

CASO CLINICO 2
PRIMA LINEA DURATA FISSA

Rossella Paolini
UOSD Ematologia ROVIGO



**REVOLUTIONARY
ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia
della leucemia linfatica cronica

Padova, 22 maggio 2024
Hotel NH Padova

dichiarazione di conflitto di interessi:

nulla da dichiarare



signor Mario, 1962

prima visita presso il ns ambulatorio a ottobre 2020 (57 aa) per il seguente **emocromo: GB 16.820, Ly 11.660, Hb 143, PLTS 193.000**

A F: padre e sorella: ca polmone; madre ca utero.

A FIS: infermiere, donatore di sangue per 10 aa, allergico alle graminacee, ampicillina e sulfamidici; terapia con antiistaminici e PPI.

A PAT remota: ernia iatale e MRGE

EO: **obeso**; no LFN/F/M

tipizzazione linfocitaria: proliferazione monoclonale di linfociti B ristretti per catene leggere k a bassa intensità, assente o ridotta espressione di CD20; positivi per CD19, CD5, CD200, CD43, CD23, CD38; negativi per CD10, 11c.
CD4/CD8 invertito.



DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

IMMUNOFENOTIPO DI MEMBRANA (Sottopopolazioni Linfocitarie)

B-CD3 (T Linfociti maturi)	* 5	%	58	▪	80
B-CD4+CD3+ (T-Helper, Inducer)	* 2	%	32	-	51
CD4+CD3+ (Valore assoluto)	* 2	088,0	cellule/uL	510,0-	1 270,0
B-CD8+CD3+ (T-suppressor, citotocic)	* 2	%	16	-	33
B-CD19 (Linf.pre B e B maturi)	* 92	%	7	-	21
B-CD16+CD56+ (Cellule NK)	* 1	%	7	-	27
B-CD3+CD16-CD56+ (Cellule citotossiche non MHC ristrette)	1	%	1	-	11
RAPPORTO CD4/CD8	* 0,870		1,000-		2,600

Commento: Espansione dei linfociti B, clonali con restrizione kappa e fenotipo CD20-/+ (a bassa intensita' di espressione) CD5+ CD23+ CD10- CD11c- CD38+ CD200+ CD43+ sIg kappa+ (a bassa intensita') compatibile con patologia linfoproliferativa B (B-CLL).

Laboratorio Centrale di PD

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Padova, 22 maggio 2024

Hotel NH Padova

gennaio 2021: GB 20.100, L 15.550, Hb 13, PLTS 123.000,
creatinina/GFR: 1.13 mg/dL/60ml/min

gennaio 2022: 34.000, L 26.510, Hb 13, PLTS 126.000

settembre 2022: GB 41.580, L 35.550, Hb 120, PLTS 161.000;
micropoliadenie in sede laterocervicale

marzo 2023: alla visita palpabile polo splenico; eco addome:
splenomegalia 18 cm x 9 cm, steatosi epatica.
emocromo: 68.000, L 46.570, Hb 127, PLTS 125.000

novembre 2023: eco addome: splenomegalia 21 cm x 10 cm;
emocromo: GB 118.970, L 97.000, Hb 13.6, PLTS 110.000.
alla visita milza palpabile a 7 cm dall'arco, dolente.

a dic 2023: episodio di tachicardia sopraventricolare; ricovero in
Cardiologia: all'ecocardio cardiopatía ipertensiva misconosciuta;
coronarografia: non lesioni coronariche critiche



studio prognostico LLC

-IGHV **non** mutato

-TP53wt

-FISH: 13q14.3 delecto (solo nel 1 clone)

-cariotipo: 96% delle 25 metafasi alterato: 3 cloni

1) 76%: isocromosoma del braccio lungo del cromosoma 4

2) 10%: delezione del braccio lungo del cr 6

3) 10%: cromosoma dicentrico Y e 6.

restante 4% delle metafasi presenta cariotipo normale

UNIPD, nov 2023

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Padova, 22 maggio 2024

Hotel NH Padova

ANALISI MOLECOLARI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

RICERCA DELLE MUTAZIONI SOMATICHE DEI GENI PER LE IMMUNOGLOBULINE NEI LINFOCITI B

Materiale impiegato:	RNA estratto da linfociti periferici totali.
Tecnica impiegata:	Analisi in PCR dei geni delle regioni variabili della catena pesante del B cell receptor (VH 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) dopo retrotrascrizione di RNA messaggero (RT-PCR). Analisi di sequenza diretta dei prodotti di PCR.
Risultato:	IGHV: 3-30*18 omologia: 100,00% IGHD: 3-3*01 IGHJ: 6*02 Riarrangiamento sequenza IGH: produttivo Stereotipia BCR: ARRest/AssignSubsets tool non ha evidenziato stereotipie del B Cell Receptor.

Conclusioni: L'analisi di sequenza evidenzia uno stato non mutato dei geni IGHV.

N.B.: I dati attualmente disponibili in letteratura indicano che i geni IGHV non mutati (omologia $\geq 98\%$) sono associati ad una prognosi sfavorevole. L'interpretazione del referto deve essere comunque effettuata dal medico specialista ematologo, contestualmente ai dati clinici e ai risultati derivanti dalle altre analisi.

UNIPD, nov 2023



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Padova, 22 maggio 2024

Hotel NH Padova

Sangue periferico

•Analisi citogenetica

Procedura utilizzata	Coltura 72h con CpG-ODN
Tipo di bandeggio	Bandeggio G
Risoluzione di bandeggio	>300 (Metodo sec. Claussen)
Numero di mitosi analizzate	28

Cariotipo

46,XY,i(4)(q10)[21]/46,XY,del(6)(q13q25)[3]/45,X,dic(Y;6)(p11.2;q13)[3]/46,XY[1].ish
6(wcp+),del(13)(q14.2q14.2)(DLEU-,LAMP1+)[5]/der(6)der(Y;6)(wcp6+),13q14.2(DLEUx2),
13q34(LAMP1x2)[3]/del(6)(wcp6+),13q14.2(DLEU1x2),13q14(LAMP1x2)[1]

Referto interpretativo

L'analisi citogenetica è stata eseguita su sangue periferico dopo stimolazione del compartimento linfoproliferativo B con mitogeno CpG. Il 96% delle 25 metafasi analizzate risulta alterato e si riconoscono 3 cloni distinti. In particolare il clone più rappresentato, 76% delle metafasi, è diploide ed è caratterizzato dall'isocromosoma del braccio lungo del cromosoma 4 come unica alterazione. Il secondo clone, 10% delle metafasi, anch'esso diploide presenta invece la delezione del braccio lungo del cromosoma 6, compresa fra 6q13 e 6q25. Infine il terzo clone, 10% delle metafasi, presenta un cromosoma dicentrico formato dal cromosoma Y e dal cromosoma 6, che ha come conseguenza la delezione di 6q. Il restante 4% delle metafasi ha un cariotipo normale.

L'analisi FISH con sonda genica per il locus 13q14.3 (D13S319) ne ha mostrato la delezione solamente nel clone caratterizzato dall'iso(4q) e non nei due cloni che vedono coinvolto il cromosoma 6. La FISH con sonda paint per il cromosoma 6 ha permesso di confermare le alterazioni descritte a carico di questo cromosoma. Il cariotipo è compatibile con una leucemia linfatica cronica; si segnala la presenza di alterazioni cromosomiche aggiuntive rispetto alla delezione di 13q14.3.

Nota

-Linee guida di riferimento: Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics, ECA 2013
-Nomenclatura: ISCN 2020
-Sonde utilizzate: XL DLEU/LAMP/cen12 MetaSystems; XCP 6 MetaSystems;
-Il laboratorio ha partecipato nel 2022 al XVIII turno del Controllo Esterno di Qualità in Citogenetica Oncoematologica dell'Istituto Superiore di Sanità.

•Multi-color FISH per LLC

11q22.3 (ATM)	Non deleto	(11q)
12p11.1-q11 (Cromosoma 12)	Disomico	(Cr. 12)
13q14.3 (D13S319)	Deleto	(13q)
17p13.1 (p53)	Non deleto	(17p)

nuc ish(ATM,TP53)x2[300],(D12Z3x2,D13S319x1,LAMP1x2)[140/300]

Referto interpretativo

L'ibridazione in situ fluorescente (FISH) è stata eseguita con sonda locus specifiche per le regioni cromosomiche 11q22.3 (ATM), 13q14.3 (D13S319), 17p13.1 (TP53) e per il centromero del cromosoma 12(*), su sangue periferico non stimolato. La FISH ha evidenziato la delezione monoallelica del locus 13q14.3 nel 47% delle 300 cellule analizzate.

(*) XL Cl.L. kit (XL DLEU/LAMP/12cen +XL ATM/TP53)

Ricerca alterazioni del gene TP53

Analisi esone 4	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 5	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 6	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 7	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 8	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 9	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 10	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)

Referto interpretativo

Il sequenziamento del DNA ottenuto dalle cellule isolate dal campione di sangue periferico non ha evidenziato alterazioni del gene TP53 nelle regioni esoniche e nelle giunzioni introne/esone analizzate (Esoni 4-11) (ERIC Recommendations 2018) (Sequenza di riferimento:NM_000546).

Laboratorio certificato ERIC.

Dott.ssa L. Bonaldi
Dott.ssa R. Bertorelle

Prof. A. Rosato



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Padova, 22 maggio 2024

Hotel NH Padova

a febbraio 2024: GB 144.500, L 132.330, N 5920, Hb 128, PLTS 115.000; creatinina 1.23 con GFR= 55; LDH 170 e beta2-M=3; HCV, HBV, HIV neg; non CM, non ipogammaglob. G6PDH nella norma

effettua PET: splenomegalia 21 cm, non ipercaptazioni ad alto SUV

si confermava diagnosi di B-CLL stadio Rai 2, Binet B

1) criteri di trattamento? sì, per splenomegalia dolente

1) pz di 63 aa, obeso, iperteso, CIRS<6, GFR <70ml/min

1) TP53wt/IgHV non mutato/13q;iso(4q),6q

1) che trattamento? studi e preferenze del paziente

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL Without del(17p)/TP53 Mutation
(alphabetical by category)

FIRST-LINE THERAPY ^e		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> → • Acalabrutinib^{f,g,*} ± obinutuzumab (category 1) → • Venetoclax^{f,h} + obinutuzumab (category 1) → • Zanubrutinib^{f,g,*} (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^{f,g,i,*} (category 1) • Ibrutinib^{f,g,*} + obinutuzumab (category 2B) • Ibrutinib^{f,g,*} + rituximab^j (category 2B) • Ibrutinib^{f,g,*} + venetoclax^{f,h} (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Consider for IGHV-mutated CLL in patients aged <65 y without significant comorbidities <ul style="list-style-type: none"> ▶ FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)^{k,l,m} • Consider when BTKi and venetoclax are not available or contraindicated or rapid disease debulking needed <ul style="list-style-type: none"> ▶ Bendamustineⁿ + anti-CD20 mAb^{o,p} ▶ Obinutuzumab ± chlorambucil^q ▶ High-dose methylprednisolone (HDMP) + anti-CD20 mAb^o (category 2B; category 3 for patients <65 y without significant comorbidities)

→ Covalent BTKi

→ BCL-2i

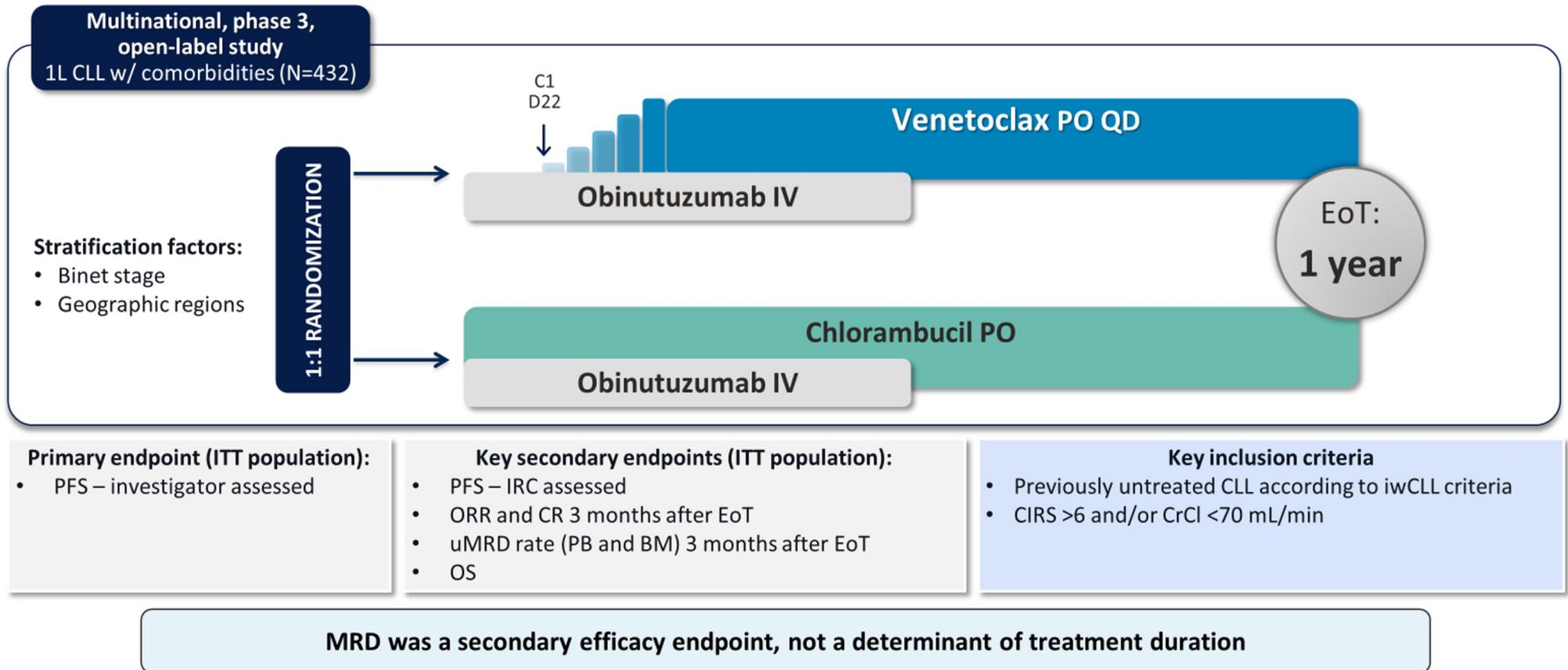
SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL With del(17p)/TP53 Mutation
(alphabetical by category)

CIT is not recommended since del(17p)/TP53 mutation is associated with low response rates.

FIRST-LINE THERAPY ^e		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> → • Acalabrutinib^{f,g,*} ± obinutuzumab → • Venetoclax^{f,h} + obinutuzumab → • Zanubrutinib^{f,g,*} 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^{f,g,i,*} • Ibrutinib^{f,g,*} + venetoclax^{f,h} (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Consider when BTKi and venetoclax are not available or contraindicated or rapid disease debulking needed <ul style="list-style-type: none"> ▶ HDMP + anti-CD20 mAb^o ▶ Obinutuzumab

CLL14

VenO was studied as a 1-year FTD regimen in 1L CLL



See notes for dosing regimens.

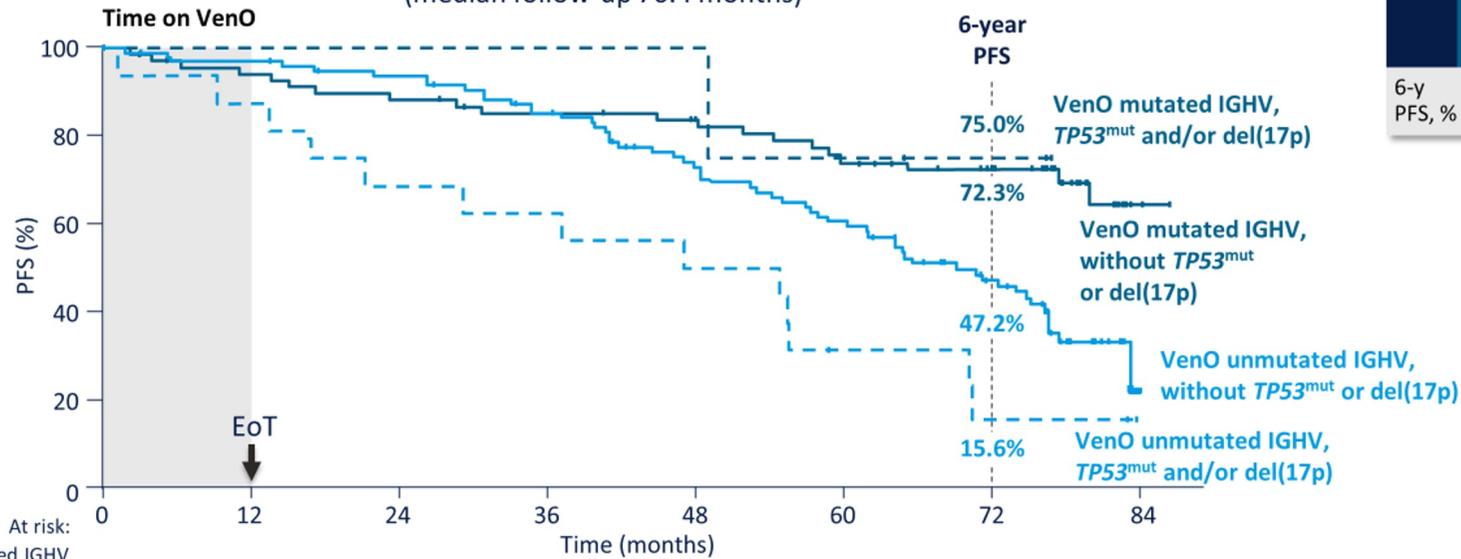
BM, bone marrow; C, cycle; CIRS, cumulative illness rating scale; CrCl, creatinine clearance; D, day; EoT, end of treatment; FTD, fixed treatment duration; IRC, independent review committee; ITT, intent to treat; iwCLL, International Workshop on CLL; PB, peripheral blood; VenO, venetoclax + obinutuzumab.

Fischer K, et al. *N Engl J Med* 2019; **380**:2225–2236 (incl. appendix).

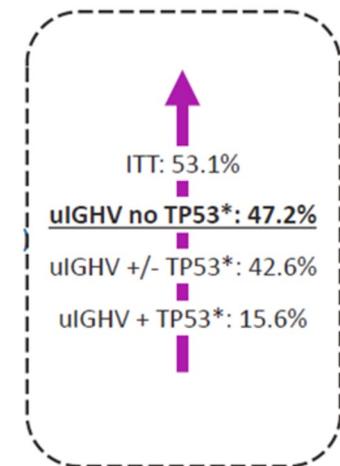
PFS with VenO by IGHV and TP53 mutation/del(17p) status: 6 years post randomization



VenO arm: Progression-free survival¹
(median follow-up 76.4 months)



	VenO mutated IGHV		VenO unmutated IGHV	
	with TP53 ^{mut} /del(17p) (n=5)	without TP53 ^{mut} or del(17p) (n=71)	with TP53 ^{mut} /del(17p) (n=16)	without TP53 ^{mut} or del(17p) (n=103)
6-y PFS, %	75.0	72.3	15.6	47.2



For VenO, PFS was longer for patients with mutated IGHV vs unmutated IGHV, irrespective of TP53 aberration status. The 6-year PFS rate was consistent with the overall population in patients with unmutated IGHV and no TP53 aberration

EoT, end of treatment; O, obinutuzumab; Ven, venetoclax.

1. Al-Sawaf O, et al. ICML 2023. Abstract 025 (Oral);

Management of Venetoclax-Associated Toxicities

Tumor Lysis Syndrome	Debulking Strategies
Laboratory TLS <ul style="list-style-type: none"> Potassium ↑ Uric acid ↑ Phosphate ↑ Calcium ↓ Clinical TLS <ul style="list-style-type: none"> Creatinine ↑, cardiac arrhythmia, seizure 	Prior to venetoclax ramp-up <ul style="list-style-type: none"> Chemotherapy (eg, 2x bendamustine) Anti-CD20 mAb (eg, 3x obinutuzumab) BTK inhibitor (eg, ibrutinib for 3 mo)
Risk Assessment	Risk Mitigation
<ul style="list-style-type: none"> Low <ul style="list-style-type: none"> All LN <5 cm AND ALC <25 x 10⁹/L Intermediate <ul style="list-style-type: none"> Any LN 5-10 cm OR ALC ≥25 x 10⁹/L High <ul style="list-style-type: none"> Any LN ≥10 cm OR Any LN ≥5 cm AND ALC ≥25 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> Allopurinol (or rasburicase); oral hydration Allopurinol (or rasburicase); oral/IV hydration Allopurinol (or rasburicase); IV hydration Consider hospitalization

Neutropenia

In cases of grade 3/4 neutropenia or febrile neutropenia

- Pause venetoclax and resume when resolved to grade ≤1
- Use G-CSF when clinically indicated

- Pearls for using obinutuzumab
 - Set patient expectations regarding infusion reactions with first dose and beyond
 - Liberal use of premedication
 - Start infusion very slowly
 - Interrupt infusion at first sign of reaction; resume only after completely resolved
 - Monitor for TLS from obinutuzumab (≥13%; grade 3/4 ≤2%)⁵

Obinutuzumab PI.

Slide credit: clinicaloptions.com



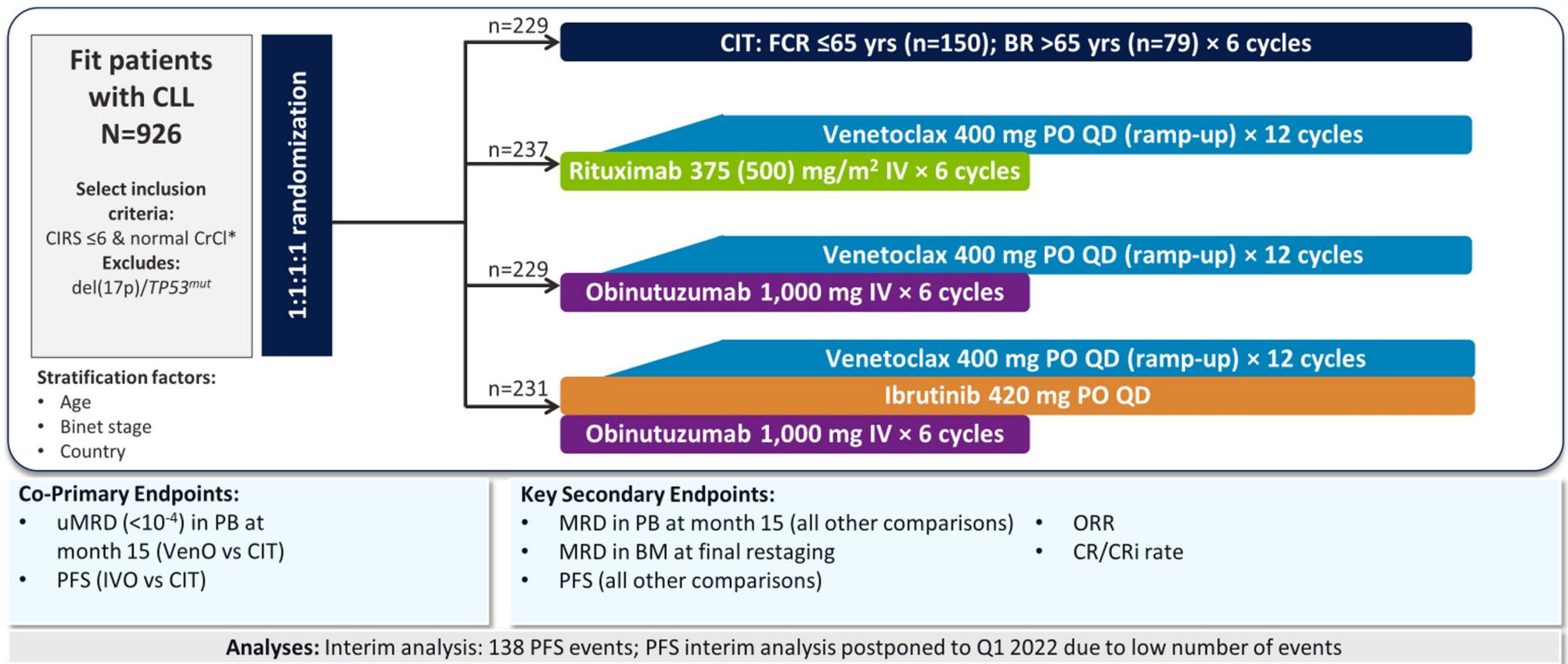
Slide credit: clinicaloptions.com



Fischer. Hemtology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020:357.



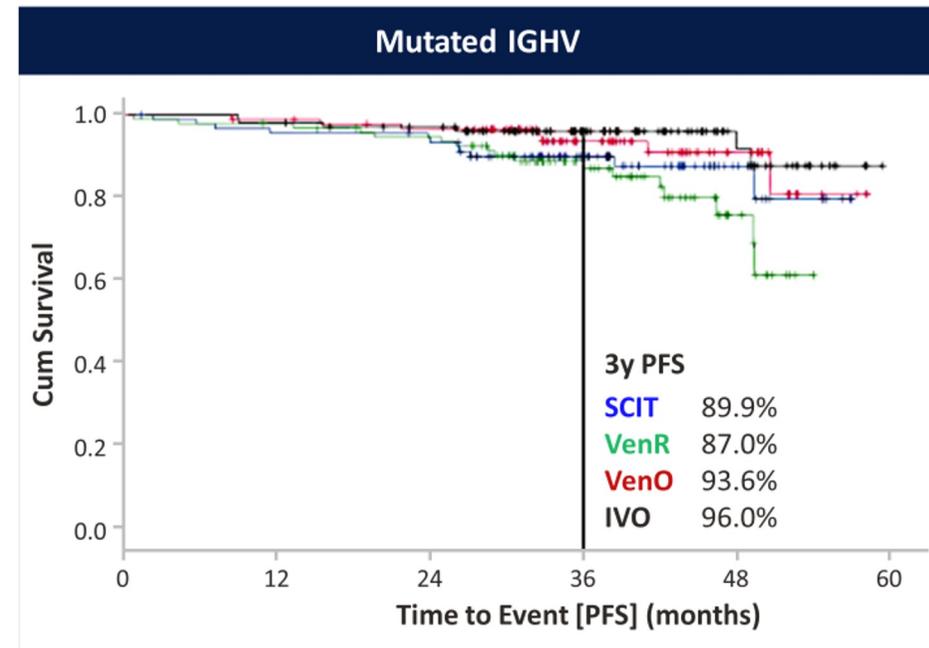
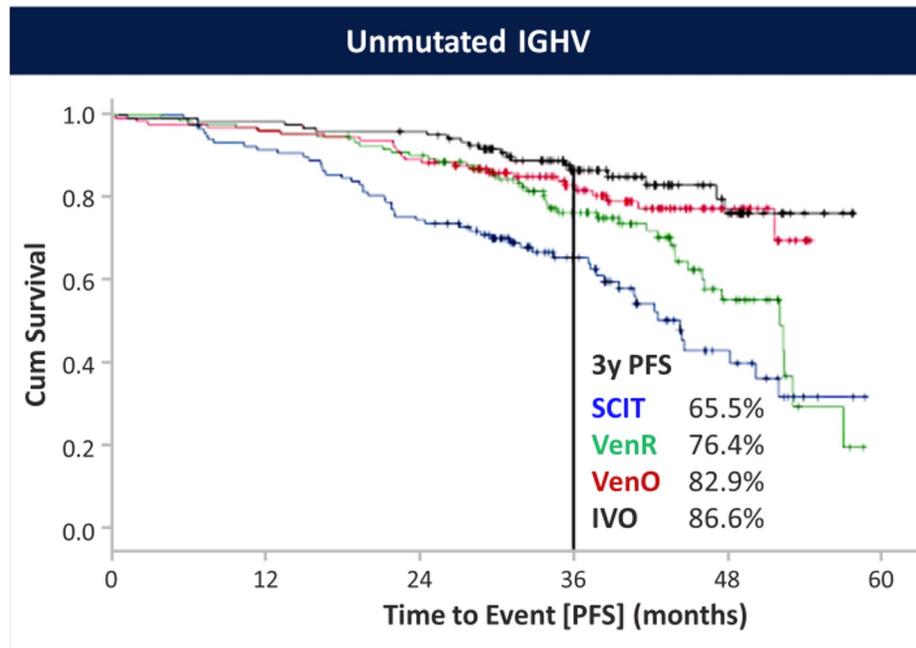
CLL13 study design



* Normal CrCl defined as ≥70 mL/min; 28-day cycles; Data cut for first co-primary endpoint analysis: February 28, 2021.
BM, bone marrow; BR, bendamustine + rituximab; CIRS, cumulative illness rating scale; CIT, chemoimmunotherapy; CrCl, creatinine clearance; EFS, event-free survival; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; PB, peripheral blood.

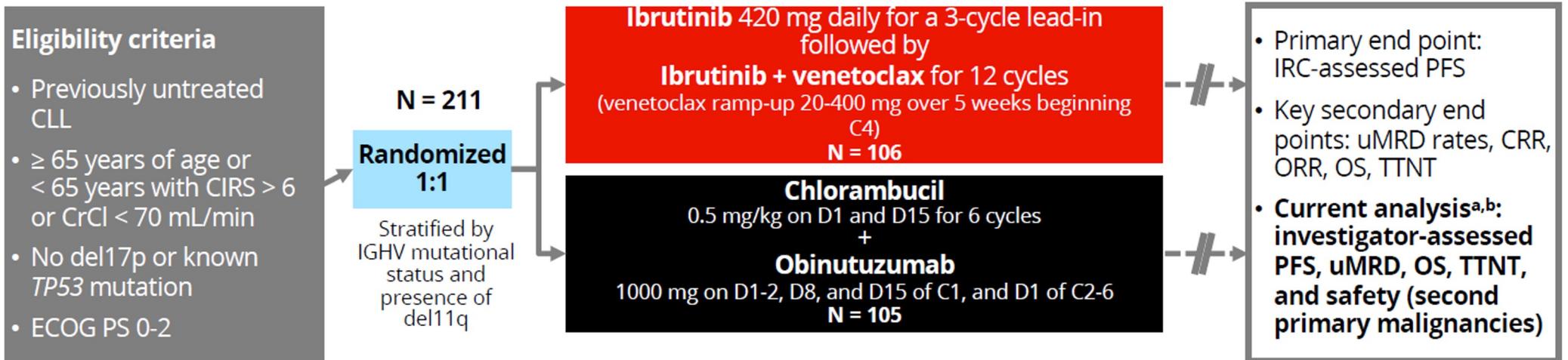
ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02950051> (accessed December 2021);
Eichhorst B, et al. ASH 2021. Abstract 71 (Oral).

PFS according to IGHV status and treatment arm



Median observation time – 38.8 months
CCOD January 2022

GLOW: Phase 3 Study (NCT03462719) Evaluating Fixed-Duration Ibr+Ven in Previously Untreated CLL



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

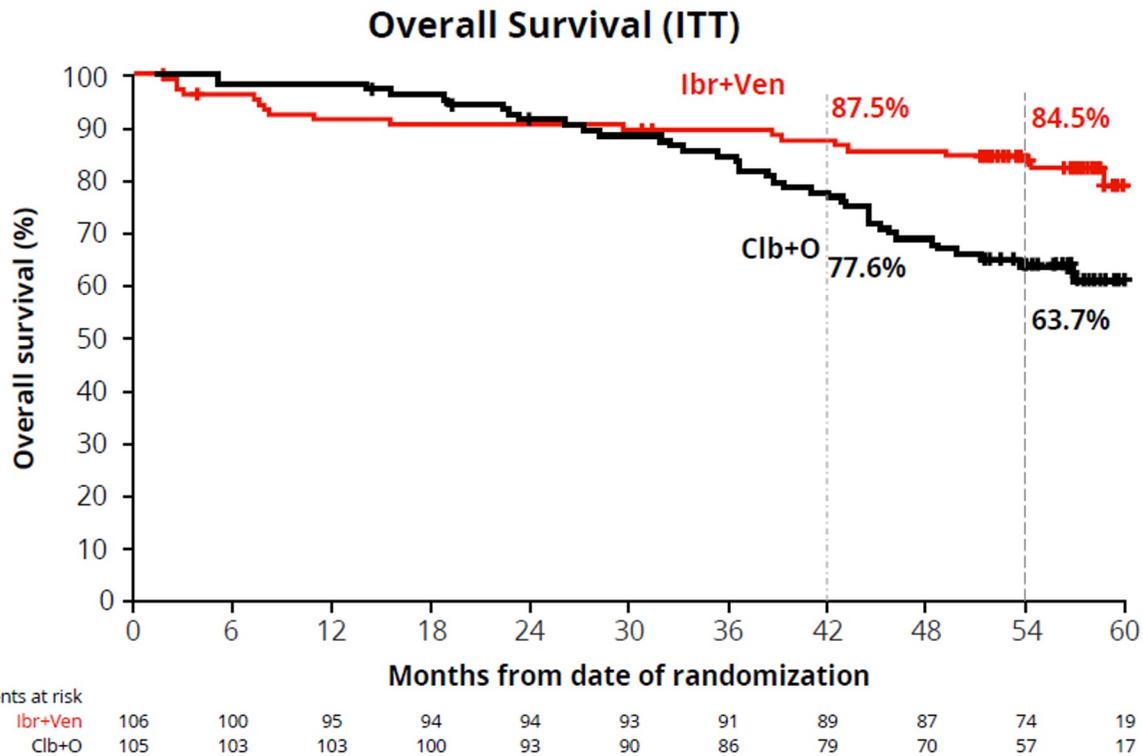
Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Padova, 22 maggio 2024

Hotel NH Padova

GLOW: Ibr+Ven Remained Associated With Improved Overall Survival at 57 Months of Study Follow-up



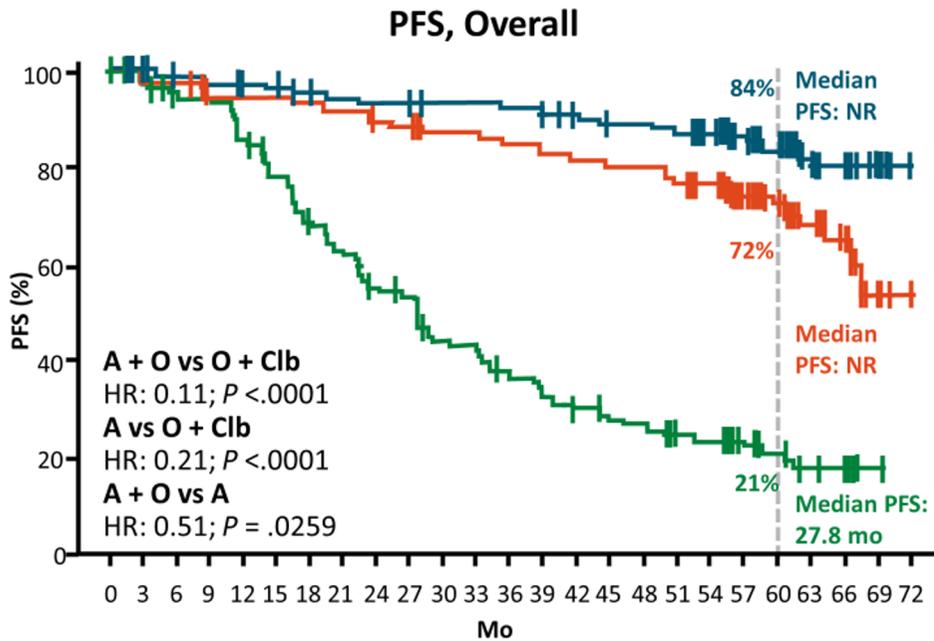
- **Ibr+Ven reduced the risk of death by 55% versus Clb+O**
 - HR 0.453 (95% CI, 0.261-0.785);
 $p = 0.0038$
- Estimated 54-month OS rates:
 - **84.5%** for patients treated with Ibr+Ven
 - **63.7%** for patients treated with Clb+O



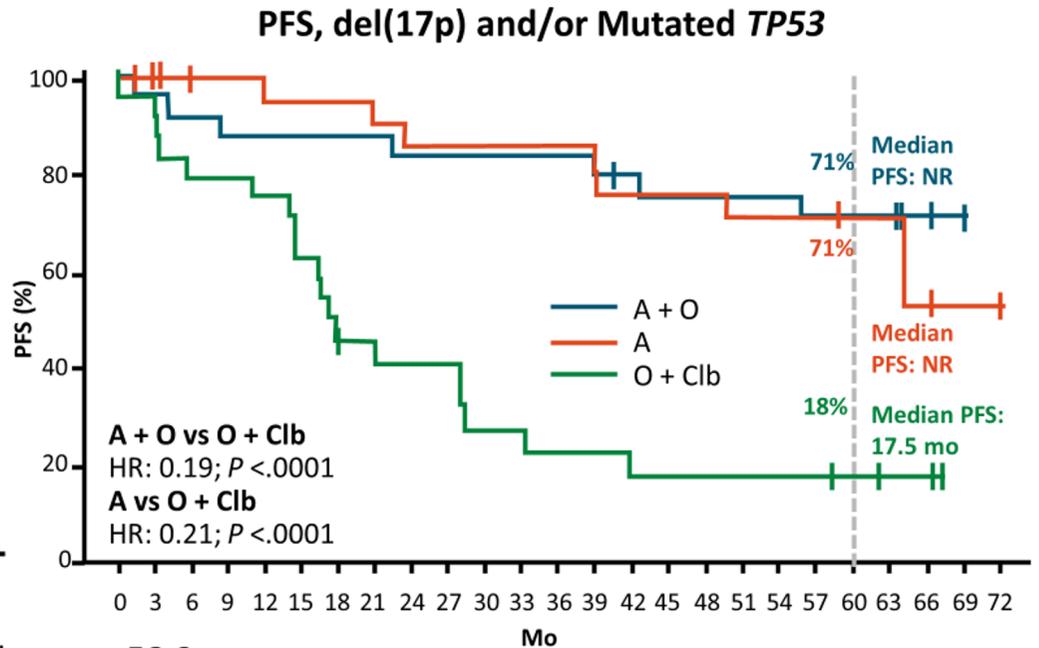
ELEVATE-TN: Frontline Acalabrutinib ± Obinutuzumab vs Chlorambucil + Obinutuzumab

ASH Presentation
6-Yr Update
Abstr 636; Dec 10, 5:45 PM

- Randomized, open-label phase III trial of **acalabrutinib + obinutuzumab** or **acalabrutinib** alone vs **chlorambucil + obinutuzumab** for patients with untreated CLL requiring tx; aged ≥65 yr or 18-64 yr with CrCl_{CG} 30-69 mL and/or CIRS-G score >6; no significant CV disease (N = 535)

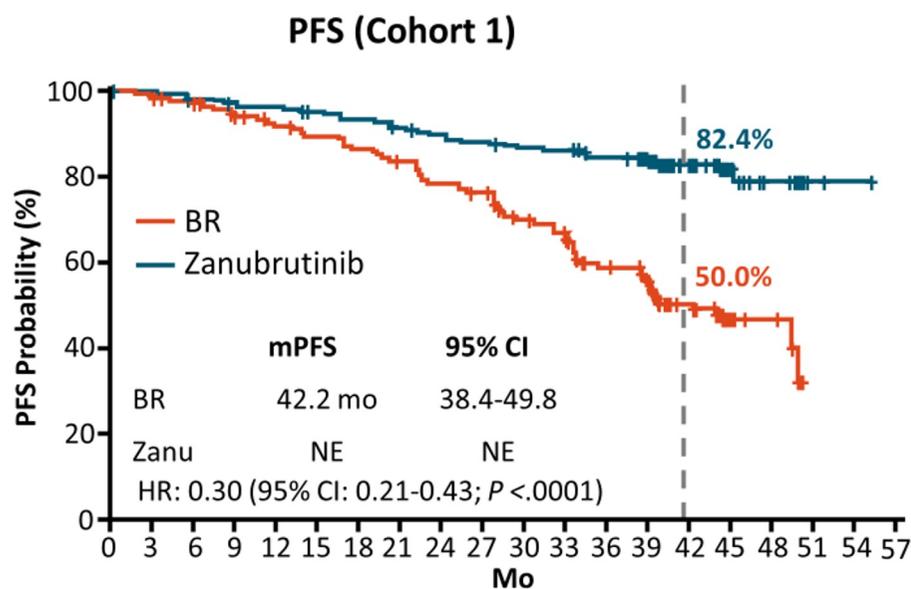


Median follow-up: 58.2 mo

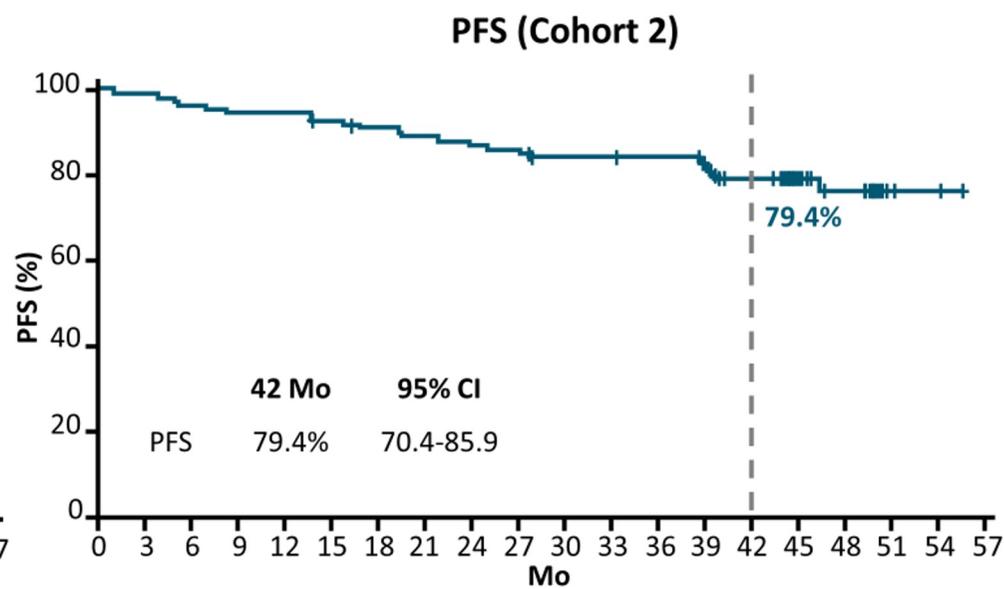


SEQUOIA: Frontline Zanubrutinib vs Bendamustine/Rituximab

- Open-label, part-randomized phase III trial of **zanubrutinib** for patients with untreated CLL/SLL requiring treatment; aged ≥ 65 yr or ≥ 18 yr with comorbidities; unsuitable for FCR treatment; cohort 1, randomized vs **BR** for CLL without del(17p); cohort 2, for CLL with del(17p)



Median follow-up: 43.7 mo (range: 0-60.0)



Median follow-up: 47.9 mo (range: 5.0-56.9)

PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E DURATA FISSA ELEMENTI DECISIVI PER LA SCELTA TERAPEUTICA

inizia il 21/2/2024 Obinutuzumab-venetoclax in regime ambulatoriale previo rasburicase

emocromo di partenza GB 144.500, L 132.330, N 5920, Hb 128, PLTS 115.000

emocromo dopo la prima dose di Obinu: GB 99.000, Hb 14, PLTS 123.000

inizia VEN il 27/3 (g 22 del ciclo1)

secondo ciclo OBINU 17/4/2024: GB 9890, N 3520, L 5830, Hb 125, PLTS 116.000

alla data del 15/5/2024 è al terzo ciclo di OBINU-VEN

emocromo: GB 3150, N 1360, L 1050, Hb 133, PLTS 140.000

milza non palpabile, 12 cm d.l. ecografico. Non eventi avversi.

TD: aciclovir 400 die, bactrim 3 gg a settimana, PPI, ramipril, allopurinolo appena sospeso.



Management of Venetoclax-Associated Toxicities

Tumor Lysis Syndrome	Debulking Strategies
Laboratory TLS <ul style="list-style-type: none"> Potassium ↑ Uric acid ↑ Phosphate ↑ Calcium ↓ 	Prior to venetoclax ramp-up <ul style="list-style-type: none"> Chemotherapy (eg, 2x bendamustine) Anti-CD20 mAb (eg, 3x obinutuzumab) BTK inhibitor (eg, ibrutinib for 3 mo)
Clinical TLS <ul style="list-style-type: none"> Creatinine ↑, cardiac arrhythmia, seizure 	
Risk Assessment	Risk Mitigation
<ul style="list-style-type: none"> Low <ul style="list-style-type: none"> All LN <5 cm AND ALC <25 x 10⁹/L Intermediate <ul style="list-style-type: none"> Any LN 5-10 cm OR ALC ≥25 x 10⁹/L High <ul style="list-style-type: none"> Any LN ≥10 cm OR Any LN ≥5 cm AND ALC ≥25 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> Allopurinol (or rasburicase); oral hydration Allopurinol (or rasburicase); oral/IV hydration Allopurinol (or rasburicase); IV hydration Consider hospitalization

Fischer. Hemtology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020:357.

Neutropenia

In cases of grade 3/4 neutropenia or febrile neutropenia

- Pause venetoclax and resume when resolved to grade ≤1
- Use G-CSF when clinically indicated

Slide credit: clinicaloptions.com  powered by CCO

- Pearls for using obinutuzumab
 - Set patient expectations regarding infusion reactions with first dose and beyond
 - Liberal use of premedication
 - Start infusion very slowly
 - Interrupt infusion at first sign of reaction; resume only after completely resolved
 - Monitor for TLS from obinutuzumab (≥13%; grade 3/4 ≤2%)⁵

Obinutuzumab PL

Slide credit: clinicaloptions.com



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL
 Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Padova, 22 maggio 2024
 Hotel NH Padova

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL
 Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Padova, 22 maggio 2024
 Hotel NH Padova