Esperienza di pratica clinica sulla gestione del Paziente anziano/UNFIT

Serena Balducci
UO Ematologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Giugno 2022 – prima valutazione ambulatoriale per linfocitosi e piastrinopenia

Daniela, F, 72 anni.

Attività lavorativa: pensionata, ex biologa in Anatomia Patologica.

Anamnesi:
Ex fumatrice (stop nel 2000, prima 10 sigarette/die).
Storia di orticaria di ndd.
Ernia jatale.
Gozzo tiroideo multinodulare, trattato in passato con Tapazole.
Iperomocisteinemia in trattamento.
Dislipidemia in trattamento.

Al rientro da un viaggio in Egitto presenta ematomi diffusi per cui esegue emocromo che mostra:
GB 46'490/mcL di cui N 5980/mcL e Ly 27'490/mcL, Hb 12,0 g/dL, PLTs 21'000/mcL.

Giugno 2022 – diagnosi

«…infiltrazione sub-totale (80%) da parte di elementi ad abito blastico, indifferenziati, di taglia medio-grande, con nucleolo evidente e talora con contorni irregolari. …»

«…blasti linfoidi pari all'83% della cellularità totale con il seguente immunofenotipo: CD45-, CD19+, CD10+ bright, CD22+, cyCD79a+, CD200+, TdT+, CD20-/+. Negativi CRLF2 e CTGF. …»

Citogenetica: 46, XX, +5, del(7), **der(9)t(9;14;9;22)(p?12;q10;q34;q11.2)**, -14 [18/20]
46, XX, del(5)(q13q33) [2/20] FISH: **der(9)(ABL+,wcp14+,BCR+)**.

Biologia Molecolare: **BCR/ABL p190 positivo**. NGS: mutazione **A412T** VAF 7,4% (significato sconosciuto).

Leucemia Linfoblastica Acuta B Common, Ph-positiva (BCR/ABL p190)

Giugno/Luglio 2022 – diagnosi e terapia di induzione

TC TB + Cranio: « … multiple linfoadenopatie pericentimetriche in sede mediastinica superiore … splenomegalia 145 mm … » . TC Cranio negativa.
Valutazione Cardiologica: ottimizzazione terapia anti-ipertensiva; prosecuzione terapia ipolipemizzante con Atorvastatina 10 mg/die.

Fase di pre-trattamento steroideo → 3 Luglio 2022: Dasatinib 140 mg/die

Luglio 2022

16 Luglio 2022 : comparsa a domicilio di febbre, diarrea G2 e rash cutaneo G1.

→ ricovero Medicina: trattamento antibiotico ad ampio spettro, defervescenza senza isolati microbici.
Persiste **diarrea G2** in trattamento con terapia sintomatica.

25 Luglio 2022 (+22) : prima rivalutazione midollare.

→ Remissione Completa Morfologica, MRD Citofluorimetrica 0,2% e Molecolare BCR/ABL 0,21%
Prima IT per triplice profilassi SNC.

Agosto 2022

Valutazione ambulatoriale urgente per iperpiressia, **diarrea G2** persistente e tosse.

→TC Torace/Addome «…aree consolidative a prevalente distribuzione **peri-bronchiale** e periferica, di aspetto parzialmente confluente, che interessano le regioni dorsali di entrambi i lobi inferiori e parte del segmento basale laterale del LISn; concomita **diffuso ispessimento** dei setti inter e intra-lobulari con associati **micronoduli** a morfologia ramificata … **versamento pleurico bilaterale** con spessore massimo centrimetrico, ad estensione apico-basale, con componente intrascissurale a destra …»

→ Ricovero Malattie Infettive (1-22 Agosto 2022): **polmonite da CMV** trattata con Valganciclovir e **versamento pleurico**.

Sospensione di Dasatinib.

Settembre 2022

Rivalutazione midollare (+60) : Remissione Completa Morfologica, MRD Citofluorimetrica 0,03% e BCR/ABL 0,021%

Si avvia **Ponatinib 45 mg/die → 30 mg/die** dal giorno +30

→ rash cutaneo pruriginoso **G2**.

Ottobre 2022 – Gennaio 2023

La paziente viene valutata presso Ematologia di Genova per arruolamento in protocollo sperimentale di fase 3, per associazione con Blinatumomab.

→Ponatinib 30 mg/die + Blinatumomab 2 cicli + IT per triplice profilassi SNC.

Rivalutazione midollare (dopo 2 cicli Blinatumomab): Remissione Completa MRD Citofluorimetrica e Molecolare negativa (BCR/ABL 0,00%).

Concentrazione PON plasma: **146 ng/mL**

Concentrazione PON liquor: 4 ng/mL

32 pazienti con Leucemia Mieloide Cronica

Concentrazione PON plasma: mediana 27.13 ng/mL (range, 3.16–**72.7** ng/mL)

Concentrazione PON plasma: **146 ng/mL** ⚠

Concentrazione PON liquor: 4 ng/mL

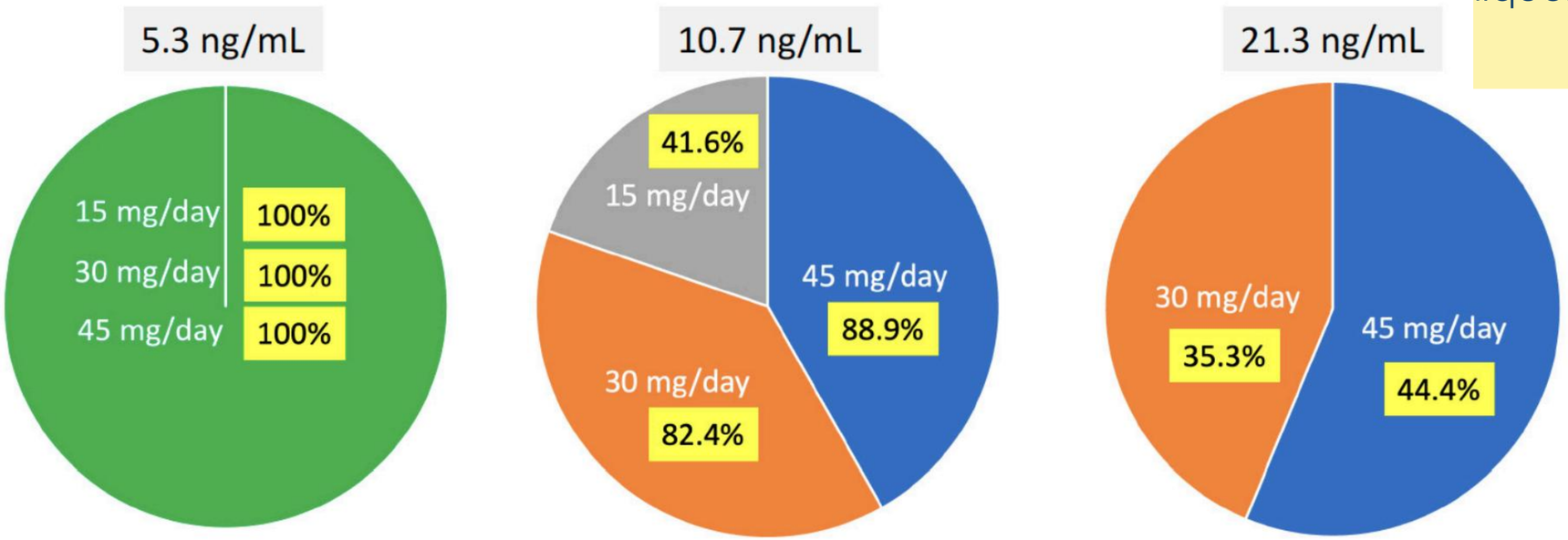

Figure 1. Distribution of patients according to PON dose and threshold values of plasma concentrations of 5.3 (minimum concentration associated with efficacy), 10.7 (efficacy in non-mutated *BCR-Abl* patients), and 21.3 ng/mL (prevention of new *BCR-Abl* mutated clones).

Galimberti, S.; Abruzzese, E.; Luci, G.; Baratè, C.; Luciano, L.; Iurlo, A.; Caocci, G.; Morganti, R.; Stefanelli, F.; Di Paolo, A. A New Algorithm Integrating Molecular Response, Toxicity, and Plasma Level Measures for Ponatinib Dose Choice in Patients Affected by Chronic Myeloid Leukemia. Pharmaceutics 2024, 16, 383. https://doi.org/10.3390/ pharmaceutics16030383

Febbraio 2023

Persiste Remissione Completa Morfologica, MRD Citofluorimetrica e Molecolare negativa (BCR/ABL 0,00%).

Persiste rash cutaneo G2 con xerodermia, elevazione G2 di AST/ALT e amilasi.

→ si riduce dosaggio di Ponatinib a 15 mg/die

Concentrazione PON plasma: **69 ng/mL**

Concentrazione PON liquor: 3 ng/mL

Luglio 2023 – 1 anno dalla diagnosi

Persiste Remissione Completa Morfologica, MRD Citofluorimetrica e Molecolare negativa (BCR/ABL 0,00%).

→ prosegue Ponatinib 15 mg/die; eseguite 8 IT medicate per triplice profilassi.

21 Luglio 2023: episodio di afasia espressiva della durata di circa 10 minuti. Accesso in PS ed esecuzione di TC Cranio che non mostra eventi acuti (diagnosi di **TIA**) ma «…esiti malacici in sede capsulo-radiata bilateralmente … millimetriche aree ipodense a livello della capsula interna … come reperto collaterale si segnalano **placche ateromasiche calcifiche** a carico dei sifoni carotidei e della giunzione vertebro-basilare.»

STOP Ponatinib.

26 Luglio 2023: episodio di afasia e deviazione rima buccale. Esegue RM Encefalo che mostra «…esito ischemico puntiforme a livello della corona radiata di sinistra … quadro di encefalopatia ischemica cronica a carico della sostanza bianca sottocorticale e profonda biemisferica …» **→ ictus ischemico**

Agosto 2023

Angio-TC cerebrale: «… **stenosi severa del sifone carotideo** di sinistra con aspetto pre-occlusivo; stenosi moderata-severa del sifone carotideo di destra … **ridotta opacizzazione delle arterie cerebrali** post e peri-callose di destra …»

→ Doppia antiaggregazione; resta sospeso Ponatinib

Febbraio 2024 – 18 mesi dalla diagnosi

Persiste Remissione Completa Morfologica, MRD Citofluorimetrica e Molecolare negativa (BCR/ABL 0,00%).

→ Paziente fuori trattamento da 8 mesi

Nuovo evento di **Ictus ischemico** esitante in emiplegia destra; successivo ricovero per COVID.

Decesso il **7 Aprile 2024** per scadimento condizioni generali durante episodio di IVU.

Questioni aperte

- Scelta della terapia di I linea?
- Switch TKI per tossicità (versamento)?
- Gestione del Ponatinib? Dose iniziale? Riduzione di dose?