



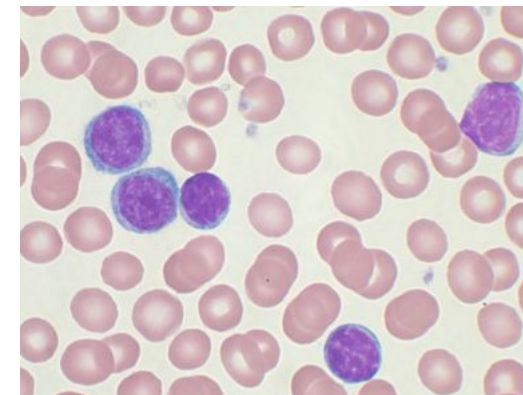
Caterina Patti
AO Riuniti Villa Sofia – Cervello
Palermo

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA: L'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA ED OLTRE...

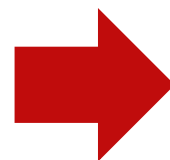


28-29 MARZO 2023 **BOLOGNA** ROYAL HOTEL CARLTON

Caso clinico



- **Diagnosi 2006**
- 🧑 63 anni
- Nessuna comorbilità
- Familiarità per ca mammella e ca colon
- Comparsa di linfadenopatie laterocervicali e sottomandibolari (dm 2 cm)
- Assenza di sintomi sistemici
- TC Collo-Torace-Addome: linfonodi in sede sovra e sottodiaframmatica (dm 2 cm), milza 11 cm
- Emocromo: Gb 15.320/mmc, L 8.426/mmc, Hb 14.1 g/dl, PLT 263.000/mmc, LDH > UNL; beta-2-microglobulina <3.5 mg/L
- Tipizzazione Linfocitaria: “I linfociti rappresentano il 56% del totale di cui il 37% è costituito da una popolazione clonale di B linfociti ristretta per le catene leggere L espresso a bassa intensità”
- Biopsia latero-cervicale sn: “*Linfoma Linfocitico/LLC*”



W&W

Gennaio 2008

- Età 65 anni, ECOG PS 0
- Comparsa di sudorazione notturna e calo ponderale
- Esame obiettivo: linfonoadenopatie sopra e sottodiaframmatiche > 3cm; milza 20 cm
- Emocromo: Gb 40.600/mmc, L 33.000/mmc, Hb 14.1 g/dl, PLT 263.000/mmc, LDH > UNL;
Beta-2-microglobulina < 3.5 mg/L
- Malattia minima misurabile positiva



Studio Biologia LLC

- Biologia Molecolare: **status mutazionale IGHV-Unmutated, TP53 non mutato**
- Citogenetica FISH: **PRESENZA** trisomia 12, **ASSENZA** del(11q22); **ASSENZA** del(17p13.1)



CLL STADIO B Binet, status mutazionale IGVH-Unmutated, TP53 non mutato, del(17p.13.1) assente , CLL IPI 3.

Indicazione al trattamento: raddoppiamento dei linfociti, sintomi B, splenomegalia

Trattamento 1 Linea

- R-FC per 6 cicli (Marzo-Agosto 2008) con comparsa di AEs:
 - **Ematologici:** anemia G1, piastrinopenia G2, neutropenia G3
 - **Extraematologici:** nausea e vomito G1-G2; polmonite interstiziale dopo il VI ciclo di terapia con rialzo della temperatura $> 40^{\circ}\text{C}$ (defervescenza dopo 1 mese); CMV DNA dosato mensilmente e sempre negativo



REMISSIONE COMPLETA fino a Novembre 2013
(MRD non misurabile fino al 2010 e successiva conversione a MRD+)

Novembre 2013

- Et  70 anni, ECOG PS 0
- Nessuna comorbidit 
- Comparsa di linfocitosi (L 17.000/mmc), Hb e PLT nei limiti, milza nei limiti



W&W



Luglio 2015

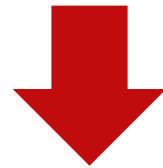
- Età 72 anni, ECOG PS 1
- Comparsa di tosse secca persistente e dispnea, sudorazione notturna e calo ponderale
- TC: *“Ispessimento del bronco lobare medio con addensamento perilare”*
- Broncoscopia: *“Ipertrofia della mucosa con stenosi marcata del lobo medio”*
- Esame Istologico: ***“Infiltrazione diffusa da processo linfoproliferativo compatibile con LLC”***
- ***Tipizzazione linfocitaria:*** Linfociti 72% del totale delle cellule. Popolazione di B linfociti patologici CD5+, CD19+, CD20+, CD200+ pari al 48% delle cellule ristretti per le catene leggere kappa espresse a bassa intensita'



Ri-stadiazione

- Tosse secca persistente, dispnea da sforzo, sudorazione notturna, calo ponderale.
- Emocromo: GB 17.120/mmc, L 8.820/mmc, Hb 14 g/dl, PLT 286.000/mmc
- LDH > 2UNL , Beta 2 microglobulina 2 UNL
- TC: linfonodi sovra e sottodiaframmatici, (3 linfonodi > 3 cm) e coinvolgimento polmonare

Studio biologico: “No del(17p)/TP5^{mut} ; assenza del(11q22)”



CLL STADIO B Binet, status mutazionale IGVH-Unmutated, TP53 non mutato, del(17p.13.1) assente, CLL IPI 6 in I recidiva

Trattamento di 2 Linea

- R-Bendamustina per 6 cicli (Luglio-Dicembre 2015) con comparsa di Aes:
 - **Ematologici:** anemia G1, piastrinopenia G1, neutropenia G3
 - **Extraematologici:** nausea e vomito G3, lesioni pemfigoidi cutanee diffuse, CMV DNA dosato mensilmente sempre negativo.

RP dopo 3 cicli di CIT (TC torace negativa, riduzione > 50% dei linfonodi addominali; tipizzazione linfocitaria su sangue periferico negativa)



REMISSIONE COMPLETA fino a Dicembre 2017

Gennaio 2018

- Età 75 anni, ECOG PS 0
- Nessuna comorbidità
- Comparsa di linfocitosi (GB 14.180/mmc, L 6.460/mmc) Hb e PLT nei limiti



W&W

Febbraio 2020

- Età 77 anni, ECOG PS 1
- Nessuna comorbilità
- Incremento dimensionale dei linfonodi sopra e sottodiaframmatici (dm 5 cm in sede addominale); splenomegalia (15 cm)
- LDH > UNL, Beta-2-microglobulina > 3.5 g/dl
- Hb 8.6 g/dl, GB 276.000/mmc
- Assenza del17p.13, assenza di TP 53

**LLC, stadio Binet C unmutated, in II recidiva CLL IPI 6
(L >25.000/mmc, Linfonodi > 5 cm, anemia, splenomegalia)**



ORIGINAL ARTICLE

Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia

J.F. Seymour, T.J. Kipps, B. Eichhorst, P. Hillmen, J. D’Rozario, S. Assouline, C. Owen, J. Gerecitano, T. Robak, J. De la Serna, U. Jaeger, G. Cartron, M. Montillo, R. Humerickhouse, E.A. Punnoose, Y. Li, M. Boyer, K. Humphrey, M. Mobasher, and A.P. Kater

*“Among patients with **relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, venetoclax in combination with rituximab** resulted in a markedly higher rate of progression-free survival than standard bendamustine in combination with rituximab. The substantial rate of clearance of minimal residual disease in the venetoclax–rituximab group may indicate improved disease control over a longer term even when therapy is discontinued”*



Trattamento di 3 Linea

▪ R-Venetoclax (Febbraio 2020-Febbraio 2022)




- No Tumor Lysis Syndrome
- Normalizzazione dei linfociti già dalla 2^a settimana di ramp up di venetoclax (50 mg)
- Normalizzazione dei valori di emoglobina al III ciclo di trattamento
- Tossicità: neutropenia G3 non febbrile dopo IV ciclo (somministrato G-CSF)
- No episodi infettivi

Tipizzazione linfocitaria dopo III ciclo: NO EVIDENZA DI LINFOCITI PATOLOGICI

Marzo 2022

- Età 79 anni, ECOG PS 1
- Comparsa di tosse secca e febbre (max 38.2°C)



- Tampone molecolare positivo per Sars-Cov2 
- SO2 97%; parametri vitali nella norma
- TC torace: modesta interstiziopatia
- Somministrazione di anticorpi monoclonali



Decorso favorevole, monitorata telematicamente a domicilio.
Defervescenza dopo 2 gg di terapia con anticorpi monoclonali.
Negativizzazione del tampone dopo 7 gg.

Emocromo e tipizzazione linfocitaria nei limiti, milza nei limiti, assenza di linfonodi, UMRD

27 Marzo 2023

...esattamente 1 anno dopo la fine del trattamento con VenR

- Paziente (80 anni) pesantemente pretrattata ma in ottime condizioni cliniche generali (ECOG PS 0), nessuna comorbidità; assenza di segni sistemici di malattia; obiettività negativa
- La combinazione VenR ha confermato, nella Real-Life, l'ottimo profilo di sicurezza dello studio MURANO
- Paziente libera da trattamento e da potenziali AEs
- Ha effettuato IV dose di vaccino per Sars-Cov2
- Nessun episodio infettivo dal precedente controllo
- Emocromo nei limiti; ecografia addome con milza nei limiti; TC Torace nei limiti; uMRD
- Continuerà regolari FU con emocromo ogni 3 mesi ed ecografia addome ogni 6 mesi.





Grazie

