

Caso clinico

Leucemia linfatica cronica Paziente in I linea

Mansueto Giovanna Rosaria
S.C. Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali
CROB - Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata
Rionero in Vulture (Pz)



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia
della leucemia linfatica cronica

Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

Giugno 2019

- ❖ Paziente di anni 48, sesso femminile, con riscontro di linfocitosi e anemia ad esami eseguiti come controllo routinario
GB 19.120/mmc, **L 11900/mmc**, **Hb 10,5 g/dl**, **MCV 71,1 fl**, Plt 351.000/mmc
- ❖ Badante polacca
- ❖ Storia medica: ricorda i CEI. Non altre patologie degne di nota. Nega tare ereditare
- ❖ Abitudini di vita: Nega fumo. Nega allergie



- ❖ **Esame obiettivo:** linfonodi sovracentimetrici palpabili nelle principali stazioni linfonodali superficiali
- ❖ Non sintomatologia sistemica
- ❖ Funzionalità epato-renale nella norma
- ❖ LDH 158 U/l (vn 0-248)
- ❖ Assetto marziale: **sideremia 17 mcg/dl, ferritina 4 ng/ml**
- ❖ Dosaggio B12 e folati nella norma



- ❖ **Tipizzazione linfocitaria:** linfociti 62%; CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, CD200+, sIg (LD)
- ❖ **Ecografia:** adenopatie di max 2 cm nelle principali stazioni linfonodali superficiali. Milza nei limiti

Conclusioni diagnostiche

Quadro di **Leucemia linfatica cronica stadio RAI 1, Binet B** con associata anemia sideropenica

- ❖ Avvia terapia marziale per os
- ❖ Watch and wait



Marzo 2022

- ❖ **Emocromo:** GB 26.110/mmc, L 21.900/mmc, Hb 11,5 g/dl, Plt 125.000/mmc
- ❖ **Ecografia:** confermate adenomegalie superficiali massimo 3 cm
- ❖ **FISH :** negativa per 17p-, del11q-, +12 e 13q-
- ❖ **Biologia Molecolare:** stato mutazionale IGHV NON MUTATO



Ottobre 2022

- ❖ Comparsa di astenia, sudorazione profusa, tosse, dolore emitorace destro, dispnea per sforzi lievi
- ❖ **Esame obiettivo:** MV ridotto in sede basale destra, aspro alla base di sinistra. Adenomegalie di 2-3 cm palpabili nelle principali stazioni linfonodali superficiali
- ❖ **Emocromo:** GB 27.160/mmc, L 22.900/mmc, Hb 12,5 g/dl, Plt 142.000/mmc
- ❖ LDH e VES nella norma
- ❖ **Radiografia del torace:** versamento pleurico a destra
- ❖ **Ecografia addome e stazioni linfonodali superficiali:** adenomegalie sovra e sottodiaframmatiche (fino a 5 cm in sede otturatoria dx): Milza 14 cm



TAC total body



- Linfadenopatie sovradiaframmatiche (collo-ascelle e mediastino) fino a 3 cm
- Tessuto solido lungo le docce costovertebrali
- Abbondante versamento apico-parieto-basale a destra. Il versamento comprime il polmone provocando atelettasia dei segmenti medio-basale e postero-basale del LID
- Diverse linfadenopatie in parte confluenti si apprezzano all'ilo epatico, al tripode, in sede para-aortica sinistra (4,7cm), in iliaca interna destra (6,0 cm), in iliaca interna sinistra (5,4 cm), in sede iliaca comune sinistra, in sede iliaca esterna bilateralmente
- Milza di dimensioni aumentate (14 cm)

Indicazione a terapia

- ❖ Leucemia linfatica cronica, stadio RAI 2 e Binet B, IGHV non mutato
 - Elevato carico di malattia
 - Presenza di sintomi sistemici
 - Coinvolgimento extranodale sintomatico (polmone)



Scelta terapeutica



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

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} • Consider when BTKi and venetoclax are not available or contraindicated or rapid disease debulking needed <ul style="list-style-type: none"> ▶ Bendamustine^m + anti-CD20 mAb^{n,o} ▶ Obinutuzumab ± chlorambucil^p ▶ High-dose methylprednisolone (HDMP) + anti-CD20 mAbⁿ (category 2B; category 3 for patients <65 y without significant comorbidities)

* Covalent (irreversible) BTKi.



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

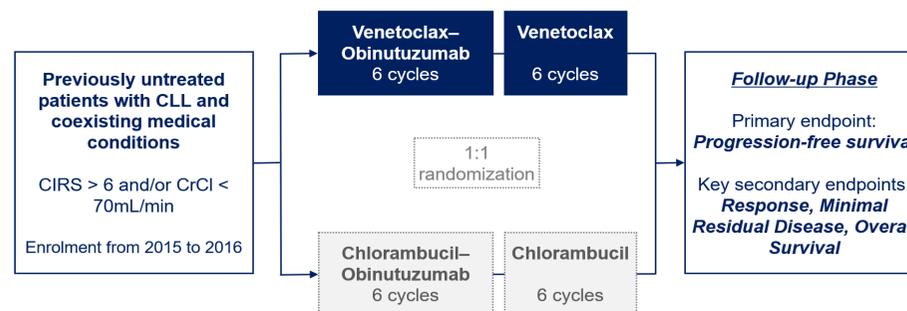
Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Bari, 29 maggio 2024

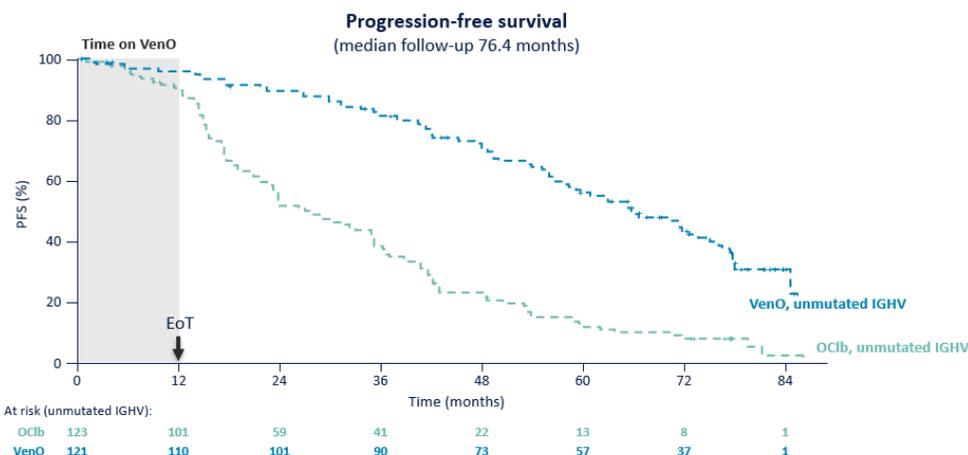
Mercure Villa Romanazzi Carducci

Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

Othman Al-Sawaf, Can Zhang, Maneesh Tandon, Arijit Sinha, Anna-Maria Fink, Sandra Robrecht, Olga Samoylova, Anna M Liberati, Javier Pinilla-Ibarz, Stephen Opat, Liliya Sivcheva, Katell Le Dû, Laura M Fogliatto, Carsten U Niemann, Robert Weinkove, Sue Robinson, Thomas J Kipps, Eugen Tausch, William Schary, Matthias Ritgen, Clemens-Martin Wendtner, Karl-Anton Kreuzer, Barbara Eichhorst, Stephan Stilgenbauer, Michael Hallek*, Kirsten Fischer*



Current median observation time: 76.4 months



All patients off treatment for ≥5 years

	Unmutated IGHV	
	VenO	OC1b
Median PFS, months	64.8	26.9

PFS benefit vs OC1b was sustained 5 years after completing VenO in patients with unmutated IGHV status

Al-Sawaf O, et al. EHA 2023. Abstract S145 (Oral).

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

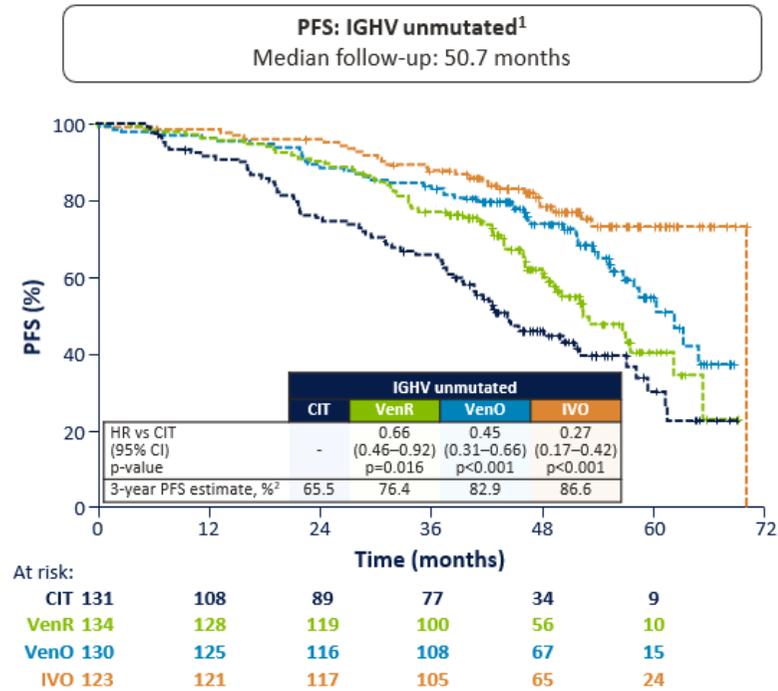
Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

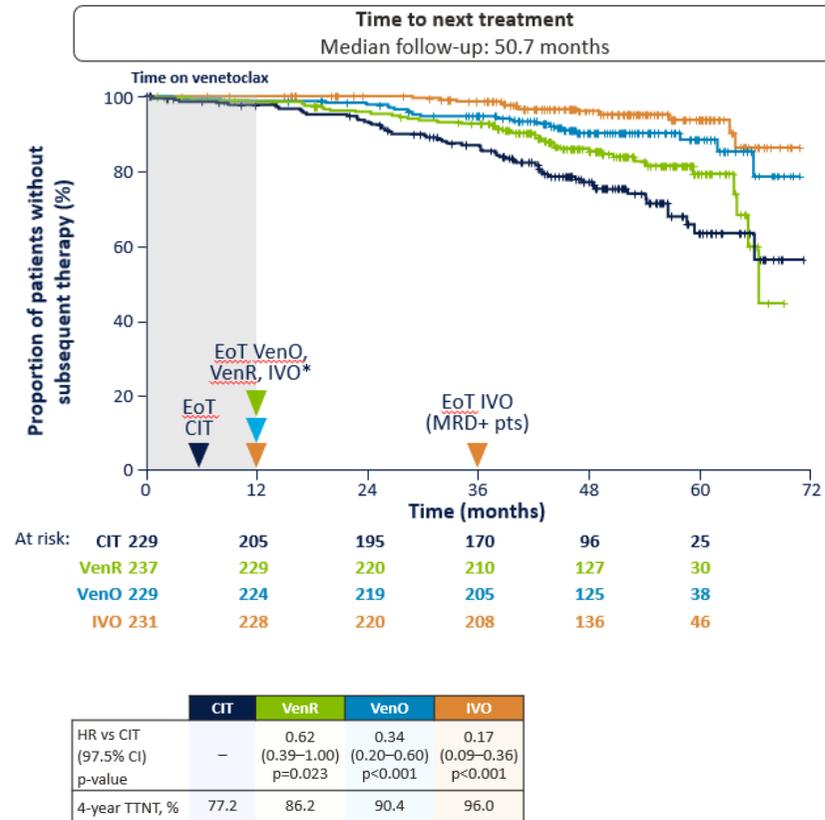
Mercure Villa Romanazzi Carducci

CLL13: PFS by IGHV status: Subgroup with unmutated IGHV



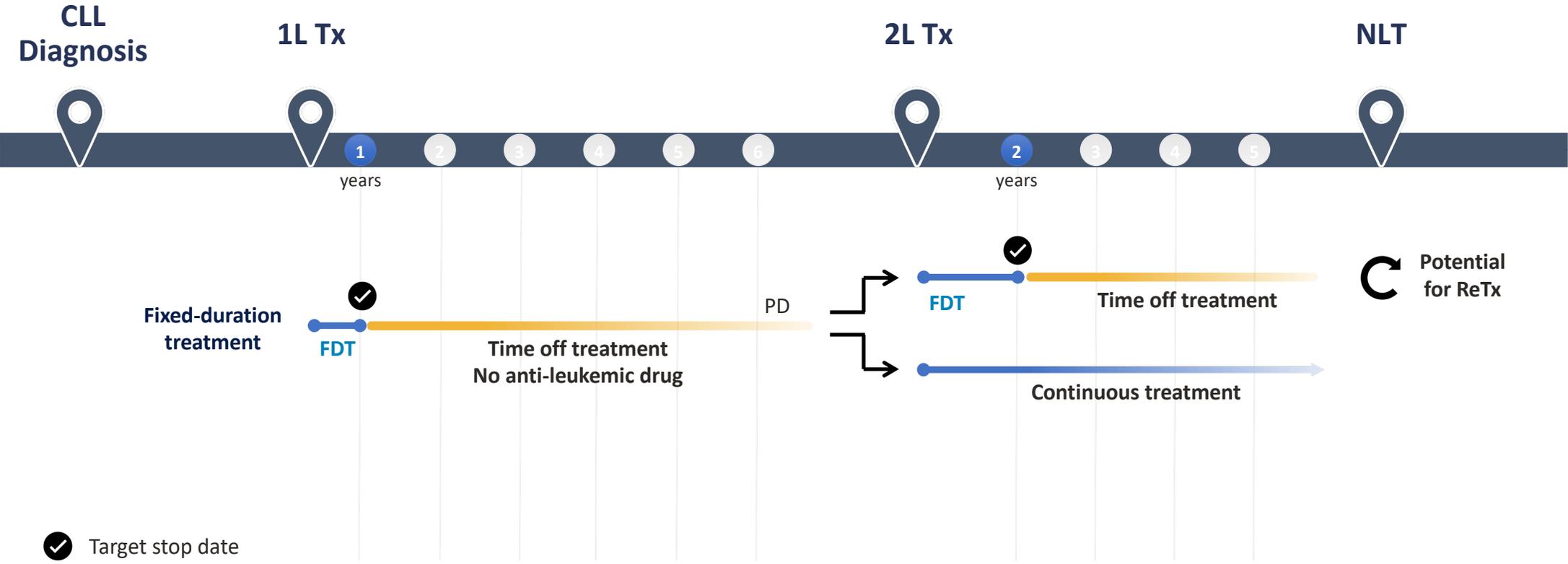
1. Fürstenau M, et al. ASH 2023. Abstract 635 (Oral);
2. Eichhorst B, et al. *N Engl J Med* 2023; 388:1739-1754.

CLL13: TTNT at the 4-year analysis



Fürstenau M, et al. ASH 2023. Abstract 635 (Oral).

Possible therapeutic scenarios



- ✓ Target stop date
- Time on Tx (drug exposure)
- Time off Tx (no drug exposure)

CLL, chronic lymphocytic leukemia; FDT, fixed duration treatment; NLT, next leukemic therapy; PD, progressive disease; ReTx, re-treatment; Tx, treatment.

DECISIONE TERAPEUTICA: Obinotuzumab-Venetoclax

Avviamo terapia steroidea, idratazione, diuretici e rasburicase

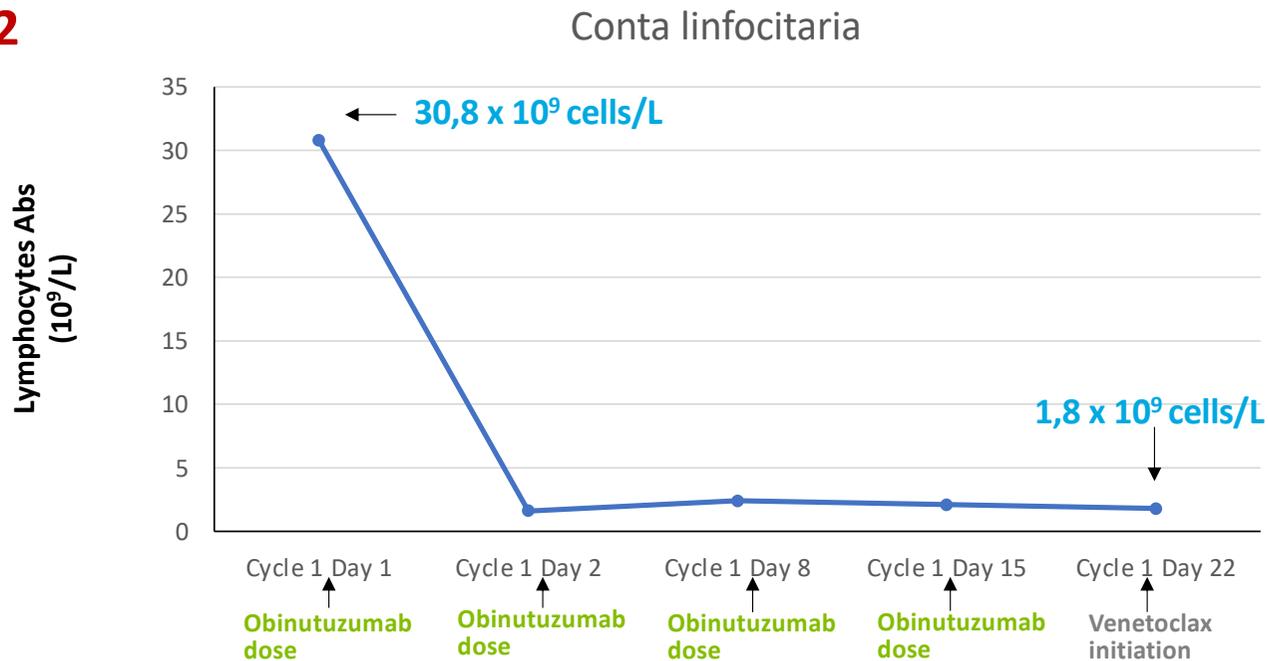
24 ottobre 2022 I somministrazione di Obinotuzumab (100 mg 1° g, 900 mg 2° g)

3 e 10 novembre II e III settimana di Obinu

17 novembre Inizia ramp up con Venetoclax



G 1- 22



Al g 22
Riduzione adenomegalie
(pericm)
Dispnea in miglioramento

Assenza di reazione infusione e/o TLS dopo le prime infusioni di Obinotuzumab

Comparsa di dolori articolari e astenia durante la I settimana di assunzione di Venetoclax; sintomi regrediti spontaneamente dopo pochi giorni



Marzo 2023

6° Obinotuzumab + Venetoclax 400 mg/die

	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6
Leucociti (10 ⁹ cells/L)	30,8	4,3	6,4	4,0	4,3	3,9
Neutrofili (10 ⁹ cells/L)	4,8	2,3	5,8	2,4	2,7	2,0
Dose Obinot	1000 mg					
Dose venetoclax	400 mg					

Non episodi di neutropenia né altre tossicità che abbiano richiesto riduzione e/o momentanea sospensione di dose

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

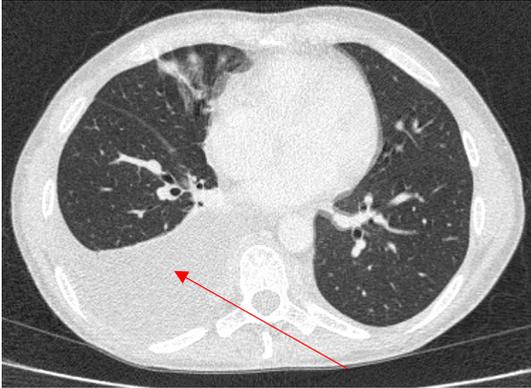


Bari, 29 maggio 2024

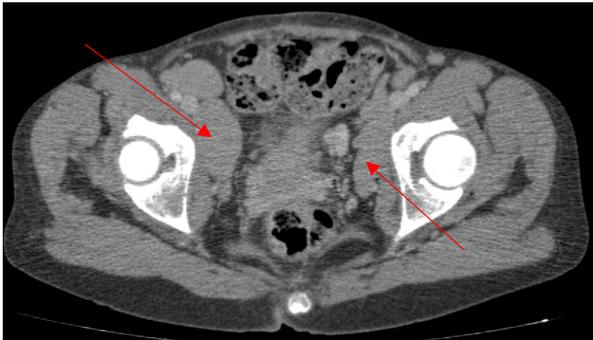
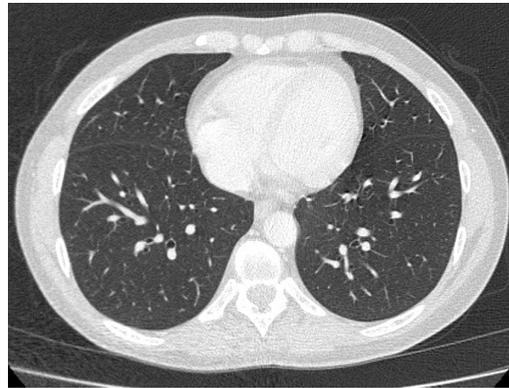
Mercure Villa Romanazzi Carducci

Controllo TAC dopo 6 cicli VenO

PRE



POST



- Notevole significativa riduzione numerica e dimensionale della diffusa malattia linfonodale, di tutte le stazioni sopra e sottodiaframmatiche, superficiali e profonde
- Scomparsa dell'abbondante versamento pleurico destro
- Riduzione dimensionale della milza

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

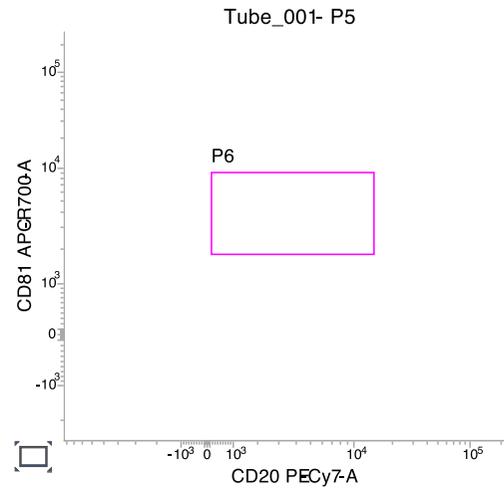
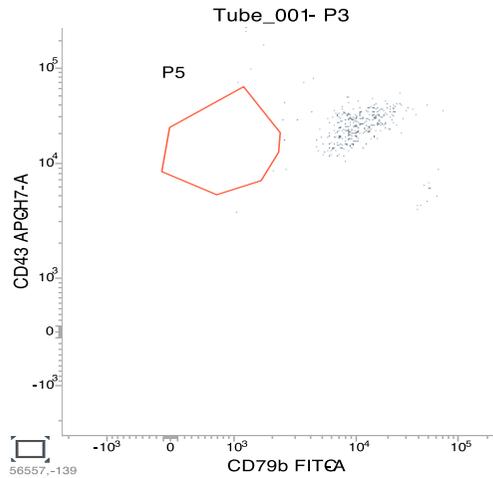
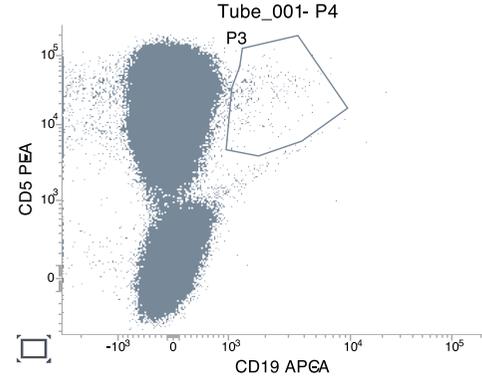
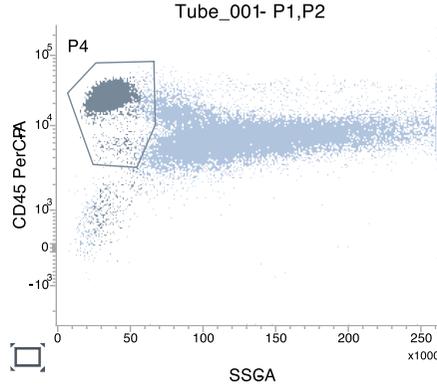
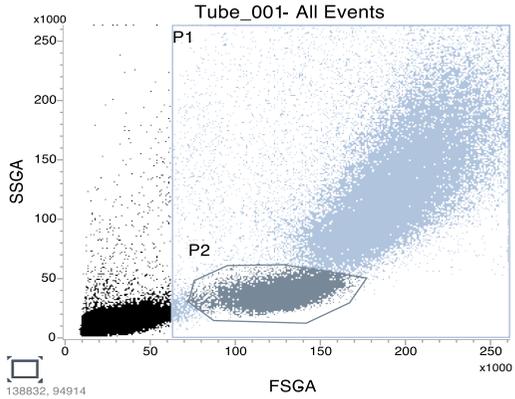
Mercure Villa Romanazzi Carducci

Marzo- Ottobre 2023

- ❖ La paziente prosegue Venetoclax al dosaggio pieno di 400 mg/die
- ❖ Agosto 2023 (11° ciclo): unico episodio di neutropenia G3.
Somministrato G-CSF senza modifica della dose di Venetoclax
- ❖ Ottobre 2023 termina terapia
- ❖ GB 4470/mmc, N 3200/mmc, L 900/mmc, Hb 13,5 g/dl, PLt 243.000/mmc
- ❖ Assenza di adenopatie
- ❖ Benessere soggettivo; assenza di sintomatologia sistemica



Febbraio 2024

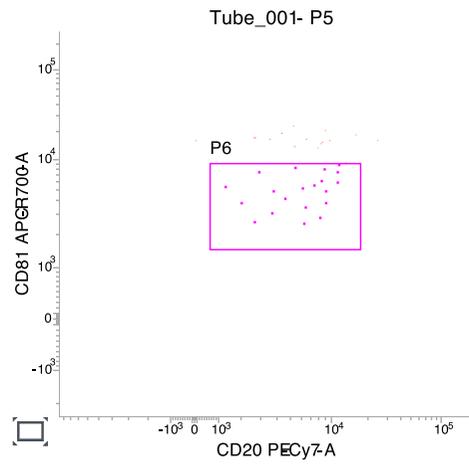
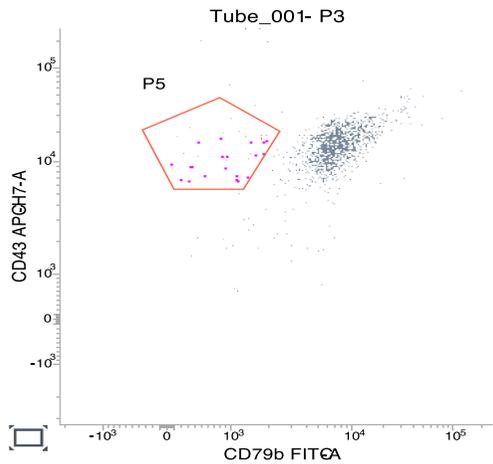
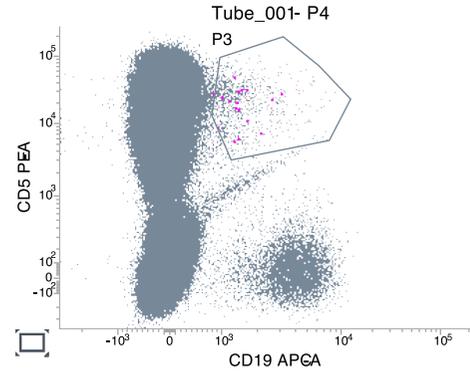
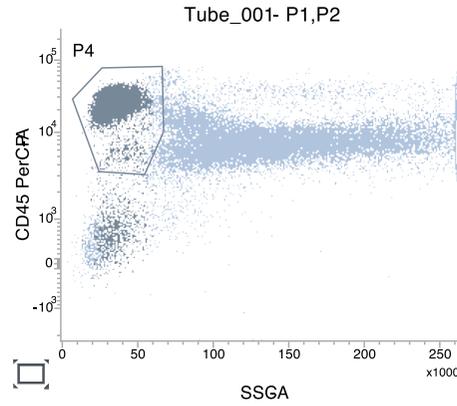
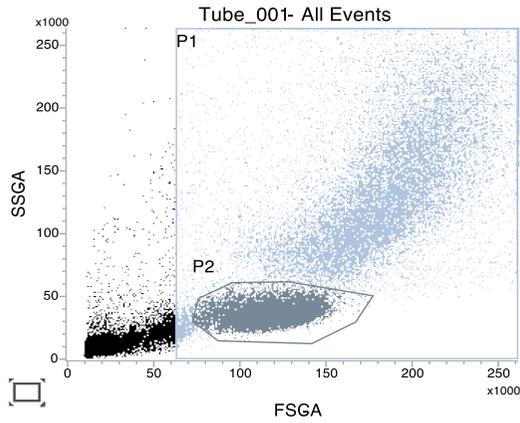


Peripheral blood

linfociti (su totale cellule) 25%
MRD: linfociti CD19+ CD5+ CD43+ CD79b- CD81-/low:
0/3.000.000 eventi: 0%



Febbraio 2024



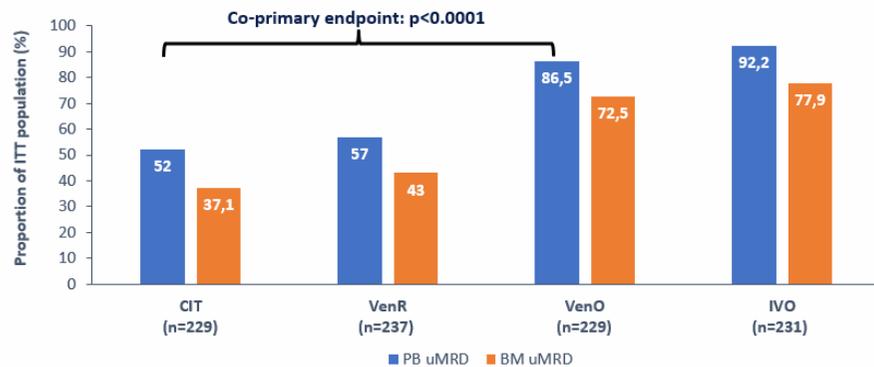
Bone marrow aspirate

linfociti (su totale cellule) 40%
 MRD: linfociti CD19+ CD5+ CD43+ CD79b- CD81-/low:
 20/3.000.000 eventi: 0,0006%

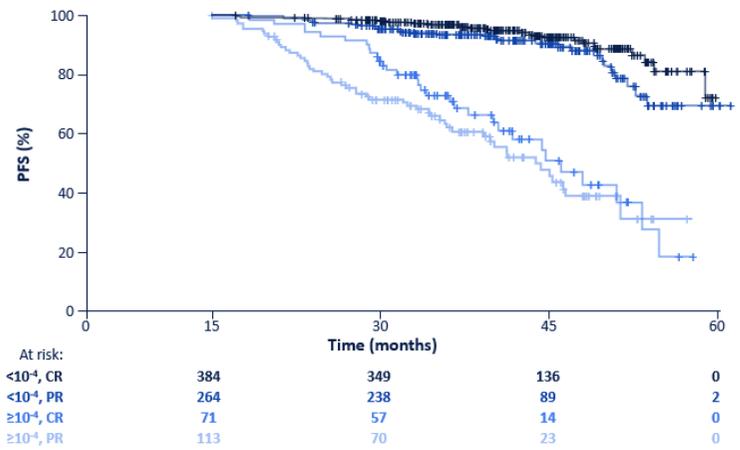


CLL13: uMRD rates in PB and BM across all arms and PFS by clinical response and MRD status at month 15

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)



PFS by clinical response and MRD status at month 15
 in patients with CR or PR across all arms
 Median follow-up: 38.8 months



uMRD at month 15 was associated with longer progression-free survival among patients who had a complete response or even a partial response

Eichhorst B, et al. ASH 2021. Abstract 71 (Oral);
 Eichhorst B, et al. N Engl J Med 2023; 388:1739–1754.



Maggio 2024

- ❖ **Emocromo:** GB 5260/mmc, N 3500/mmc, L 1300/mmc, Hb 13.9 g/dl, Plt 207.000/mmc
- ❖ **Rx torace:** Non lesioni pleuro-parenchimali. Ombra cardiomediastinica nei limiti. Profili diaframmatici regolari
- ❖ **Ecografia:** non adenomegalie in tutte le stazioni linfonodali osservate. Milza 10,5 cm. Non altri rilievi



Conclusioni

- ❖ La terapia a durata fissa con Obinotuzumab-Venetoclax si è dimostrata efficace nella nostra paziente con LLC IgHV non-mutato
- ❖ In particolare, la riduzione del carico di malattia si è verificata in tempi rapida e la risposta ottenuta al termine del trattamento è stata profonda (con uMRD sia su sangue periferico che su sangue midollare)
- ❖ La terapia con Obinotuzumab-Venetoclax è stata ben tollerata in assenza di tossicità ematologica e/o extra-ematologica

