

OBINUTUZUMABE INDUZ IMPORTANTE QUEDA DA LEUCOMETRIA APÓS PRIMEIRA INFUSÃO EM PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

SLBG Oliveira, ASH Gallotti, ERM Neri, JPB Júnior, CE Gonçalves, IL Arce, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objetivo: Descrever 3 casos de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) que apresentaram queda abrupta da leucometria após primeira dose do obinutuzumabe do protocolo CLL14. **Relato de caso:** Caso 1: Mulher, 74 anos, com diagnóstico de LLC em 2020. Após 3 anos evoluiu com anemia e esplenomegalia. FISH com trissomia do 12 em 60% das células analisadas. Hemoglobina (Hb): 9,3 g/dL; Leucocitos (Lt): 215.250/mm³; Linfócitos (Ly): 202.335/mm³; plaquetas: 193mil/mm³. Após 48 horas do início do tratamento apresentou Hb: 7,8 g/dL Lt: 8040/mm³ Ly: 2090/mm³ plaquetas: 76 mil/mm³, cursou com febre e necessidade de cateter nasal de oxigênio em baixo fluxo, sem evidência de infecção. Evoluiu com melhora clínica e elevação dos níveis de plaquetas em 7 dias. Caso 2: Mulher, 63 anos, com diagnóstico de LLC em 2018. Após 4 anos, evoluiu com anemia, linfonodomegalias e linfocitose de 445 mil/mm³, queixa de turvação visual, sem sinais de leucostase em avaliação oftalmológica. FISH com deleção do gene TP53 (17p13.1) em 30% dos núcleos analisados, IgVH não mutado. Durante a primeira infusão do obinutuzumabe apresentou tremores e hipotensão responsiva a volume, sem evidência de infecção. Após 48 horas apresentou Hb:7,4 g/dL Lt: 6360/mm³ Ly: 1910/mm³ plaqueta: 74 mil/mm³. Caso 3: Homem, 65 anos, com diagnóstico de LLC em 2019. Após 4 anos evoluiu com anemia e linfocitose progressiva. Hb:10,4 g/dL Lt: 506.630/mm³ Ly:481.300/mm³ Plaquetas:144 mil/mm³. FISH sem alterações e IgVH não mutado. Após 48h do início do tratamento apresentava Hb:10,2 leuco: 11790/mm³ Ly:9120/mm³ plaquetas: 67 mil/mm³. Evoluiu sem intercorrências ou reação infusional. Todos os pacientes receberam hidratação vigorosa, alopurinol e rasburicase. **Discussão:** Com o advento de novas terapias, o alvo de tratamento da LLC vem sofrendo mudanças, principalmente após a introdução dos inibidores de tirosina quinase Bruton, Venetoclax e anticorpos monoclonais de última geração como o obinutuzumabe. O alvo dessa última medicação é o antígeno CD20 expresso na superfície de linfócitos pré-B e B-maduros, com ativação da citotoxicidade dependente do complemento e do anticorpo, resultando em morte celular. O uso do obinutuzumabe na LLC é recente e o estudo clínico CLL14 demonstrou melhor sobrevida livre de progressão em 2 anos, com discreto aumento do risco de neutropenia e infecção de graus ≥ 3 no grupo intervenção. Um estudo de coorte avaliou os efeitos do obinutuzumabe em 38 pacientes. Uma rápida diminuição dos linfócitos ocorreu com redução de 84% das células CD19 e 97% das células CD16, CD56 e natural killer. O aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, TNF- α e interferon γ foi limitado a primeira infusão, responsável pelas reações

relacionadas à infusão (IRRs), como hipotensão e febre, além de desencadear citopenias. A plaquetopenia ocorreu em 65% dos pacientes, sendo mais grave em 21%. Os casos 1 e 2 evoluíram com IRRs manejáveis e, apesar da significativa queda da leucometria, nenhum deles apresentou síndrome de lise tumoral (SLT) e/ou infecção. Plaquetopenia moderada ocorreu nos 3 pacientes, sem eventos hemorrágicos associados, com resolução espontânea. **Conclusão:** Pacientes com alta carga tumoral têm maior risco de SLT, IRRs, leucopenia e plaquetopenia, principalmente após a primeira infusão de obinutuzumabe. Diante disso, são necessárias intervenções para minimizar o efeito pró-inflamatório e a SLT, além de vigilância de citopenias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.383>

AVALIAÇÃO DE CAUSAS DE ÓBITO EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

FM Marques, EM Oshiro, LL Perruso, AA Barroso, KP Melillo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Os pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), por se tratar de uma doença de acometimento principalmente de idosos, geralmente possuem prevalência alta de comorbidades, o que vem sendo associado a um aumento da mortalidade na LLC. Nas últimas décadas, o risco de morte devido à progressão da LLC diminuiu em razão do surgimento de terapias menos tóxicas. Entretanto, a morte por infecções aumentou e continua sendo a causa mais comum de óbito nesse grupo de pacientes. **Objetivo:** Descrever as causas de óbito de uma série de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). **Materiais e métodos:** Estudo observacional retrospectivo através da análise dos prontuários digitais de pacientes adultos atendidos no Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini-Hospital Brigadeiro. Critérios de inclusão: 1) pacientes com idade superior a 18 anos com diagnóstico de LLC; 2) pacientes que faleceram durante o acompanhamento; 3) dados relacionados ao óbito disponíveis no prontuário digital. **Resultados/Discussão:** Entre janeiro de 2000 e julho de 2022, 516 pacientes com diagnóstico de LLC foram seguidos em nosso ambulatório. Nesse período, 100 pacientes faleceram e possuíam os dados relacionados ao óbito disponíveis. A mediana de seguimento foi de 63 meses (variação:2-224). A mediana de idade destes pacientes ao diagnóstico foi de 57 anos (variação:33-87) e 55% eram do sexo masculino. Quarenta e um por cento eram Binet A, 29% eram Binet B e 30% eram Binet C. Setenta e dois por cento possuíam mais de uma comorbidade, sendo as mais frequentes: diabetes, hipertensão arterial e doença renal crônica. Cinquenta por cento apresentavam ECOG 0, 31% ECOG 1 e 19% ECOG 2 ou superior. Quanto à distribuição de acordo com a escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale): 30% tinham 4-6 pontos, 33% tinham 7-9 pontos, 37% tinham 10 ou mais pontos. Avaliada em 62 pacientes, a Beta-2-microglobulina estava elevada em 79% dos casos. FISH para deleção

do 17p, realizado em 18 pacientes (18%), apresentando del17p em 4 pacientes (22%). A pesquisa de hipermutação somática do IgHV, realizada em 9 pacientes, revelou IgHV não mutado em 6. Setenta e sete pacientes haviam recebido tratamento específico durante o seguimento. A causa da morte foi relacionada a LLC em 53 pacientes. Nestes pacientes, as mais frequentes foram: infecção em 41 (77%) casos (sendo COVID em 4 -10%), progressão de doença em 9 (17%) (ex: anemia hemolítica autoimune refratária, síndrome de Richter, Leucemia Mieloide Aguda pós tratamento e restrição a transfusão por motivo religioso), cardiovascular em 2 (4%) e causa desconhecida em 1 (2%). Trinta e um pacientes (58%) estavam recebendo tratamento no momento do óbito (94% com quimioimunoterapia e 6% com ibrutinibe). Nos 47 casos em que o motivo do falecimento não teve relação com a LLC, as principais causas foram: infecção em 36 (75%) casos (a maioria por pneumonia, sendo 11 casos com COVID), segunda malignidade em 3 (6%), eventos cardiovasculares em 5 (11%) e causas desconhecidas em 4 (8%). **Conclusão:** Trata-se de um grupo de pacientes, que apesar de apresentar idade mediana abaixo de outras casuísticas de pacientes com LLC da literatura, apresenta alta incidência de comorbidades e performance status inferior (refletidos pelo ECOG e CIRS). A principal causa de óbito tanto relacionada como não relacionada a LLC foi infecção, o que aponta para a necessidade de melhor manejo dessas complicações e do uso de terapias com menor risco de levar ao desenvolvimento das mesmas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.384>

CONCOMITANT USE OF VENETOCLAX 100 MG AND KETOCONAZOLE TO TREAT CLL IN A PUBLIC CENTER IN BRAZIL

FM Marques ^{a,b}, V Pfister ^{a,b}, PA Fernandes ^b, VC Molla ^{a,c}, M Yamamoto ^a, MV Gonçalves ^{a,b}, C Arrai-Rodrigues ^{a,b,c}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

^b Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH), Brazil

^c Hospital Nove de Julho, São Paulo, Brazil

Introduction: Venetoclax has demonstrated substantial efficacy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). However, the metabolism of venetoclax primarily relies on the cytochrome P450 enzyme CYP3A4, which can be influenced by concurrent administration of strong CYP3A4 inhibitors (ex: ketoconazole). These drugs have the potential to interact with venetoclax by inhibiting its metabolism resulting in elevated venetoclax plasma concentrations. Venetoclax availability in the public setting in Brazil is currently limited, with irregular donations being the only possible source. Therefore, we have made the decision to utilize ketoconazole to save venetoclax tablets in an effort to maximize treatment opportunities for as many patients as possible. **Objective:** Evaluate the efficacy and safety of the combination therapy of ketoconazole, low-dose venetoclax, and rituximab in the treatment of patients with CLL. **Methods:** Patients received

venetoclax starting on day 22 of cycle 1, with a 5-week dose ramp-up (20 mg, 50 mg, 100 mg, and 200 mg). Subsequently, they received venetoclax 100 mg in combination with ketoconazole 200 mg daily until completion of cycle 12 (for patients in the first line of treatment) or cycle 24 (for patients in further treatment lines). Intravenous rituximab was also administered for six cycles, 375 mg/m² in cycle 1 and 500 mg/m² in cycles 2 to 6. All patients included in the analysis had received a minimum of 6 months of treatment at the time of data collection. **Results:** A total of 21 treatment regimens for 18 patients were included in this analysis. The median duration of venetoclax treatment was 12 months, ranging from 6 to 24 months. Six patients (29%) received the treatment as a first-line therapy, 5 (24%) as a second-line therapy, 8 (38%) as a third-line therapy, and the remaining patients received it in further lines of treatment. The overall response rate was 100%, with 14 treatments leading to a complete response and 7 treatments to a partial response. Among the partial responders, 4 patients are still receiving treatment, and 2 patients completed six months of treatment and were referred to an allogeneic stem cell transplantation. The most common grade 3 or 4 adverse event observed was neutropenia, which occurred in 12 treatments. Notably, no cases of grade 2 or higher hepatic toxicity related to ketoconazole were reported. Additionally, there were no treatment-related deaths observed in the study. At a median follow-up of 19 months (range: 6-33), the median progression-free survival (PFS) has not been reached, and the PFS at 24 months was 83%. Three cases of disease progression occurred after 26, 30, and 39 months of treatment. All three patients were successfully retreated with the same treatment combination and achieved at least a partial response again. The median overall survival (OS) has not been reached, and the OS at 24 months was 95%. Three deaths were recorded during the study period: one patient died from acute myelogenous leukemia, one patient from a myocardial infarction, and one patient due to an unrelated intestinal bleeding. **Discussion and conclusion:** Our data indicate that the combination of ketoconazole, low-dose venetoclax, and rituximab showed favorable tolerability and promising effectiveness in patients with CLL. Further studies are warranted to confirm these observations and validate the potential benefits of this combination regimen in the management of CLL in similar settings.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.385>

RESULTS OF CONSERVATIVE INDICATION CRITERIA FOR FIRST-LINE TREATMENT IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: INSIGHTS FROM THE BRAZILIAN REGISTRY OF CLL

FM Marques ^{a,b,c}, V Pfister ^{a,c}, LLM Perobelli ^b, V Buccheri ^d, R Santucci ^e, GN Ribeiro ^f, N Hamerschlag ^g, MV Gonçalves ^{a,c}, CS Chiattoni ^{a,h}, C Arrai-Rodrigues ^{a,c,i}

^a Brazilian Registry of CLL (BRCLL) - Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH), Brazil