

EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY

The European Journal of Oncology is indexed by Excerpta Medica (EMBASE) and the Elsevier BioBASE

MATTIOLI 1885



EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY

free on-line: www.ejncology.it

FOUNDED BY: Leonardo Caldarola, Cesare Maltoni

EDITORS

MANAGING EDITOR

Morando Soffritti (Bologna)

EXECUTIVE EDITORS

Francesco Di Costanzo (Firenze)

Paolo Pronzato (Genova)

ASSOCIATED EDITORS

Fiorella Belpoggi (Bologna)

Francesco Cognetti (Roma)

Pietro Comba (Roma)

Angela Guaragna (Bologna)

Evaristo Maiello (S. Giovanni Rotondo)

Beniamino Palmieri (Modena)

Armando Santoro (Rozzano)

Mario Taffurelli (Bologna)

Edoardo Triggiani (Bari)

SCIENTIFIC SECRETARIAT

Lorenzo Antonuzzo (Firenze)

Elisa Giommoni (Firenze)

Michela Padovani (Bologna)

EDITORIAL BOARD

Arcangeli Annarosa (Firenze)

Ardizzoni Andrea (Parma)

Ascierto Paolo (Napoli)

Benedetti Panici Pierluigi (Roma)

Biasco Guido (Bologna)

Bohicchio Francesco (Roma)

Boggi Ugo (Pisa)

Boni Corrado (Reggio Emilia)

Boni Luca (Firenze)

Brandes Alba (Bologna)

Brazier Jill V. (Bologna)

Carteni Giacomo (Napoli)

Casali Paolo (Milano)

Cascinu Stefano (Ancona)

Ciardello Fortunato (Napoli)

Conte Pier Franco (Padova)

Coppola Roberto (Roma)

Crinò Lucio (Perugia)

Crosignani Paolo (Milano)

Cuzzocrea Diego Ettore (Bologna)

Dal Mastro Lucia (Genova)

Danova Marco (Pavia)

De Braud Filippo (Milano)

Degli Esposti Davide (Lione, France)

Di Leo Angelo (Prato)

Englund Anders (Solna, Sweden)

Falcone Alfredo (Pisa)

Fazio Nicola (Milano)

Forastiere Francesco (Roma)

Garassino Marina (Milano)

Gennaro Valerio (Genova)

Gianni Luca (Milano)

Gori Stefania (Negrar)

Graziano Francesco (Pesaro)

Huff James (Research Triangle Park,
USA)

Lambertini Luca (New York, USA)

Landrigan Philip J. (New York, USA)

Lelli Giorgio (Ferrara)

Licitra Lisa (Milano)

Liu Zhuoming (Cleveland, OH, USA)

Maio Michele (Siena)

Mehlman Myron (Princeton, USA)

Messerini Luca (Firenze)

Mini Enrico (Firenze)

Mussa Antonio (Torino)

Normanno Nicola (Napoli)

Paolucci Paolo (Modena)

Paradiso Angelo (Bari)

Parkin Max (Oxford, UK)

Passalacqua Rodolfo (Cremona)

Pileri Stefano (Bologna)

Pinto Carmine (Parma)

Pizza Giancarlo (Bologna)

Puglisi Fabio (Milano)

Sanguinetti Giuseppe (Roma)

Santini Donatella (Bologna)

Einbond Linda Saxe (New York, NY,
USA)

Scagliotti Giorgio (Torino)

Siena Salvatore (Milano)

Solli Piergiorgio (Milano)

Sternberg Cora (Roma)

Taffurelli Mario (Bologna)

Tortora Giampaolo (Verona)

Trodella Lucio (Roma)

Valentini Vincenzo (Roma)

Valeri Andrea (Firenze)

Verusio Claudio (Saronno)

Viale Giuseppe (Milano)

Zagonel Vittorina (Padova)

Zaridze David (Moscow, Russia)

EDITORIAL STAFF

RAMAZZINI INSTITUTE (BOLOGNA)

Erica Tommasini (Head Editor)

Luciano Bua

Annalisa Buscaroli

Marco Manservigi

Fabiana Manservigi

Isabella Manzoli

Rita Montella

Simona Panzacchi

Federica Scagliarini

Valentina Strollo

Eva Tibaldi



MATTIOLI 1885

SRL | STRADA DELLA LODESANA, 649/SX, LOC. VAIO

43036 FIDENZA (PR), ITALY

TEL. ++39 0524 530383

FAX ++39 0524 82537

E-MAIL: REDAZIONE@MATTIOLI1885.COM

WWW.MATTIOLIHEALTH.COM

The European Journal of Oncology (Eur. J. Oncol.) publishes Original Articles, Commentaries, Review Articles, Case Reports of clinical and translational oncology. The manuscript must be submitted using the journal web site:

www.mattioli1885journals.com/index.php/europeanjournalofoncology
The Editorial Office will forward the manuscripts to the Editors-in-Chief, Prof. F. Di Costanzo, Prof. P. Pronzato, Dr. M. Soffritti,
For any information please refer to:
European Journal of Oncology – Publisher Editorial Office
Dr. Valeria Ceci - Mattioli 1885 srl
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR) - Italy
E-mail: publisher@ejoncology.it - Fax: 0039-(0)524-82537

The Journal does not hold itself responsible for statements made by contributors or for loss or damage of mailed manuscripts. They should be accompanied by an undertaking that they are submitted to this Journal only. Papers must be submitted in English. Papers are accepted on the understanding that they may be subject to editorial revision.

All Original Articles are subject to review and authors are urged to be brief. Long papers with many tables and figures may require shortening if they are to be accepted for publication. All manuscripts should include a total text word count and an abstract word count on the cover page. Total text word count does not include title page, figure legends, references, or tables. Only under exceptional circumstances will Original Articles longer than 5500 words be considered, and under no circumstances will abstracts greater than 250 words be published. Editorials and Reviews are normally invited contributions but suitable papers may be submitted to the Editor for consideration for this purpose. The presentation of Case Reports should be as short as possible. Letters to the Editor should not exceed 600 words of text, one figure or table and up to six references. Because space limitation, publication of submitted Letters will depend on priority rating.

TITLE PAGE must contain:

- a concise informative title
- author(s) names
- department or institution where work was done
- name and address of author to whom correspondence about the manuscript and request for reprints should be referred, as well as fax, E-mail and telephone number
- a running title of no more than 40 characters.

Be certain to list the FAX number and E-mail of the corresponding author on the title page. **All correspondence will be by E-mail and web site only.**

MANUSCRIPT should be typed in 12-point type and double spacing should be used throughout. It should carry an abstract of not more than 250 words including 4 paragraphs labeled: Background and aim of the work, Methods, Results, and Conclusions. Below the abstract provide 3-10 key words that will assist indexers in cross-indexing the article. Paragraphs to be set in a smaller type should be marked with an "s" (small) in the left hand margin. Avoid footnotes; when essential they are numbered consecutively and typed at the foot of the appropriate page.

ILLUSTRATIONS. It is the authors' responsibility to obtain permission (from the author and copyright holder) to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications. Photographs and graphics should be sent as high resolution files: not less than 300 d.p.i. and with a base of the same size as a column of the Journal (8 cm). A letter of permission must accompany all photographs when there is a possibility of identification. Authors will pay for colour illustrations. Present rate for

a full page colour illustration is about \$ 600-1200. Final quotation will be given by the publisher. Legends should be typed on the "word" file of the manuscripts.

TABLES should be numbered consecutively with Arabic numerals. Type each table on a separate document, together with a brief caption. We do not welcome large tables of unanalysed data.

REFERENCES should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text. The list of references should be typed in numerical order and indicate: authors' names (all authors when six or less; when seven or more list only the first three and add "et al."); article title, name of the Journal (abbreviated as in Index Medicus), publication year, volume and first and last page numbers. Example:
Rizzato G, Marazzini L. Thoracoabdominal mechanics in elderly men. *J Appl Physiol* 1970; 28: 457-60.

If the reference is concerning a book, give authors' names, full title, name and address of publisher and publication year. Personal communications should not be included in the references, but may be cited in the text in parentheses.

COPYRIGHT. Please include a signed release of copyright to EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY with your text. Include the title of the article being submitted, as well as the date. Include the signature of coauthors.

The corresponding author must certify that the submitted manuscript is an original article and that he is able to prove this originality if required from the Referees. Without this declaration the manuscript will not be considered.

GALLEY PROOF. Unless indicated otherwise, galley proofs are sent to the first author and should be returned without delay. Alterations to galley proofs, other than those due to printer's error, are charged to the author. Accepted and rejected manuscripts are retained for six months after publication or rejection, then destroyed.

REPRINTS. Reprints are available at cost if they are ordered when the proof is returned. Order form and a price list are sent at request of the Author; payment must be made with the order.

NOTICE TO SUBSCRIBERS

EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY is published quarterly. Individual annual subscription for 2017 is 45,00 Euro in Italy, 55,00 Euro outside Italy. Institutional subscription is 50,00 Euro in Italy, 65,00 Euro outside Italy. The publisher accepts no responsibility for replacing Journal issues unless notified of non-receipt within 5 months of issue date. Payment should be made to the publisher: Mattioli 1885 srl, Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio, 43036 Fidenza (PR), Italy, Tel. 0039-(0)524-530383, Fax 0039-(0)524-82537, E-mail: subscribe@mattioli1885.com

COPYRIGHT

© 2017 EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY. All rights reserved. Accepted papers become the permanent property of EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY and no part may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without the prior permission of both the author and the publisher.

Autorizzazione del Tribunale di Parma n° 14/97 del 11/6/1997
ISSN 1128-6598



MATTIOLI 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx
43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/530383
fax 0524/82537
www.mattioli1885.com

Direttore Generale
Paolo Cioni

Direttore Scientifico
Federico Cioni

Direttore Commerciale
Marco Spina

Formazione/ECM
Simone Agnello

Project Manager
Natalie Cerioli
Massimo Radaelli

Editing Manager
Anna Scotti

Editing
Valeria Ceci

Foreign Rights
Nausicaa Cerioli

Distribuzione
Massimiliano Franzoni

Journal Director /
Direttore Responsabile
FEDERICO CIONI

Autorizzazione del Tribunale di
Parma n. 14/97 del 11/6/1997
ISSN 1128-6598
La testata fruisce dei Contributi
Statali diretti di cui alla legge
7 agosto 1990, n. 250

CONTENTS

Volume 22 / Suppl. 1

November 2017

Case reports

- 5 Efficacia e tollerabilità di Idelalisib in pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica recidivata/refrattaria: l'esperienza di Parma
Francesca Re, Luca Pagliaro, Elena Follini, Laura Pelagatti, Ilenia Manfra, Filomena Russo, Caterina Plenteda, Maria Gullo, Claudia Romano, Franco Aversa
- 11 Idelalisib nei pazienti con leucemia linfatica cronica e linfoma follicolare: esperienza monocentrica *real life*
Chiara Salvetti, Elisa Santambrogio, Lorella Orsucci, Umberto Vitolo, Marta Coscia, Candida Vitale
- 17 La *real-life* di Idelalisib nel trattamento della leucemia linfatica cronica: l'esperienza del Policlinico di Milano
Gianluigi Reda
- 21 Efficacia di Idelalisib e Rituximab in seconda linea di trattamento in una giovane paziente con leucemia linfatica cronica (LLC) e delezione del cromosoma 17
Erica Finolezzi, Francesco Angrilli
- 24 Efficacia e sicurezza del trattamento con rituximab e idelalisib in un caso di processo linfoproliferativo cronico B CD5+ (Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma) plurirecidivato e pluritrattato
Antonio Lazzaro, Annalisa Arcari, Simona Bassi, Patrizia Bernuzzi, Costanza Bosi, Carlo Filippo Moroni, Lara Pochintesta, Elena Trabacchi, Daniele Vallisa
- 30 Trattamento con Idelalisib e Rituximab in un paziente anziano affetto da leucemia linfatica cronica recidivata, efficacia e gestione delle tossicità
Paolo Falucci
- 33 Efficacia del trattamento con Idelalisib + Rituximab di lesioni cutanee infiltrative in un paziente affetto da leucemia linfatica cronica pluritrattato con trisomia del CR. 12
Angela Bisogno, Silvestro Volpe, Angelo Fotino, Luigi Panico, Giovanna Alferi, Eleonora Urciuoli, Nicola Cantore

Efficacia e tollerabilità di Idelalisib in pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica recidivata/refrattaria: l'esperienza di Parma

Francesca Re, Luca Pagliaro, Elena Follini, Laura Pelagatti, Ilenia Manfra, Filomena Russo, Caterina Plenteda, Maria Gullo, Claudia Romano, Franco Aversa

Struttura Complessa di Ematologia e CTMO, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Università di Parma

Riassunto. Idelalisib è un inibitore orale della subunità p110 delta della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K δ), indicato, in associazione con Rituximab, per il trattamento della leucemia linfatica cronica recidivata-refrattaria dopo una linea di terapia o come trattamento di prima linea in presenza di del(17p) o mutazione di TP53 oppure in monoterapia per il trattamento del linfoma follicolare recidivato-refrattario a due linee terapeutiche. Presentiamo di seguito i risultati in termini di efficacia e sicurezza della casistica di leucemia linfatica cronica recidivata-refrattaria relativa al nostro centro.

Introduzione

La leucemia linfatica cronica, il linfoma a piccoli linfociti e il linfoma follicolare sono disordini linfoproliferativi cronici che colpiscono prevalentemente le persone anziane, con una mediana di 65 anni per il linfoma follicolare e di 71 anni per la leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti (1).

La terapia cardine di prima linea di pazienti con CLL senza delezione 17p consiste nello schema immunochimioterapico RFC (Rituximab, fludarabina, ciclofosfamide), con un ORR maggiore del 95% e una CR del 72%. Tuttavia questo approccio terapeutico non può essere utilizzato per i pazienti anziani, spesso con comorbidità associate, per i quali può essere impiegato lo schema BR (Rituximab-Bendamustina), meno tossico e con PFS sostanzialmente sovrapponibile. Pertanto, nonostante la maggior parte dei pazienti riceva un beneficio dalla chemioterapia convenzionale e dall'utilizzo di anticorpi monoclonali, sono necessarie nuove terapie mirate, più efficaci e meno tossiche, soprattutto per il subset di pazienti recidivati e refrattari (2-3).

Le nuove scoperte circa la dipendenza delle neoplasie a cellule B dal pathway di segnalazione di BCR

hanno portato allo sviluppo di nuovi agenti orali inibitori di svariate chinasi a valle del B cell receptor, che hanno mostrato un'efficacia promettente in queste patologie. Idelalisib è un potente inibitore orale, selettivo e reversibile della fosfatidilinositolo 3 chinasi delta (PI3K delta), di cui è stata dimostrata una notevole efficacia clinica nelle neoplasie delle cellule B. PI3K sono enzimi di trasduzione del segnale, composti da una subunità regolatoria (p85) e da una subunità catalitica (p110); di quest'ultima esistono 4 isoforme (alfa, beta gamma e delta). Le isoforme alfa e beta sono espresse su numerosi tipi cellulari, mentre le isoforme gamma e delta sono ristrette alle cellule del sistema emopoietico. In particolare l'iperattività del pathway di segnalazione dell'isoforma delta è tipica delle neoplasie a cellule B. L'attivazione di BCR avviene in modo antigene dipendente o antigene indipendente e entrambi i meccanismi coinvolgono PI3K, causando una cascata attivatoria del pathway della protein chinasi B (Akt)/mTOR, che regola meccanismi di proliferazione, crescita cellulare, regolazione del ciclo cellulare, chemioresistenza. L'attivazione di queste vie è presente in svariati tipi di linfomi, compresi la LLC e il LF. Idelalisib induce un arresto del ciclo cellulare in G0/G1,

inibisce la proliferazione e induce l'apoptosi delle cellule B da attivazione delle caspasi. Oltre ad agire con un meccanismo diretto sulle cellule tumorali, idelalisib ha anche un effetto pleiotropico sul microambiente tumorale (4). (Figura 1. Cheah et al. Blood, 2016).

In uno studio di fase III (Furman et al), randomizzato, doppio cieco, placebo-controllo, condotto su 220 pazienti con LLC precedentemente trattata è stata indagata l'efficacia dell'associazione Rituximab-idelalisib 150 mg/die vs Rituximab-placebo ed è stata dimostrata una netta superiorità di Idelalisib vs placebo, rispettivamente con una PFS a 24 mesi di 93% vs 46% e una OS a 12 mesi di 92% vs 80 %, al punto da indurre a terminare prematuramente lo studio per la netta superiorità nel braccio di idelalisib.

E' stata quindi indagata l'efficacia del farmaco in un subset di pazienti anziani over 65 anni con LLC/SLL naive, nell'ambito di uno studio di fase II (O'Brien et al) di associazione di Rituximab-idelalisib, che ha mostrato una ORR del 96,6% e una PFS a 24 mesi del 93%.

In questo studio sopracitato e in altri studi di fase I e II di Idelalisib in associazione a farmaci chemioterapici/anticorpi monoclonali, l'efficacia di Idelalisib non è influenzata dalla presenza di fattori prognostici sfavorevoli come del 17p/mutp53, IGVH non mutato, del 11q e mutazione di NOTCH1 (5).

Approvato per la prima volta dalla FDA in luglio 2014 per il trattamento della LLC e FL recidivati/refrattari, Idelalisib è attualmente approvato in associa-

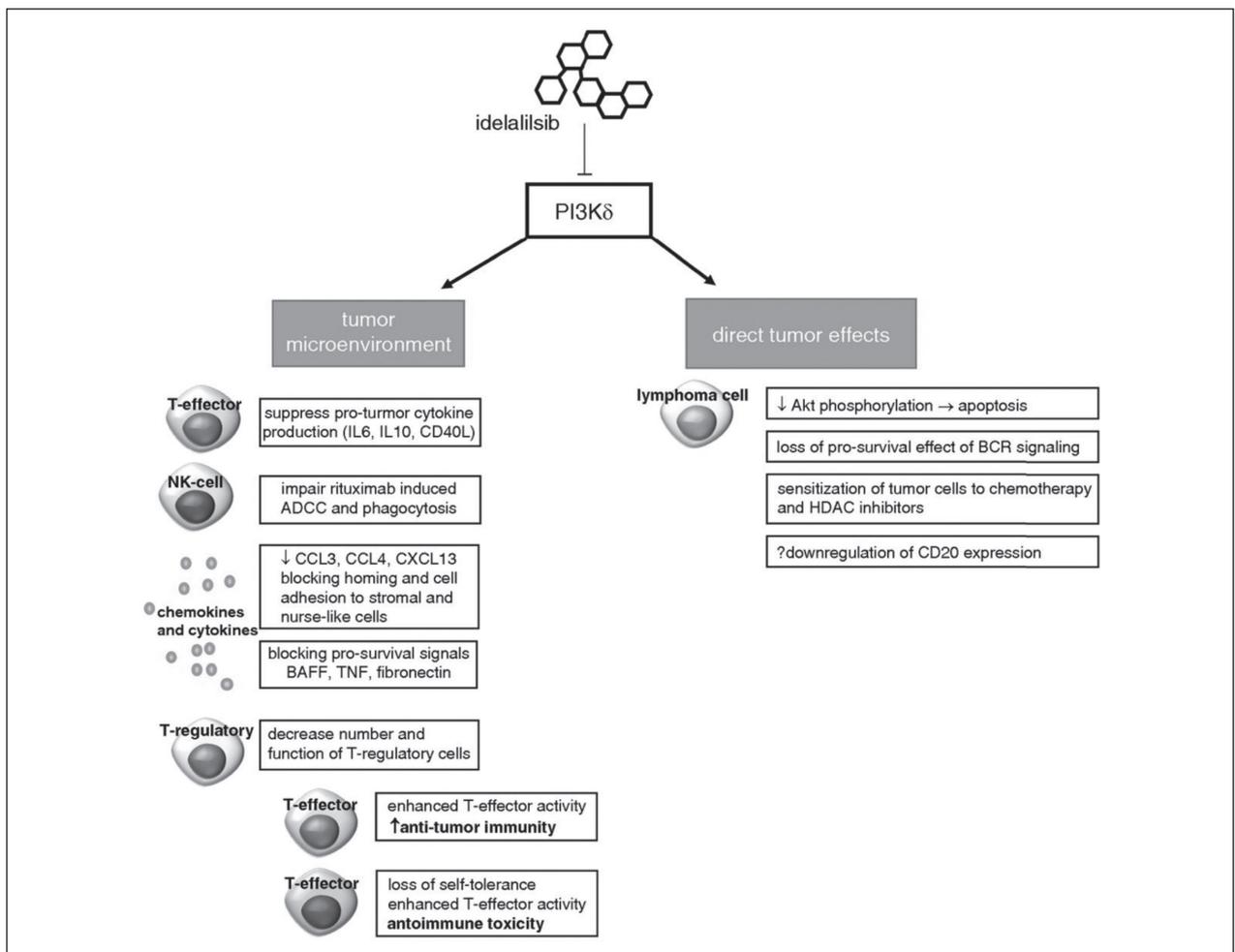


Figura 1.

zione con Rituximab per il trattamento della leucemia linfatica cronica recidivata refrattaria dopo una linea di terapia o come trattamento di prima linea in presenza di del17p o mutazione di p53 oppure in monoterapia per il trattamento del linfoma follicolare recidivato refrattario a due linee terapeutiche (6).

Metodi

Abbiamo effettuato uno studio osservazionale monocentrico (Ematologia e CTMO, Ospedale Maggiore di Parma) su pazienti con LLC recidivate/refrattarie con Idelalisib in associazione a Rituximab per valutare l'efficacia di tale terapia nella pratica clinica quotidiana e per indagare la tollerabilità del farmaco e il profilo di sicurezza.

Criteri di inclusione: pazienti con LLC RR candidati a terapia con Rituximab-Idelalisib, che abbiano terminato induzione con Rituximab oppure con induzione attualmente in corso.

I pazienti sono stati trattati con Rituximab 375 mg/m² ev ogni 15 giorni (ciclo I), 500 mg/m² ev ogni 15 giorni (cicli II-IV), 500 mg/m² ogni 28 giorni (ciclo V-VIII) associato a Idelalisib 150 mg bid continuativo fino a progressione o tossicità inaccettabile.

L'overall survival (OS) è stata calcolata dall'inizio della terapia con Idelalisib alla data di morte o alla data dell'ultimo follow up. L'event free survival (EFS) è stata calcolata dall'inizio della terapia con Idelalisib al verificarsi di tossicità di grado 3 o 4.

Risultati

Pazienti

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella tabella 1.

La nostra casistica comprende 12 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica recidivata-refrattaria, dopo un numero mediano di 2,5 linee terapeutiche (range 1-5) e un tempo mediano dalla diagnosi all'inizio della terapia con Idelalisib di 97,5 mesi (range 54-252). I pazienti sono 7 maschi e 5 femmine, di età mediana 76,5 anni (range 58-86), tutti con un PS

Tabella 1.

Characteristic	LLC (n=12)
Median age, years (range)	76,5 (58-86)
Median time from diagnosis: months (range)	97,5 (54-252)
Male, n (%)	7 (58,3)
Rai stage, n (%)	
0	4 (33,3)
I	2 (16,6)
II	2 (16,6)
III	2 (16,6)
IV	2 (16,6)
ECOG ps, n (%)	
0	8 (66,6)
1	4 (33,3)
Median number of previous therapies (range)	2,5 (1-5)
FISH, n (%)	
del(17p)	9 (75)
del(11q)	2 (16,6)
tris.12	5 (41,6)
del(13q)	4 (33,3)
Evaluation of response, n	
CR	0
PR	10
SD	0
PD	0
Death	1

inferiore a 2 (8 pazienti ECOG PS = 0 e 4 pazienti ECOG PS = 1). La stadiazione di Rai alla diagnosi è ugualmente distribuita tra stadio 0 e IV con una lieve prevalenza dello stadio 0 (4 pazienti su 12). Complessivamente 11 pazienti presentano prognosi sfavorevole dal punto di vista citogenetico, in particolare 8 pazienti con del(17p) e 3 pazienti con del(11q) all'esame FISH eseguito prima dell'inizio della terapia con Rituximab-Idelalisib.

Alla rivalutazione di malattia 10 pazienti risultano in PR, mentre 1 paziente è deceduto per evento avverso di grado serio relato al farmaco. Un paziente è attualmente in terapia di induzione con Rituximab per cui non è stato possibile valutare la risposta al trattamento.

Il follow up mediano ha una durata di 12 mesi. La migliore risposta ottenuta è una remissione parziale della malattia linfoproliferativa.

Per i pazienti che hanno avuto tossicità di qualsiasi tipo (9 pazienti), il tempo mediano di terapia fino

alla prima sospensione per tossicità di grado ≥ 3 è stato di 5,5 mesi. All'ultimo follow up rimangono in terapia 11 pazienti: un paziente risulta in corso di terapia con Rituximab e Idelalisib 150 mg bid, un paziente è in terapia con Rituximab e Idelalisib 100 mg bid (ridotto per tossicità ematologica di grado 4), un paziente è in terapia con Idelalisib 100 mg bid, dosaggio ridotto su parere del clinico per concomitanza di Leucemia Linfatica Cronica, Mieloma Multiplo smoldering e note di displasia midollare con pancitopenia periferica, due pazienti risultano in terapia continuativa con Idelalisib 150 mg bid senza aver mai sospeso il farmaco per tossicità. Tali pazienti non si discostano dalle caratteristiche della restante casistica: FISH sfavorevole all'inizio della terapia con l'inibitore di PI3k, stadio Rai 2 e 3 alla diagnosi, 5 linee di terapia precedenti effettuate, utilizzo di precedente inibitore chinasi (Ibrutinib) in uno dei due pazienti.

Eventi avversi

I principali eventi avversi sono riportati nella tabella 2.

Si sono verificate sospette reazioni correlate al farmaco in 9 pazienti su 12. Tossicità ematologica è stata documentata in 4 pazienti, con riscontro di neutropenia grado 3 in 1 paziente e neutropenia di grado 4 in 3 pazienti. Diarrea è stata riscontrata in 6 pazienti, in particolare di grado 1 in 2 pazienti, di grado 2 in un solo paziente e grado 3 in 3 pazienti. Transaminiti $5xULN$ sono state documentate in 3 pazienti. Non si

sono verificati episodi di rash cutaneo di alcun grado. Si è verificato un Severe Adverse Event con polmonite non infettiva che ha portato a decesso del paziente.

In caso di riscontro di neutropenia di grado ≥ 3 , i pazienti sono stati supportati con fattore di crescita granulocitario (G-CSF); per neutropenia di grado 4 è stato sospeso il farmaco e somministrato G-CSF, con successiva ripresa al dosaggio di 100 mg bid fino a tossicità $\leq G1$.

E' stata necessaria riduzione permanente delle dose di Idelalisib a 100 mg bid in due pazienti per tossicità ematologica di grado 3 e 4.

In caso di comparsa di tossicità intestinale con diarrea $\geq G3$, i pazienti sono stati trattati, previa sospensione del farmaco, con Budesonide 9 mg/die per 3 settimane fino a risoluzione della diarrea o tossicità $\leq G1$ e successiva ripresa del farmaco a dosaggio di 100 mg bid per un mese e 150 mg bid per i successivi in caso di risoluzione completa della tossicità gastrointestinale.

La tossicità intestinale è insorta ad una mediana di 10 mesi. In 4 pazienti è stato sospeso il farmaco per diarrea di grado 3 e attualmente in due pazienti permane sospeso, in attesa di risoluzione del quadro.

La tossicità epatica con transaminita si è verificata in 3 pazienti; sono state escluse eventuali concause esotossiche o iatrogene della tossicità epatica. In tutti i casi il valore degli enzimi epatici è risultato superiore a $5xULN$ ma inferiore a $20xULN$, per cui il farmaco è stato sospeso temporaneamente con normalizzazione dei valori di necrosi epatica nella totalità dei pazienti. Non si è verificata recidiva della tossicità alla ripresa della terapia con Idelalisib. La temporalità della presentazione di tale evento avverso risulta notevolmente eterogenea, con una latenza di comparsa di 2, 9 e 16 mesi; tale dato non è in linea con i dati della letteratura, dove la maggior parte degli eventi occorre entro le 12 settimane dall'inizio della terapia (10). Non abbiamo registrato eventi avversi seri (SAE) di origine epatica o tossicità di grado 4.

Discussione

La leucemia linfatica cronica è un disordine linfoproliferativo cronico che insorge prevalentemente in

Tabella 2.

Evento avverso	LLC (n = 12)
Diarrea/colite, n (%)	
grado 3	4 (33,3)
grado 4	0
Neutropenia, n (%)	
grado 3	2 (16,6)
grado 4	2 (16,6)
Transaminite, n (%)	
grado 3	3 (25)
grado 4	0
Rash, n (%)	
grado 3 e 4	0
Polmonite non infettiva n (%)	1 (8,3)

pazienti di età avanzata e, in caso di recidiva, il trattamento risulta particolarmente difficile sia per le caratteristiche biologiche della patologia stessa sia per la tipologia di pazienti, anziani e con molteplici comorbidità. L'utilizzo dei nuovi inibitori orali delle chinasi rappresenta una svolta nella gestione di questi pazienti per quanto riguarda le percentuali di risposta di malattia e per la buona tollerabilità dei farmaci stessi.

I nostri pazienti hanno un'età mediana di 76,5 anni ed hanno tutti alle spalle una lunga storia di LLC recidivata/refrattaria dopo plurime linee chemioterapiche, in media 2,5, ma con un massimo di 5 in tre pazienti. La nostra casistica risulta in accordo con i dati dello studio registrativo di Idelalisib in pazienti con LLC, in cui la mediana di terapia precedentemente effettuate è uguale a 3; nella nostra casistica il tempo minimo al trattamento con Idelalisib è stato di 54 mesi dalla diagnosi, con una mediana di 97,5 mesi (6). Le linee terapeutiche precedenti a Idelalisib consistono in immunochimioterapia per tutti i pazienti e per 3 pazienti anche in terapia orale con inibitore di BTK, Ibrutinib. In tali pazienti si è reso necessario lo switch a Idelalisib per l'insorgenza di eventi avversi severi relativi al farmaco, in un caso emorragia cerebrale, in un caso neutropenia di grado 4 non responsiva a fattore di crescita granulocitario, e nell'ultimo per fibrillazione atriale parossistica recidivata.

Abbiamo ottenuto tutte risposte parziali (10 in totale) e un solo caso di decesso probabilmente correlato al farmaco. Di un paziente non abbiamo potuto calcolare la risposta alla terapia in quanto risulta ancora in terapia d'induzione con Rituximab e Idelalisib.

Sono stati documentati in letteratura alcuni casi di morte per polmonite da *Pneumocystis Jirovecii* in pazienti in terapia con Idelalisib, evento che ha portato alla sospensione temporanea dell'indicazione di Idelalisib nel trattamento della LLC in prima linea con del17p/mut p53. Nei nostri pazienti non si sono verificati eventi infettivi, in particolare polmoniti da *Pneumocystis Jirovecii*, dal momento che è pratica abituale introdurre terapia di profilassi antibatterica anti-*Pneumocystis* e antivirale e proseguire la profilassi fino a circa 3 mesi dopo la sospensione della terapia (7-9).

Dal punto di vista della tossicità, abbiamo riscontrato diarrea di grado 3 e 4 nel 33,3% dei pazienti, un valore superiore a quello riscontrato nello studio di

Furman et al nello stesso gruppo di pazienti con LLC recidivata refrattaria, in cui era pari al 4% per diarrea di grado ≥ 3 e al 19% per diarrea di qualsiasi grado. La diarrea nei nostri pazienti è insorta mediamente a 10 mesi dall'inizio della terapia, dato in accordo con quanto riportato in letteratura per l'insorgenza della diarrea di tipo tardivo (10). Nella pratica clinica quotidiana, abbiamo riscontrato che i pazienti, per paura di dover sospendere il farmaco e quindi di non "curare" la malattia, tendono a ritardare la comunicazione dell'evento avverso diarrea al medico quando ormai l'evento ha raggiunto un grado ≥ 3 ; pertanto nella nostra casistica, abbiamo sospeso Idelalisib e iniziato terapia con Budesonide in pazienti con evento avverso già particolarmente significativo e importante dal punto di vista clinico. Risulta pertanto di vitale importanza educare il paziente alla comunicazione tempestiva della sintomatologia gastro-intestinale, in modo da effettuare un intervento precoce ed evitare complicanze maggiori (10-11).

In secondo luogo, neutropenia di grado ≥ 3 è stata riscontrata in 4 pazienti (33,3%), dato sovrapponibile a quanto emerso negli studi clinici. In due pazienti è stato sospeso il farmaco per neutropenia di grado 4 e successivamente ripreso al dosaggio di 100 mg bid. In un paziente è stato somministrato fattore di crescita granulocitario per neutropenia di grado 3 ed è stato sospeso il farmaco sulla base del giudizio clinico: infatti tale paziente presenta pancitopenia periferica, derivante da una situazione midollare complessa, caratterizzata dalla coesistenza di leucemia linfatica cronica, di mieloma multiplo con un infiltrato plasmacellulare del 40% e di iniziali e lievi segni di displasia midollare, principalmente a carico della serie granulocitaria; attualmente tale paziente ha intrapreso terapia specifica concomitante con Talidomide 50 mg bid.

Nella nostra casistica si è verificato un caso di morte probabilmente relata al farmaco in un paziente di 69 anni, con prima diagnosi di LLC nel 2002, plurichemiotrattato, con malattia dalle caratteristiche biologiche aggressive e a prognosi sfavorevole. All'ultima rivalutazione disponibile si è documentata una risposta parziale. A 9 mesi dall'inizio della terapia si è assistito a comparsa dispnea ai minimi sforzi, febbre $>38^{\circ}\text{C}$ e decadimento delle condizioni cliniche generali. Si è recato in un ospedale periferico vicino al domicilio, dove

è stato effettuato un Rx torace che ha mostrato addensamenti parenchimali basali bilaterali e diffusa accentuazione della trama broncovascolare, per cui è stata impostata terapia antibiotica empirica. Le indagini microbiologiche batteriche su sangue, urine e tampone faringeo sono risultate tutte negative. Non sono state effettuate indagini virali, per cui non si può escludere una eventuale eziologia virale. Nonostante l'iperpiressia e il quadro di interstiziopatia non responsiva alla terapia antibiotica in atto, non è stata somministrata tempestivamente terapia steroidea ad alte dosi come consigliato da linee guida (Coutre et al) e il quadro è evoluto rapidamente verso una ARDS che ha causato arresto respiratorio con conseguente decesso.

In conclusione, la terapia orale con inibitori delle chinasi rappresenta un'ottima alternativa alla chemioterapia tradizionale nel nostro gruppo di pazienti anziani con LLC recidivata/refrattaria, con una buona efficacia e tollerabilità. Per la gestione ottimale degli eventi avversi, che possono richiedere il ricovero in ambiente internistico o in ospedali periferici, riteniamo fondamentale il coinvolgimento dell'ematologo che ha in carico il paziente per un approccio terapeutico tempestivo e mirato.

Bibliografia

1. Madanat YF, Smith MR, Almasan A, Hill BT, Idelalisib therapy of indolent B-cell malignancies: chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic or follicular lymphomas, *Blood Lymphat Cancer* 2016; 6: 1-6.
2. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4079-88.
3. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(26): 3209-16.
4. Cheah YC, Fowler NH, Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood* 2016; 128 (3): 331-6.
5. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia *N Engl J Med* 2014 Mar 13; 370(11): 997-1007.
6. FDA, FDA approves Zydelig for three types of blood cancers. FDA new releases, Jul 23 2014.
7. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126: 2686-94.
8. Jennifer A. Woyach and Amy J. Johnson, Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood* 2015; 126(4): 471-7.
9. Gopal AK, Brad MD, Kahl MD, Sven de Vos MD, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, PI3Kd Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med* 2014 Jan 22; 370: 1008-18.
10. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leukemia & Lymphoma* 2016; 56 (10): 2779-86.
11. Jain N, O'Brien S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood* 2015; 126(4): 463-70.

Corrispondenza:

Francesca Re

Struttura Complessa di Ematologia e CTMO,

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma,

Università di Parma

E-mail: fre@ao.pr.it

Idelalisib nei pazienti con leucemia linfatica cronica e linfoma follicolare: esperienza monocentrica *real life*

Chiara Salvetti¹, Elisa Santambrogio², Lorella Orsucci², Umberto Vitolo², Marta Coscia¹, Candida Vitale¹

¹ Divisione Universitaria di Ematologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; ² Divisione Ospedaliera di Ematologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Riassunto. Idelalisib è un inibitore reversibile e selettivo dell'isoforma delta della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K δ), approvato in Europa in associazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab oppure ofatumumab) per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) recidivata/refrattaria, oppure in prima linea di terapia per pazienti con del17p o mutazione TP53 che non siano candidabili ad altre terapie; idelalisib è inoltre approvato in monoterapia per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare (Follicular Lymphoma, FL) refrattario ad almeno due linee di trattamento. Attualmente idelalisib rappresenta una valida possibilità terapeutica per i pazienti con caratteristiche sfavorevoli di malattia, o quando età e comorbidità controindichino una chemioterapia tradizionale. In questo lavoro presentiamo i risultati in termini di efficacia e sicurezza della terapia con idelalisib in combinazione con rituximab nella casistica di pazienti affetti da CLL, comprendente sia pazienti con malattia recidivata/refrattaria sia in prima linea di terapia, seguiti presso il nostro Centro. Presentiamo anche una più piccola casistica di pazienti con FL refrattario trattati con idelalisib in monoterapia presso il nostro Centro.

Introduzione

La leucemia linfatica cronica (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) e il linfoma follicolare (Follicular Lymphoma, FL) interessano prevalentemente pazienti anziani, con un'età mediana alla diagnosi rispettivamente di 71 e 65 anni (1, 2). Età e comorbidità possono limitare notevolmente la possibilità di sottoporre questi pazienti ad una chemio-immunoterapia convenzionale. Inoltre possono essere presenti ulteriori fattori prognostici sfavorevoli che predicono la refrattarietà ai regimi di terapia standard, come le pregresse plurime linee di terapia, la risposta non ottimale ai precedenti trattamenti, o alcune specifiche caratteristiche biologiche (del17p e mutazione TP53 nella CLL) (3). L'isoforma delta della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K δ), una delle tirosina-chinasi che trasducono il segnale nella via del B-cell receptor (BCR), ha un ruolo cruciale in multipli processi cellulari, tra cui dif-

ferenziazione, proliferazione e sopravvivenza cellulare, angiogenesi e motilità cellulare, e interazione con il microambiente (4). L'efficacia di idelalisib, un inibitore selettivo della PI3K δ , è stata dimostrata in diversi studi clinici. In particolare, nello studio registrativo di fase III randomizzato, idelalisib (150 mg due volte al giorno) in associazione con rituximab (8 cicli) è stato comparato a placebo + rituximab in 220 pazienti con CLL recidivata, ritenuti non candidabili per età e comorbidità ad un regime chemio-immunoterapico. Nel braccio sperimentale sono stati osservati migliore *overall response rate* (ORR, 81% vs 13%), migliore *progression-free survival* (PFS, 93% vs 46% a 24 settimane) e *overall survival* (OS, 92% vs 80% a un anno), senza significative differenze nei pazienti con fattori prognostici sfavorevoli (del17p, mutazione TP53) (5).

Uno studio multicentrico a braccio singolo ha valutato l'efficacia di idelalisib in monoterapia su 125 soggetti affetti da linfoma non Hodgkin a cellule B

indolente, di cui 72 con FL. Tutti i soggetti erano refrattari a rituximab e 124 soggetti su 125 erano refrattari ad almeno un agente alchilante. L'ORR è stato del 57%, con un 6% di risposte complete. La PFS mediana è stata di 11 mesi e il 47% dei pazienti ha mantenuto la risposta a 48 settimane. L'OS mediana è stata di 20 mesi con una OS a un anno stimata dell'80%. Questi risultati non erano significativamente influenzati da fattori sfavorevoli quali numero di linee di terapia precedenti, refrattarietà all'ultima linea di terapia, presenza di malattia bulky ed età (6).

Lo spettro di effetti collaterali più comuni nei due studi registrativi includeva neutropenia di grado ≥ 3 (27-34%), febbre (28-29%), fatigue (24-30%), nausea (24-30%), diarrea (tutti i gradi 21-43%; grado ≥ 3 : 4%-13%). Peculiari effetti collaterali includevano inoltre transaminite (tutti i gradi 35-42%; grado ≥ 3 : 5-11%) e polmonite infiammatoria (2-4%) (5, 6).

Case series

Tra novembre 2015 e dicembre 2016, un totale di 23 pazienti sono stati avviati a terapia con idelalisib nelle divisioni di Ematologia Universitaria e Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino. L'età mediana dei pazienti all'inizio del trattamento era di 64 anni (range 43 - 81). Diciotto pazienti erano affetti da CLL, di cui 14 (77,8%) con malattia recidivata e 4 (22,2%) in prima linea; cinque pazienti erano invece affetti da FL recidivato. I pazienti con malattia recidivata, sia CLL che FL, erano stati tutti pesantemente chemioterattati, con una mediana di 3 linee di terapia precedenti (range 2 - 7). Dei 18 pazienti affetti da CLL, 7 presentavano del17p all'avvio del trattamento e 3 erano portatori di mutazione TP53, per un totale di 10 pazienti portatori di mutazione o delezione del gene TP53 (55,6%). Sei pazienti non presentavano né l'una né l'altra anomalia, mentre per un solo paziente il dato non era disponibile (tabella 1). Il follow-up mediano è stato di 13 mesi, con una durata mediana di trattamento di 9 mesi.

Sette pazienti hanno interrotto precocemente il trattamento con un tasso di discontinuazione a un anno del 33% (42% considerando i soli pazienti con CLL); in cinque casi l'interruzione è stata causata da eventi av-

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti all'avvio del trattamento con idelalisib.

Caratteristiche	CLL (n=18)	FL (n=5)
Età alla diagnosi, mediana (range)	66 (43-80)	61 (55-81)
Sesso		
M (%)	11 (61%)	3 (60%)
F (%)	7 (39%)	2 (40%)
Linee precedenti, mediana (range)	2 (0-7)	4 (2-6)
Treatment naïve	4	0
Relapsed/refractory	14	5
del17p/TP53		
neg (%)	10 (55,6%)	
pos (%)	7 (38,9%)	
non noto (%)	1 (5,5%)	

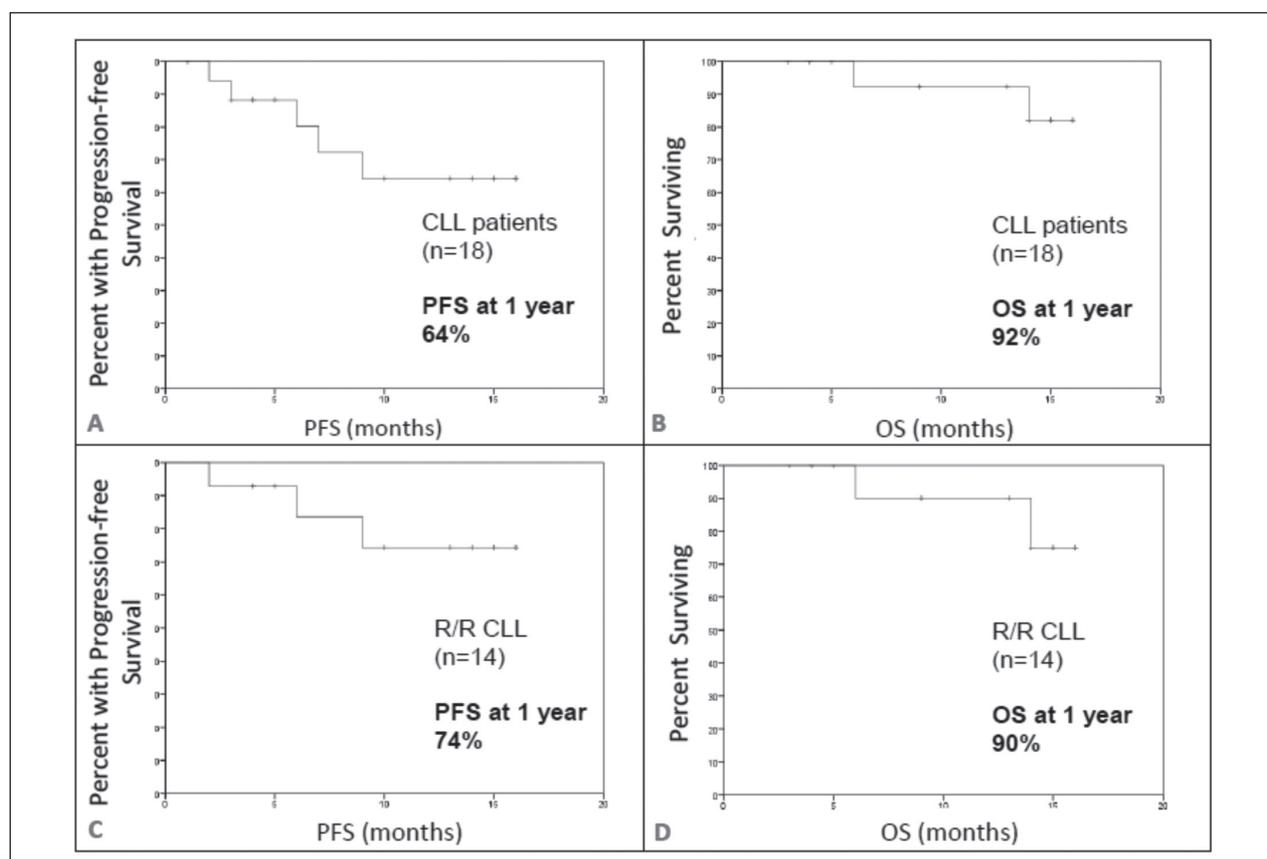
versi, mentre in due casi è stata causata da progressione di malattia. La risposta al trattamento è valutabile in 15 pazienti. In 8 casi la risposta non è valutabile, o per interruzione precoce a causa di tossicità (n=7) o per una durata di followup insufficiente (n=1). La valutazione della risposta al trattamento è stata effettuata secondo i criteri standard per la CLL e per i linfomi (7, 8). Tredici pazienti, di cui 3 FL e 10 CLL, su 23 (56% del totale, 86,6% dei pazienti con risposta valutabile) hanno ottenuto almeno una risposta parziale (*partial response*, PR).

Tre pazienti con FL e 3 con CLL hanno raggiunto una risposta completa clinica; 6 pazienti con CLL e uno con FL hanno raggiunto una PR. Due pazienti con CLL sono stati classificati come malattia stabile (*stable disease*, SD) (tabella 2). Al momento di questa analisi, 6 pazienti con CLL e 3 pazienti con FL mantengono ancora la risposta raggiunta.

Globalmente, nella nostra coorte di pazienti, il trattamento con idelalisib e rituximab (R-idelalisib) ha dimostrato un'efficacia paragonabile a quanto riportato in letteratura. L'OS è infatti sovrapponibile a quella osservata negli studi registrativi, mentre la PFS è solo di poco inferiore (6, 9, 10). Considerando la totalità dei pazienti trattati, abbiamo osservato un'OS e una PFS a un anno rispettivamente del 94% e 73%. Per i soli pazienti con CLL, l'OS a un anno è stata del 92%, con una PFS del 64%. Considerando invece il sottogruppo di pazienti con CLL refrattaria, l'OS a un anno è stata del 90%, con una PFS del 74% (tabella 2, figura 1).

Tabella 2. Risposta al trattamento, *overall survival (OS)* e *progression-free survival (PFS)*.

Caratteristiche	CLL + FL (tot = 23)	CLL (n = 18)	R/R CLL (n = 14)	FL (n = 5)
Migliore risposta				
CR (%)	6 (26,1%)	3 (16,7%)	3 (21,4%)	3 (60%)
PR (%)	6 (26,1%)	5 (27,8%)	5 (35,8%)	1 (20%)
SD (%)	2 (8,7%)	2 (11,1%)	2 (14,3%)	0
PD (%)	1 (4,3%)	1 (5,5%)	1 (7,1%)	0
Non valutabile	8 (34,8%)	7 (38,9%)	3 (21,4%)	1 (20%)
OS	94%	92%	90%	
PFS	73%	64%	74%	

**Figura 1.** *Progression free survival (PFS)* a un anno dei pazienti affetti da CLL (A) e del sottogruppo di pazienti affetti da *relapsed/refractory (R/R) CLL* (C). *Overall survival (OS)* a un anno dei pazienti con CLL (B) e dei pazienti affetti da *R/R CLL* (D)

Sicurezza ed eventi avversi

L'andamento clinico e il profilo di tossicità che abbiamo osservato sono stati piuttosto variabili a seconda del sottogruppo di pazienti analizzato.

Sul totale dei 23 pazienti con CLL e FL, 6 pazienti (5 CLL e 1 FL) non hanno mai manifestato eventi avversi tali da richiedere la sospensione del trattamento. Di questi, al momento della nostra analisi, 5 pazienti stanno proseguendo idelalisib a dose piena,

mentre 1 paziente con CLL precedentemente trattata ha interrotto la terapia per progressione di malattia dopo circa 9 mesi di trattamento.

I 4 pazienti affetti da CLL di nuova diagnosi e avviati a terapia con R-idelalisib in prima linea sono andati incontro nelle prime settimane di terapia a tossicità che hanno comportato la sospensione della terapia. In particolare 3 pazienti (tutti di sesso maschile, con età compresa tra 43 e 57 anni) hanno manifestato transaminite, in due casi di grado 3 e nell'altro di grado 4, entro i primi tre mesi di terapia. Uno dei due pazienti con transaminite di grado 3 ha anche sviluppato una concomitante colite da citomegalovirus (CMV) che ha richiesto ricovero ospedaliero. Questo evento avverso si è verificato prima che il monitoraggio seriato della viremia da CMV diventasse mandatorio in corso di terapia con idelalisib. L'indicazione a questo monitoraggio è stata posta a seguito dell'avviso di sicurezza sul rischio di infezioni da CMV e da *Pneumocystis jirovecii* emerso dai risultati preliminari di alcuni studi clinici in cui idelalisib veniva valutato in associazioni terapeutiche o in popolazioni di pazienti per cui il farmaco non aveva ancora ottenuto la prescrivibilità. Il quarto caso in cui è stato necessario interrompere il trattamento, una paziente di sesso femminile di età decisamente più avanzata (80 anni), ha manifestato una diarrea di grado 3 non responsiva ai comuni trattamenti. In tutti e quattro i casi la terapia con R-idelalisib non è stata ripresa, anche se dopo la sospensione del farmaco e un'adeguata terapia (steroidi e terapia di supporto per la tossicità epatica; terapia antibiotica ad ampio spettro e terapia antivirale per i casi di tossicità gastrointestinale) gli eventi avversi sono completamente regrediti in alcune settimane.

Tra i 14 pazienti affetti da CLL precedentemente trattata, un solo caso ha presentato una tossicità di grado elevato che ha richiesto l'interruzione definitiva del trattamento (neutropenia di grado 4 prolungata e scarsamente responsiva a G-CSF). Un paziente ha interrotto temporaneamente il trattamento per una polmo-

nite da virus influenzale H1N1, alla risoluzione della quale ha ripreso la terapia alla dose ridotta di 100 mg due volte al giorno. In 6 pazienti è stata necessaria una breve e transitoria sospensione del farmaco per neutropenia di grado ≥ 3 o per diarrea di grado 3, che si sono però risolte con adeguato trattamento di supporto; in tutti e sei i casi è stato possibile riprendere la terapia a dose piena. In un paziente con CLL precedentemente trattata associata ad anemia emolitica autoimmune è stato necessario interrompere il trattamento a causa di un concomitante quadro di sinusite cronica con infezioni ricorrenti delle alte vie aeree. Al momento dell'interruzione il paziente aveva ottenuto un'ottima risposta iniziale sia sulla CLL che sulla componente autoimmune. Da notare che nonostante l'interruzione del farmaco il quadro di risposta si è mantenuto per i 9 mesi di sospensione. Inoltre, alla risoluzione del quadro infettivo, il paziente ha ripreso ad assumere idelalisib al dosaggio ridotto di 100 mg due volte al giorno, con ottima tolleranza e recupero della risposta.

Per quanto riguarda i 5 pazienti affetti da FL, due pazienti hanno interrotto temporaneamente il trattamento a causa di polmonite da virus influenzale H1N1, in un caso associata anche a un quadro polmonare infiammatorio inquadrato come probabile *pneumonitis* da idelalisib e a diarrea. Entrambi i pazienti hanno ripreso il trattamento a dose piena alla risoluzione degli eventi avversi. In un paziente il trattamento è stato interrotto per una transaminite di grado 3 e successivamente ripreso a dosaggio ridotto alla risoluzione dell'evento. Lo stesso paziente ha successivamente interrotto temporaneamente la terapia con idelalisib a causa di un episodio di mucosite e febbre. Una paziente ha invece manifestato episodi di diarrea e citopenia che hanno richiesto la temporanea sospensione della terapia, che è stata però mantenuta a dose piena alla ripresa del trattamento (tabelle 3 e 4).

Anche in questa casistica *real life* si è confermato quanto riportato in letteratura, ovvero che la maggior

Tabella 3. Tasso di discontinuation e cause di interruzione definitiva del trattamento.

Discontinuation	CLL + FL (tot=23)	CLL (n=18)	R/R CLL (n=14)	Treatment <i>naïve</i> CLL (n=4)
Totale	7 (33%)	7 (42%)	3 (21,3%)	4 (100%)
Tossicità	5 (21,7%)	5 (27,7%)	1 (7,1%)	4 (100%)
Progressione	2 (8,7%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	0
Altro	1 (4,3%)	0	1 (7,1%)	0

Tabella 4. Eventi avversi di grado ≥ 3 riscontrati.

Eventi avversi $G \geq 3$	Tot 23 pazienti (%)
Transaminite	5 (21,7)
Diarrea	5 (21,7%)
Febbre	4 (17,5%)
Polmonite da H1N1	3 (13%)
Neutropenia	3 (13%)
Altre citopenie	2 (8,6%)
Colite da CMV	1 (4,3%)
Sepsi	1 (4,3%)
Pneumonitis	1 (4,3%)
Mucosite	1 (4,3%)

parte degli eventi avversi peculiari di idelalisib, verosimilmente accomunati da una patogenesi immunome-diata, possono essere gestiti con la sospensione temporanea del farmaco e l'avvio di una adeguata terapia di supporto ed eventualmente steroidea. Inoltre, alla ripresa del trattamento, tali eventi avversi tenderebbero a non ripresentarsi (11-13).

Discussione e conclusioni

La comprovata efficacia di idelalisib nei pazienti con CLL e FL refrattari si è confermata nella pratica clinica nel nostro centro. Nella nostra casistica 13 pazienti (72,2% dei pazienti con malattia recidivata) hanno ottenuto almeno una risposta parziale. Con i limiti dovuti all'esiguità del campione e all'accorpamento di pazienti affetti da patologie diverse (CLL e FL), questo dato è paragonabile a quanto emerso dagli studi registrativi, che riportano un ORR dell'81% per i pazienti con CLL e del 57% per i pazienti con linfoma non Hodgkin indolente (5). Come già riportato in letteratura, le percentuali di risposta completa ottenute sono state piuttosto basse (5). Abbiamo però osservato in diversi casi risposte durature nel tempo anche senza il raggiungimento di una risposta completa.

L'efficacia di idelalisib è stata confermata in questa casistica di pazienti *real life*, portatori di caratteristiche di malattia con significato prognostico sfavorevole, precedentemente sottoposti ad un elevato numero di terapie, e in alcuni casi anche con rilevanti comorbidità che avrebbero controindicato l'utilizzo di chemio-immunoterapia convenzionale. Segnaliamo in particolare il caso di un paziente anziano (78 anni) con una storia

di CLL diagnosticata nel 2009, positiva dalla diagnosi per del17p, trattata con 7 linee di terapia precedenti (tra cui alemtuzumab, ofatumumab e ibrutinib) e refrattaria a tutte le terapie utilizzate eccetto che ibrutinib con il quale era stata raggiunta una risposta pressoché completa ma transitoria. Ad una ulteriore progressione di malattia, viste le discrete condizioni generali e l'assenza di significative comorbidità, il paziente è stato avviato a terapia con R-idelalisib. Al momento della nostra analisi, pur con i limiti del follow-up ancora breve (circa 5 mesi di trattamento), il paziente sta proseguendo la terapia dopo avere raggiunto i criteri che configurano una PR senza avere presentato significativi effetti collaterali. Un'altra paziente di 64 anni con CLL refrattaria precedentemente sottoposta a 4 linee di chemio-immunoterapia e con significative comorbidità, tra cui una cardiopatia dilatativa con una frazione di eiezione compromessa (36%) si presentava con linfocitosi e linfadenopatie progressivamente ingravescenti, associate ad anemia e piastrinopenia, all'avvio della terapia con R-Idelalisib. Al momento della nostra analisi, la paziente mantiene un'ottima risposta parziale dopo 16 mesi di trattamento, senza che si siano mai manifestati effetti collaterali significativi.

Riguardo gli eventi avversi, il caso citato precedentemente riguardante il paziente con CLL recidivata che ha ripreso R-idelalisib dopo un'interruzione di 9 mesi a causa di fatti infettivi mantenendo la risposta, mostra inoltre come sia possibile riprendere il trattamento anche dopo periodi di sospensione significativi senza perdere i risultati ottenuti.

In conclusione, il trattamento con idelalisib si conferma un'opzione valida ed efficace anche in una casistica *real life* di pazienti con CLL e FL non selezionati. Lo spettro di eventi avversi caratteristico di questo farmaco è stato osservato anche nella nostra coorte di pazienti, ma nella maggior parte di questi la gestione delle complicanze ha consentito una efficace ripresa del trattamento.

Bibliografia

1. Woyach, JA, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia:

- results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol* 2013; 31(4): 440-7.
2. Freedman A. Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2015; 90(12): 1171-8.
 3. Cramer P, et al. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol* 2016; 96(1): 9-18.
 4. Lannutti BJ, et al. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood* 2011; 117(2): 591-4.
 5. Furman RR, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370(11): 997-1007.
 6. Gopal AK, et al. PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(11): 1008-18.
 7. Hallek M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12): 5446-56.
 8. Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-68.
 9. O'Brien SM, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126(25): 2686-94.
 10. Hillmen CF, García-Marco J, Jacob A, et al. Idelalisib in combination with bendamustine/rituximab improves overall survival in patients with relapsed/refractory cl: Interim results of a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study. *Haematologica* 2016; 101(s1): 433 e1052.
 11. Lampson BL, et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 2016; 128(2): 195-203.
 12. Ghia SC, Flinn IW, Gopal AK, et al. Management of transaminase elevations associated with idelalisib. *Haematologica* 2016; 101(s1): 59, 226.
 13. Coutre SE, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment - expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015: 1-20.

Corrispondenza:

Dott.ssa Candida Vitale

Divisione Universitaria di Ematologia

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Via Genova 3 - 10126 Torino

E-mail: candida.vitale@unito.it

La *real-life* di Idelalisib nel trattamento della leucemia linfatica cronica: l'esperienza del Policlinico di Milano

Gianluigi Reda

U.O.C. Ematologia, Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Riassunto. Idelalisib è un inibitore orale della fosfatidilinositol 3-kinasi delta approvato dall'EMA nel settembre 2014 e rimborsabile in Italia dal settembre 2016. Idelalisib è indicato in associazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (CLL) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie. Idelalisib ha un profilo di tossicità tale da essere somministrabile anche in pazienti anziani con numerose comorbidità. Gli effetti collaterali più frequenti sono la diarrea, la polmonite e l'incremento transitorio delle transaminasi. Di seguito è illustrata l'esperienza del Policlinico di Milano in termini di efficacia e sicurezza..

Introduzione

La leucemia linfatica cronica (LLC) è una sindrome linfoproliferativa cronica caratterizzata dall'accumulo nel sangue periferico di piccoli linfociti morfologicamente normali ma funzionalmente incompetenti, associata ad un coinvolgimento linfonodale variabile e rare localizzazioni extranodali.

È il tipo di leucemia più comune nei paesi occidentali con un'incidenza di 4.3 casi ogni 100000 abitanti l'anno; con un'età media di presentazione di 72 anni e quasi il 70% dei nuovi casi in pazienti con più 65 anni è considerata una malattia tipica dell'anziano (1). La terapia della LLC si è evoluta nel corso degli anni da regimi terapeutici basati sugli alchilanti a quelli contenenti analoghi purinici a combinazioni chemio-immunoterapiche. Nonostante l'alto tasso di risposte la LLC rimane una patologia ad oggi incurabile il cui decorso è caratterizzato da numerose recidive. Inoltre i pazienti con fattori prognostici sfavorevoli come la del17p, mutazioni di TP53 o NOTCH1 hanno un'intrinseca resistenza agli approcci chemio-immunoterapici tradizionali (2).

Idelalisib è il primo inibitore della PI3-kinase specifico per l'isoforma delta. Nelle sindromi linfoproliferative a cellule B il pathway di PI3K è iperattivato

stimolando così il microambiente tumorale a sostenere la crescita, la sopravvivenza e la migrazione dei linfociti patologici (3). In considerazione dei dati di efficacia e sicurezza, idelalisib è stato approvato in associazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (CLL) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie. Gli effetti collaterali più frequenti sono la diarrea (grado 1-2 nel 30% nelle prime settimane e grado 3-4 nel 9% ad insorgenza tardiva), la polmonite (grado 3-4 nel 2-4%) (4) e un transitorio incremento delle transaminasi (grado 3/4 14%, Gilead Sciences, 2014).

Metodi

Dal 2016 ad oggi, nella UOC di Ematologia della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano abbiamo trattato con Idelalisib 10 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica. Di questi, 6 erano in stadio C sec. Binet, 3 in stadio B ed uno solo in stadio A.

All'analisi FISH 2 pazienti presentavano del11, in 3 pazienti era presente la del17p, 1 paziente era TP53 mutato. Sei pazienti erano VHIG non-mutati e 4 VHIG mutati.

Per quanto riguarda le precedenti linee terapeutiche 1 paziente era in prima linea, 6 in seconda linea e 3 in linee successive. Tutti i pazienti trattati in seconda linea presentavano caratteristiche prognostiche sfavorevoli.

Anche nella *real life* tutti i pazienti sono stati trattati con Idelalisib e Rituximab come descritto nella pubblicazione di Furman e al. (6), e secondo le linee guida interne, tutti i pazienti hanno ricevuto profilassi con trimetoprim/sulfametossazolo e aciclovir.

Risultati

Abbiamo osservato 10 remissioni parziali (PR) alla rivalutazione di malattia a 6 mesi. A 12 mesi un paziente in PR è passato ad una remissione completa (CR).

La tossicità ematologica si è verificata in 5 pazienti con grado superiore a 3, non abbiamo osservato episodi di neutropenia febbrile. Non abbiamo inoltre osservato eventi infettivi maggiori ed in particolare polmoniti da *P. jiroveci*. Si è verificato un solo episodio di tossicità epatica di grado 4 e 5 casi di diarrea. Di questi ultimi 3 episodi di grado 3 sono stati precoci e 2 episodi di grado 4 si sono manifestati tardivamente e con necessità di ricovero.

Discussione

Fludarabina, bendamustina e clorambucile in associazione ad anticorpi monoclonali come rituximab e obinutuzumab sono tutte opzioni valide per il trattamento della LLC (7-10). Nonostante l'alto tasso di risposte, la LLC rimane una patologia ad oggi incurabile il cui decorso è caratterizzato da numerose recidive. Spesso per i noti effetti collaterali e le complicanze associate ai regimi chemio-immunoterapici, i pazienti anziani e quelli con comorbidità mal tollerano il trattamento. In questo subset di pazienti risulta ancora più difficile la scelta delle linee successive di terapia (11-13).

La recente approvazione di farmaci innovativi diretti contro il microambiente tumorale, i pathway associati al B-cell receptor (BCR) o all'apoptosi, ha reso disponibili nuove opzioni di trattamento caratterizzate da maggior efficacia e da un profilo di tossicità ridotto.

Nella nostra esperienza, l'associazione R-Idelalisib ha permesso di ottenere un buon controllo della malattia in tutti i pazienti, con ottenimento di 10 PR al termine delle somministrazioni di rituximab (1). Nel corso del follow-up (12 mesi) abbiamo osservato 1 CR in un paziente senza impegno linfonodale e con un assetto di malattia favorevole (IGVH mutato). In 2 casi alla rivalutazione a 12 mesi erano presenti linfadenopatie di diametro superiore a 1.5 cm, negli altri 7 casi si è osservata una persistenza midollare di malattia a fronte di una remissione a livello nodale. Nel caso del paziente in CR alla progressione non era presente coinvolgimento nodale.

Nella nostra casistica è presente un elevato numero di pazienti in seconda linea, tutti questi pazienti erano recidivati dopo trattamento con R-Bendamustina e avevano caratteristiche prognostiche sfavorevoli (non-mutati, del11q) i pazienti in linee successive erano stati trattati con FCR seguito da R-Bendamustina in 2 casi e R-Chlorambucil in 1 caso. Il trattamento precoce con piccole molecole si è dimostrato infatti associato a una migliore PFS rispetto al trattamento dalla seconda linea in poi (5).

Nella nostra casistica di *real-life* abbiamo osservato un solo caso di transaminite verificatasi dopo 4 mesi dall'inizio della terapia. Dopo un episodio di transaminite di grado 3 Idelalisib era stato sospeso fino alla normalizzazione delle transaminasi, alla ripresa della terapia in 72 ore si è verificata una tossicità di grado 4 sulle ALT che ha portato alla definitiva sospensione della terapia.

Non abbiamo osservato eventi infettivi maggiori ed in particolare polmoniti da *P. jiroveci*.

La tossicità ematologica principale è stata la neutropenia di grado ≥ 3 in 3 casi, in nessun caso si è manifestata neutropenie febbrile. La maggior incidenza si è verificata durante le somministrazioni di rituximab, in nessun caso il farmaco è stato sospeso ed è stato impiegato G-CSF con buona risposta. In 2 casi la neutropenia si è manifestata durante la monoterapia con Idelalisib, in questi casi è stato necessario ridurre

la dose di Idelalisib a 100 mg bid senza che si verificassero nuovamente episodi di neutropenia di grado 3.

La principale tossicità manifestatasi nella nostra esperienza è stata la diarrea, in 3 casi precoce e in 2 tardiva.

I due casi di diarrea tardiva, entrambi di grado 4, si sono verificati in un paziente in prima linea con del17p e in un paziente in seconda linea. In entrambi i casi, seppure la terapia con budesonide sia stata prontamente instaurata, non si è assistito ad un miglioramento clinico. Alla diarrea si è associato anche importante squilibrio elettrolitico. Dopo avere escluso etiologia infettiva e dopo esecuzione di colonscopia con biopsie che hanno evidenziato un quadro infiammatorio e negatività per CMV DNA, è stata istituita terapia steroidea sistemica con miglioramento del quadro clinico. In questi casi il farmaco è stato definitivamente sospeso dopo 8 e 10 mesi rispettivamente.

Sulla scorta di queste esperienze, nei successivi casi non appena si manifestavano minime alterazioni dell'alvo Idelalisib è stato sospeso ed iniziata terapia steroidea per os (prednisona 0.5 mg/kg/die) mantenuta fino alla normalizzazione dell'alvo. La terapia con Idelalisib è stata ripresa in tutti i casi con "profilassi" steroidea nei primi 7-10 giorni. Questo ha permesso di riprendere la terapia in tutti i pazienti.

Conclusioni

Anche nella *real-life*, la terapia orale rappresenta un'ottima alternativa alla chemioterapia tradizionale in pazienti con LLC recidivata e refrattaria, con caratteristiche prognostiche sfavorevoli o che sono *unfit* alla chemio-immunoterapia. L'esperienza maturata con questi farmaci ci permette inoltre nella pratica clinica una gestione più rapida e mirata degli eventi avversi riducendone quindi l'intensità e evitando sospensioni del farmaco che potrebbero compromettere la qualità della risposta.

Bibliografia

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the

- International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12): 5446-56.
2. Nabhan C, Raca G, Wang YL. Predicting Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Contemporary Era. *JAMA Oncol* 2015 Oct; 1(7): 965-74.
3. Herman SE, Gordon AL, Wagner AJ, Heerema NA, Zhao W, Flynn JM, Jones J, Andritsos L, Puri KD, Lannutti BJ, Giese NA, Zhang X, Wei L, Byrd JC, Johnson AJ. Phosphatidylinositol 3-kinase- δ inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood* 2010 Sep 23; 116(12): 2078-88. doi: 10.1182/blood-2010-02-271171. Epub 2010 Jun 3.
4. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, Li D, O'Brien SM, Pagel JM, Poleski MH, Sharman JP, Yao NS, Zelenetz AD. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(10): 2779-86. doi: 10.3109/10428194.2015.1022770. Epub 2015 May 19.
5. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson BD, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Foon K, Lenhart J, Henick Bachow S, Winter AM, Cruz AL, Claxton DF, Goy A, Daniel C, Isaac K, Kennard KH, Timlin C, Fanning M, Gashonia L, Yacur M, Svoboda J, Schuster SJ, Nabhan C. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol* 2017 May 1; 28(5): 1050-6. doi: 10.1093/annonc/mdx031.
6. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014 Mar 13; 370(11): 997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226. Epub 2014 Jan 22.
7. Eichhorst B, Fink A, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 study). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*: 2014; abstract 19.
8. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, Pflüger KH, Schott S, Goede V, Isfort S, von Tresckow J, Fink AM, Bühler A, Winkler D, Kreuzer KA, Staib P, Ritgen M, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Stilgenbauer S, Wendtner CM. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012 Sep 10; 30(26): 3209-16.

9. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014 Mar 20; 370(12): 1101-10.
 10. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S, International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010 Oct 2; 376(9747): 1164-74.
 11. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Wendtner CM. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011 Sep 10; 29(26): 3559-66. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8061. Epub 2011 Aug 15.
 12. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, Plunkett W, Koller C, Beran M, Lerner S, Kantarjian H. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002 Sep; 43(9): 1755-62.
 13. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, Robak T, Furman RR, Hillmen P, Trneny M, Dyer MJ, Padmanabhan S, Piotrowska M, Kozak T, Chan G, Davis R, Losic N, Wilms J, Russell CA, Osterborg A; Hx-CD20-406 Study Investigators. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010 Apr 1; 28(10): 1749-55. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3187. Epub 2010 Mar 1. Erratum in: *J Clin Oncol* 2010 Aug 1; 28(22): 3670.
-
- Corrispondenza:
Gianluigi Reda
U.O.C. Ematologia, Fondazione IRCCS Ca'Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
E-mail: gianluigi.reda@policlinico.mi.it

Efficacia di Idelalisib e Rituximab in seconda linea di trattamento in una giovane paziente con leucemia linfatica cronica (LLC) e delezione del cromosoma 17

Erica Finolezzi, Francesco Angrilli

Centro Diagnosi e Terapia dei Linfomi. Dipartimento di Ematologia, Medicina Trasfusionale e Biotecnologie, Ospedale "Santo Spirito", Pescara

Riassunto. Il trattamento della LLC si è notevolmente evoluto negli ultimi anni. In particolare, di fondamentale importanza si sono rivelati i nuovi farmaci attivi nei pazienti con delezione 17p e mutazione di TP53, casi a prognosi severa, poco responsivi agli approcci di immunochimioterapia convenzionali. Si descrive il caso di una paziente giovane con leucemia linfatica cronica e delezione del cromosoma 17, riscontrata all'esordio di malattia, trattata con idelalisib e rituximab in seconda linea di trattamento, con attenzione riguardo alla gestione delle tossicità correlate.

Introduzione

La LLC è una malattia eterogenea caratterizzata da un decorso clinico e da una prognosi variabile in funzione di diversi fattori biologici. La presenza o la comparsa, nel corso della storia naturale di malattia, di alterazioni citogenetiche clonali come la del(17p) e/o mutazioni del gene TP53 ha assunto un importante ruolo prognostico (1). Recentemente è stato sviluppato un nuovo score prognostico che prende in considerazione non solo gli aspetti clinici ma anche gli aspetti biologici e genetici della malattia, il CLL International Prognostic Index (CLL-IPI). Sono stati identificati 5 fattori prognostici indipendenti: l'età, lo stadio clinico, la beta2-microglobulina, lo stato mutazionale IGVH e la delezione e/o mutazione TP53 (2). I pazienti con LLC che presentano la del(17p) (5-8% dei pazienti non sottoposti a un trattamento chemioterapico) e/o mutazioni di TP53 (4-37% dei pazienti) mostrano una resistenza ai trattamenti chemioterapici convenzionali non superabile neanche dall'aggiunta degli anticorpi monoclonali anti-CD20 (3).

Negli ultimi anni grazie allo sviluppo e all'introduzione nella pratica clinica di farmaci inibitori

di pathways importanti per la sopravvivenza cellulare (idelalisib, ibrutinib e venetoclax), le opzioni terapeutiche per il trattamento dei pazienti con LLC recidivati/refrattari e con prognosi sfavorevole sono notevolmente aumentate (4).

Si descrive il caso di una paziente giovane con LLC che presenta all'esordio di malattia una del(17p).

Descrizione del caso clinico

La paziente giungeva alla nostra osservazione nel marzo 2013, all'età di 43 anni, per un riscontro occasionale di leucocitosi con linfocitosi (WBC 29500/mm³; linfociti 21200/mm³) in assenza di sintomi sistemici. In anamnesi assenza di comorbidità rilevanti eccetto un ipotiroidismo in trattamento farmacologico con levotiroxina. In anamnesi patologica remota la paziente segnalava un intervento di tonsillectomia e un episodio di glomerulonefrite post-streptococcica in età infantile. L'immunofenotipo da sangue venoso periferico ha documentato la presenza del 71% di linfociti clonali con fenotipo CD19+CD5+CD23+, CD20+; la biopsia osteomidollare presentava un infiltrato lin-

foide interstiziale e plurifocale composto da elementi di piccola taglia, frammisti ad alcuni prolinfociti e paraimmunoblasti concludendo per un interessamento midollare da leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti. La citogenetica molecolare mediante FISH da sangue periferico ha mostrato la delezione del gene TP53 nel 63% delle cellule esaminate e la presenza di riarrangiamenti del gene IGH con delezione della regione IGHV (variabile) nel 66% delle cellule esaminate.

All'esame obiettivo si apprezzava soltanto un linfonodo centimetrico a livello laterocervicale sinistro e linfonodi del diametro massimo di 1.5 cm a livello ascellare bilaterale. La TC total body di stadiazione documentava la presenza di diverse linfadenopatie non confluenti a livello laterocervicale e ascellare bilaterale del diametro massimo di 1.5 cm e presenza di diverse tumefazioni linfonodali del diametro massimo di 1.5 cm in sede celiaca, paraortica sinistra, nell'intercavo aorta-cava, iliaca comune ed esterna bilaterale.

Alla luce della presenza di un'alterazione citogenetica prognosticamente sfavorevole come la del(17p) si eseguiva tipizzazione HLA per la paziente e la sorella, con riscontro di compatibilità piena.

La paziente veniva pertanto avviata ad uno stretto follow-up e il quadro clinico è rimasto stazionario per circa 9 mesi, poi si è assistito ad un progressivo incremento dei globuli bianchi e linfociti e comparsa di sudorazioni profuse soprattutto notturne. Pertanto, ad ottobre 2014 è stata eseguita una nuova TC che ha documentato l'aumento di numero e dimensioni delle note linfadenopatie patologiche, in parte confluenti, a livello laterocervicale, ascellare ma soprattutto addominale.

La paziente veniva avviata a terapia di prima linea secondo schema R-FC (rituximab, fludarabina, ciclofosfamide) per un totale di 6 cicli con buona tolleranza clinica. La rivalutazione al termine del trattamento ha documentato la normalizzazione dei valori dell'emocromo (globuli bianchi e linfociti nella norma), una parziale riduzione delle linfadenopatie note e un interessamento osteomidollare residuo da leucemia linfatica cronica. Pertanto non appena si è avuta in Italia l'autorizzazione all'impiego dell'idelalisib, a gennaio 2016 è stato avviato trattamento con rituximab ogni 2 settimane per 4 settimane (prima dose 375 mg/m²,

successive 500 mg/m²) in associazione a idelalisib alla dose di 150 mg per via orale due volte al giorno. Veniva inoltre avviata profilassi anti *Pneumocystis Jirovecii* con sulfametoxazolo/trimetoprim e programmato un attento monitoraggio del citomegalovirus.

A circa 7 settimane dall'inizio della terapia con idelalisib si è osservato un incremento del valore delle transaminasi configurando una tossicità di grado 3 che ha reso necessario l'interruzione temporanea di idelalisib. A distanza di circa un mese dalla sospensione persisteva il rialzo delle transaminasi e pertanto, dopo aver documentato la negatività sierologica del citomegalovirus, si avviava terapia orale con prednisone (25 mg/die) che ha determinato una riduzione, fino a normalizzazione dei livelli delle transaminasi. Veniva ripreso pertanto trattamento con idelalisib a dosi ridotte (100 mg x 2/die) con il contemporaneo impiego della terapia steroidea che ha consentito di non superare un livello di tossicità epatica di grado 1, fenomeno che in alcuni casi si ripresenta al momento della ripresa del trattamento. La terapia steroidea è stata comunque sospesa dopo circa 2 settimane.

La paziente ha eseguito regolari controlli clinico-ematologici e nel mese di febbraio 2017 è comparsa una diarrea di grado 1-2 che non ha richiesto l'interruzione del trattamento con idelalisib, ma è regredita con la somministrazione di loperamide. Ad una approfondita anamnesi, in realtà, la diarrea (2-3 scariche al giorno) era comparsa già da 2 mesi prima ma la paziente, anche se informata delle tossicità gastrointestinali correlate con l'assunzione di idelalisib, aveva omesso di comunicarci l'insorgenza di tale temibile complicanza.

Ad agosto 2017 si è verificata nuovamente l'insorgenza di diarrea sempre di grado 2. Gli esami colturali sono risultati negativi. Dopo circa una settimana, per il persistere della diarrea e la mancata risposta al trattamento con loperamide, veniva sospeso trattamento con idelalisib e avviata terapia cortisonica con prednisone 25 mg/die con risoluzione della diarrea nell'arco di 3 settimane. Successivamente ha ripreso il trattamento con idelalisib al dosaggio di 100 mg x 2/die.

Attualmente, a distanza di 20 mesi dall'inizio della terapia con idelalisib, la paziente presenta ottime condizioni generali, non sono presenti linfadenomegalie superficiali e profonde e l'emocromo è nei limiti di normalità. Alla paziente è stato proposto il trapianto

allogenico che è stato per il momento rifiutato e pertanto proseguito il trattamento con idelalisib.

Discussione

Il trattamento dei pazienti con LLC e del(17p) e/o mutazione di TP53 ha rappresentato per lungo tempo un unmet medical need. Recentemente si sono resi disponibili farmaci quali idelalisib, ibrutinib e venetoclax che con meccanismi di azione differenti dalla chemioterapia e dagli anticorpi monoclonali sono efficaci nei pazienti con LLC recidivati o refrattari e, in modo particolare, nei pazienti con alterazioni citogenetiche sfavorevoli.

Idelalisib è un inibitore orale selettivo della subunità p110 delta della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PIK3), una chinasi coinvolta in una serie di vie di trasmissione del segnale che attivano la proliferazione, la sopravvivenza e la migrazione delle cellule linfoidi e che risulta iperespressa nelle malattie linfoproliferative B, in particolare nella leucemia linfatica cronica e nei linfomi non-Hodgkin indolenti (5). L'impiego di idelalisib in associazione al rituximab ha dimostrato grande efficacia in pazienti affetti da LLC pretrattati, indipendentemente dalla presenza o assenza di del(17p) o della mutazione TP53, con risposte globali dell'81% e sopravvivenza a 12 mesi del 92% (6).

Come prevedibile, la nostra giovane paziente con LLC e presenza della del(17p) ha risposto solo parzialmente al trattamento di immunochemioterapia standard e, pertanto, l'indirizzo terapeutico è stato orientato verso l'utilizzo di idelalisib in associazione a rituximab, che a distanza di 20 mesi dall'inizio della somministrazione ci ha permesso di mantenere un pieno controllo della malattia confermando l'efficacia di tale farmaco in questo particolare sottogruppo di pazienti a prognosi altamente sfavorevole.

Durante il trattamento si sono verificati alcuni eventi avversi come l'incremento delle transaminasi e la comparsa di diarrea/colite che rappresentano due delle principali tossicità correlate al trattamento con idelalisib (7). Nella nostra paziente queste tossicità sono state gestite con successo, nonostante "l'indisciplina" della paziente, permettendo di proseguire

il programma terapeutico. L'interruzione temporanea della terapia e l'uso di steroidi associati alla terapia di supporto sono stati importanti nel controllo delle tossicità correlate a idelalisib. Ci sembra anche importante sottolineare che durante i periodi di sospensione del farmaco, la malattia non ha mostrato segni clinico-laboratoristici di recidiva, a testimonianza dell'alta efficacia dell'idelalisib.

In conclusione, l'idelalisib è un farmaco di fondamentale importanza per i pazienti che hanno indicazione a riceverlo; inoltre, un attento monitoraggio clinico-laboratoristico consente una gestione adeguata e tempestiva delle possibili complicazioni legate all'impiego del farmaco.

Bibliografia

1. Stilgenbauer S. Prognostic markers and standard management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2015; 368-77.
2. International C.L.L. I.P.I. working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2016; 17: 779-90.
3. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164-74.
4. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2017; 92: 946-65.
5. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, et al. The phosphoinositide 3-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118: 3603-12.
6. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007.
7. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment; expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2779-86.

Corrispondenza:

Erica Finolezzi

Centro Diagnosi e Terapia dei Linfomi

Dipartimento di Ematologia,

Medicina Trasfusionale e Biotecnologie,

Ospedale "Santo Spirito", Pescara

E-mail: erica.finolezzi@gmail.com

Efficacia e sicurezza del trattamento con rituximab e idelalisib in un caso di processo linfoproliferativo cronico B CD5+ (Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma) plurirecidivato e pluritrattato

Antonio Lazzaro, Annalisa Arcari, Simona Bassi, Patrizia Bernuzzi, Costanza Bosi, Carlo Filippo Moroni, Lara Pochintesta, Elena Trabacchi, Daniele Vallisa

Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Divisione di Ematologia e Centro Trapianti di Midollo Osseo, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

Riassunto. La Leucemia Linfatica Cronica rappresenta una patologia linfoproliferativa nei confronti della quale negli ultimi anni sono stati fatti significativi progressi in termini di caratterizzazione biologica e terapia. Quest'ultimo aspetto, in particolare, tramite l'adozione di nuovi schemi chemioterapici o immunochemioterapici, ha rappresentato per i pazienti affetti da LLC un chiaro miglioramento in termini di sopravvivenza. Ciò nonostante, la storia naturale della malattia appare spesso caratterizzata da ripetute recidive che possono indurre uno stato di refrattarietà ai trattamenti standard. La recente introduzione di nuove molecole, quali gli inibitori del B Cell Receptor (nello specifico della fosfatidil-inositolo 3-kinasi o PI3K δ) ha reso possibile il superamento di tali resistenze e fornito una ulteriore possibilità terapeutica. Il caso clinico presentato si riferisce a un paziente noto per LLC da circa 15 anni, già sottoposto a numerose linee terapeutiche (sette) e affetto, inoltre, da altre multiple comorbidità. Il trattamento con rituximab e idelalisib ha permesso di ottenere una significativa e duratura risposta in assenza di effetti tossici di rilievo.

Introduzione

La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) (1) rappresenta uno dei più comuni processi linfoproliferativi dei soggetti >65-70 anni (2). Nella forma classica, il quadro clinico di esordio è caratterizzato da linfocitosi (>5 X 10⁹/l linfociti) periferica clonale B CD5+ e, variabilmente, dalla presenza di adenopatie multiple e/o splenomegalia.

Possono associarsi, inoltre, segni di insufficienza midollari quali anemia e/o piastrinopenia, meno frequentemente ipogammaglobulinemia.

Il quadro clinico caratterizzato da multiple adenopatie con splenomegalia e linfocitosi periferica di modesta entità o assente, costituisce un disordine linfoproliferativo B CD5+ assimilabile alla LLC e viene

denominato Linfoma non Hodgkin a piccoli linfociti o linfocitico (3).

L'indicazione ad un trattamento di I linea e il tipo o associazione dei vari agenti antineoplastici da utilizzare prevede la valutazione di molteplici fattori. Innanzitutto il trattamento deve essere preso in considerazione in presenza di un quadro clinico significativo (sintomatologia sistemica, adenopatie multiple e splenomegalia, rapido incremento della linfocitosi) e deve considerare, inoltre, le caratteristiche biologiche specifiche quali eventuali anomalie citogenetiche o molecolari (es: delezione 17p e mutazioni di TP53). Non di secondaria importanza appare la attenta valutazione delle comorbidità del paziente.

Il decorso della malattia è spesso caratterizzato da ripetute recidive che impongono una attenta valutazio-

ne della opzioni terapeutiche, dei rischi connessi alla tossicità cumulativa dei farmaci già utilizzati in precedenza e della coesistenza di altre patologie di vari organi o apparati (4).

La recente disponibilità di nuove molecole o farmaci biologici che interferiscono con il signaling intracellulare o con l'attività di BCL2i (ad esempio gli inibitori orali del BCR) permette di programmare trattamenti anche nelle fasi avanzate di malattia. A fronte di ciò, appare altrettanto importante considerare la eventuale tossicità in paziente pesantemente pretrattati. Tra le tossicità specifiche di tali nuovi farmaci occorre considerare con attenzione quelle a carico dell'apparente gastroenterico (diarrea e/o colite), respiratorio (polmonite interstiziale) e cardiocircolatorio (ipertensione arteriosa e aritmie quali la fibrillazione atriale). Di non secondaria importanza, in aggiunta alla naturale disreattività con frequente immunodeficienza tipica della malattie linfoproliferative, il rischio infettivologico che può essere indotto dalle nuove molecole (polmonite da *Pneumocystis*, infezione da cytomegalovirus).

Viene presentato il caso di un paziente affetto da LLC da >15 anni, già trattato in precedenza con diverse linee terapeutiche, affetto da altre patologie quali diabete mellito e cardiopatia ipocinetica con coronaropatia ostruttiva (pregresso IMA già sottoposto ad angioplastica coronarica o PTCA e posizionamento di stent) ed aritmica (blocco atrioventricolare o BAV totale, portatore di pacemaker o PM), che ha presentato una recidiva di malattia con quadro clinico severo (elevata linfocitosi + multiple grossolane adenopatie sovra e sottodiaframmatiche) per il quale le opzioni terapeutiche erano ridotte. Il trattamento con Rituximab e idelalisib si è dimostrato estremamente efficace senza evidenza di tossicità.

Descrizione del caso

Il caso presentato è quello relativo ad un paziente di sesso maschile, giunto alla nostra osservazione nel 2002, all'età di 58 anni per linfocitosi. Le indagini effettuate hanno permesso di porre diagnosi di Leucemia Linfatica Cronica B CD5+ (stadio 0 di Rai) con citogenetica negativa, IgVH non mutato. In considerazione del rapido incremento della linfocitosi periferica,

dopo un iniziale tentativo terapeutico con clorambucil + steroide precocemente sospeso per inefficacia, è stata impostata una terapia di II linea con fludarabina e ciclofosfamide (schema FC) (5) al termine della quale è stata rilevata una risposta ematologica completa e duratura.

Nel 2008 il paziente ha mostrato una ripresa di malattia che ha reso necessario un trattamento di III linea eseguito riproponendo quello precedente (schema FC) visto il lungo periodo intercorso tra l'esordio e la recidiva. Anche tale terapia si è dimostrata efficace mediante un nuovo ottenimento di risposta ematologica completa.

Durante il successivo monitoraggio non è stata rilevata alcuna evidenza di recidiva fino al 2011 quando il paziente ha presentato la comparsa di multiple adenopatie sovra e sottodiaframmatiche in associazione alla nota linfocitosi periferica. In virtù della differente modalità di presentazione della malattia linfoproliferativa, è stato sottoposto a una rivalutazione complessiva con conferma dell'assenza di anomalie citogenetiche, maggior infiltrato linfoide patologico a livello midollare (75%, all'esordio 30%), analoghe caratteristiche morfologiche ed immunofenotipiche della popolazione linfoide clonale. Visto, pertanto, il quadro clinico complessivamente più severo rispetto all'esordio di malattia, si è deciso per un trattamento di IV linea con schema immunochemioterapico (rituximab + fludarabina + ciclofosfamide o R-FC) (6) al termine del quale è stata ottenuta una risposta parziale e asincrona (normalizzazione della linfocitosi periferica, riduzione dell'infiltrato midollare, stazionarietà delle grossolane adenopatie).

Dopo pochi mesi dal termine del trattamento le adenopatie residue hanno manifestato la tendenza a un progressivo incremento numerico e volumetrico in assenza di chiara e significativa linfocitosi clonale periferica. Il processo linfoproliferativo in questione, pertanto, si era modificato nel senso di una acquisizione di caratteristiche più tipiche di un Linfoma non Hodgkin linfocitico piuttosto che di una classica Leucemia Linfatica Cronica. Al fine di ottenere una più efficace risposta soprattutto in termini di riduzione delle localizzazioni nodali, come terapia di V linea è stato utilizzato lo schema immunochemioterapico R-CHOP (x6) tipicamente e più diffusamente utilizzato

nei processi linfomatosi con coinvolgimento linfonodale o extranodale. La risposta a tale nuova linea di terapia è stata modesta e soprattutto il paziente ha manifestato una tossicità ematologica di grado 3-4 mai presentata in passato.

Trascorsi circa 10 mesi dal termine della terapia precedente, visto il persistere delle grossolane adenopatie, per escludere la trasformazione in alto grado del noto processo linfoproliferativo, è stata eseguita una biopsia linfonodale che ha confermato la presenza di un clone a piccoli linfociti B (LLC/LNH linfocitico). Tra la fine del 2013 e l'inizio del 2014 il paziente è stato sottoposto, pertanto, a un trattamento di VI linea con rituximab + bendamustina (x6) (7) con buona risposta parziale (riduzione numerica e dimensionale >50% delle adenopatie, infiltrato midollare residuo 15%).

Dopo circa 15 mesi nuova ripresa di malattia con rapido e progressivo incremento della linfocitosi che ha reso necessaria l'impostazione di un nuovo tentativo terapeutico di VII linea. In considerazione dei molteplici trattamenti precedenti e della impossibilità al rechallenge di alcuni chemioterapici già utilizzati (es: fludarabina e antracicline), è stato effettuato un tentativo di contenimento della malattia mediante terapia con clorambucil a cicli mensili. Tentativo sospeso dopo 2 mesi per marcata progressione di malattia con spiccata linfocitosi e multiple grossolane adenopatie superficiali e profonde sovra e sottodiaframmatiche.

Nel novembre 2015, a fronte di un quadro clinico caratterizzato da spiccata linfocitosi (>150.000/mmc), piastrinopenia di grado 1, adenopatie superficiali fino a 3.8 cm, profonde fino a 5.5 cm), vista la disponibilità di nuovi agenti terapeutici quali gli inibitori della PI3K δ e dopo una attenta valutazione dei trattamenti precedenti (Tabella 1), il paziente ha iniziato un trattamento di VIII linea con rituximab e idelalisib. In particolare, è stato utilizzato lo schema classico che prevede la somministrazione di Idelalisib 150 mg x 2/die fino a progressione o tossicità inaccettabile associato a rituximab (375 mg/mq al 1° ciclo, 500 mg/mq in quelli successivi) per 8 cicli (i primi 5 ogni 2 settimane, gli ultimi 3 ogni 4 settimane). Già durante i primi cicli di terapia, è stato rilevata una rapida e significativa riduzione delle adenopatie con successiva progressiva normalizzazione della linfocitosi. Il trattamento, tuttora in corso, è sta-

Tabella 1. Linee terapeutiche.

Da	a	n° linea	schema
ago-03	set-03	I	clorambucil + steroide
ott-03	gen-04	II	FC
gen-08	mag-08	III	FC
ott-11	mar-12	IV	R-FC
ott-12	feb-13	V	R-CHOP
set-13	feb-14	VI	R-bendamustina
lug-15	set-15	VII	clorambucil
nov-15	in corso	VIII	R-idelalisib

to privo di significativi effetti collaterali o tossicità. In particolare non si è manifestata alcuna tossicità ematologica (neutropenia o piastrinopenia), gastrointestinale (es: diarrea) o epatica (transaminasi sempre nei limiti della norma). Di particolare rilievo in un paziente pesantemente pretrattato e con note comorbidità quali cardiopatia ischemico-ipocinetica e aritmica, diabete mellito di tipo 2, ipogammaglobulinemia secondaria al processo linfoproliferativo, durante il trattamento non si sono mai verificati eventi o complicanze di tipo infettivo. A tale proposito, sin dall'inizio del trattamento, è stata impostata una profilassi antinfettiva con aciclovir (400 mg x 2/die) e trimetoprim/sulfametoxazolo (1 + 1 cp 2 giorni/settimana). Attualmente, a +22 mesi dall'inizio del trattamento, i valori emocromocitometrici risultano nella norma, in particolare il numero dei leucociti e la formula) e non vi è evidenza di adenopatie né all'esame obiettivo né alle valutazioni strumentali periodicamente eseguite (ecografia e TC).

Discussione del caso

Il caso clinico descritto presenta caratteristiche tipiche della Leucemia Linfatica Cronica quali le frequenti ricadute e altre di non comune riscontro come la variabilità di presentazione manifestata in occasione delle varie recidive. In particolare, si segnala come il paziente abbia manifestato a volte un quadro di LLC tipica con spiccata linfocitosi, anemia e piastrinopenia con minore interessamento nodale, altre volte un quadro opposto e differente con grossolane adenopatie sovra e sottodiaframmatiche, importante splenomegalia e linfocitosi periferica di lieve entità configurando, pertanto, un processo linfoproliferativo assimilabile a

Tabella 2. Valutazione mediante scala CIRS-G (Cumulative illness rating scale for Geriatrics)

Patologie cardiache	0	1	2	3	4
Ipertensione	0	1	2	3	4
Patologie vascolari	0	1	2	3	4
Patologie ematologiche	0	1	2	3	4
Patologie respiratorie	0	1	2	3	4
Patologie ORL o oculari	0	1	2	3	4
Apparato gastroenterico superiore	0	1	2	3	4
Apparato gastroenterico inferiore	0	1	2	3	4
Patologie epatiche	0	1	2	3	4
Patologie renali	0	1	2	3	4
Altre patologie genito-urinarie	0	1	2	3	4
Sistema muscolo-scheletrico-cute	0	1	2	3	4
Patologie sistema nervoso	0	1	2	3	4
Patologie endocrino-metaboliche	0	1	2	3	4
Patologie psichiatriche e comportamentali	0	1	2	3	4
→ Total score (S)					11
→ CIRS-G Severity Index (S/N)					1.8

le comorbidità presentate dal paziente che, mediante utilizzo della scala CIRS-G (Cumulative illness rating scale for Geriatrics), conferivano al soggetto uno score di 11 con severity index di 1,8 (Tabella 2). Accanto all'età >70 anni, il paziente era affetto da patologie cardiovascolari quali cardiopatia ipocinetica su base ischemica (pregresso IMA) e aritmica (portatore di PM per BAV totale) e da diabete mellito di tipo 2. In considerazione di tali patologie, la terapia domiciliare assunta dal paziente prevedeva l'utilizzo di molteplici principi attivi. In particolare, il trattamento cardiologico era costituito da un beta-bloccante (bisoprololo), un ACE-inibitore (ramipril), una doppia terapia antiaggregante (acido acetilsalicilico + clopidogrel) con gastroprotezione (ranitidina) e un ipocolesterolemizzante (atorvastatina). La terapia ipoglicemizzante, invece, era attuata mediante l'uso della associazione metformina/glibencamide. Nonostante la complessa terapia domiciliare e le comorbidità, durante il trattamento non sono state rilevate interferenze farmacologiche né complicanze cardiache o emorragiche.

In conclusione, il caso descritto conferma le recenti osservazioni relative all'efficacia dei nuovi agenti terapeutici quali gli inibitori del B Cell Receptor nei pazienti affetti da LLC/LNH linfocitico anche in fase avanzata di malattia e dopo molteplici trattamenti. Un attento e regolare monitoraggio clinico, ematochimico e strumentale, oltre al controllo della risposta alla terapia, permette la puntuale e precoce valutazione delle eventuali tossicità previste.

Bibliografia

1. Muller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, Campo E, Harris NL, Stein H. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: Swerdlow E et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. IARC, Lyon 2008; 180-2.
2. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2008; 111: 4916-214.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD,

- Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 May 19; 127(20): 2375-90.
4. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2017 Sep; 92(9): 946-65.
 5. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. 2007; 370: 230-9.
 6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trnety M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164-74.
 7. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Wendtner CM. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3559-66.
 8. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007.
 9. Barrientos JC. Idelalisib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol* 2016 Sep; 12(18): 2077-94.
 10. Rowsell-Turner RB, Barr PM. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in older adults. *J Geriatr Oncol*. 2017 Sep; 8(5): 315-9.
-
- Corrispondenza:
Dr. Antonio Lazzaro
Ematologia e CTMO –
Ospedale Guglielmo da Saliceto
Via Taverna, 49 - 29121 Piacenza
Tel. +39 0523 303719-303723
Fax +39 0523 303728
E-mail: a.lazzaro@ausl.pc.it

Trattamento con Idelalisib e Rituximab in un paziente anziano affetto da leucemia linfatica cronica recidivata, efficacia e gestione delle tossicità

Paolo Falcucci

UOC Ematologia, ASL Viterbo

Riassunto. Si presenta il caso clinico di un paziente anziano affetto da leucemia linfatica cronica (LLC) trattato in prima linea con BR (Bendamustina-Rituximab) e alla recidiva per comparsa di delezione del cr17 con Idelalisib-Rituximab. La disponibilità nell'armamentario terapeutico di una nuova classe di farmaci rappresentata dagli inibitori orali del B Cell Receptor (BCR), come Idelalisib e Ibrutinib, ha rivoluzionato lo scenario del trattamento della LLC, soprattutto per quei pazienti con malattia biologicamente aggressiva, come quelli caratterizzati dalla presenza di del17p13.1 o mutazione di TP53. Nel caso qui descritto il nostro paziente nel corso del trattamento con Idelalisib ha sviluppato tossicità infettiva severa rappresentata da Herpes Zoster trigeminale con associata uveite e cheratite che ha necessitato la sospensione della terapia, la cui ripresa una volta risolta la complicità ha determinato nuovo controllo sulla malattia.

Introduzione

La LLC è la forma di leucemia più comune dell'adulto nei paesi occidentali, rappresentando circa un terzo di tutte le leucemie. La prevalenza in Italia della LLC è di 37 casi di persone per 100.000 abitanti; nel nostro paese le stime parlano di circa 1.600 nuovi casi ogni anno fra gli uomini e 1.150 fra le donne. La LLC è una forma di leucemia che viene osservata più frequentemente nelle persone meno giovani, interessa infatti persone di età adulta/anziana, l'età media alla diagnosi è di circa 71 anni e prima dei 60 anni la LLC è più rara (1). Una volta acquisita la diagnosi, alla luce delle più recenti acquisizioni, un corretto e moderno inquadramento della LLC deve necessariamente includere lo studio dei fattori prognostici che progressivamente dimostrano la loro validità; ad oggi non si può prescindere dalla valutazione dello stato mutazionale delle IgVH, dallo studio citofluorimetrico dei diversi parametri disponibili e dalla valutazione della FISH eseguita su sangue venoso periferico che deve essere effettuata prima dell'inizio del trattamento, al fine di

documentare l'eventuale presenza della mutazione di p53 o delezione del cr17, vista l'attuale disponibilità di nuovi farmaci inibitori delle chinasi. In considerazione della cronicità della patologia l'indicazione al trattamento deve essere attentamente valutata, le linee guida segnalano come sia da tenere in attenta considerazione in tal senso la presenza di sintomi sistemici (febbre, sudorazione notturna, calo ponderale) linfadenomegalie, organomegalie e citopenie (2). Nonostante le più recenti acquisizioni abbiano permesso di migliorare radicalmente il trattamento della patologia rispetto soltanto a pochi anni fa, la leucemia linfatica cronica rimane tuttavia una malattia ad oggi incurabile senza il ricorso a trapianto allogenico di midollo osseo; l'obiettivo principale che il clinico deve porsi deve essere quindi quello di ottimizzare l'outcome mirando alla miglior risposta al trattamento, salvaguardando nel contempo la qualità di vita del paziente, valutazioni queste che vanno tenute in conto soprattutto quando si gestiscono pazienti anziani con comorbidità, considerando che l'età media dei pazienti alla diagnosi è di 71 anni. Descriviamo qui il caso di un paziente anzia-

no affetto da LLC recidivata con del17p13.1, trattato con Rituximab e Idelalisib presso l'Unità Operativa di Ematologia dell'Ospedale S. Anna di Ronciglione, Azienda USL di Viterbo.

Descrizione del caso clinico

Un uomo di 68 anni giungeva alla nostra osservazione nel giugno del 2008 per il riscontro casuale di leucocitosi ad esami ematochimici di routine eseguiti in conseguenza di incidente stradale. In anamnesi patologica remota si segnalava ipertensione arteriosa in terapia da circa cinque anni e adenocarcinoma prostatico trattato nel gennaio 2008 con chirurgia radicale e successiva radioterapia. Eseguito l'inquadramento diagnostico del caso che mostrava leucocitosi in assenza di adenomegalie, organomegalie o citopenie, veniva posta diagnosi di LLC stadio 0A secondo la classificazione di Rai e Binet; la determinazione dei fattori prognostici è stata effettuata valutando il CD38 che risultava positivo e studio mutazionale delle IgVH che mostrava una sequenza VH3-33 mutata (93.7% di omologia) eseguito attraverso amplificazione genica e sequenziamento della regione genica codificante la porzione variabile delle Ig. Una volta quindi definita la diagnosi e la stadiazione il paziente veniva avviato ad un programma di follow-up osservazionale periodico con esecuzione di esami ematochimici e valutazione clinica ad intervalli prima di tre e quindi di circa sei mesi gli uni dagli altri. L'andamento della malattia si è mantenuto stabile ed indolente fino al mese di gennaio 2015, quando si è assistito ad una progressione di malattia caratterizzata dalla comparsa di voluminose linfadenomegalie laterocervicali (dimetro max di 6 cm) e l'insorgenza di anemizzazione precedentemente non evidente (Hb 9.0 g/dl, MCV 82 fl). La tipizzazione linfocitaria su sangue venoso periferico confermava la presenza di una popolazione monoclonale B con immunofenotipo compatibile con LLC. È stato a questo punto avviato il work-up per valutare altre eventuali cause di anemia, con studio dell'assetto marziale e vitaminico che è risultato nella norma, esecuzione di esofagogastroduodenoscopia e colonscopia che non hanno evidenziato sedi di sanguinamento o altre anomalie, valutazione dei parametri di emolisi risultati

nella norma. L'esame FISH eseguito su sangue venoso periferico evidenziava la presenza di trisomia del cromosoma 12 ed assenza della delezione del cromosoma 17; mediante sequenziamento del DNA veniva inoltre esclusa la presenza di mutazione di p53. La valutazione dello stato di fitness del paziente e l'impatto di eventuali comorbidità è stata eseguita utilizzando come strumento la Cumulative Illness Rating Scale adattata alla popolazione geriatrica (CIRS-G) (3), fornendo un valore pari a 3. Alla luce del quadro di malattia sulla scorta delle linee guida internazionali il paziente veniva sottoposto a chemioimmunoterapia secondo schema Rituximab-Bendamustina x 6 cicli (4), con buona *compliance* ed ottenimento di remissione completa di malattia. Le condizioni del paziente ed il quadro della LLC si mantenevano stabili fino al mese di aprile 2016, quando gli accertamenti eseguiti mostravano la comparsa di anemia, piastrinopenia e grosse masse linfonodali superficiali. Nel sospetto di evoluzione istologica del quadro di malattia veniva effettuata una PET total-body che tuttavia mostrava modesta captazione da parte delle linfadenomegalie, confermando quindi la LLC. Sono stati quindi rivalutati i parametri prognostici al fine di stabilire correttamente la strategia terapeutica, in particolare è stata eseguita rivalutazione della citogenetica molecolare mediante FISH che evidenziava comparsa di delezione del cr17 nel 69% delle metafasi analizzate. Alla luce dunque della nuova progressione di malattia il paziente ha iniziato nuovo trattamento con Idelalisib al dosaggio di 150 mg x 2/die associato a Rituximab, secondo lo schema proposto da Furman et al (5). Lo schema terapeutico veniva associato a profilassi anti-infettiva con trimetoprim-sulfametossazolo e aciclovir; allopurinolo veniva inoltre somministrato per la prevenzione della sindrome da lisi acuta tumorale. L'evoluzione clinico-laboratoristica della LLC ha mostrato un miglioramento delle condizioni generali del paziente con un rapido decremento delle dimensioni delle masse linfonodali, una riduzione della linfocitosi ed un recupero dei livelli di emoglobina e piastrine, configurando un quadro di risposta parziale secondo i criteri proposti dall'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (6). Nel novembre 2016, dopo 7 mesi di terapia, il paziente sviluppava un Herpes Zoster trigeminale di notevole aggressività con associata uveite e cheratite che hanno

momentaneamente compromesso la funzionalità oculare; intrapresa prontamente la terapia antivirale specifica si è assistito a risoluzione completa del quadro infettivo in circa 45 giorni (7). Durante questo periodo, avendo nel frattempo sospeso Idelalisib, si è assistito ad una nuova recrudescenza della LLC, con incremento delle linfadenomegalie ascellari e laterocervicali. Con la ripresa dopo 45 giorni di Idelalisib, al dosaggio inizialmente di 150 mg/die per due settimane e quindi al dosaggio standard di 150 mg x2/die, si è configurato nuovamente un quadro di risposta parziale di malattia. Attualmente a 17 mesi dall'inizio del trattamento il paziente si presenta in buone condizioni generali, prosegue il farmaco al dosaggio standard di 150 mg x2/die, il performance status appare decisamente migliorato, non si sono registrati ulteriori episodi infettivi né altri effetti collaterali legati ad Idelalisib. Nel mese di giugno 2017 il paziente ha subito un intervento di artroprotesi d'anca programmato da tempo che ha superato brillantemente senza sospensione di Idelalisib. Attualmente il paziente, a sette mesi dalla fine della terapia, si presenta in buone condizioni generali, le rivalutazioni clinico-laboratoristiche-strumentali periodiche confermano un quadro compatibile con remissione parziale di malattia.

Discussione del caso

La recente introduzione di nuove molecole ha permesso di aumentare l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da LLC. Tra i nuovi agenti inibitori di BCR si segnalano attualmente per gli incoraggianti risultati ottenuti Ibrutinib, diretto contro la Bruton tyrosin kinasi (BTK) (8) ed Idelalisib, con un'attività specifica nei confronti della subunità delta della fosfoinositol 3-kinasi (PI3K). A fronte tuttavia di una migliorata efficacia ed un impatto sulla sopravvivenza libera da malattia gli effetti collaterali legati a queste nuove molecole risultano spesso differenti rispetto agli eventi avversi secondari agli agenti chemio-immunoterapici finora utilizzati; considerando inoltre l'età media alla diagnosi piuttosto elevata un'attenta gestione delle co-

morbidity che spesso caratterizzano i nostri pazienti risulta necessaria.

Il caso clinico qui presentato mostra come la corretta ed attenta gestione della complicità infettiva presentatasi nel nostro paziente ha portato alla risoluzione della stessa senza compromettere l'efficacia della terapia con Idelalisib.

Bibliografia

1. Eichhorts B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(2): 171-8.
2. Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5): v143-v144.
3. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 130-7.
4. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(26): 3209-16.
5. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014 Mar 13; 370(11): 997-1007.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008 Jun 15; 111(12): 5446-56.
7. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leukemia & Lymphoma* 2016; 56(10): 2779-86.
8. Byrd JC et al, Targeting BTK with Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 32-42.

Corrispondenza:
Paolo Falcucci
UOC Ematologia, ASL Viterbo
E-mail: falcucci.paolo@gmail.com

Efficacia del trattamento con Idelalisib + Rituximab di lesioni cutanee infiltrative in un paziente affetto da leucemia linfatica cronica pluritrattato con trisomia del CR. 12

Angela Bisogno¹, Silvestro Volpe¹, Angelo Fotino¹, Luigi Panico², Giovanna Alfieri¹, Eleonora Urciuoli¹, Nicola Cantore¹

¹UOC Ematologia e Trapianto - AORN "San Giuseppe Moscati" Avellino; ²UOC Anatomia Patologica - AORN "San Giuseppe Moscati" Avellino

Riassunto. Gli inibitori del BCR signaling (Ibrutinib e Idelalisib) offrono un'importante opzione terapeutica in pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica con cattiva prognosi (del(17) e/o mutazioni del gene P53) o in recidiva/resistenza di malattia. Le infiltrazioni cutanee leucemiche in tale patologia sono manifestazioni poco frequenti all'esordio ma più spesso si associano a progressione o trasformazione (S. di Richter) della malattia. Viene qui descritto un caso di Leucemia Linfatica Cronica in progressione, negativo per mutazione di TP53, che ha presentato lesioni cutanee infiltrative ed è risultato responsivo al trattamento con Idelalisib.

Introduzione

La Leucemia Linfatica Cronica è la leucemia più comune negli adulti del mondo occidentale, con una predominanza nel sesso maschile, età superiore ai 45 anni e che rientra nel capitolo delle Sindromi Linfoproliferative "indolenti" (1). Le manifestazioni cutanee, in corso di tale patologia, variano dal 15 al 40% e sono prevalentemente di tipo secondario mentre quelle direttamente correlate ad infiltrazione leucemica sono piuttosto rare (2-4). Presentiamo il caso di un paziente che dopo 2 linee di trattamento per la patologia di base, manifesta una progressione di malattia prevalentemente rappresentata da infiltrazioni cutanee sintomatiche responsive a terapia con Idelalisib.

Descrizione

Il paziente, di sesso maschile e di 53 anni, giunge alla nostra osservazione per Linfocitosi (27200/mmc) nell'Aprile 2012 e, dopo valutazione immunofenotipica ed il completamento delle indagini, viene formulata

una diagnosi di Leucemia Linfatica Cronica, stadio I secondo Rai e stadio 0 secondo Binet (5-7). L'indagine FISH documentava una Trisomia del cromosoma 12 a mosaico nel 90% dei nuclei esaminati. Nel Settembre 2012 il paziente vede una progressione di malattia con incremento della linfocitosi (62500/mmc) e delle linfadenomegalie. Il paziente viene quindi avviato ad immunochemioterapia con Fludarabina-Ciclofosfamide e Rituximab (8) per un totale di 6 cicli con scomparsa delle linfadenomegalie e rientro della Linfocitosi (1280/mmc). L'indagine citofluorimetrica tuttavia documentava la persistenza (10%) di linfociti con positività di CD19 CD5 CD23 e clonalità Kappa. Dopo un follow-up di 17 mesi emerge una rapida progressione di malattia con Linfocitosi (93700/mmc) e ripresa delle linfadenomegalie in assenza di organomegalie e citopenie. Viene avviata terapia con Rituximab e Bendamustina (9) per un totale di 6 cicli. Così come per la prima linea di terapia viene ottenuta una completa risposta al trattamento ma la valutazione citofluorimetrica documentava la persistenza (4%) di linfociti clonali. Dopo 12 mesi di osservazione, in assenza di un'importante Linfocitosi (42300/mmc)

e senza ripresa delle linfadenomegalie, compaiono evidenti lesioni infiltrative cutanee di tipo nonfoide-eritematose, localizzate agli arti superiori, inferiori ed al tronco, estremamente pruriginose. Viene effettuata una biopsia che documenta localizzazione della malattia (referto in Fig. 1 ed Immagini in Fig. 2 e 3).

Dopo 3 cicli di Clorambucil (10 mg/die per 10 gg) che dimostra una completa inefficacia nei confronti della Linfocitosi (59300/mmc) e delle lesioni e sintomatologia cutanea, viene avviata terapia con Idealisib (150 mg x 2 /die os + Rituximab ev. 375 mg/m² (1^a dose); 500 mg/m² ogni 2 sett. (2^a-4^a dose); 500 mg/m² ogni 4 sett. (5^a-8^a dose) (10). Nei primi 2 mesi di trattamento il paziente ha manifestato, in assenza di diarrea, un progressivo calo ponderale di circa 10 Kg

Biopsia cutanea incisionale caratterizzata da vasta ulcerazione dell'epidermide in corrispondenza della quale è presente nel derma un denso infiltrato di elementi linfocitari di piccole dimensioni, generalmente monomorfi, associato ad una minima componente granulocitaria eosinofila. Ai margini dell'infiltrato linfoide si osserva la presenza di numerosi piccoli vasi con disposizione di elementi linfocitari a manicotto con minima componente eosinofila. Manicotti di elementi linfocitari sono presenti anche intorno agli annessi. Le metodiche immunohistochimiche evidenziano che la popolazione linfocitaria risulta costituita da linfociti B CD20 positivi con coespressione di CD5 e CD23. Presenza di una rara popolazione di Linfociti T di accompagnamento CD3 positivi. Negative le metodologie per CD30, ALK e Ciclina D1. Indice di proliferazione (Ki67): 10%

Figura 1. Referto biopsia cutanea.

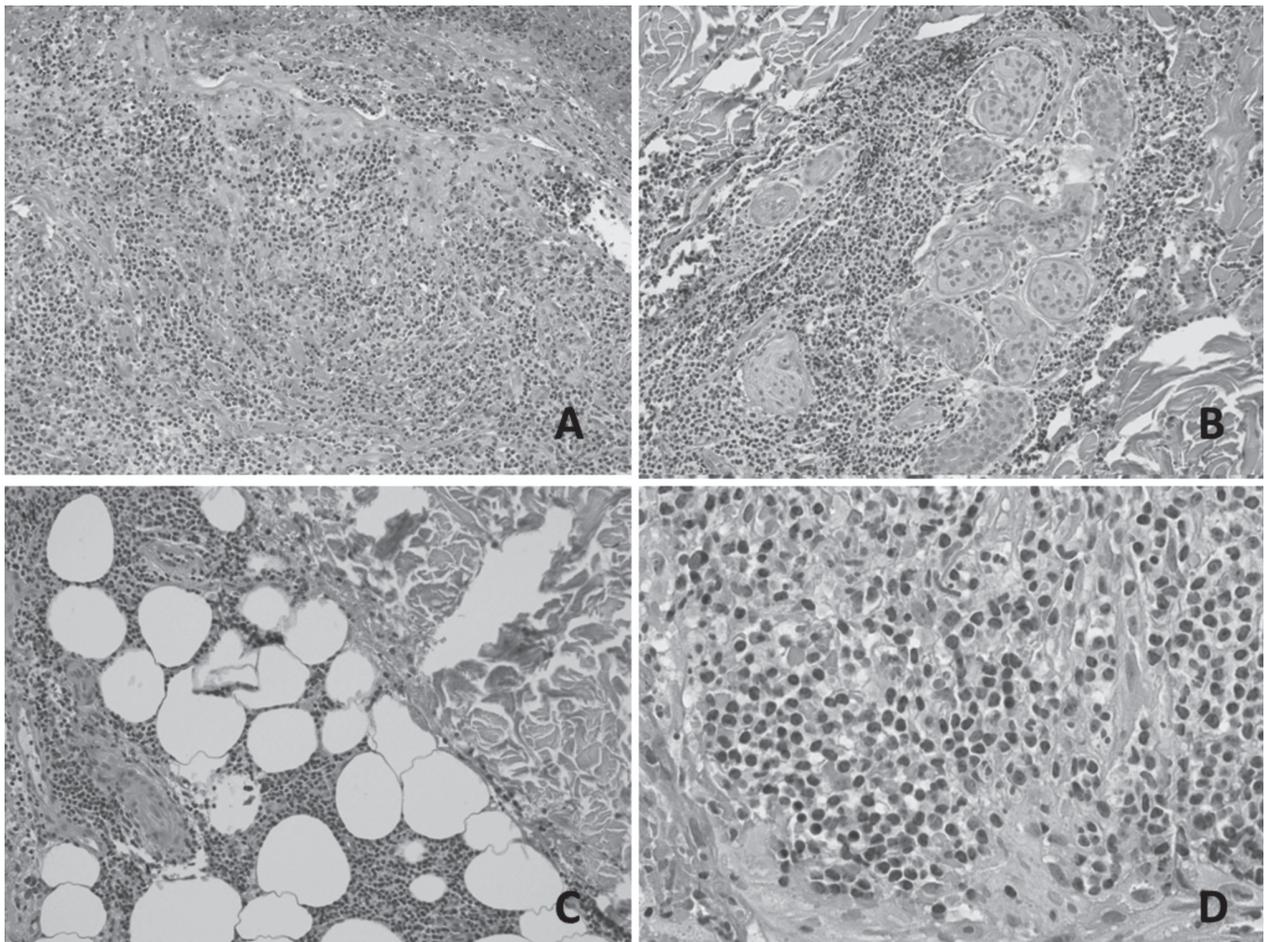


Figura 2. Ematossilina Eosina. A: Ematossilina-Eosina (200 x); B: Infiltrazione periannessiale e perineurale (200 x); C: Infiltrazione ipoderma (200 x); D: Ingrandimento (600 x)

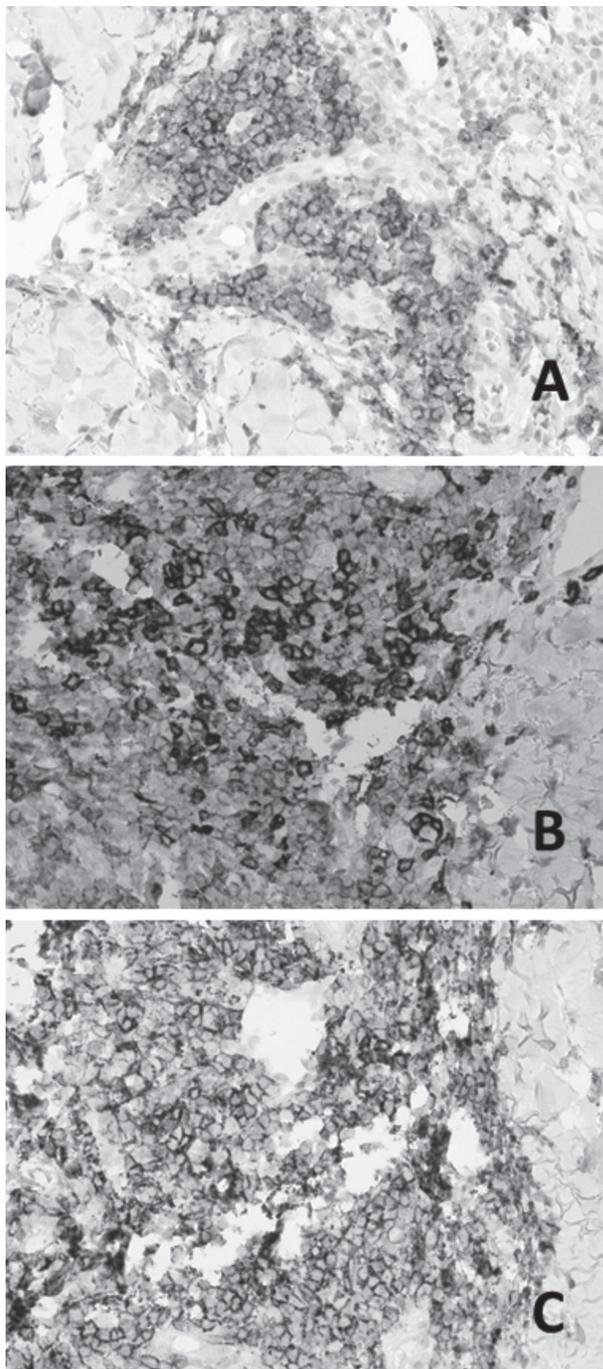


Figura 3. Immunoistochimica (400 X). A: Positività per CD 20; B: Positività per CD 5; C: Positività per CD 23

che in parte (circa 4 Kg) è stato recuperato nonostante il prosieguo della terapia. La scomparsa della sintomatologia pruriginosa ed una riduzione delle lesioni cutanee è stata osservata dopo 2 mesi di trattamento. Allo

stato attuale, dopo 20 mesi di trattamento, il paziente è completamente asintomatico e con quasi totale scomparsa delle lesioni cutanee e presenta una linfocitosi di 14200/mmc in assenza di linfadenomegalie superficiali e profonde.

Discussione

L'Idelalisib, un inibitore della fosfoinositolo 3-kinasi (PI3K) è stato approvato, in associazione con il Rituximab, per il trattamento di pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica con cattiva prognosi (del(17) e/o TP53 mut) o recidivati/refrattari. Il caso da noi presentato è riferito ad un paziente che, già nella fase iniziale, ha visto una rapida progressione della malattia con un tempo di raddoppiamento dei linfociti < 6 mesi. Responsivo al trattamento di 1^a linea con FCR e di 2^a linea con R-Benda, ha successivamente manifestato progressione di malattia con lesioni cutanee di tipo infiltrativo, istologicamente documentata. Le manifestazioni cutanee si sono presentate dopo soltanto 6 mesi dal termine della 2^a linea di terapia e pertanto era indicato un trattamento con Idelalisib. La risposta al trattamento sulle manifestazioni cutanee è stata alquanto rapida (2 mesi) ed il paziente mantiene una buona risposta ematologica a 20 mesi di terapia che risulta anche ben tollerata. Si può quindi concludere che l'Idelalisib è efficace anche per localizzazioni cutanee della malattia.

Bibliografia

1. Chiorazzi N, et al. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 804-15.
2. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 855-65.
3. Agnew KL, et al. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1129-35.
4. Cerroni L, et al. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1000-10.
5. Hallek M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12): 5446-56.
6. Rai KR, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46(2): 219-34.

7. Binet JL, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1): 198-206.
8. Keating MJ, et al. Early results of chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4079-88.
9. Fisher K, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia : a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(26): 3209-16.
10. Furman RR, et al. Idelalisib and Rituximab in relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007.

Corrispondenza:
Angela Bisogno
UOC Ematologia e Trapianto
AORN "San Giuseppe Moscati" Avellino
E-mail: angela.bisogno@virgilio.it