

# CASO CLINICO

DOTT.SSA LAURA NOCILLI

S.C. EMATOLOGIA

A.O. PAPARDO MESSINA

## REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia  
della leucemia linfatica cronica

Catania, 28 maggio 2024  
Palace Catania UNA Esperienze

## REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Catania, 28 maggio 2024  
Palace Catania UNA Esperienze

La sottoscritta **NOCILLI LAURA**, in qualità di relatore

ai sensi dell'art. 76 sul Conflitto di Interessi, comma 4 dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017 e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM

dichiara

di non aver avuto rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



**Catania, 28 maggio 2024**  
Palace Catania UNA Esperienze

# ANAMNESI

- DIAGNOSI LLC FEBBRAIO'17
- GB 22800/MMC, L 74%, HB 13,6 G/DL, PLT 134000/MMC
- IMMUNOFENOTIPO CLASSICO
- E.O: LINFONODI RETRORONUCALI, LC, ASCELLARI ED INGUINALI CON DIAMETRO MAX 2 C. MILZA 1 CM.
- VIGILE DEL FUOCO DI 45AA
- NESSUNA COMORBIDITA'

# ANAMNESI

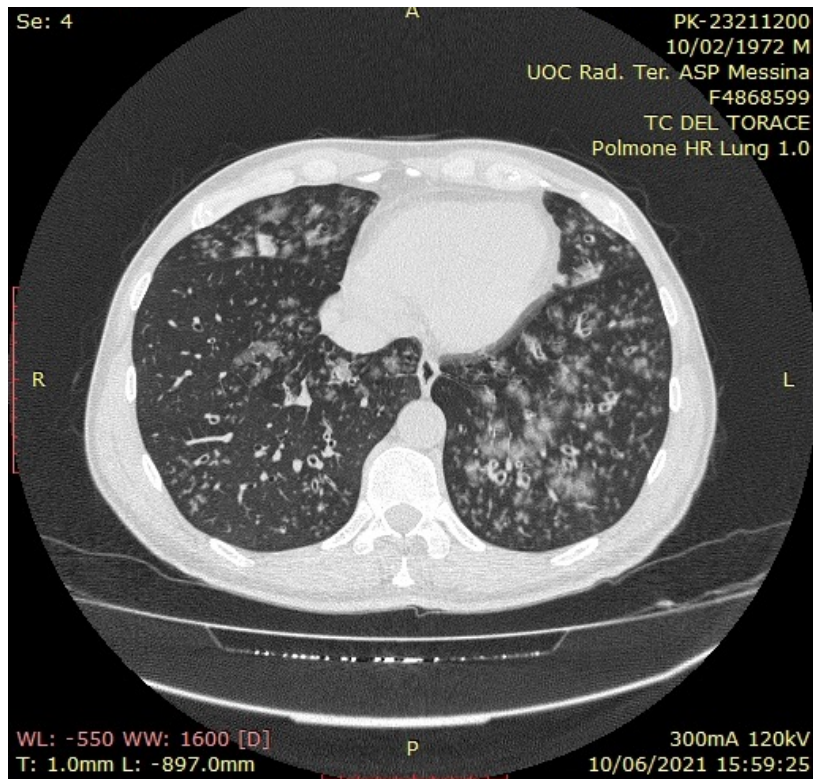
- FU OSSERVAZIONALE
- PROGRESSIVO INCREMENTO DELLA LEUCOCITOSI E DELLA SPLENOMEGALIA
- FEBBRAIO'21: VACCINAZIONE PER SARS COV2 (VIGILE DEL FUOCO)
- MAGGIO'21: DISPNEA DA SFORZO LIEVE E TOSSE SPORADICA
- VALUTAZIONE PNEUMOLOGICA
- SPIROMETRIA : SINDROME DISVENTILATORIA OSTRUTTIVA DI GRAVE ENTITA'



# ANAMNESI

- GRAVE LIMITAZIONE FLUSSO AEREO E BRONCHIOLITE CRONICA.
- TERAPIA CON BROMURO DI ACLIDINIO 1 INALAZ MATT. E SERA IN ATTESA DI TAC.
- GIUGNO'21: GB 97830/MMC, HB 14,2 G/DL, PLT 173000/MMC E.O: MILZA 3 CM LND LC ED ASCELLARI MAX 1,5 CM
- TAC TORACE : **VASTO E COMPLESSO PROCESSO PATOLOGICO POLMONARE**

# TAC TORACE

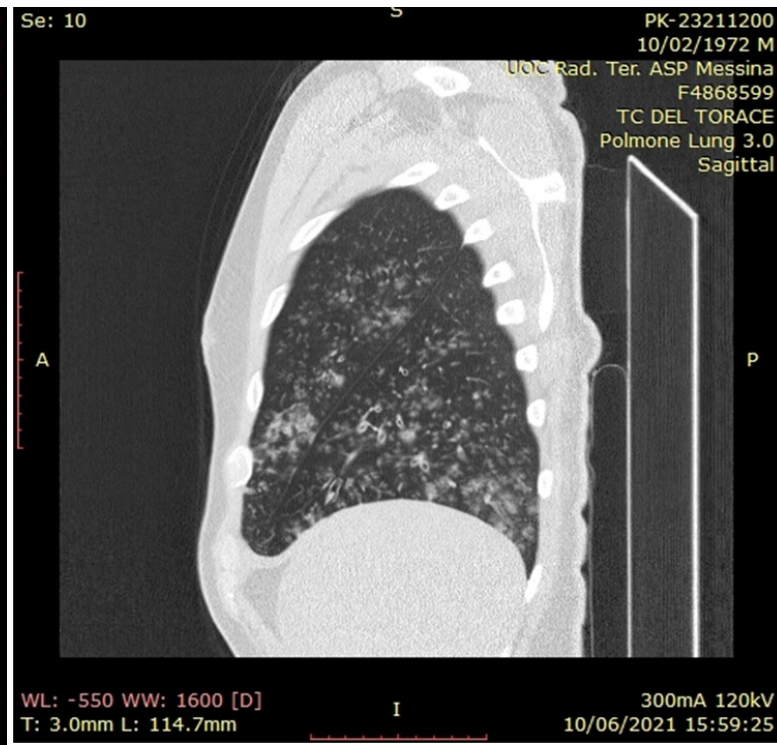
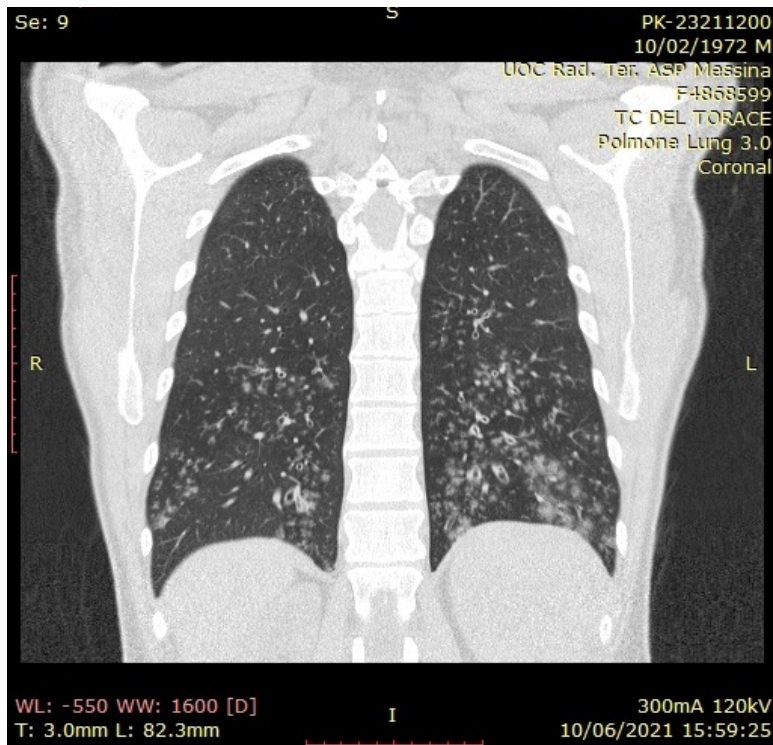


COINVOLTI: ENTRAMBI I LOBI INFERIORI, IL LINGULARE A SN E A DX LA PORZIONE CAUDALE DEL LOBO MEDIO.

VIE AEREE CARATTERIZZATE DA FINI E DIFFUSI ISPESSIMENTI RETICOLARI «AD ALBERO IN FIORE»

NODULI CENTROLOBULARI, PLURIME CHIAZZE DI OPACITA' COTONOSE A VETRO SMERIGLIATO

# TAC TORACE



**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Catania, 28 maggio 2024  
Palace Catania UNA Esperienze



# ANAMNESI

- **PRIMA IPOTESI:** PATOLOGIA BRONCO E BRONCHIOLOCENTRICA CORRELATA CON PATOLOGIA LINFOPROLIFERATIVA TIPO POLMONITE INTERSTIZIALE LINFOIDE.
- L'ASPETTO CLINICO ESCLUDE PATOLOGIE INFETTIVE CHE POSSONO MANIFESTARSI CON QUESTO QUADRO RADIOLOGICO QUALI MICOBATTERIOSI E MICOSI.
- ASPETTI SEMEIOLOGICI RADIOLOGICI NON CORRELABILI A INFEZIONE DA COVID-19.
- ASSENTI:
  - VERSAMENTO PLEURICO
  - ADENOPATIE MEDIASTINICHE ED ASCELLARI



# ANAMNESI

- **EGA:** IPOSSIEMIA LIEVE E NORMOCAPNIA
- **DIAGNOSI:** POLMONITE INTERSTIZIALE LINFOIDE IN PZ AFFETTO DA LLC
- RINVIATO ALL'OSSERVAZIONE EMATOLOGICA
- CONSIGLIATO BAL E DLCO
- LUGLIO'21: RICOVERO IN PNEUMOLOGIA
- ESEGUITE INDAGINI VIROLOGICHE (RICERCA CMV DNA, EBV DNA, HIV 1 E 2, HTLV 1 E 2) NEG



# ANAMNESI

- SPIROMETRIA CON DLCO
- SCINTIGRAFIA POLMONARE PERFUSIONALE:  
DEFICIT PERFUSORIO DIFFUSO
- ANGIO-TC TORACE
- BAL CON LAVAGGIO E SPAZZOLATO  
BRONCHIALE
- ESAME COLTURALE E RICERCA BK E  
GALATTOMANNANO PER ASPERGILLO SU BAL  
NEG

# ANAMNESI

- CITOFLUORIMETRIA SU BAL : ELEMENTI LINFOIDI CON CARATTERISTICHE DI LLC
- CONFERMATA **DIAGNOSI DI POLMONITE INTERSTIZIALE LINFOCITARIA (LIP)**
- AVVIATA TERAPIA STEROIDEA A BASSE DOSI CON PROGRAMMA DI RIVALUTAZIONE TAC A 3 MESI
- SETT.'21 GB 70750/MMC, HB12,2 G/DL, PLT 245000/MMC. ECOGRAFIA ADDOME MILZA 168 MM (1 CM IN AUMENTO) E LINFONODI ADDOMINALI 2,5 CM. ASSUME PD 5 MG/Dì



# LIP

- Patogenesi sconosciuta (spettro dei disturbi linfoproliferativi polmonari benigni).
- Risposta non specifica a stimoli multipli.
- Collegata a diversi disturbi sistemici e infettivi associati a disgammaglobulinemia e infiltrazione linfocitaria.
- Comunemente associata alla sindrome di Sjögren, seguita da cause infettive (principalmente HIV).

# LIP

- Esordio generalmente *insidioso*.
- Diagnosi spesso accidentale: la maggior parte dei pazienti diventa sintomatica con dispnea in seguito a sforzo fisico e tosse non produttiva.
- **Trattamento**: ossigeno, steroidi e broncodilatatori secondo necessità.

# LIP

- **Test di funzionalità polmonare:** difetto ventilatorio restrittivo con diminuzione associata della capacità di diffusione.
- **Ostruzione del flusso aereo** per:
  - Compressione bronchiolare
  - Restringimento dovuto al processo infiltrativo
  - Bronchiolite

# ANAMNESI

TC TORACE DI SETTEMBRE'21 **MIGLIORATI:**

- ADDENSAMENTI PARENCHIMALI DEL GRANDE E PICCOLO INTERSTIZIO POLMONARE .
- QUADRO BRONCHITICO E BRONCHIOLITICO.
- LINFOADENOPATIE MEDIASTINICHE ED ASCELLARI ASSENTI.

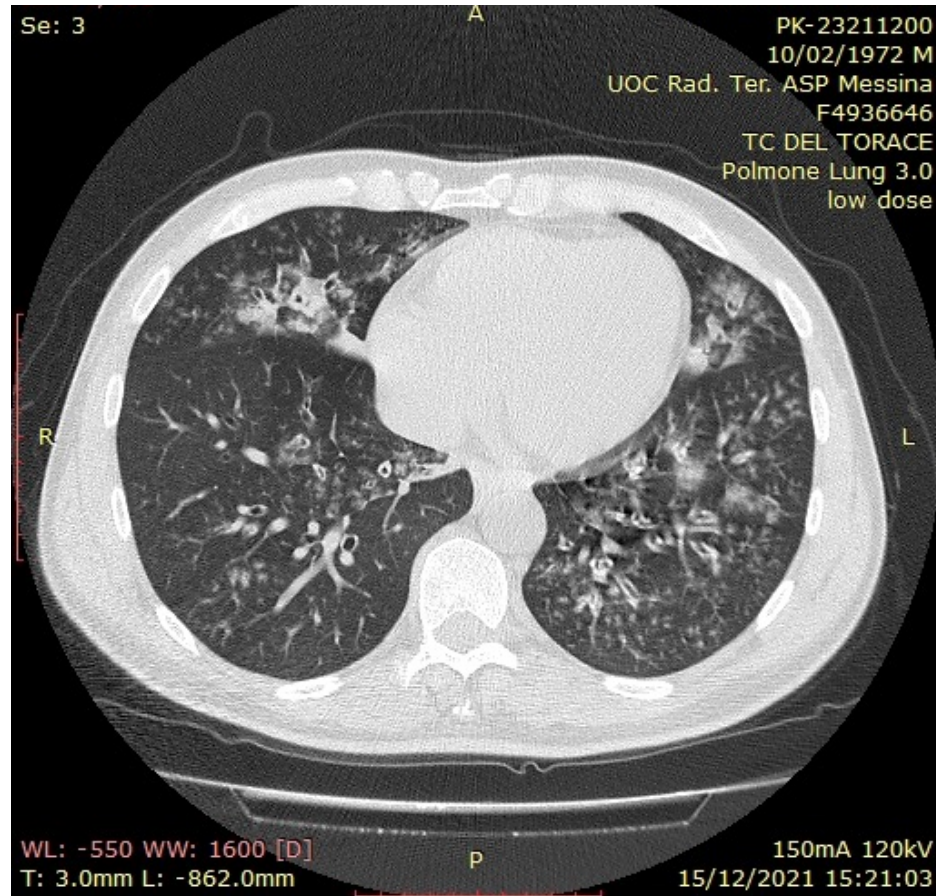


# ANAMNESI

- PROGRAMMATA VALUTAZIONE TAC A 3 MESI.
- NOVEMBRE'21: GB 89460/MMC, L 82%, HB 13,3 G/DL, PLT 155000/MMC. E.O MILZA 3 CM LND FINO A 2 CM. TORACE:NEGATIVO. PD 2,5 MG/Dì
- DECREMENTO DELLA TERAPIA STEROIDEA FINO A DICEMBRE'21



# TAC TORACE DI RIVALUTAZIONE



**STESSE  
IMMAGINI  
INIZIALI !!!**

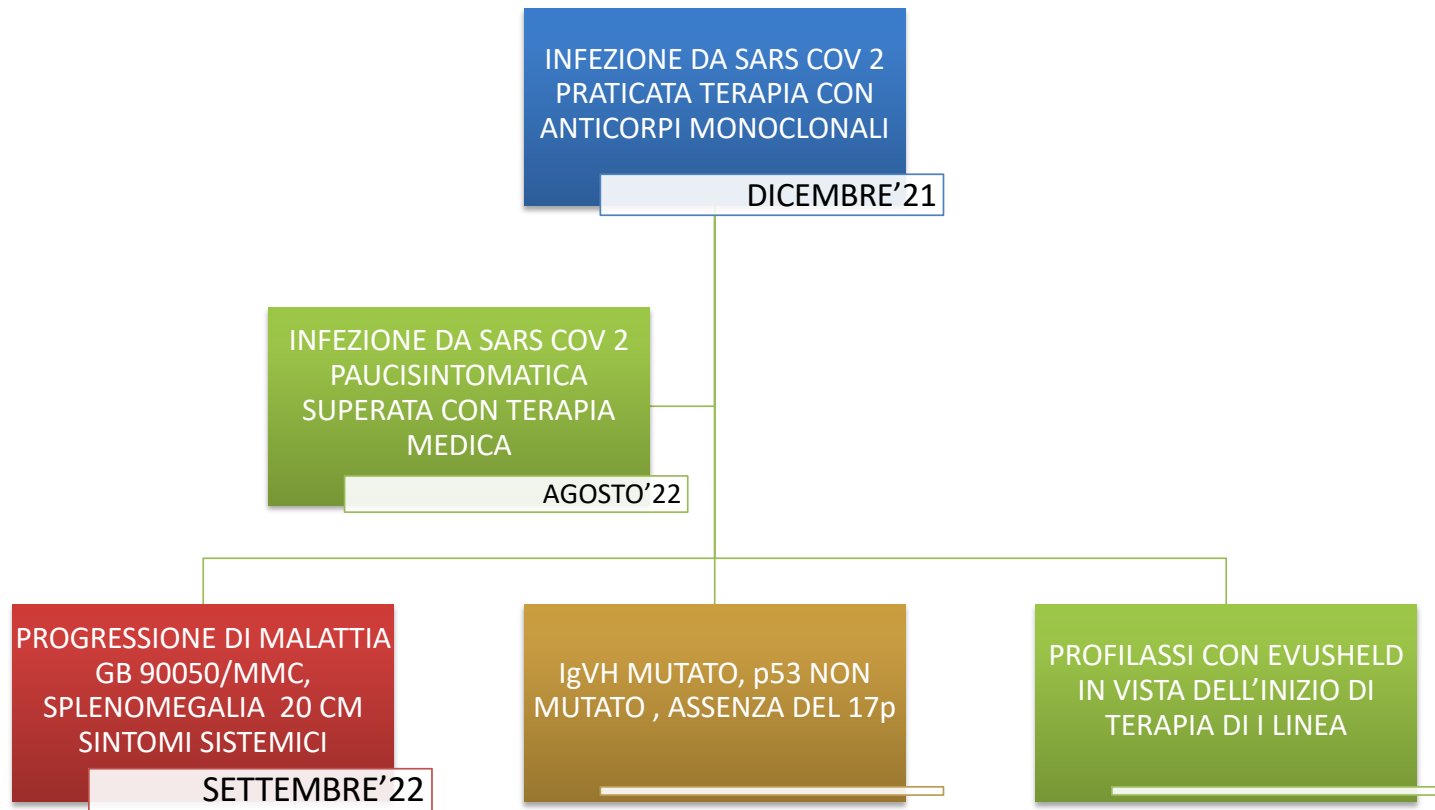
**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

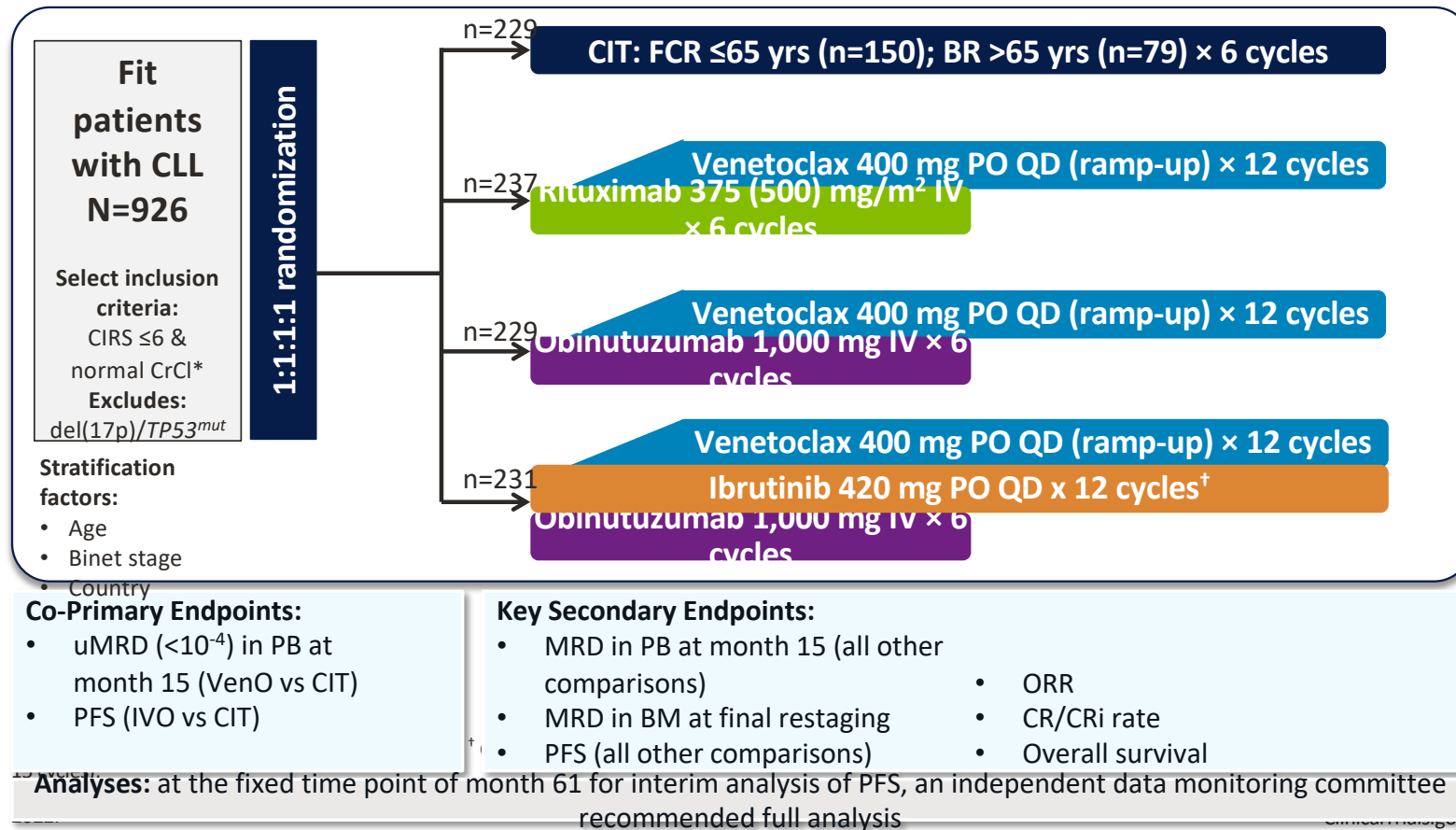


Catania, 28 maggio 2024  
Palace Catania UNA Esperienze

# .....2 INFEZIONI DA SARS COV 2

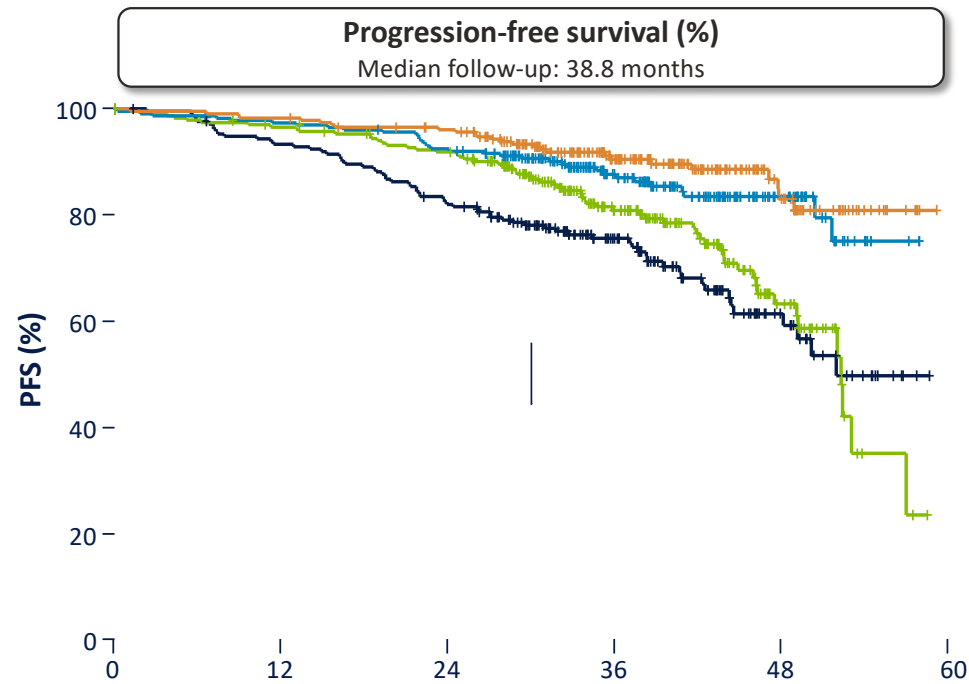


# CLL13 study design



BM, bone marrow; BR, bendamustine + rituximab; CIRS, cumulative illness rating scale; CIT, chemoimmunotherapy; CrCl, creatinine clearance; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; O, obinutuzumab; PB, peripheral blood; PFS, progression-free survival; PO, per os; QD, once daily; ramp-up, ramp-up to 400 mg; rituximab, rituximab; TP53, tumor protein 53; uMRD, undetectable minimal residual disease; VenO, venetoclax + obinutuzumab; VenR, venetoclax + rituximab. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02950051> (accessed December 2021); Eichhorst B, et al. ASH 2021. Abstract 71 (Oral); Eichhorst B, et al. EHA 2022. Abstract LB2365 (Oral).

# VenO showed superior PFS vs CIT



At risk:

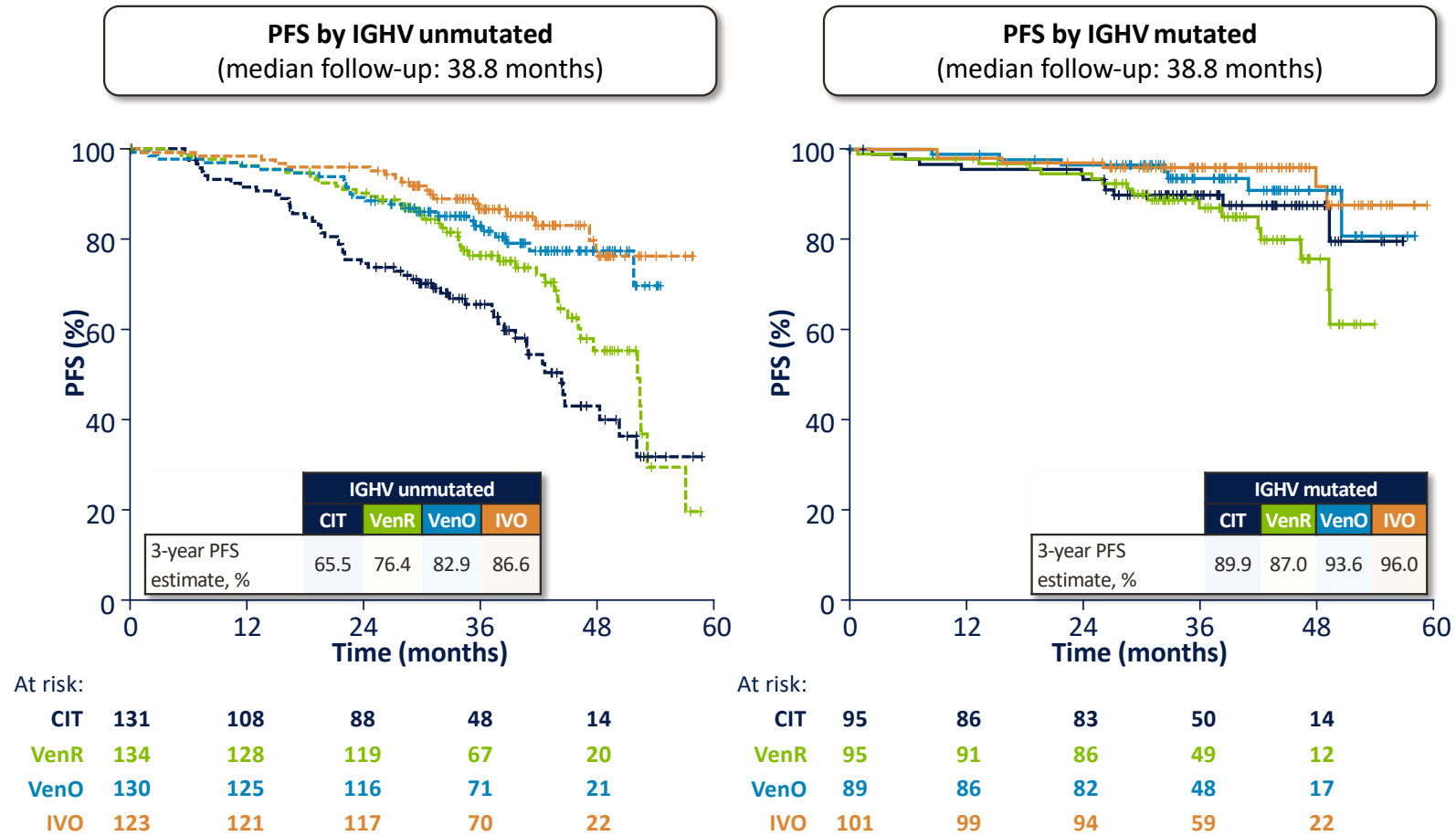
	0	12	24	36	48	60
<b>CIT</b>	<b>229</b>	<b>197</b>	<b>172</b>	<b>98</b>	<b>28</b>	
<b>VenR</b>	<b>237</b>	<b>226</b>	<b>212</b>	<b>119</b>	<b>32</b>	
<b>VenO</b>	<b>229</b>	<b>221</b>	<b>208</b>	<b>125</b>	<b>42</b>	
<b>IVO</b>	<b>231</b>	<b>227</b>	<b>217</b>	<b>132</b>	<b>44</b>	

	CIT	VenR	VenO	IVO
HR vs CIT (97.5% CI) <sup>†</sup>	-	0.79 (0.53–1.18)	0.42 (0.26–0.68)	0.32* (0.19–0.54)
p value		p=0.183	p<0.0001	p<0.000001
3-year PFS, %	75.5	80.8	87.7	90.5
Median PFS, months	52.0	52.3	NR	NR

\* Co-primary endpoint: IVO vs CIT; <sup>†</sup> 97.5% CI reported as per Eichhorst B, *et al.* EHA 2022. Abstract LB2365 (Oral).

CIT, chemoimmunotherapy; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; NR, not reached; O, obinutuzumab; R, rituximab + venetoclax. Eichhorst B, *et al.* EHA 2022. Abstract LB2365 (Oral).

# Efficacy observed with venetoclax-based regimens irrespective of IGHV mutational status



CIT, chemoimmunotherapy; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; O, obinutuzumab; R, rituximab; Ven, venetoclax. Forstner B, et al. EHA 2022. Abstract LB2365 (Oral).

## AE profile with venetoclax-based regimens remains consistent with additional follow-up

CTC Grade ≥3 AEs (≥5%) and AEs of interest	CIT (n=216)	VenR (n=237)	VenO (n=228)	IVO (n=231)
All CTC Grade ≥3 events, n (%)	176 (81.5)	173 (73.0)	192 (84.2)	193 (83.5)
Blood and lymphatic system	122 (56.5)	103 (43.5)	128 (56.1)	117 (50.6)
Infections and infestations	44 (20.4)	27 (11.4)	34 (14.9)	51 (22.1)
Febrile neutropenia	24 (11.1)	10 (4.2)	7 (3.1)	18 (7.8)
Infusion-related reaction	12 (5.6)	19 (8.0)	26 (11.4)	10 (4.3)
Tumor lysis syndrome*	9 (4.2)	24 (10.1)	19 (8.3)	15 (6.5)
Hypertension	3 (1.4)	5 (2.1)	4 (1.8)	13 (5.6)

**No major differences observed in hematologic AEs among all four arms.  
Grade ≥3 infections were more common with IVO and CIT vs VenO or VenR**

Median follow-up: 38.8 months.

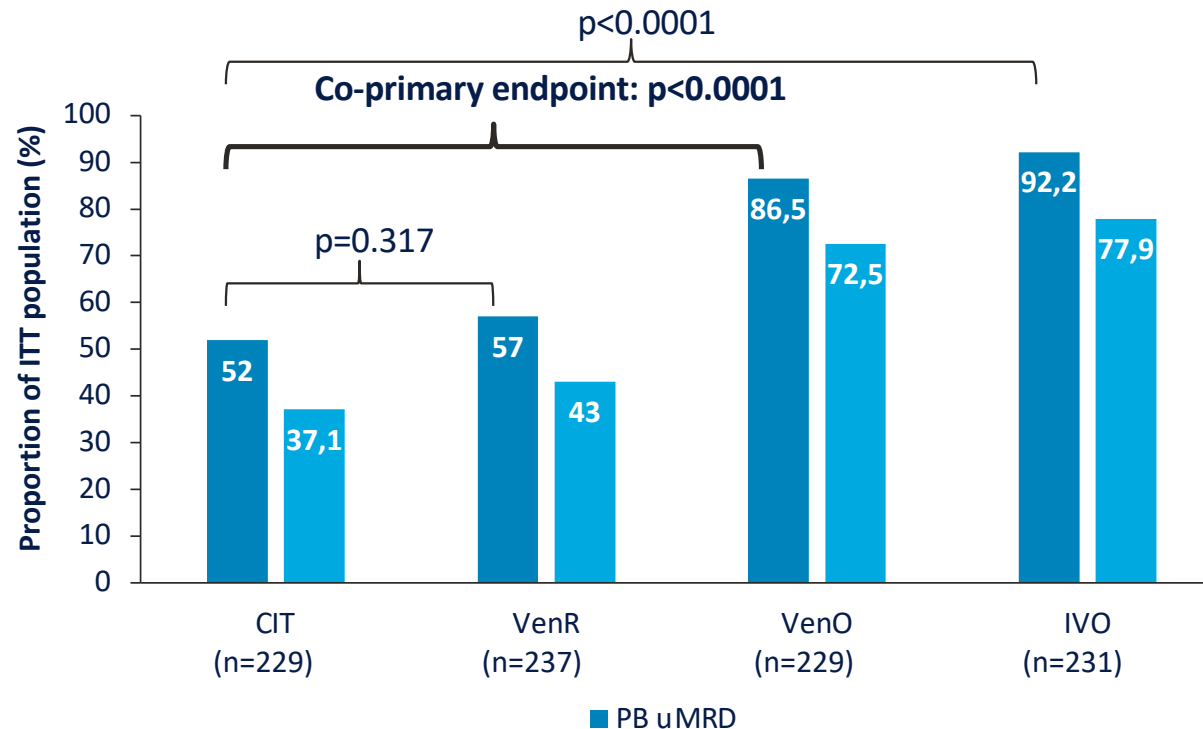
\* According to Cairo-Bishop.

CIT, chemoimmunotherapy; CTC, Common Terminology Criteria; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; O, obinutuzumab + rituximab + venetoclax + acalabrutinib (Oral).



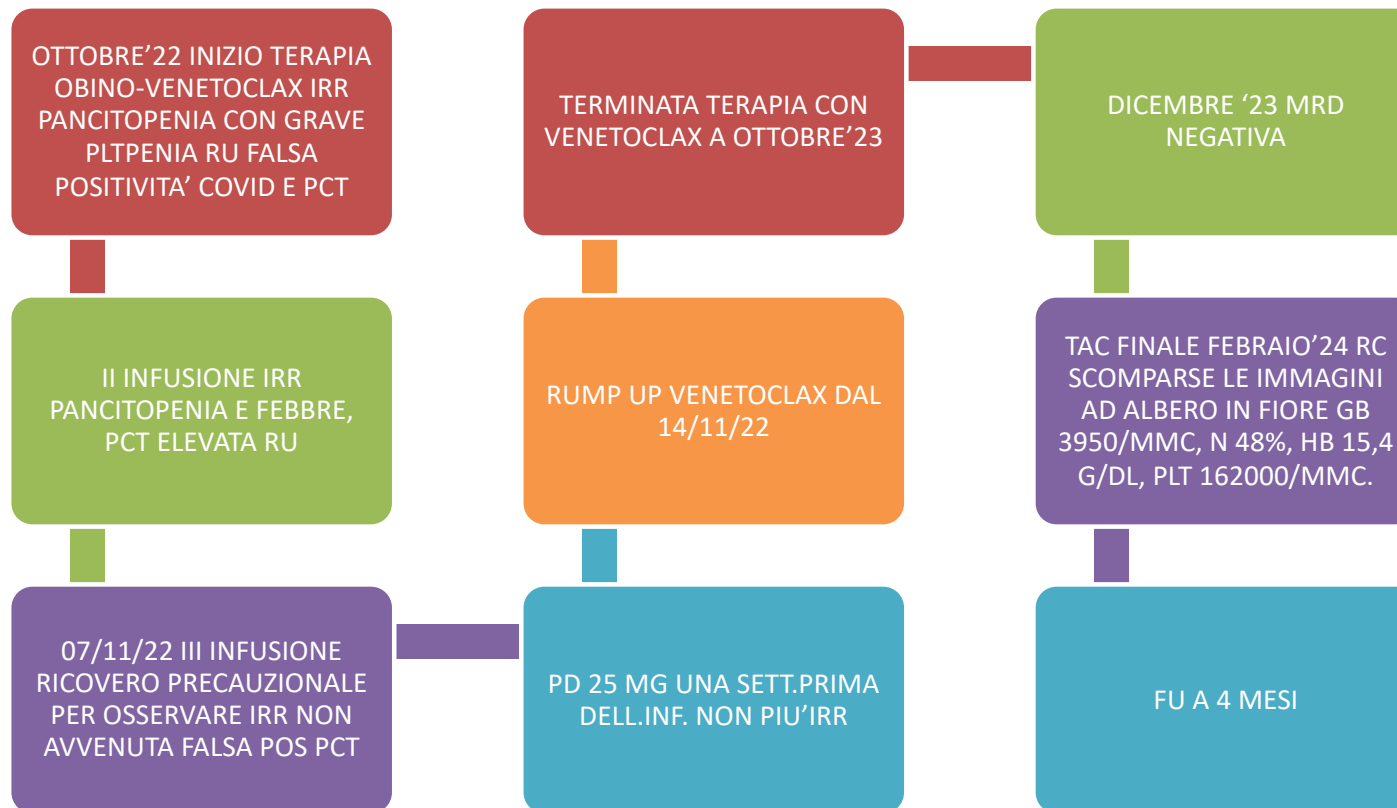
# Higher rates of uMRD observed with venetoclax regimens in PB and BM

**uMRD ( $<10^{-4}$ ) rates in the ITT population by FCM**  
Month 15 in PB (all arms) and final restaging in BM: Month 9 (CIT); month 15 (VenR, VenO, and IVO)  
Median follow-up: 27.9 months



ITT analysis (BM): 181 patients (71 CIT, 45 VenR, 30 VenO, and 35 IVO) with missing BM samples were counted as MRD positive;  
ITT analysis (PB): 63 patients (34 CIT, 15 VenR, 10 VenO, and 4 IVO) with missing PB samples (4.8%) were counted as MRD positive.  
BM, bone marrow; CIT, chemoimmunotherapy; FCM, flow cytometry; ITT, intent-to-treat; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab;  
O, obinutuzumab; PB, peripheral blood; R, rituximab; Ven, venetoclax.  
Eichhorst B, *et al.* ASH 2021. Abstract 71 (Oral).

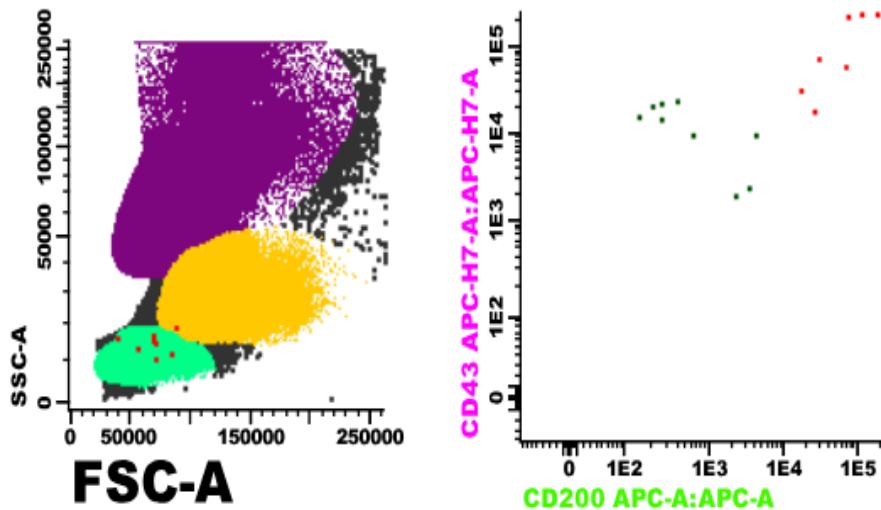
# SCELTA TERAPEUTICA



# MRD

- IN DATA 05/12/23 MRD NEGATIVA

Linfociti B atipici (in rosso): CD43+CD200+CD19dimclonalitàK.



Malattia minima  
residua non rilevabile  
(limite di sensibilità < 5  
cellule atipiche su 10<sup>5</sup>  
cellule nucleate)

# CONCLUSIONI

- LE COMPLICANZE INIZIALI, CON NECESSITA' DI 2 OSPEDALIZZAZIONI, AVREBBERO POTUTO PORTARE ALL'ABBANDONO DEL TT SCELTO PER UNO ALTERNATIVO.
- L'USO DI STEROIDI 7 GG PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI OBINO HA CONSENTITO DI PORTARE A TERMINE LA TERAPIA CON OTTENIMENTO DI RC ED MRD NEGATIVA.
- CONSIDERARE CON CAUTELA ALCUNI TEST PER LA DOCUMENTATA INTERFERENZA (PCT) : IRR NON SEPSI !
- LA NEUTROPENIA E' STATA GESTITA CON G-CSF
- NESSUNA COMPLICANZA INFETTIVA
- IL QUADRO DI LIP E' COMPLETAMENTE REGREDITO DOPO IL TRATTAMENTO

