da biopsia di linfonodo inguinale sin
- Grado 3a
- Massa bulky all'ilo epatico (PET con SUV max 19)
- Interessamento splenico
- BOM positiva

Stadio IV A

FLIPI 4 HR



Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) Parameters

Parameter	Adverse Factor
No. of nodal sites	>4
LDH level	Elevated
Age	≥60 y
Stage	III-IV
Hemoglobin level	<120 g/dL

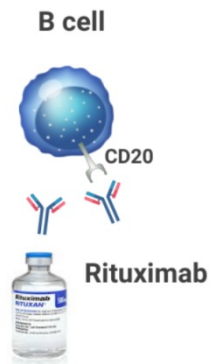
TERAPIA DI I LINEA: R-CHOP

Giugno - Ottobre 2018:

R-CHOP 6 cicli



RC metabolica, BOM negativa

Avviato Rituximab
bimestrale**Table 1** The CHOP Regimen

Drug	Dose	Route	Treatment day
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV	1
Doxorubicin	50 mg/m ²	IV	1
Vincristine	1.4 mg/m ²	IV	1
Prednisone	100 mg	Oral	1-5

CHOP indicates cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; IV, intravenous.

Sources: References 6, 7.

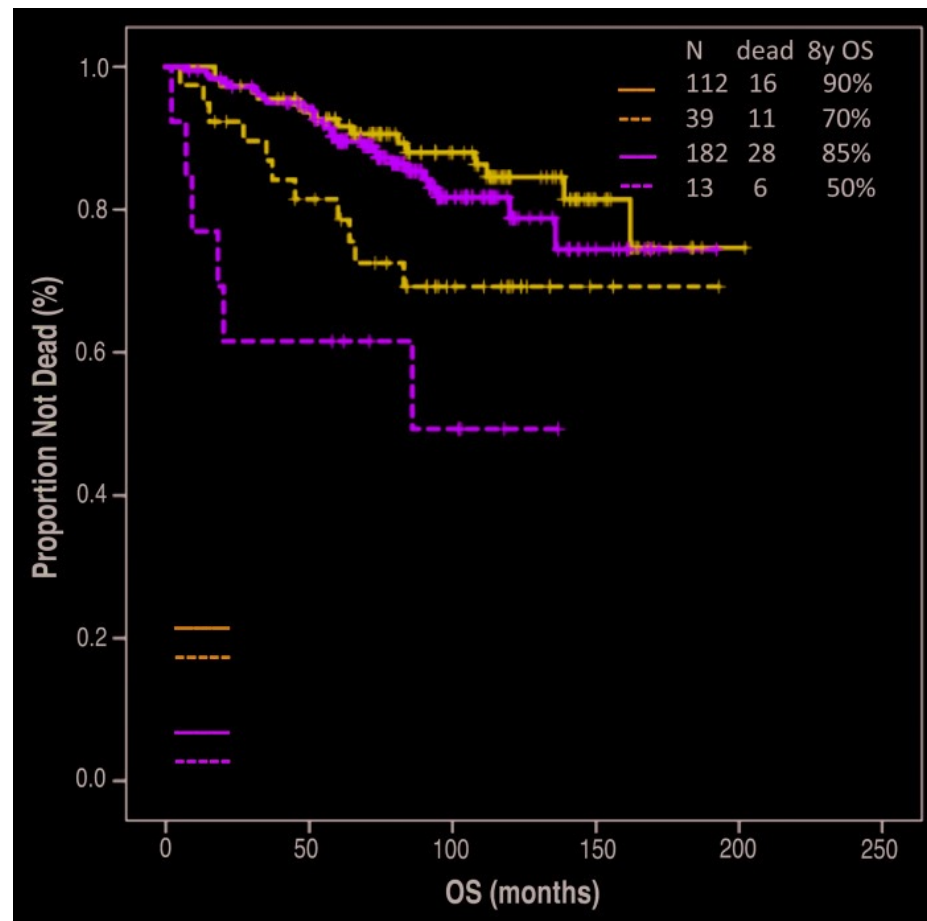
Non-Hodgkin Lymphoma

Pre-treatment maximum standardized uptake value predicts outcome after frontline therapy in patients with advanced stage follicular lymphoma

Paolo Strati,¹ Mohamed Amin Ahmed,¹ Nathan H. Fowler,¹
Loretta J. Nastoupil,¹ Felipe Samaniego,¹ Luis E. Fayad,¹
Fredrick B. Hagemeister,¹ Jorge E. Romaguera,¹ Alma Rodriguez,¹
Michael Wang,¹ Jason R. Westin,¹ Chan Cheah,¹ Mansoor Noorani,¹ Lei Feng,²
Richard E. Davis¹ and Sattva S. Neelapu¹

¹Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center and ²Department of Biostatistics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Haematologica 2020
Volume 105(7):1907-1913



Ottobre 2019

- Riscontro di linfadenomegalie laterocervicali dx in corrispondenza di evento infiammatorio delle alte vie aeree
- Comparsa di sudorazioni notturne senza altri sintomi B

Esame obiettivo:

- **Linfadenomegalie** laterocervicali, sottomandibolari e ascellari dx di circa 2cm, inguinali sx di circa 2.5 cm
- **Torace:** MV su tutto l'ambito, non rumori aggiunti
- **Addome:** non epatosplenomegalia
- **Emocromo:** WBC 2820/mmc, neutrofili 1180/mmc, linfociti 1090/mmc, Hb 11.7 g/dl, MCV 82
- LDH 263 U/L Funzionalità epatica e renale nella norma
- Assetto coagulativo nella norma
- Lieve ipogammaglobulinemia

Indagini strumentali

TC-TB con MdC

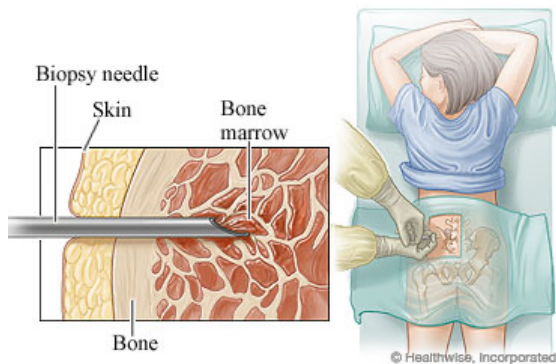
Incremento dimensionale e nuova insorgenza di adenopatie sovra-sottodiaframmatiche (Diametro max 4.5 cm).

PET

Aree di iperaccumulo in plurime stazioni linfonodali sovra e sotto diaframmatiche (SUV max 22 a livello di linfonodi iliaci esterni dx) e formazione nodulare alla base della mammella (SUV max 4)

Indagini strumentali

BOM



Localizzazione di linfoma non Hodgkin di derivazione dai linfociti B periferici

Biopsia escissionale di LN inguinale

LNH di derivazione dai linfociti B periferici = **linfoma follicolare**

- **Grado 3 A**
- Espressione di **CD20, CD79a, Bcl-2, Bcl-6**; debole espressione CD10
- **Ki-67 40%**

TERAPIA DI II LINEA: R-DHAOX+ consolidamento con ASCT

Drug	Dose	Day
Dexamethasone	40 mg ONCE a day	1 to 4
Rituximab	375 mg/m ²	1
Oxaliplatin	130 mg/m ²	1
Cytarabine (Ara-C)	2,000 mg/m ²	2 and 3 **


Febbraio 2020: ciclo I e II R-DHAOX

- **TC ad interim:** riduzione dimensionale e numerica di tutte le linfadenopatie
- **BOM:** negativa

Aprile - Maggio 2020: ciclo III e IV R-DHAOX

- **TCTB:** Ulteriore riduzione dei linfonodi sovra- e sotto-diaframmatici (in particolare in sede ascellare destra di 10x7 mm, otturatoria sn 18x5 mm, inguinale dx 7x5 mm)
- **PET:** Non reperti con caratteristiche di malattia a elevato metabolismo glucidico

TERAPIA DI II LINEA - Complicanze

- Aplasia post II ciclo (Febr 2020: WBC 1530, ANC 750, Hb 11.8, PLT 66000, ipogammaglobulinemia)
- Comparsa di rialzi febbrili e tosse stizzosa  **levofloxacin**
- Tampone Sars-Cov2 negativo e assenza di isolamenti
- **TC torace**: addensamento parenchimale al lobo inferiore sn e lobo inferiore dx con micronodulazioni; opacità a vetro smerigliato al lobo superiore dx; bronchioloectasie bilaterali
- Antibioticoterapia con **cefixima** con beneficio sulla febbre ma non sulla tosse;
- Immunoglobuline ev per l'ipogammaglobulinemia

Autologous SCT

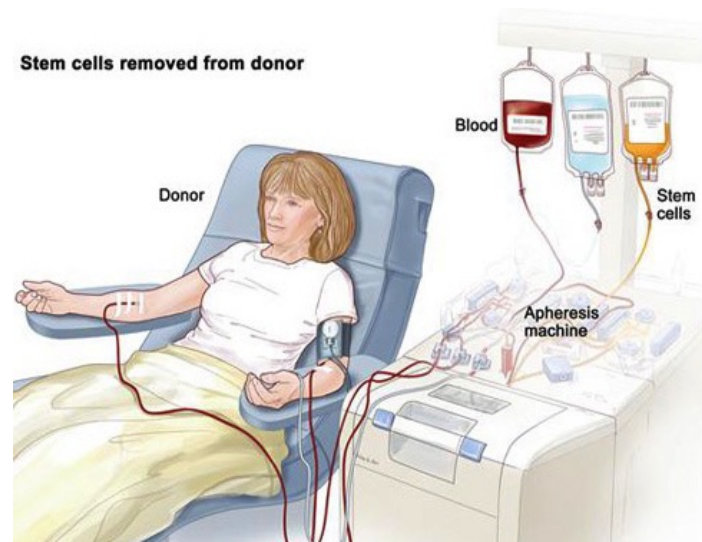
Maggio 2020: aferesi cellule staminali

- Raccolte 13.07 mln CD34/kg
- N°2 aliquote

Luglio 2020: ASCT

- Condizionamento FEAM
- PBSC reinfuse: $6,54 \times 10^6$ CD34+/Kg

PET / TC / BOM post- ASCT \Rightarrow RC



Giugno 2021

- Comparsa di **astenia**, **calo ponderale** di circa 2 kg in due mesi, **sudorazione notturna**, non febbre
- **EO**: linfadenopatia laterocervicale di circa 2 cm; al torace MV su tutto l'ambito, non rumori aggiunti; all'addome, non epatosplenomegalia;
- **EE**: **linfocitosi assoluta** (GB 12.450/mm³ di cui GN 2.480/mm³, Ly 9.400/mm³), **piastrinopenia** (PLT 42.000/mm³), **anemia** (Hb 8,3 g/dL) **iperuricemia** (ac urico 7,70 mg/dL), **LDH** 253 U/L, ipogammaglob 3,3% di 59,1 g/L, IgG 1,95 g/L, b2m 4,6 mg/L.

Giugno 2021

- **TCTB**: Adenomegalia di 33 x 16 mm a sede laterocervicale inferiore destra/sovracaveare. L'esame TC toracico non evidenzia lesioni pleuropolmonari a focolaio ma alcune sfumate aree a "ground glass". Invariati i micronoduli polmonari su entrambi gli emiambiti, gli esiti apicali e i noduli scissurali a sn. Adenomegalie mediastiniche: diametro massimo di 24 x 26 mm alla stazione 2-4r, di 20 x 33 alla stazione 7 e di 20 x 30 alla stazione 10 r.
- **PET** iperaccumulo del tracciante in corrispondenza di plurimi LN in sede sovracaveare bilat (**SUV max 12 a destra**), mammaria interna sinistra, paratracheale bilat (**SUVmax 11**), pre e sottocarenale, ilare polmonare bilat, paraesofagea, retrocrurale destra, ilare epatica, interaortocavale e perisplenica. Disomogenea iperfissazione a carico della milza megalica (**SUVmax 7.3**), con inversione del normale rapporto epato-splenico. Disomogenea iperfissazione osteomidollare a carico dello scheletro assile ed appendicolare. Tutti i reperti sopradescritti appaiono compatibili con **localizzazioni di malattia evolutiva**.

- **BOM**: positiva per LNH follicolare (infiltrato del 90%)
- **Biopsia escissionale di LN sovraclaveare destro**: linfoma non Hodgkin di derivazione dai linfociti B periferici follicolare, grado 3A, a pattern di crescita prevalentemente **follicolare**, all'immunofenotipo espressione da parte degli elementi neoplastici delle molecole **CD20, CD79a, CD10** (in parte debole), **BCL-2 e BCL-6** (parziale e debole); non espressione delle molecole CD3, CD5, CD23 e Ciclina-D1.

TERAPIA DI III LINEA: Obinutuzumab-Bendamustina

Cycle 1

Drug	Dose	Day
oBINUTUZumab	1,000 mg	1
Bendamustine	90 mg/m ²	1 and 2
oBINUTUZumab	1,000 mg	8 and 15

Cycle 2 to 6

Drug	Dose	Day
oBINUTUZumab	1,000 mg	1
Bendamustine	90 mg/m ²	1 and 2

Frequency: 28 days

Settembre-Dicembre 2021: cicli I-IV

TERAPIA DI III LINEA: Obinutuzumab-Bendamustina

- **PET ad interim dopo 4 cicli**: non si evidenziano aree di accumulo del **radiofarmaco**. In particolare non più evidente significativa captazione del tracciante in ambito linfonodale sovra e sottodiaframmatico, splenico né osteomidollare. **Conclusioni**: negativa la ricerca di malattia ad elevato metabolismo glucidico. Quadro PET indicativo di **risposta metabolica completa** al trattamento
- **Gennaio-Febbraio 2022**: V e VI ciclo terapia
- **Maggio 2022**: Obinotuzumab di mantenimento (solo 1 ciclo)

TERAPIA DI III LINEA: Complicanze

- A dicembre, comparsa di **tosse scarsamente produttiva**, associata a impegno dei seni paranasali con sintomatologia rinitica
- **EO torace**: MV conservato con gemiti e rantoli, modificabili con colpi di tosse, ai campi medio-basali bilaterali
- **Tampone** naso-faringeo **positivo** per **Rhinovirus**
- **RX torace**: sfumati addensamenti ai campi medio-superiore a destra
- **HRTC**: Esiti fibrotici apicali. Sfumata alterazione a tipo albero in fiore al polmone di destra soprattutto al lobo superiore di entità modesta compatibile con alterazione flogistico-infettiva da correlare ai dati clinici. Addensamento parenchimale basale di 3 mm di diametro a sinistra di significato flogistico-infettivo
- Antibioticoterapia con **levofloxacina 750 mg** per 7 giorni
- Progressivo miglioramento, nelle settimane successive, delle condizioni cliniche con scomparsa dei rumori umidi all'auscultazione.

TERAPIA DI III LINEA: Complicanze

Grave Citopenia

- **Trasfusione-dipendenza** con 1 CE e 1 CP ogni 15 giorni
- **Neutropenia** $<1000/\text{mm}^3$ responsiva a G-CSF
- Necessità di terapia **ferrochelante**:
Deferasirox 360 mg x2/die →
confusione mentale e alterazione dei
movimenti fini → dimezzato a 360
mg/die con benefici.



Marzo 2022

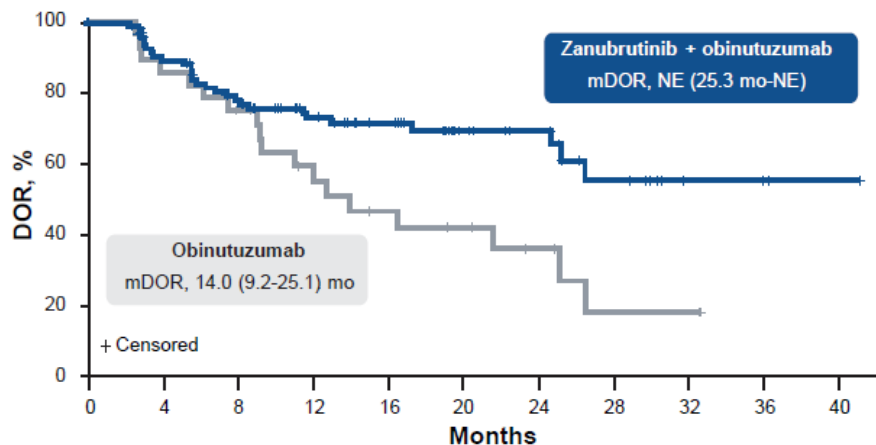
- **TCTB** Esiti fibrotici biapicali. Non più apprezzabili le aree di significato flogistico-infettivo precedentemente descritte a carico del lobo sup destro e base di sinistra, alla quale permangono alcune strie fibrodisventilatorie. Micronoduli bilaterali, alcuni dei quali calcifici, invariati, non caratterizzabili per le esigue dimensioni. Epatomegalia (19 cm), invariate le ipodensità epatiche di significato cistico. Non lesioni focali alla milza, diam max 13 cm. Cisti bilaterali renali. Invariato il piccolo aneurisma (14 mm) e le varicosità vascolari all'ilo splenico. Dimensioni ridotte dei LN para-aortici (5x6 mm vs 6x12 mm). Invariata l'isola di compatta a sede iliaca sinistra
- **PET**: remissione completa metabolica

Marzo 2022

- **BOM**: cellularità in media pari a circa il 30% (midollo normocellulato/lievemente ipocellulato per fascia d'età), con granulopoiesi ridotta, ricca in precursori e scarsamente maturante; eritropoiesi prevalente, con lieve diseritropoiesi e con lieve ritardo maturativo; megacariopoiesi ridotta, caratterizzata da elementi polidimensionali con varia lobulazione nucleare. Rari elementi mieloidi immaturi CD34+ con quota <5%. Displasia trilineare più marcata per la linea rossa senza evidente eccesso di blasti.
- **BM**: Displasia trilineare più marcata per la linea rossa senza evidente eccesso di blasti

DOR and PFS were longer with zanubrutinib + obinutuzumab

DOR by IRC

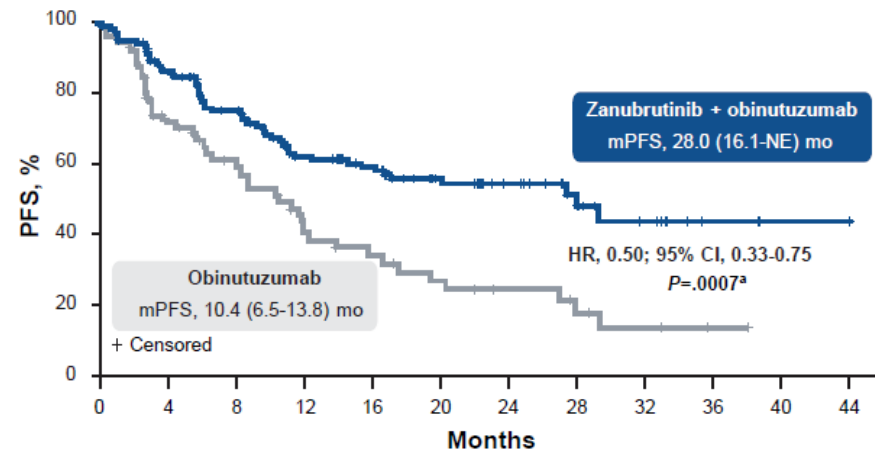


No. at risk

Zanubrutinib + obinutuzumab	100	97	82	73	68	59	51	43	40	33	23	21	19	12	10	7	3	3	2	1	1	0
-----------------------------	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---

Obinutuzumab	33	29	24	23	20	16	13	11	10	9	8	6	5	3	2	2	2	0				
--------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--

PFS by IRC



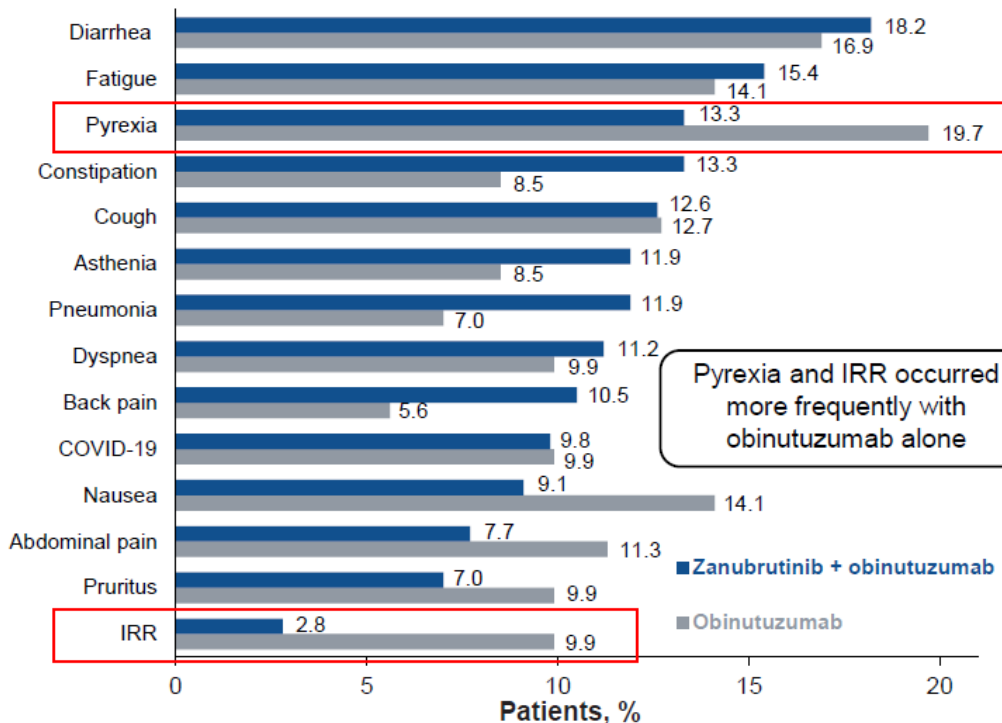
No. at risk

Zanubrutinib + obinutuzumab	145	135	116	96	92	79	67	62	56	45	38	35	25	22	15	10	9	5	3	3	1	1	0
-----------------------------	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---

Obinutuzumab	72	63	42	34	30	27	19	16	15	12	11	9	8	8	5	3	3	2	1	1	0		
--------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--

There were no unexpected safety findings with zanubrutinib + obinutuzumab

Common nonhematologic TEAEs (any grade)

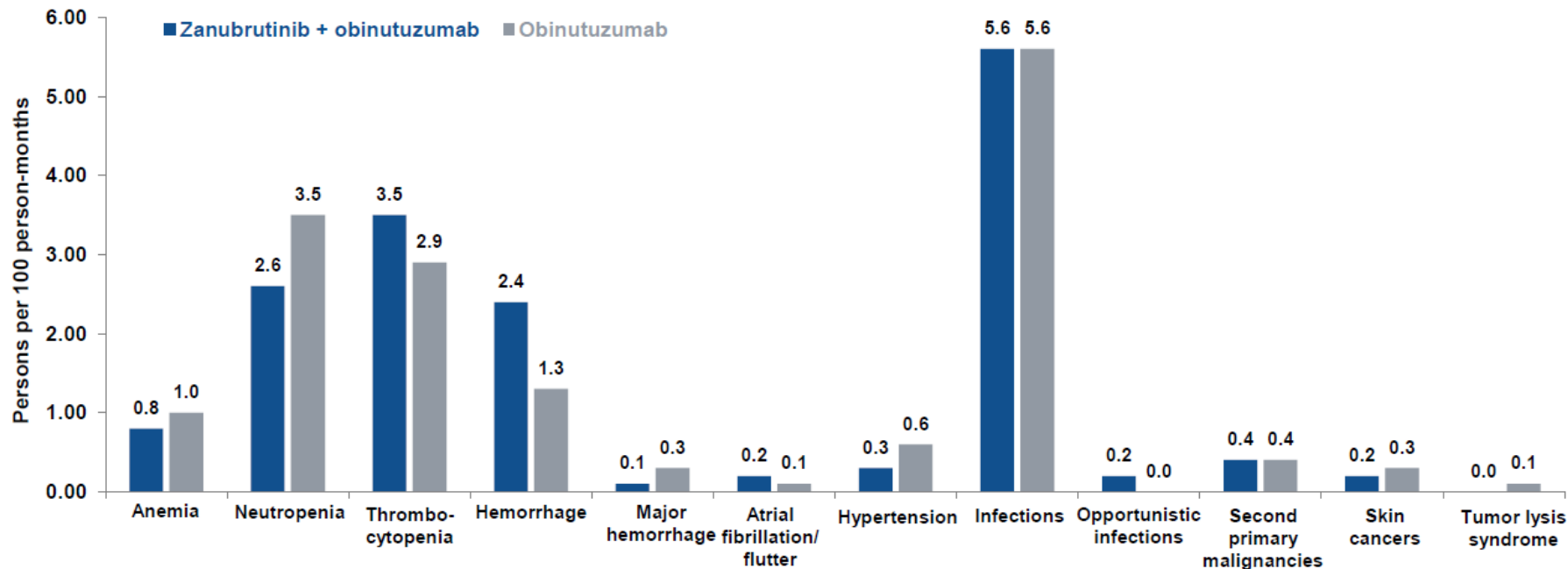


Grade ≥3 nonhematologic TEAEs

n (%)	Zanubrutinib + obinutuzumab (n=143)	Obinutuzumab (n=71)
Pneumonia	14 (9.8)	3 (4.2)
COVID-19	8 (5.6)	2 (2.8)
COVID-19 pneumonia	5 (3.5)	2 (2.8)
Diarrhea	4 (2.8)	1 (1.4)
Febrile neutropenia	3 (2.1)	1 (1.4)
Atrial fibrillation	2 (1.4)	0
IRR	1 (0.7)	3 (4.2)
Hypertension	1 (0.7)	1 (1.4)

EAIRs for TEAEs of special interest were similar in both arms, except for any grade hemorrhage

EAIRs for TEAEs of special interest



Body system adverse reactions ^{a,b}	GAZYVA + bendamustine followed by GAZYVA monotherapy (n=204)		Bendamustine (n=203)	
	ALL GRADES %	GRADES 3 TO 5 %	ALL GRADES %	GRADES 3 TO 5 %
Infusion-related reactions ^c	67	11	63	5
Fatigue	40	3	36	3
Pyrexia	19	1	15	1
Neutropenia	37	35 ^d	29	27
Upper respiratory tract infection	36	3	23	1
Respiratory tract infection, unspecified	14	1	8	0
Urinary tract infection	13	3	7	0
Cough	31	<1	21	0
Musculoskeletal pain	28	1	20	0
Arthralgia	12	<1	5	0
Rash	17	<1	14	<1
Pruritus	11	0	6	0

Ottobre 2022: Trapianto allogenico

- **Donatore:** HLA-identico 12/12 familiare (sorella)
- **Condizionamento:** «Luznik» (CTX, Fludarabina, TLI)
- **Profilassi GvHD:** ATG + CSA + MTX

Jan Bruegel

GRAZIE!

