

Dr. Lorenzo Tonialini
Ematologia Istituto Tumori Bari
«Giovanni Paolo II» IRCCS

CASO CLINICO 3



MONDO
LINFOMI:
UN'INCREDIBILE DINAMICITÀ

7 NOVEMBRE 2023
Mercoledì Villa Romanazzi Carducci

Bari

Disclosure:

2021 Advisory board ABBVIE



MONDO
LINFOMI:
UN'INCREDIBILE DINAMICITÀ

7 NOVEMBRE 2023

Mercure Villa Romanazzi Carducci

Bari

Dr. Lorenzo Tonialini
Ematologia Istituto Tumori Bari «Giovanni Paolo II» IRCCS

CASO CLINICO 3:

Aprile 2022

UOMO, 45 anni.

Sposato, 1 figlia, militare nell'esercito

2019 diagnosi di morbo di Paget, avviato a trattamento con ac. zoledronico.

Sovrappeso, ex fumatore da oltre 10 anni.

Non altri problemi di salute.

Da inizio 2022 comparsa di dolore e impotenza funzionale dell'arto inferiore destro sospetto per sciatalgia, trattato con terapia sintomatica con lieve e parziale beneficio, per cui eseguiva accertamenti:

-28/01/2022 RM lombosacrale: [...] maggiore osteo addensamento delle vertebre sacrali e voluminosa alterazione osteo-produttiva dell'ala sacrale di destra e dell'osso iliaco (spessore circa 8cm)

-11/04/2022 Elettromiografia: grave radicolopatia subacuto/cronica L4/L5 dx

Ad aprile franco peggioramento dei sintomi con comparsa di incontinenza urinaria e deficit di forza arto inferiore destro per cui **eseguiva accesso in PS e ricovero in Ortopedia**



CASO CLINICO 3:

Maggio 2022

UOMO, 45 anni.

Sposato, 1 figlia, militare nell'esercito

In corso di ricovero:

TC total body: [...] Voluminoso processo espansivo a densitometria disomogenea con aree ipodense nel contesto (23x14x24cm) estesa dai tessuti molli della regione dorsale inferiore destra sino alla radice della coscia omolaterale. La lesione infiltra estesamente il m.ileo-psoas, i muscoli retto laterale ed i muscoli obliqui della parete addominale di destra. Si estende inoltre in senso a-p a tutto spessore lungo l'ala iliaca destra, l'osso iliaco, nei forami neurali sacrali e nel canale vertebrale corrispondente. Multipli linfonodi in sede interaortocavale, paracavale, lungo i vasi iliaci destra e a sede inguinale dx con asse corto max di 13mm. Multipli noduli tondeggianti solidi alla periferia esterna della lesione, nel contesto del tessuto adiposo paravertebrale del diametro max di 30mm. Lo studio per osso dimostra alterazione osteostrutturale diffusa di tipo misto, a carico dell'emibacino di dx interessante l'ala iliaca, l'acetabolo e la branca ileo-pubica, a carico del sacro, ala sacrale di sx, osso iliaco di sinistra ed apofisi trasversa destra del soma di L5 che presenta lisi patologica



Dr. Lorenzo Tonialini



CASO CLINICO 3:

Maggio 2022

UOMO, 45 anni.

Sposato, 1 figlia, militare nell'esercito

In corso di ricovero:

Biopsia lesione lombosacrale destra: Tessuto fibroso in cui sono presenti pochi e focali infiltrati di cellule mal conservate per artefatti da schiacciamento, le quali all'indagine immunohistochimica risultano positive in prevalenza per CD20 e vimentina e negative per citocheratina, S100, sinaptofisina, actina muscolo liscio, desmina, CD34, miogenina e SOX10. Negli infiltrati descritti è anche presente una discreta quota di linfociti T(CD3+). L'indice di proliferazione, valutato con ki67, è molto elevato (80-90%). Il reperto istomorfologico ed immunofenotipico, con i limiti del campione, **orienta per un linfoma non Hodgkin a cellule B periferiche, ad elevato indice mitotico**

Paziente trasferito in Ematologia per le cure del caso



Dr. Lorenzo Tonialini



CASO CLINICO 3:

UOMO, 45 anni.

Sposato, 1 figlia, militare nell'esercito

In corso di ricovero:

Risonanza lombosacrale: [...] infiltrati i peduncoli caudali da L3-L4 a L5-S1. Inoltre, da L3 a L4 la lesione si estende sul versante anterolaterale destro. Il processo anteriore dell'emisoma destro L5, S1, S2 e S3.

Restaging TC: [...] quadro sovrapponibile con



Giugno 2022

lateralmente da L3-L4 a L5-S1, riducendone il calibro del canale di L4, la porzione

Dr. Lorenzo Tonialini



CASO CLINICO 3:

Giugno 2022

UOMO, 45 anni.

Sposato, 1 figlia, militare nell'esercito

In corso di ricovero:

Biopsia lesione cutanea: Localizzazione di linfoma diffuso a grandi cellule B (CD20+; CD5-; CD10+; BCL6+; MUM1-; BCL2-; CD21-; CD23-; C-MYC 10-20%; EBV-; quota proliferante Ki67 50-60%) GC-type. Non documentabile il riarrangiamento dei geni BCL2, BCL6 e C-MYC in FISH

Biopsia osteo-midollare esente da infiltrato patologico

Linfoma non Hodgkin a fenotipo B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4



Dr. Lorenzo Tonialini

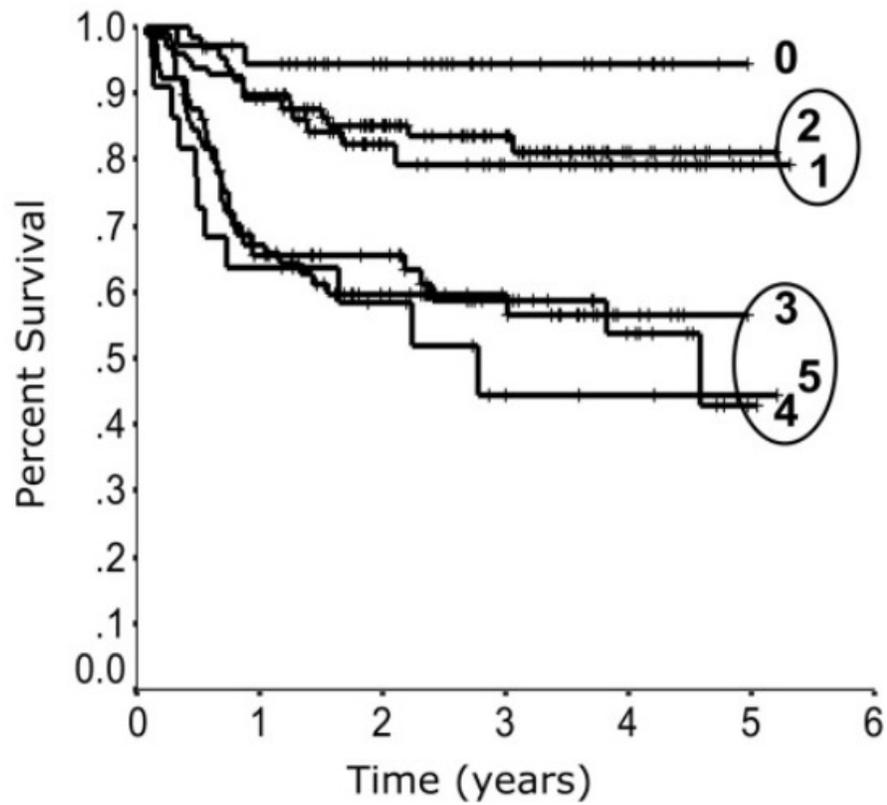


CASO CLINICO 3:

Luglio 2022

UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin a fenotipo B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4



- In risonanza «da L3 a L4 la lesione si estende nel canale vertebrale nello spazio epidurale, riducendone il calibro sul versante anterolaterale destro [...]»: **è da considerarsi un linfoma con interessamento del SNC?**
- CNS-IPI score: 5 (high risk for CNS progression)

Dr. Lorenzo Tonalini

Sehn, Laurie H et al. "The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP." *Blood* vol. 109,5 (2007): 1857-61. doi:10.1182/blood-2006-08-038257



CASO CLINICO 3:

UOMO, 45

Giugno 2022

A per interco

Alla diagn

negativizza

Per interco

Paziente av

blocco B

Restaging TC post 1 ciclo B. Riduzione dimensionale delle molteplici localizzazioni di malattia ma

incremento volumetrico di lesione nodulare renale (ora 18mm, vs 5mm)

Clinicamente netto miglioramento delle lesioni nodulari cutanee

Prosegue terapia R-HyperCVAD

R-Hyper-CVAD - Cycles 1, 3, 5, 7:

Day 0 **METHOTREXATE** 12 mg INTRATHECAL.

Day 1 Pre-med with Chlorphenamine 10 mg IV, paracetamol 1 g 30 minutes before rituximab. Give day 1 dexamethasone at least 30 minutes prior to rituximab.

Days 1 to 3 **RITUXIMAB** 375 mg/m² IV infusion daily in 500 mL sodium chloride 0.9%.

Days 1 to 3 **MESNA** 600 mg/m² per day IV continuous infusion in 1000 mL sodium chloride 0.9% over 24 hours (to begin 1 hour before cyclophosphamide and stopping 12 hours after final dose).

Days 1 to 3 **CYCLOPHOSPHAMIDE** 300 mg/m² twice a day IV infusion in 250 mL sodium chloride 0.9% over 2 hours for 6 doses.

Days 1 to 4 **DEXAMETHASONE** 40 mg PO/IV daily (2 mg tablets).

Day 4 **DOXORUBICIN** 50 mg/m² IV infusion daily in 100 mL sodium chloride 0.9% over 2 hours.

Day 4 **VINCRISTINE** 1.4 mg/m² (maximum 2 mg) IV infusion in 50 mL sodium chloride

Day 11 **VINCRISTINE** 1.4 mg/m² (maximum 2 mg) IV infusion in 50 mL sodium chloride

BLOCCO A



Dr. Lorenzo Tonialini

UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4

Paziente avviato a terapia di prima linea secondo schema R-HyperCVAD da luglio 2022, di cui ha eseguito 2 cicli completi. Restaging:

FDG-PET: Vasta area di captazione (SUV 13,5) nel noto tessuto linfoproliferativo che si estende dai tessuti molli della regione lombare dx (all'altezza di L4) sino alla radice della coscia. Noduli captanti nel tessuto adiposo del fianco destro e sottocute regione lombare omolaterale (SUV max 14,7)

TC tb: [...] **incrementato di dimensioni il processo espansivo localizzato a livello dei tessuti molli della regione dorsale destra fino alla radice della coscia (6,75x11cm vs 6.3x10cm)**, aspetto meno colliquato, associato a mammellonature solide rotondeggianti circostanti che appaiono anch'esse modicamente ingrandite. Appare modicamente ridotto di calibro il canale vertebrale da L3 a L4. Alterazione scheletrica ostrutturale diffusa di tipo misto di plurimi distretti ossei. A sede del polo superiore del rene sn appare lievemente ridotta di dimensioni (12mmvs 18mm)



Dr. Lorenzo Tonialini



CASO CLINICO 3:

Novembre 2022

UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4

Resistente a prima linea secondo schema R-HyperCVAD: malattia stabile

Si avvia a terapia di II linea secondo schema R-DHAP a scopo citoriduttivo e mobilizzante CSE.

Si prendono accordi per valutazione per percorso carT c/o Centro carT

Avviata tipizzazione HLA del paziente e dei familiari

Dr. Lorenzo Tonialini



CASO CLINICO 3:

Febbraio 2023

UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4

Resistente a prima linea secondo schema R-HyperCVAD

Terapia di II linea secondo schema R-DHAP a scopo citoriduttivo e mobilizzante CSE; raccolte $2,9 \times 10^6$ CD34+ proKg.

Paziente idoneo a terapia carT; eseguita aferesi linfociti per carT febbraio 2023

Avviata tipizzazione HLA del paziente e dei familiari, sorella HLA-identica

Franca progressione di malattia tra inizio DHAP e termine programma aferetico (circa 80giorni):

- Paziente sintomatico (prurito e dolore)
- Progressione clinica di malattia (crescita lesione cutanea)



Dr. Lorenzo Tonialini



CASO CLINICO 3:

Febbraio 2023

UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente sile
Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgki
interessamento muscolare, scheletrico, renale

Resistente a prima

Progressione

Paziente idoneo

Franca progressione

- Paziente sintomatico

- Progressione clinica

Quale terapia bridge alla reinfusione carT?

1. Radioterapia?

2. POLA-BR?

3. Tafasitamab-lenalidomide?

4. Altro regime chemioterapico?



Dr. Lorenzo Tonalini



CASO CLINICO 3:

Febbraio 2023

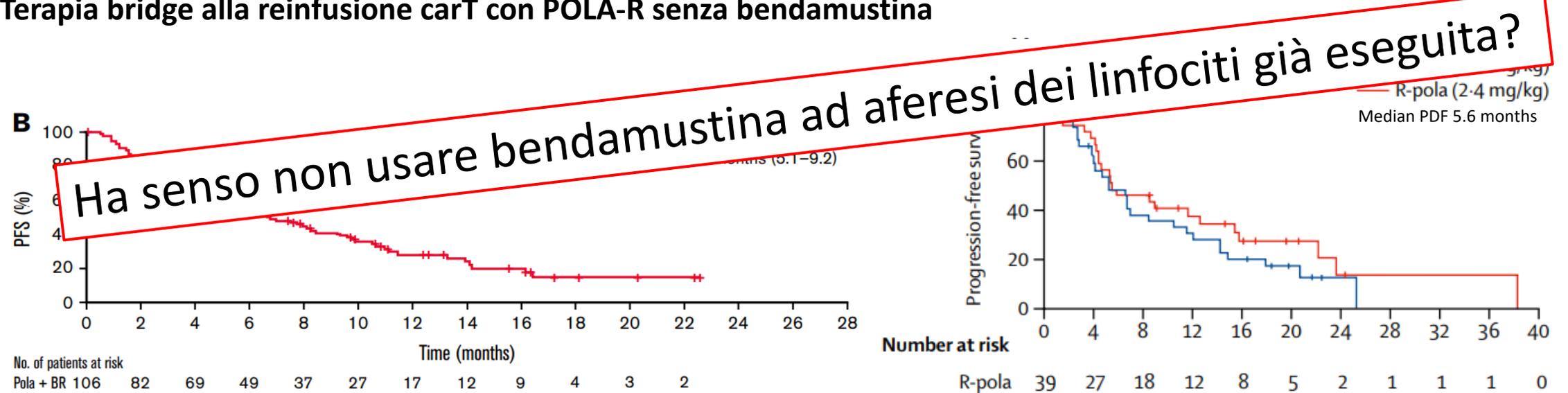
UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4

Resistente a prima linea secondo schema R-HyperCVAD. Progressione a seconda linea R-DHAP

Paziente idoneo a terapia carT; eseguita aferesi linfociti per carT febbraio 2023

Terapia bridge alla reinfusione carT con POLA-R senza bendamustina



Sehn, Laurie H et al. "Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data." *Blood advances* vol. 6,2 (2022): 533-543. doi:10.1182/bloodadvances.2021005794

Morschhauser, Franck et al. "Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS)." *The Lancet Haematology* vol. 6,5 (2019): e254-e265. doi:10.1016/S2352-3026(19)30026-2

Dr. Lorenzo Tonialini

UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4

Resistente a prima linea secondo schema R-HyperCVAD

Progressione a seconda linea R-DHAP

Paziente idoneo a terapia carT; eseguita aferesi linfociti per carT febbraio 2023

Ad inizio terapia rapida regressione della lesione cutanea e dei sintomi.

Rivalutazione post 3 cicli POLA-R:

FDG-PET: grossolana area di intenso metabolismo glucidico che coinvolge a destra i muscoli anteriori della radice della coscia, i muscoli glutei, ileo-psoas ed i muscoli della parete addominale laterale (SUVmax 27.4). Altre localizzazioni di malattia si osservano in corrispondenza del muscolo elevatore del rachide di destra (SUVmax 13.4), in sede sacrale (SUVmax: 13.9) e presacrale (SUVmax: 18.4), al terzo distale del femore sinistro (SUVmax 1.7). **Quadro di progressione di malattia**



Dr. Lorenzo Tonialini



UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4

Resistente a prima linea secondo schema R-HyperCVAD. Progressione a seconda linea R-DHAP

Progressione alla terapia bridge POLA-R.

Cosa fare?

- Procedere carT **NO per PD, massa bulky, ECOG in declino...**
- Tentare altra terapia bridge **quale? Franca chemio-refrattarietà della malattia**
- Tafasitamab-lenalidomide **NON dati efficacia nel setting refrattario**
- Bi-specifico **NON disponibili se non in programmi compassionevoli**

Avviata richiesta compassionevole per epcoritamab

Arruolato in TRIAL CLINICO ECHELON 3 brentuximab vedotin/placebo, rituximab e lenalidomide.





UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4

Resistente a prima linea secondo schema R-HyperCVAD. Progressione a seconda linea R-DHAP

Progressione alla terapia bridge POLA-R.

Non più idoneo a terapia carT

Rivalutazione post 2 cicli TRIAL CLINICO ECHELON 3:

TC TB: comparsa di lesioni secondarie epatiche. Ulteriore incremento volumetrico delle lesioni espansive a carico della porzione superiore della coscia e al gluteo destro (max 17.5x10x24 cm vs16x8.5x24 cm). Permane ispessimento e disomogeneità de muscoli glutei, ileo-psoas a destra, il retto laterale i muscoli obliqui. Reperti compatibili con progressione

Disponibile terapia con epcoritamab

Ricovero c/o Ortopedia per frattura sottotrocanterica femore destro con osteosintesi con chiodo TFNA-titanio

Dr. Lorenzo Tonialini



CASO CLINICO 3:

Luglio 2023

UOMO, 45 anni. Anamnesi sostanzialmente silente.

Giugno 2022 diagnosi di linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule, tipo GC, stadio IV-A per interessamento muscolare, scheletrico, renale e del canale vertebrale, bulky addome, R-IPI 4

Resistente a prima linea secondo schema R-HyperCVAD. Progressione a seconda linea R-DHAP

Progressione alla terapia bridge POLA-R.

Non più idoneo a terapia carT.

Progressione dopo TRIAL CLINICO ECHELON 3.

Allettato per recente frattura sottotrocanterica femore destro.

SI AVVIA TERAPIA CON EPCORITAMAB in regime di ricovero ospedaliero.

Infusioni settimanali per 3 settimane senza alcun beneficio clinico, paziente avviato a cure palliative.



Conclusioni:

- Numerose possibilità terapeutiche disponibili al momento per i pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule
- Resta necessità di trattamenti efficaci nei pazienti pluri-refrattari
- Necessità di trattamenti rapidi: sia nella disponibilità che nei tempi d'efficacia
- Fattori di rischio hanno ancora valore nelle nuove terapie in essere o a breve disponibili?
- Aumento dell'offerta di possibili terapie è una ricchezza per i pazienti e per il clinico
- Quali saranno i driver di scelta per la miglior terapia per il singolo paziente?



CASO CLINICO 3:

Domande:

- In risonanza «da L3 a L4 la lesione si estende nel canale vertebrale nello spazio epidurale, riducendone il calibro sul versante anterolaterale destro [...]»: **è da considerarsi un linfoma con interessamento del SNC?**
- Ha senso non usare bendamustina ad aferesi dei linfociti già eseguita?
- Dove avreste inserito terapia con loncastuximab tesirine?



Fine.



Hematology Unit

IRCCS Istituto Tumori

'Giovanni Paolo II'

Dr. Attilio Guarini

Dr. Sabino Ciavarella

Dr. Giacomo Loseto

Dr. Carla Minoia

Dr. Bernardo Rossini

Dr. Angela Maria Quinto

Dr. Crescenza Pasciolla

Dr. Vincenza De Fazio

Dr. Antonello Rana

Dr. Angela Iacobazzi

Dr. Maria Stella De Candia

Dr. Paolo Di Tonno

Dr. Manuela Laddaga

Dr. Tetiana Skrypetz

Dr. Doriana Gramegna

Dr. Pierluigi Masciopinto

Dr. Lorenzo Tonialini

Laboratory Staff

Dr. Maria Carmela Vegliante

Dr. Giacomo Volpe

Dr. Antonio Negri

Dr. Grazia Gargano

Dr. Anita Pappagallo

Dr. Antonella Bucci

Dr. Paolo Mondelli

Dr. Antonio Radesco

Dr. Antonio Ventura

Data-managers

Dr. Felice Clemente

Dr. Fabio Pavone

Dr. Alessandro Passiatore

Department of Pathology

Dr. Alfredo Zito

Dr. Anna Scattone

