



CASO CLINICO 3

**Dott.ssa Francesca Cibien
Medico SAI Treviso**



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

**Innovazione rivoluzionaria nella terapia
della leucemia linfatica cronica**

Padova, 22 maggio 2024
Hotel NH Padova

Conflitto di interesse:

- Astrazeneca
- BeiGene
- Janssen Cilag



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Padova, 22 maggio 2024

Hotel NH Padova

CASO CLINICO

- Paziente: R. D. R.
- Data di nascita: 22/02/1943
- Sesso: maschile
- Comune di residenza: Belluno
- Stato sociale: vedovo
- Comorbidità:
 - Fibrillazione atriale sottoposta ad ablazione nel 2013
 - Aprile 2021: polipectomia di lesione gastrica compatibile con adenoma con displasia moderata insorta su metaplasia intestinale
 - Ipertensione arteriosa in terapia farmacologica (ramipril)



LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

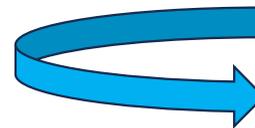
- 2019: diagnosi di LLC stadio 0/A in watch & wait
(leucociti 11.980/mmc, linfociti 6.110/mmc, emoglobina 146 g/dl, piastrine 222.000/mmc)

Giugno 2021:

- incremento linfocitosi con raddoppio in meno di 6 mesi
- comparsa di sintomi sistemici come astenia, intolleranza allo sforzo e sudorazioni notturne
- Esame obiettivo con linfadenomegalia in sede ascellare ed inguinale bilaterale di diametro massimo di 2-2.5 cm e lieve splenomegalia con polo splenico a circa 1 cm dall'arcata costale

AGOSTO 2021

- ✓ Esami ematochimici: WBC 85.190/MMC, Hb 125 g/dl, piastrine 163.000/mmc, neutrofili 5070/mmc, linfociti 78.620/mmc, LDH 267 U/L, beta-2 microglobulina 0.37 microg/ml, creatinina 1.15 mg/dl.
- ✓ TAC total body: linfonodo sovraclaveare sinistro di 22 mm di diametro, linfonodi di dimensioni aumentate lungo decorso catena mammaria, ascellare bilaterale ed addominale di cui il maggiore del diametro di 6 cm a livello para-aortico, milza 14 cm.
- ✓ Biopsia linfonodo sovraclaveare sinistro: compatibile con LLC.



LLC ATTIVA

AGOSTO 2021

- ✓ Stato mutazionale IGHV: UM. Stereotipia BCR: subset CLL#3.
- ✓ TP53: wt.
- ✓ FISH: +12.
- ✓ Cariotipo: 47, XY, del(10)(q2?q2?6), +12 [20]
- ✓ Sierologie HBV, HCV, HIV: negativi. Quantiferon: negativo.

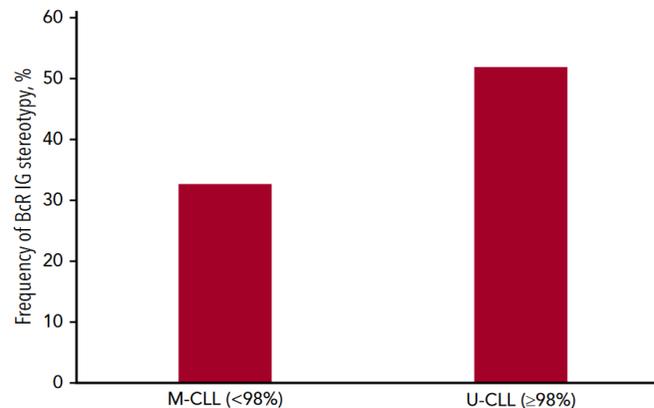


IBRUTINIB

LYMPHOID NEOPLASIA

Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL

- 30% delle CLL presenta un stereotyped subset e quindi un pattern aminoacidico distintivo nella regione VH CDR3 delle immunoglobuline BcR clonotipico
- 19 subset maggiori
- Subset #2 il più comune, seguito da #1 e #4
- Maggior parte dei casi di CLL con stereotypes subset sono UM IGHV

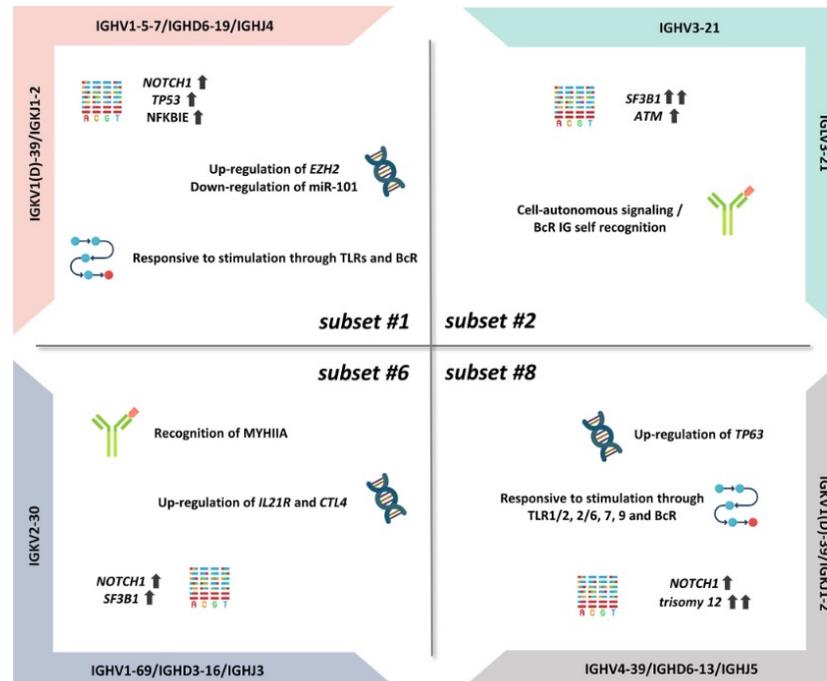


Guidelines iwCLL 2018 indicano tale dato come essenziale per decidere trattamento

Higher-order connections between stereotyped subset: implications for improved patient classification in CLL. Agathangelidis et al Blood March 2021

Distinctive Signaling Profiles With Distinct Biological and Clinical Implications in Aggressive CLL Subsets With Stereotyped B-Cell Receptor Immunoglobulin

Marina Gerousi¹, Stamatia Laidou¹, Katerina Gemenetzi¹, Kostas Stamatopoulos^{1,2} and Anastasia Chatzidimitriou^{1,2*}



Distinctive signaling profiles with distinct biological and clinical implications in aggressive CLL subset with stereotyped B-CLL receptor immunoglobulin. Gerousi M. et al *Frontiers in oncology* November 2021

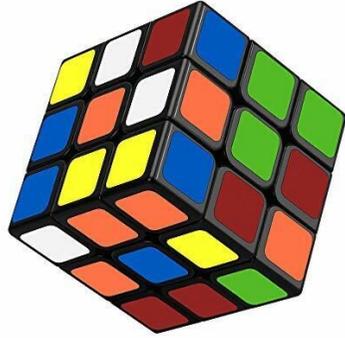
Valutazione cardiologica

- Ecografia cardiaca: FEV sx 61%. Ventricolo sinistro di normali dimensioni con pareti di normale spessore. Cinetica e funzione di pompa normali.
- Visita cardiologica: buon compenso cardio-vascolare. Contrattilità biventricolare normale.
- ECG: ritmo sinusale. Deviazione assiale sinistra.

Settembre 2021



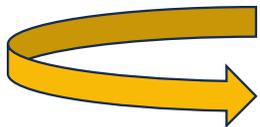
**IBRUTINIB
420 mg/die**



Febbraio 2022

- WBC 11.790/mmc, emoglobina 143 g/dl, piastrine 200.0007mmc, linfociti 7.450/mmc, LDH 258 U/L.
- Ecografia addome (18/07/2022): negativo; non linfoademegalie né epatosplenomegalia.

RP



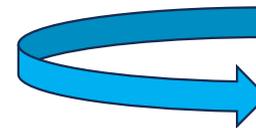
Sospensione da parte del cardiologo di Ibrutinib per due episodi recidivanti di fibrillazione atriale con successivo ripristino spontaneo della frequenza cardiaca

Giugno 2023

- ✓ Ricomparsa di sintomi sistemici
- ✓ WBC 80.210/mmc, emoglobina 127 g/dl, piastrine 160.000/mmc, LDH 310 U/L.
- ✓ Incremento delle linfadenopatie

- ✓ TP53: wt.
- ✓ FISH: +12.
- ✓ Cariotipo: 47, XY, del(10)(q2?q2?6), +12 [20]

- ✓ TAC (15/06/2023): aumento in numero e dimensioni delle adenopatie localizzate a tutti i livelli esplorati con diametro massimo di 5 cm



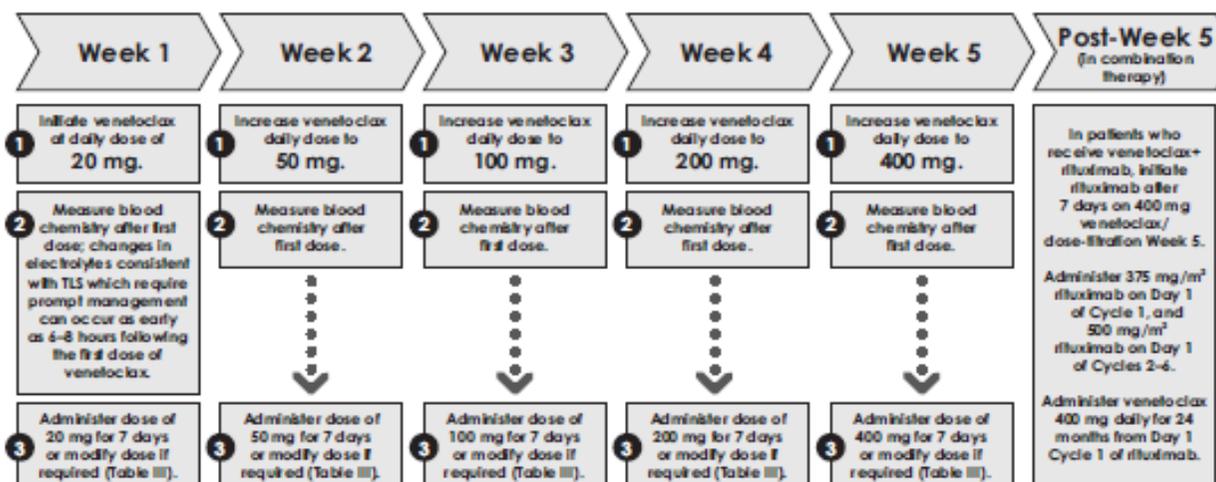
**LLC in
PROGRESSIONE**

Luglio 2023



**R-VENETOCLAX
(Murano)**

- Età: 80 anni
- Residenza lontana dal presidio ospedaliero
- Vedovo, senza caregivers
- Ramp up in 5 settimane per gestione TLS
- Neutropenia iatrogena?



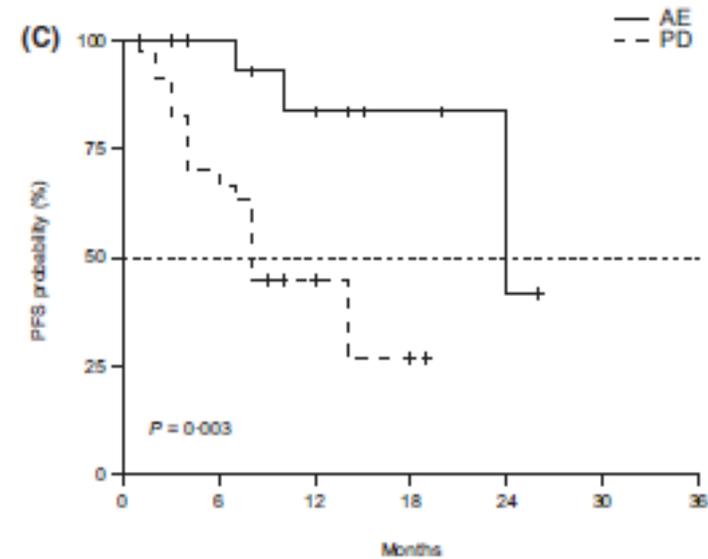
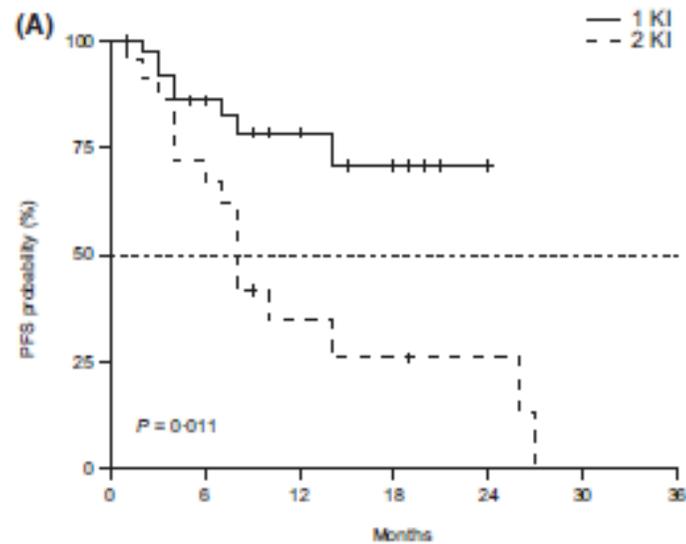
TLS-risk	Tumour burden assessment
Low	<ul style="list-style-type: none"> All LN < 5 cm in diameter AND ALC < 25 × 10⁹/l
Medium*	<ul style="list-style-type: none"> Any LN ≥ 5–<10 cm in diameter OR ALC ≥ 25 × 10⁹/l
High	<ul style="list-style-type: none"> Any LN ≥ 10 cm OR ALC ≥ 25 × 10⁹/l AND Any LN ≥ 5 cm in diameter

Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. Gribben J.G. et al BJH 2019

Accessi in DH in completa autonomia con auto propria e senza accompagnatori

NO TLS

Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience



Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience. Innocenti I. et al BJH 2019

Agosto 2023-Gennaio 2024

- 6 Rituximab mensili
- Accessi in DH accompagnato da nipote su forte raccomandazione della dottoressa per utilizzo di anti-istaminico nella premedicazione
- Mai richiesto supporto con G-CSF



Febbraio 2024

- ✓ WBC 6.060/mmc, emoglobina 120 g/dl, piastrine 244.0007mmc, linfociti 750/mmc, neutrofili 4.360/mmc, LDH 208 U/L.
- ✓ TAC (22/2/2024): netta riduzione per numero e dimensioni delle note linfadenomegalia; milza regolare per dimensioni e densità; nel segmento apico-posteriore sinistro in sede periferica posteriore e laterale aree di alterazione a vetro smerigliato con aree di addensamento compatibili in prima ipotesi con alterazione su base flogistica.

AE infettivo regredito con terapia antibiotica per os per 7 giorni



In caso di ricaduta dopo normale sospensione di R-Venetoclax per completamento terapia, ritrattamento con un **altro BTKi** rimane un'opzione ragionevole