



MONDO
LINFOMI:
UN'INCREDIBILE DINAMICITÀ

Tommasina Perrone
EMATOLOGIA CON TRAPIANTO
AOU Policlinico Bari

7 NOVEMBRE 2023
Mercure Villa Romanazzi Carducci

Bari

CASO CLINICO

- Donna di 30 aa
- 2 gravidanze a termine. Ultima nata: 5 mesi
- Allattamento
- APR silente

Marzo 2019

Comparsa di linfadenomegalia laterocervicale, faringodinia, mastodinia.

Dopo trattamento con terapia antibiotica per «tonsillite» senza beneficio:

Accesso in PS

RX torace: opacità in sede ilare dx e subpleurica dx

Ecografia mammaria: voluminose lesioni espansive ipoecogene a margini irregolari bilateralmente (diametro massimo 5 cm), linfadenomegalie ascellari.



CASO CLINICO

TAC TB: aumento volumetrico della **tonsilla palatina dx** che appare disomogenea, riduce di calibro l'orofaringe e si estende in basso **fino allo spazio glosso epiglottico** omolaterale.

Quota di **tessuto** denso disomogeneo in sede **ilare bilaterale**, a stretto contatto con i vasi polmonari adiacenti, del diametro rispettivamente di 4,8x4,4 cm a dx e di 3x2,6 cm a sn.

Espansi con le stesse caratteristiche **LID** e in sede **subpleurica** dx (2,8x 2,6 cm); a sn, in corrispondenza del segmento anteriore, a stretto ridosso del pericardio e della parete costale adiacente (5,2x 2,5 cm), del segmento mediale della **lingula** (2,7x1,3 cm) e LIS (2,5x 2 cm). Multiple **adenopatie ascellari** bilaterali (max 4 cm).

Ghiandole mammarie bilateralmente presentano formazioni nodulari.

Esami ematochimici: LDH 1290 U/L[↑], oncomarkers in ordine,

Sierologia virus erpetici: IgM neg, Markers epatitici neg.

Emocromo normale



CASO CLINICO

Valutazione Ematologica

Biopsia nodulo mammario: LnH a cellule B diffuso di alto grado, in frustoli mammari con modificazioni ghiandolari da lattazione.

IIC: CD20, MUM1 e Bcl6 positivi; Bcl2, TdT e CD10 negativi; CD3 positivo nella componente linfocitaria T non neoplastica. Indice di proliferazione Ki67 > 90%

Riarrangiamenti per Bcl2, Bcl6 e MYC assenti (con metodica FISH)

BOM: neg

Stadio IV

IPI score: 3



CNS International Prognostic Index in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (CNS-IPI)

Estimate risk of CNS relapse/progression in diffuse large B-cell lymphoma

Score

5

Prognosis for CNS Progression

High Risk

2-year risk of CNS progression

10.2%

Prognosis depends on the original IPI factors in addition to involvement of kidneys and/or adrenal glands. The CNS-IPI divides DLBCL patients into three risk groups for occurrence of relapse/progression in the central nervous system.

RMN encefalo: esente da localizzazione

Rachicentesi: negativa



Aprile 2019

Inizia terapia con
Metilprednisolone 60 mg die
Rasburicase e idratazione

- Incremento della faringodia e disfagia
- Trombosi completa della vena basilica dx ed asse axillo-succlaveare (subtotale)
(intrapresa terapia anticoagulante)

INIZIA TERAPIA:

R DA EPOCH 4 cicli

Rachicentesi medicate (neg)

Tossicità

- ematologica max G 3 (neutropenia)
- Gastroenterica G2 (nausea e vomito)



Giugno 2019

TAC: versamento pleurico bilaterale, più accentuato a sn dove impegna i piani scissurali e comparsa di tessuto solido LIS e LM. Riduzione volumetrica del tessuto ilare bilaterale. Invariati i restanti reperti.

FDG PET aree di accumulo patologico:

rinofaringe e tessuti molli contigui, tonsilla palatina dx

Linf. laterocervicali bil., regione retropettorale, ascellare bil., parailare, peribronchiale, regioni mammarie, muscolo grande pettorale, LID e LIS. (SUV max 30)

LDH : 940 ↑

Si valuta: SD

TERAPIA: R DHAP (3 cicli) con ASCC dopo il primo ciclo
Programma successivo: ASCT



Settembre 2019

TAC: linfonodi pericentimetrici laterocervicali ed ascellari. Linfonodo di 2 cm in loggia di Barety.
Linfonodi subcentimetrici in sede tracheobronchiale. Minuti ispessimenti della pleura parietale posteriore bilat.

PET : 2 aree di accumulo patologico in regione mammaria sx e LSD (SUV max 4.8)

LDH: 450 ↑

Si valuta: PR



Novembre 2019

ASCT (condizionamento: FEAM)

Dicembre 2019

TAC: formazione nodulare di circa 2 cm LID, in sede mantellare, di non univoca interpretazione.

Falda di versamento pleurico LIS

PET: Negativa

LDH 213

Si valuta: RC



Gennaio 2020

La paziente si presenta in ambulatorio per comparsa di tumefazione dolente in sede mammaria e ascellare dx
E sudorazione profusa

Ecografia mammaria e ascellare:

formazione ipoecogena mammaria dx del diametro di 2,6 cm
Linfonodi ascellari di circa 1 cm

Agobiopsia LINFONODALE

Linfoma non Hodgkin diffuso a grandi cellule B, con diffusa coartazione nucleare.
IIC: pos. Per CD20, MUM1/IRF4, bcl6; neg per CD10, CD3, CD5, Ck8-18, CD30. Ki67 90%



Gennaio 2020

TAC: ridotto l'addensamento in sede mantellare del LID. Comparsa, in corrispondenza della ghiandola mammaria dx, di formazione nodulare di circa 2,5 cm. Si associano linfonodi infrapettorali omolaterali di 1 cm. Lieve splenomegalia (Mi 14 cm)

PET: aree di accumulo patologico in sede:
Mammaria dx (SUV 22), ascellare dx (SUV 24)

Consulto presso centro accreditato CAR T:
Eleggibilità rispettata secondo i criteri AIFA



10/02/2020: **Linfocitoaferesi**

Bridge therapy:

Radio Terapia su mammella e ascella dx (30 Gy in 15 frazioni da 2 Gy) Dal 20/2/2020 al 11/3/2020

Ricovero dal 23 al 25 marzo 2020: reinfusione di CAR T **non eseguita** per febbre e sintomi da raffreddamento

PCR 57. Tampone COVID neg

Terapia: Tamiflu e Moxifloxacina

20/4/20: **LDH 1259**

23/4/20 **PET in urgenza:**

Non più evidente l'ipercaptazione in regione mammaria dx.

Progressione in regione sovra e retroclaveare dx (SUV 12), tonsilla palatina sn, ilo polmonare sn (SUV 13), regione celiaca peripancreatica, spazio gastro-splenico, ilo epatico, regione retroperitoneale paracavale e paraortica. Focali ipercaptazioni in tutto il parenchima epatico, ipercaptazioni scheletriche diffusi dalla base cranica al terzo prossimale dei femori



Ricovero dal 24/4/20 al 16/5/20 per infusione CAR T
Chemioterapia linfodepletiva: Ciclofosfamide, Fludarabina
30/4/20: **infusione CAR T** (Axicabtagene ciloleucel)

25/5/20 **PET**: Captazione ai limiti della sensibilità diagnostica, in corrispondenza di D8 e D11, del bacino e del terzo prossimale di omeri e femori (Deauville score: 2).

4/6/20 **TAC**: Linfonodi di max 1 cm ili polmonari, netta regressione delle focalità epatiche, Milza 14,6 cm

Si valuta: **CR**



RIVALUTAZIONI

PET +1 mese DS 2

PET +3 mesi DS 1

PET +5 mesi DS 2

PET + 39 mesi NEG

LDH stabilmente nella norma

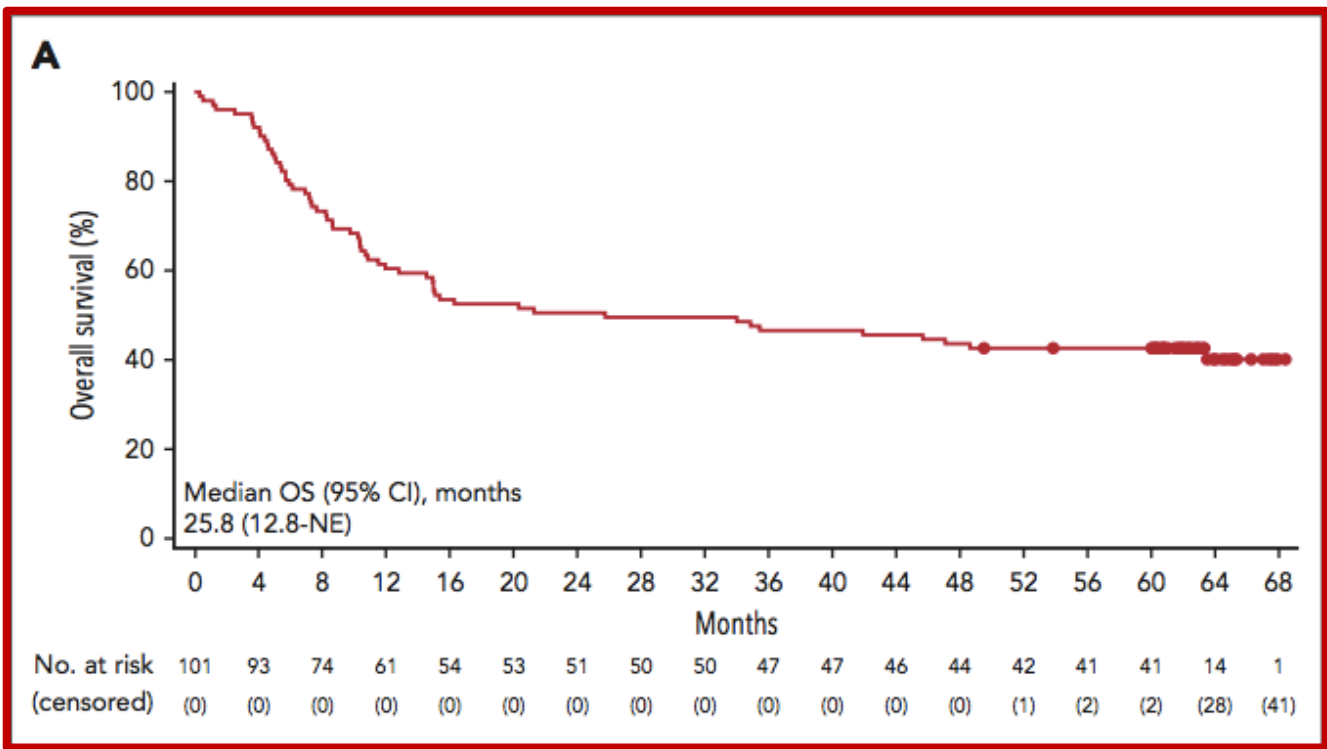


Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma

Sattva S. Neelapu,^{1,*} Caron A. Jacobson,² Armin Ghobadi,³ David B. Miklos,⁴ Lazaros J. Lekakis,⁵ Olalekan O. Oluwole,⁶ Yi Lin,⁷ Ira Braunschweig,⁸ Brian T. Hill,⁹ John M. Timmerman,¹⁰ Abhinav Deol,¹¹ Patrick M. Reagan,¹² Patrick Stiff,¹³ Ian W. Flinn,¹⁴ Umar Farooq,¹⁵ Andre H. Goy,¹⁶ Peter A. McSweeney,¹⁷ Javier Munoz,¹⁸ Tanya Siddiqi,¹⁹ Julio C. Chavez,²⁰ Alex F. Herrera,¹⁹ Nancy L. Bartlett,²¹ Adrian A. Bot,²² Rhine R. Shen,²² Jinghui Dong,²² Kanwarjit Singh,²² Harry Miao,²² Jenny J. Kim,²² Yan Zheng,²² and Frederick L. Locke^{20,*}

Table 2. Investigator-assessed response

	N = 101
Best response, n (%; 95% CI)	
Objective response	84 (83, 74-90)
CR	59 (58, 48-68)
PR	25 (25, 17-34)
SD	10 (10, 5-17)
PD	5 (5, 2-11)
Not done	2 (2, 0-7)
Ongoing response, n (%)	31 (31)
CR	30 (30)
PR	1 (1)
DOR (95% CI)	
Median DOR, mos	11.1 (4.2-51.3)
Median duration of CR, mos	62.2 (12.9-NE)
Median duration of PR, mos	1.9 (1.3-2.1)



Median FU 63,1 mo
Median OS 25,8 mo
5-y OS rate 42,6%
Pts in CR:
Median OS pts not reached
5-y OS rate 64,4%
5-y DFS rate 51%



COMPLICANZE POST CAR T

- CRS in 2° giornata (febbre, ipotensione)

Terapia: Tocilizumab, Desametasone, Vasopressore a basse dosi

- Tossicità ematologica
- Ipogammaglobulinemia



TOSSICITA' EMATOLOGICA

Alla dimissione:

GB 1680 (N580, L840), Hb 9,2g/dl, Plt 20.000ucl
CD4+ 166/ucl, CD8+ 742/ucl

Nei mesi successivi persisteva la citopenia e veniva documentata ipogammaglobulinemia
Si effettuava terapia con GCSF (con temporaneo beneficio) e con immunoglobuline

Agosto 2020 (G +100)

GB 750 Hb 9,3g/dl PLT 51000 ul

Rivalutazione midollare: cellularità ridotta per età 40%, marcata riduzione della serie mieloide con incremento delle forme intermedio-mature. Quota blastica CD34+ nei limiti (<3%) Negativa per linfoma

Citogenetica: 46XX; assenza delezione del 5 e 7

Su sangue periferico: CD4+ 90/ucl, CD8+ 223/ucl



Ottobre 2021 (G +160)

Citopenia persistente GB 1080 Hb 11,3 g/dl Plt 62000ul

VALUTAZIONE MIDOLLARE

Esame morfologico: quadro morfologico caratterizzato dalla presenza di displasia multilineare e assenza di eccesso di blasti.

FISH: NEG per del 17p, NEG per 5q- POS per 7q- e 7p- nel 22% delle cell in interfase, monosomia del 7 in 8% delle cell in interfase

BOM: Aspetti di diseritropoiesi. Serie granulocitaria ridotta, scarsamente maturante. Megacariociti con forme dismorfiche CD34 2%, CD117 5%. Componente linfoide polifenotipica pari al 12% della cellularità totale.

Quadro immunomorfologico, citofluorimetrico e molecolare coerenti con sindrome mielodisplastica.

MDS rischio intermedio (R-IPSS), intermedio 2 (IPSS)



CITOPENIA PROLUNGATA

Clinical study	N pts	Citopenia ≥ 3	MDS
ZUMA 1	101	17% > 3 mesi	4 (3,9%)
JULIET	111	38%	4 (3,6%)
Cordeiro et al.	19 [°]	16% > 3 mesi	0
Accorsi Buttini	1	citop. > 8 mesi	1 ^{°°}
Rejeski et.al	258	64%	1

[°]Pazienti sopravvissuti per almeno 12 mesi

^{°°} - 7 e mutazione di RUNX1. Evidenza emopoiesi clonale al baseline



MDS ONSET

- Previous chemo and/or radiation therapy
- Impairment of immunosurveillance related to
 - lymphodepletion
 - CAR T-cell infusion
- Underling clonal hematopoiesis

Multicentric prospective study (**ClonHema-CAR-T-Study**)



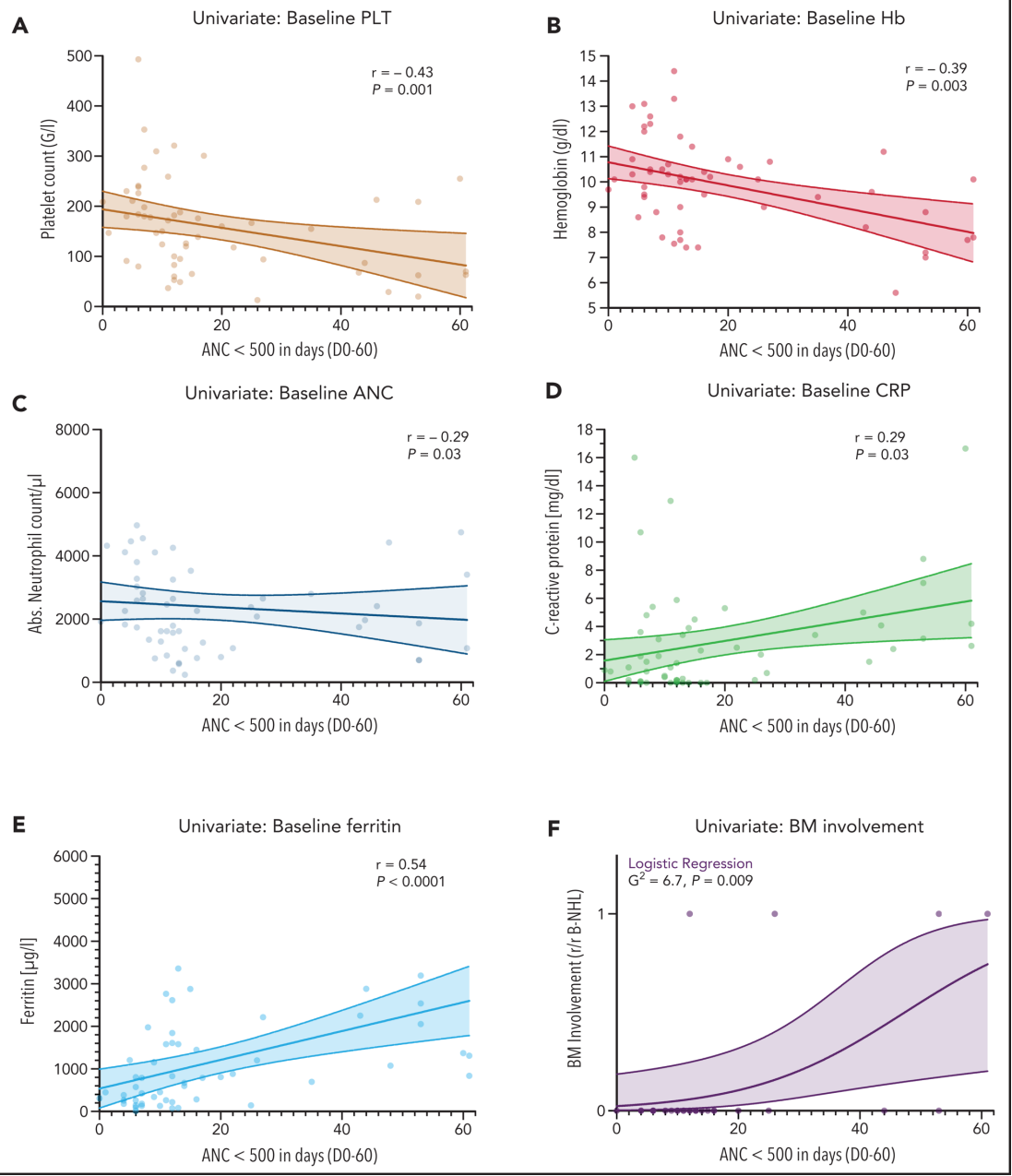
CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma

Kai Rejeski, Ariel Perez, Pierre Sesques, Eva Hoster, Carolina Berger, Liv Jentzsch, Dimitrios Mougiakakos, Lisa Frölich, Josephine Ackermann, Veit Bücklein, Viktoria Blumenberg, Christian Schmidt, Laurent Jallades, Boris Fehse, Christoph Faul, Philipp Karschnia, Oliver Weigert, Martin Dreyling, Frederick L. Locke, Michael von Bergwelt-Baildon, Andreas Mackensen, Wolfgang Bethge, Francis Ayuk, Emmanuel Bachy, Gilles Salles, Michael D. Jain, Marion Subklewe

Aim: to identify predictive biomarkers of hematotoxicity

258 patients receiving axicabtagene ciloleucel (axi-cel) or tisagenlecleucel (tisa-cel) for R/R large B-cell lymphoma





**CAR-HEMATOTOX:
 a model for CAR T-cell–related hematologic
 toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma**

Univariate and multivariate analysis:
 platelet count
 hemoglobin
 ANC
 CRP
 ferritin
 BM infiltration
Baseline thrombocytopenia and hyperferritinemia
 Correlated with the duration of severe neutropenia (ANC < 500 cells per μ L) between days 0 and 60

**Markers of impaired hematopoietic reserve,
 inflammation and tumor microenvironment
 are significantly correlated with the duration of
 neutropenia.**



Marzo 2022

Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche periferiche da donatrice familiare aploidentica (sorella).

Rivalutazione midollare

G +30: chimerismo full donor

G + 180: cariotipo normale, FISH negativa

Decorso clinico successivo:

Eventi infettivi batterici e virali, con 1 episodio di grave insufficienza respiratoria che ha richiesto ospedalizzazione

Bradycardia sinusale persistente

Assenza di GVHD

L'ultima rivalutazione strumentale di Agosto 2023 evidenziava persistenza di remissione completa del linfoma



Spunti di riflessione

Conferma
efficacia CAR T

Tossicità
ematologica

Bridge
therapy

Loncastuximab

