

MEET THE **EXPERT** *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"



Case Report 3: CLL older IGVH-m **Dott.ssa Giuseppa Penna**

Disclosures GIUSEPPA PENNA

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Astra Zeneca			×				
Johnson & Johnson			×				
Abbvie			×				×



MEET THE
EXPERT *in CLL*

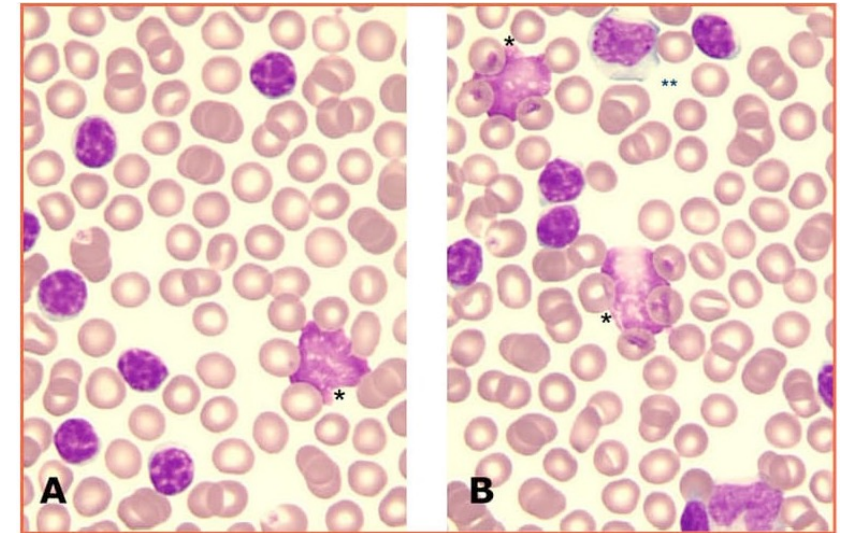
MESSINA, 28 APRILE 2025
Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

♀ 75 anni

Comorbidità: Cardiopatia ipertensiva, diabete mellito tipo 2, encefalopatia ischemica, poliartrosi e trait talassemico.

Esordio clinico Marzo 2022:

- Emocromo: GR 4.550.000/mmc, Hb 11.5 g/dl, Ht 35.5 %, MCV 78 μm^3 , GB 34.770/mmc (N 18%, E 1%, B/, L 79%, M 2%), PLT 212.000/mmc.
- Ematochimica: beta2microglobulina 3,3; LDH nella norma
- immunofenotipo: CD5+ CD19+, CD20+, CD200+, CD23+, SIGK+ B.I.
- BOM: Cellularità 40%. Granulopoiesi prevalente, maturante. Componente linfoide costituita da elementi di piccole dimensioni, in sede interstiziale e in aggregati. Trama reticolinica esile. CD20+, CD5+, CD23+, BCL1-. Quota midollare residua pari al 90% della cellularità esaminata.
- LND sovra e sottodiaframmatici <4 cm; milza DL 15 cm con morfologia a “focaccia”
- LLC Stadio II sec. RAI e stadio B sec. Binet



**FOLLOW UP +
VACCINAZIONI**



MEET THE
EXPERT *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria “Gaetano Martino”

Durante il follow-up **aumento marcato della linfocitosi** con un tempo di raddoppiamento raggiunto per Ly (**Marzo 2022** Ly 27.000/mmc, **Luglio 2022** Ly 35.600/mmc, **Ottobre 2022** Ly 70.800/mmc), persistenza di leucocitosi nei mesi successivi (restante crasi conservata) **e incremento delle dimensioni spleniche** (ecografia addome **Febbraio 2023** DL 18,5 cm vs 15 cm marzo 2022)

Insorgenza sintomi B



Necessità di avviare trattamento specifico per l'emopatia



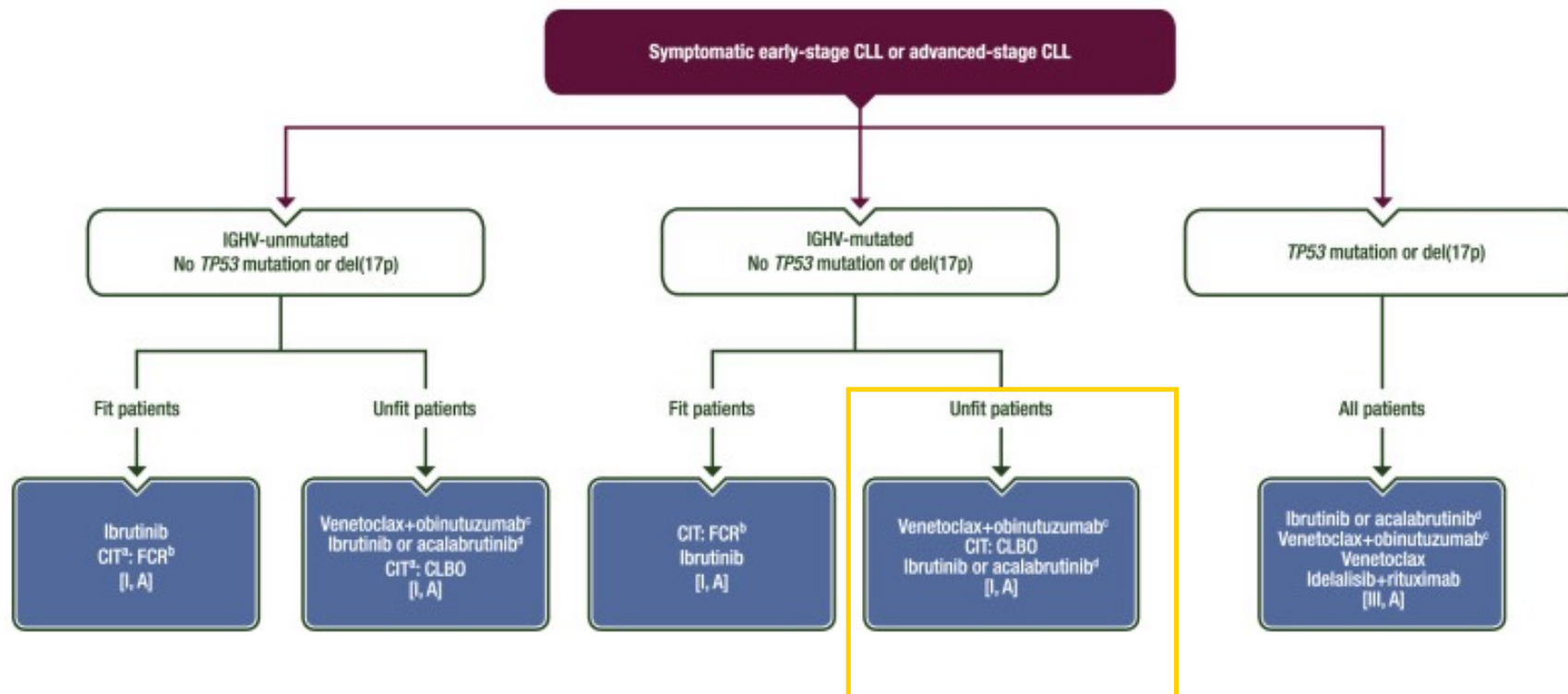
- Fattori Prognostici: IGHV mutato, TP53 wild type, del(17p) assente.
- Valutazione cardio-oncologica: Dilatazione atriale sinistra (LAVi 50 ml/mq; RA 16 cmq); Disfunzione diastolica di primo grado. Insufficienza mitralica, FE 50%
- Esami di eleggibilità: screening infettivologico (Virus epatite, HIV, EBV, CMV, TOXO, quantiferon) negativo



MEET THE
EXPERT *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"



Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091559.



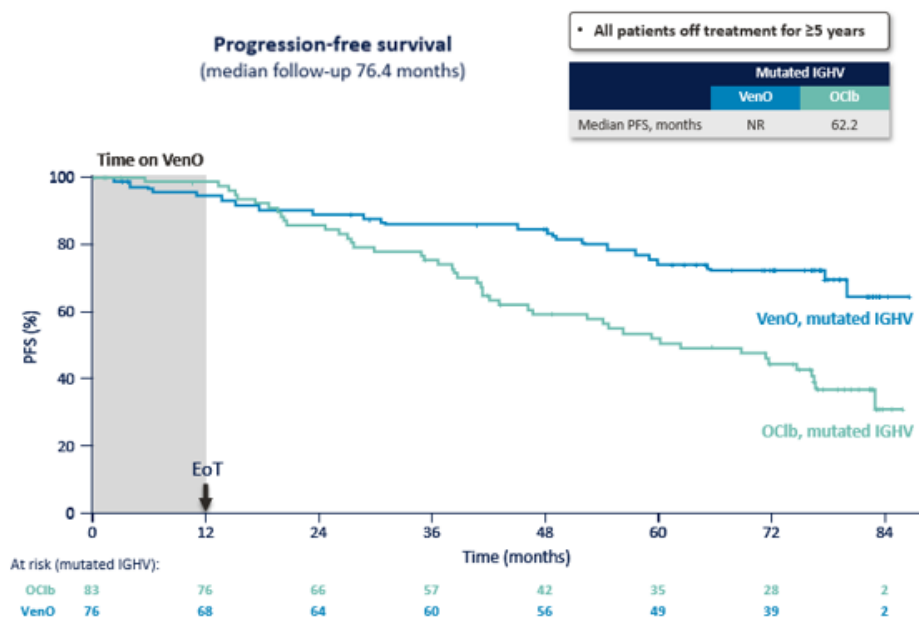
MEET THE
EXPERT *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

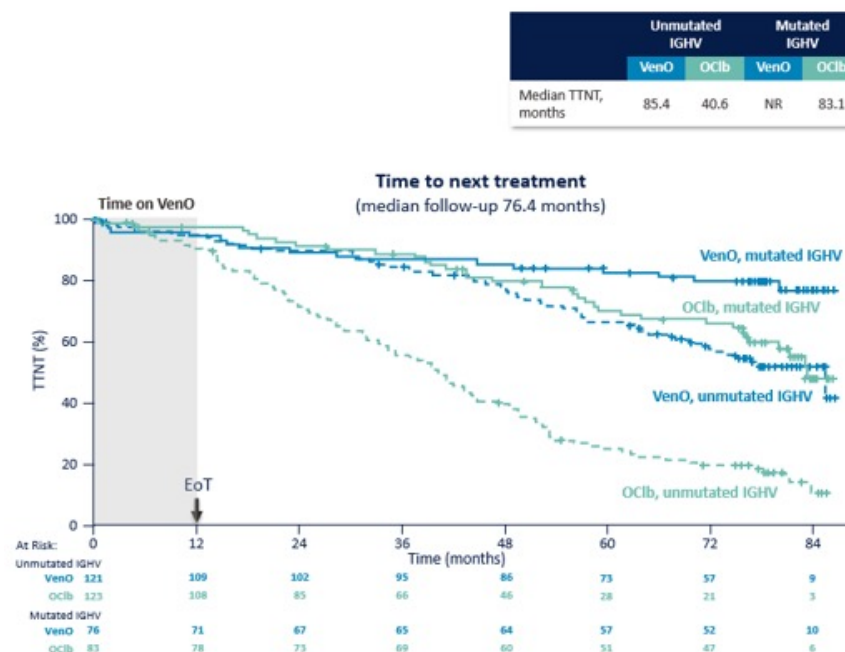
Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

CLL14: Long-term PFS benefit of fixed-duration VenO treatment compared to CIT in unfit or comorbid patients

Progression-Free Survival PFS in patients with mutated IGHV



TTNT in patients with mutated IGHV



1. Al-Sawaf O, et al. EHA 2023. Abstract S145 (Oral).
2. Al-Sawaf O, et al. *J Clin Oncol* 2021; 39(36):4049-4060 (incl. Appendix).



MEET THE
EXPERT in CLL

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

Continuous therapy

Ibrutinib / Acalabrutinib / Zanubrutinib

- Logistically easy to administer
- Long follow-up support efficacy and tolerability (I)
- Preferred option in patients with high-risk disease (especially *TP53* aberrations)



Ibrutinib / Acalabrutinib / Zanubrutinib

- Afib/VA (< with A and Z)
- Hypertension (< with A)
- Hemorrhage (< with A)
- Anticoagulants
- Arthralgia (< with A and Z)
- Cumulative incidence of AE over time

Fixed-duration therapy

Venetoclax+Obi / Venetoclax+Ibrutinib

- Undetectable MRD in up to ≈75% of cases
- Prolonged treatment-free interval
- Drug-related AE rare after end of treatment

Venetoclax+Obi

- Grade 3-4 infusion reactions
- Need monitoring TLS
- Neutropenia
- Shorter PFS in high-risk disease

Venetoclax+Ibrutinib

- Afib/VA
- Hypertension
- Neutropenia
- Short follow-up
- Subsequent treatment?



↓ risk

LND < 4 cm



MEET THE
EXPERT *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

VEN-O vs BTKi ?



VEN-O



MEET THE
EXPERT *in CLL*

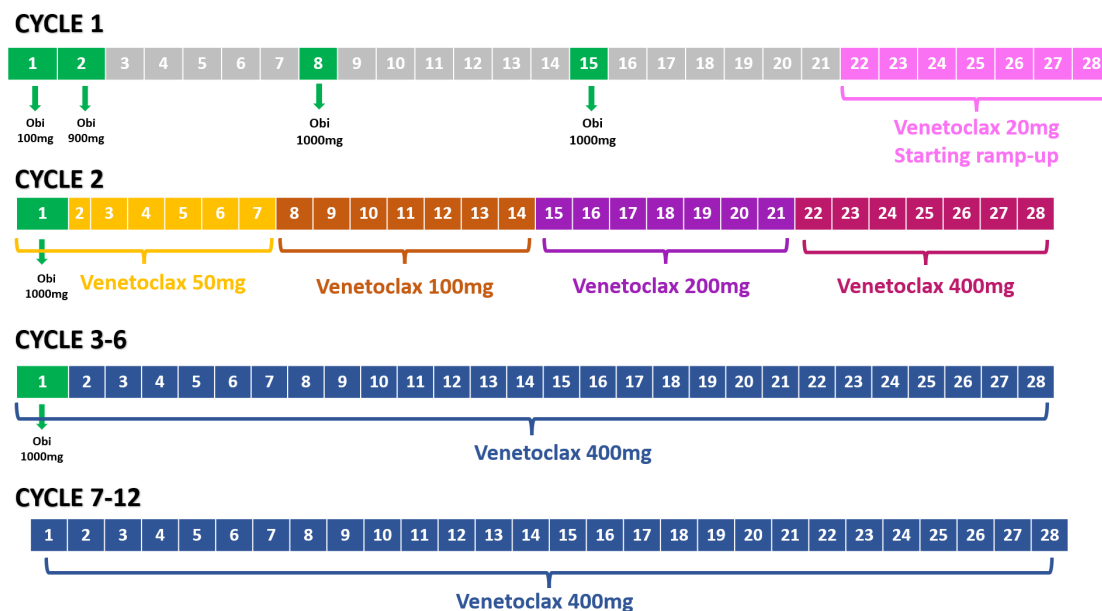
MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

Marzo 2023: si avviava trattamento con venetoclax + obinutuzumab secondo scheda tecnica (100 mg di obinutuzumab giorno 1 del ciclo 1 seguiti da 900 mg giorno 2 e 1000 mg giorno 8 e 15 del ciclo 1 (poi nel giorno 1 di ciascun ciclo successivo di 28 giorni per un totale di 6 cicli).

Giorno 22 del ciclo 1 iniziava lo schema di titolazione della dose di venetoclax di 5 settimane.

Dopo aver completato lo schema di titolazione della dose, continuava con venetoclax 400 mg una volta al giorno dal Giorno 1 del ciclo 3 di obinutuzumab fino all'ultimo giorno del ciclo 12.



MEET THE
EXPERT *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

VEN-O: risposta iniziale e tolleranza farmacologica

Gg+1: Ly 75.000/mmc.

Gg+2: Ly 19.480/mmc

Gg +3: Ly 8.300/mmc, Hb 9,9 g/dl, PLT 185.000/mmc.



Proseguiva la terapia con buona tolleranza farmacologica, senza nuovi eventi avversi correlati all'infusione nè necessità di integrazione con GCSF/rEPO



MEET THE
EXPERT *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

Rivalutazione all'EoT

Aprile 2024:

- Crasi ematica nella norma
- Immunofenotipo: non evidenza di linfociti B patologici
- BOM: non evidenza di affezione sostitutiva
- All'esame TC scomparsa della splenomegalia e delle adenopatie sovra e sottodiaframmatiche



REMISSIONE COMPLETA



MEET THE
EXPERT *in CLL*

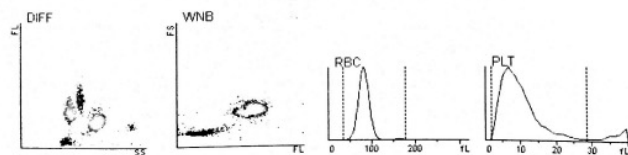
MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

A.O.U. G.Martino U.O.C.Ematologia-Dir. Prof. A. Allegra...

Nome: _____ Cognome: _____ ID campione: 64105901
 Sesso: _____ Et : _____ ID paz.: MES10623326
 Rep.: ESF_VI N. let: _____ Data analisi: 26/03/2025 13:01
 Modalit : AL-WB-CD Corba: _____
 N. di serie: TW-84000097 Data di nascita: _____ Posiz. prov.: 2-2
 Diagnosi: _____

Param.	Risult.	Unit�	Intervalli rif.	Flag
1 RBC	4.18	10 ⁶ /uL	3.50 - 5.00	
2 Hb	10.6	g/dL	11.0 - 15.0	
3 HCT	32.2	%	37.0 - 47.0	
4 MCV	77.0	fL	80.0 - 100.0	
5 MCH	25.3	pg	27.0 - 34.0	
6 MCHC	32.9	g/dL	32.0 - 36.0	
7 RDW-CV	15.0	%	11.0 - 16.0	
8 RDW-SD	43.8	fL	35.0 - 56.0	
9 PLT	225	10 ³ /uL	100 - 300	
10 MPV	9.5	fL	6.5 - 12.0	
11 PDW	15.8	(10GSD)	15.0 - 17.0	
12 PCT	0.214	%	0.108 - 0.282	
13 P-LCC	50	10 ³ /uL	30 - 90	
14 P-LCB	22.3	%	11.0 - 45.0	
15 WBC	6.60	10 ³ /uL	4.00 - 10.00	
16 Neu#	4.34	10 ³ /uL	2.00 - 7.00	
17 Lin#	1.65	10 ³ /uL	0.80 - 4.00	
18 Mono#	0.53	10 ³ /uL	0.12 - 1.20	
19 Eos#	0.05	10 ³ /uL	0.02 - 0.50	
20 Bas#	0.03	10 ³ /uL	0.00 - 0.10	
21 Neu%	65.7	%	50.0 - 70.0	
22 Lin%	25.0	%	20.0 - 40.0	
23 Mono%	8.0	%	3.0 - 12.0	
24 Eos%	0.8	%	0.5 - 5.0	
25 Bas%	0.5	%	0.0 - 1.0	
26 IMG#	0.05	10 ³ /uL	0.00 - 999.99	
27 IMG%	0.8	%	0.0 - 100.0	



Follow-up:

- La paziente prosegue con **visite di controllo periodiche** a cadenza **semestrale**.
- Gli esami di laboratorio e strumentali pi  recenti risultano **nella norma**.



MEET THE
EXPERT *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"

MEET THE
EXPERT
in CLL



?

Domande

Riflessioni

Grazie

MEET THE **EXPERT** *in CLL*

MESSINA, 28 APRILE 2025

Azienda Ospedaliera Universitaria "Gaetano Martino"



Case Report 4: CLL younger IGVH-um **Dott.ssa Giuseppa Penna** **AOU Policlinico G. Martino**



53 anni

Comorbidità: artrite sieronegativa indifferenziata sottoposta a trattamento con metotrexato



Esordio clinico Luglio 2023:

Emocromo: GR 4.710.000/mmc, Hb 13.6 g/dl, MCV 88 μm^3 , GB 92.100/mmc (NE 8%, L 92%), PLT 189.000/mmc.

Ematochimica: beta2microglobulina e LDH nella norma

Immunofenotipo: B linfociti patologici pari all'80% delle cellule, ristretti per le catene leggere kappa espresse ad alta intensità. CD19+, CD20+, CD200+, FMC7+, SIGK+A.I.

BOM: cellularità 90%, costituita pressoché completamente da linfociti di piccola taglia. Quota midollare residua quasi del tutto assente.

Biopsia linfonodale: infiltrato composto da piccoli linfociti, prolinfociti e paraimmunoblasti formanti centri chiari di proliferazione, CD20+, CD5+, CD23+, MUM1 non valutabile, BCL1-, LEF1 debole e parziale+, KI67 aumentato nei centri chiari di proliferazione.

TC: milza DL 15 cm; LND addominali 23 mm; LND laterocervicali e ascellari 24 mm.

Linfoma/Leucemia di derivazione dai Linfociti B periferici, tipo LLC/SLL stadio II sec. RA1 e stadio B sec. Binet

Iperleucocitosi in assenza di sintomi B



Watch and Wait

Aprile 2024:

- Progressivo incremento della linfocitosi (GB 155.740/mmc).
- Rivalutazione midollare: quota midollare residua inferiore al 10% della cellularità
- TC: milza 180 mm (Vs 150 mm a luglio 2023); plurimi LND in tutte le stazioni addomino-pelviche con dimensioni massime di 38x27mm.

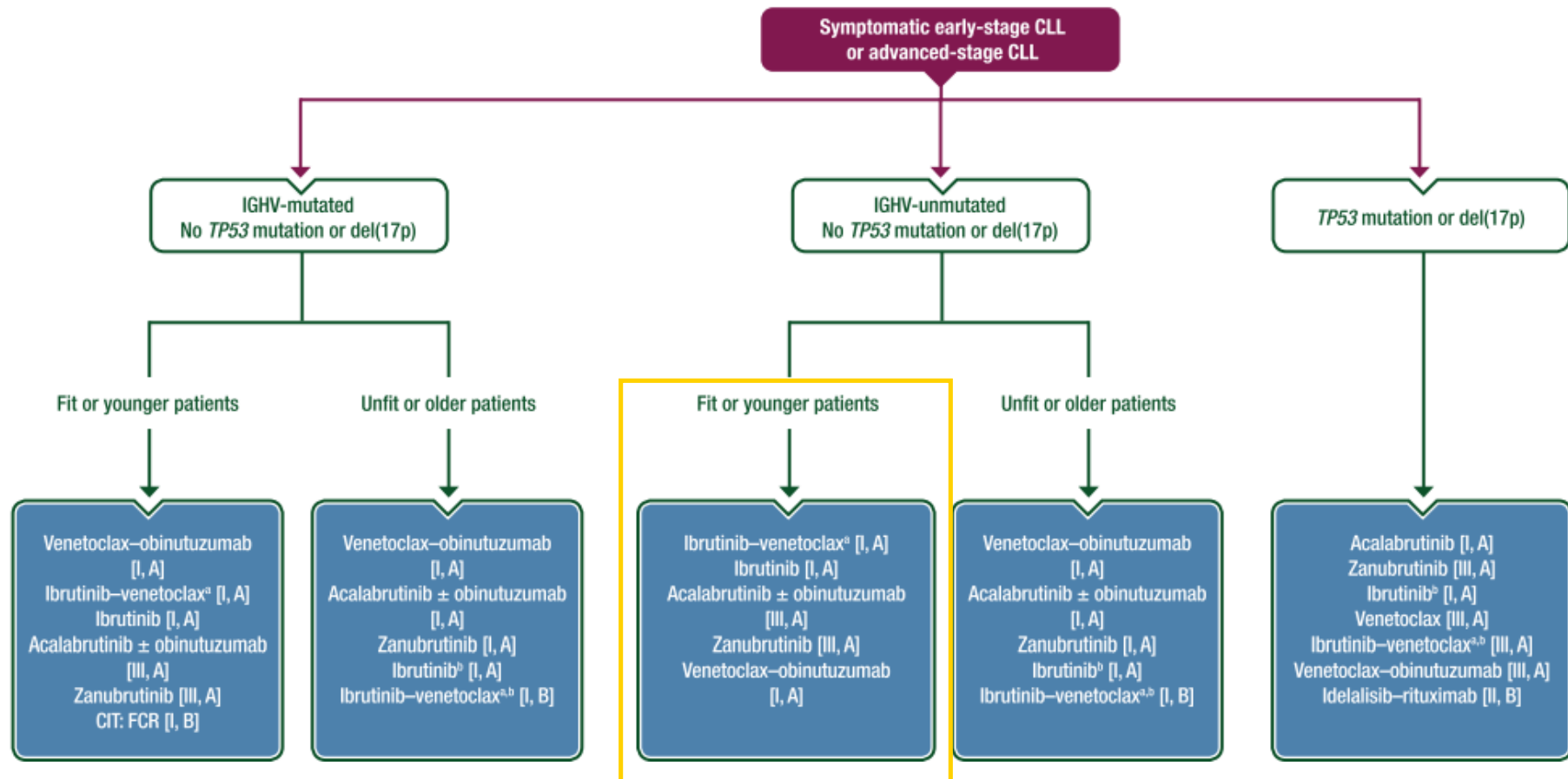
Giugno 2024:

- GB 162.310/mmc; Hb 11.5 g/dl
- **Progressivo incremento linfocitosi + incremento volumetrico della milza + anemizzazione + comparsa sintomi B**
- Determinazione fattori di prognosi: IGHV non mutato; TP53 wild type, del(17p) assente.



AVVIO TRATTAMENTO

ESMO 2024 Guidelines



V+I – CAPTIVATE

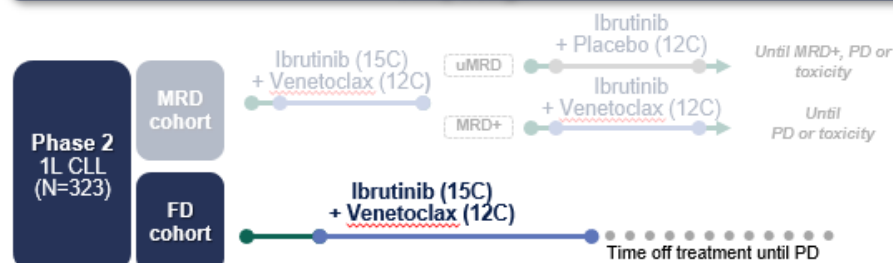
(5.5y analysis)

Trial

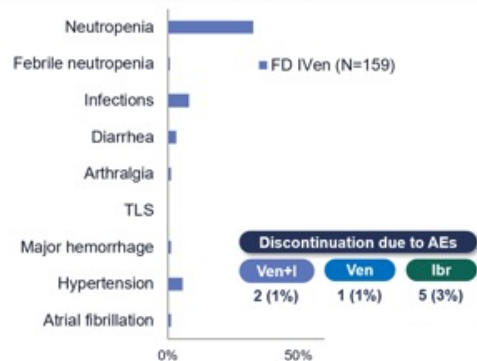
CAPTIVATE
(FD cohort)
Fit
Including
del(17p)/TP53^{mut}

Median Age: 60
Median CIRS: N/A

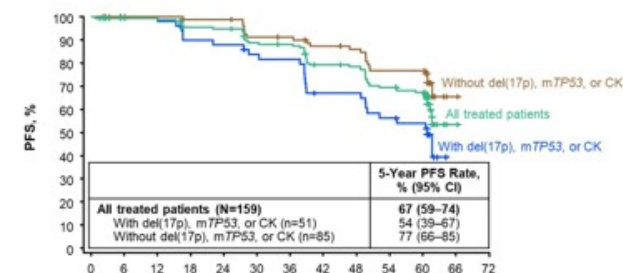
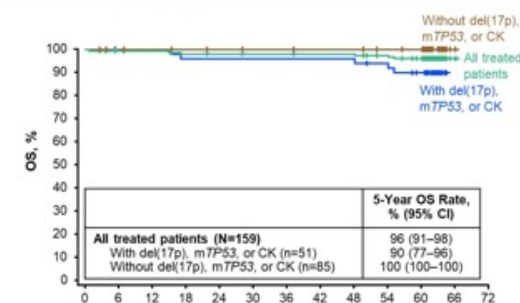
Study Design



Grade ≥3 AEs



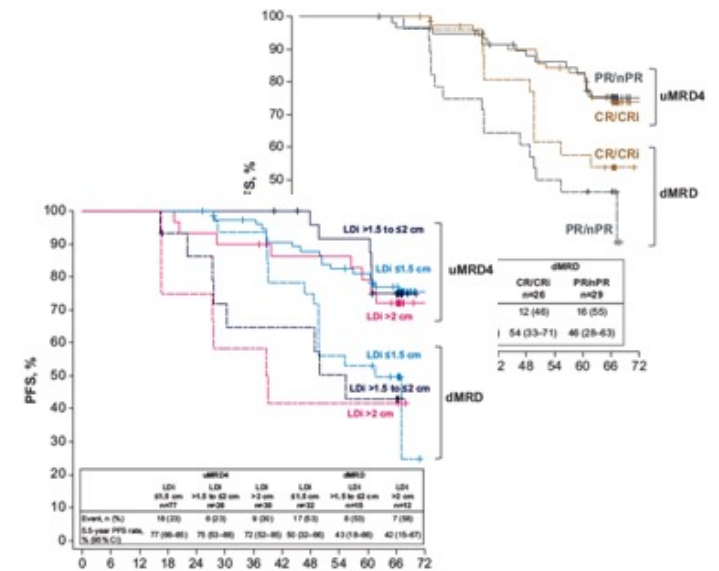
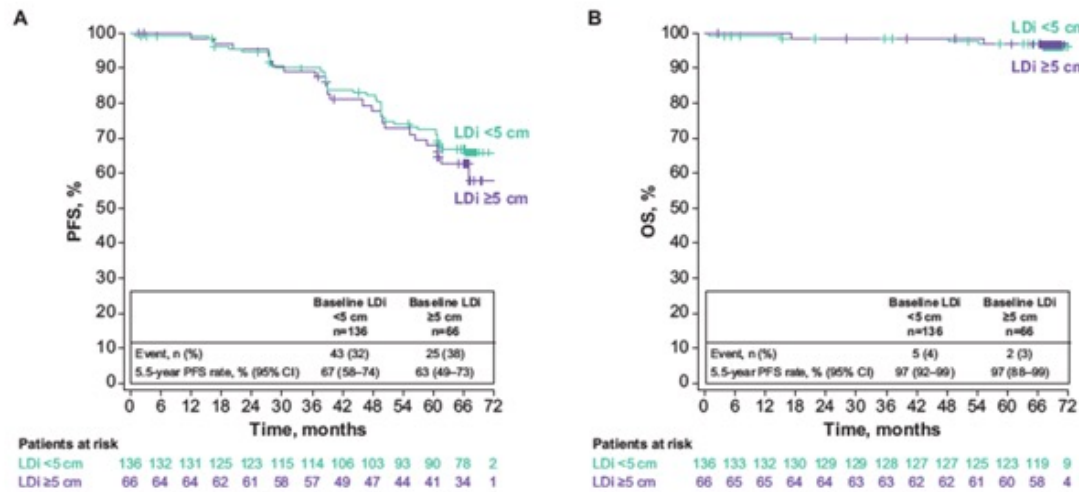
OS and PFS



V+I – CAPTIVATE

(5.5y analysis)

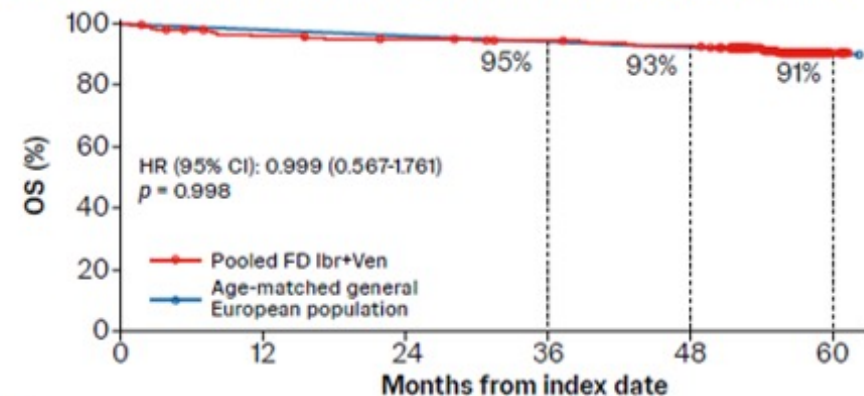
Bulky Lymphadenopathy at Baseline (Longest Diameter <5 cm vs ≥5 cm) Does Not Impact Long-Term PFS (A) and OS (B)



Initiating First-Line Fixed-Duration Ibrutinib and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Improves Overall Survival Outcomes to Rates Approximating an Age-Matched General European Population

Paolo Ghia^{1,2}, Loïc Ysebaert³, Ann Janssens⁴, Mohamed Fouad⁵, Claudio A Schioppa⁶, José-Angel Hernández-Rivas⁷, Alessandra Tedeschi⁸

Figure 1: Similar OS estimate for overall pooled lbr+Ven-treated patients



Patients at risk

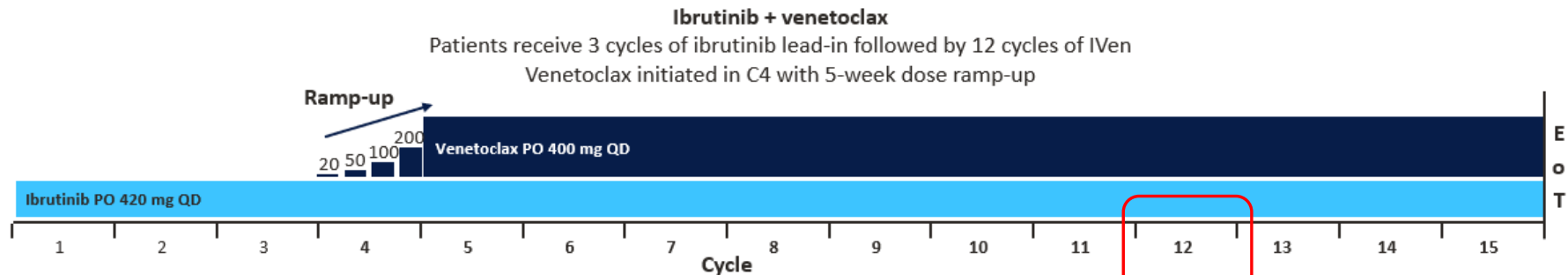
Pooled FD lbr+Ven	265	249	244	240	235	15
Age-matched general European population	265	260	255	250	245	239

HR < 1 favored lbr+Ven.

Giugno 2024

V+I

Ibrutinib 420 mg/die in monosomministrazione per 3 cicli di induzione; 4° ciclo Ibrutinib 420 mg/die + ramp-up Venetoclax; dal 5° ciclo Ibrutinib 420 mg/die + Venetoclax 400 mg/die

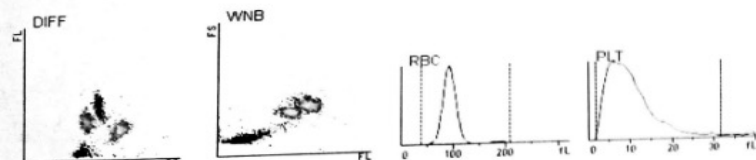


Prosegue trattamento

A.O.U. G.Martino U.O.C.Ematologia-Dir. Prof. A. Allegra...

Nome: _____ Cognome: _____ ID campione: 64105394
 Sesso: **Maschio** Età: 55 Anni ID paz.: MESS10652612
 Rep.: ES1_V1 N. letto: _____ Data analisi: 18/03/2025 10:45
 Modalità: AI-WB-CD Corde: _____
 N. di serie: 1W-84000097 Data di nascita: _____ Posiz. prov.: 3-5
 Diagnosi: _____

Param.	Risult.	Unità	Intervallo rif.	Flag
1 RBC	4.89	10 ⁶ /ul	4.00 - 5.50	
2 Hb	14.9	g/dl	12.0 - 16.0	
3 HCT	42.9	%	40.0 - 54.0	
4 MCV	87.7	fL	80.0 - 100.0	
5 MCH	30.4	pg	27.0 - 34.0	
6 MCHC	34.7	g/dl	32.0 - 36.0	
7 RDW-CV	13.4	%	11.0 - 16.0	
8 RDW-SD	44.5	fL	35.0 - 56.0	
9 PLT	184	10 ³ /ul	100 - 300	
10 MPV	10.1	fL	6.5 - 12.0	
11 PDW	16.5	(10GSD)	15.0 - 17.0	
12 PCT	0.185	%	0.108 - 0.282	
13 P-LCC	48	10 ³ /ul	30 - 90	
14 P-LCR	26.3	%	11.0 - 45.0	
15 WBC	3.56	10 ³ /ul	4.00 - 10.00	
16 Neu#	1.47	10 ³ /ul	2.00 - 7.00	
17 Lin#	1.47	10 ³ /ul	0.80 - 4.00	
18 Mono#	0.61	10 ³ /ul	0.12 - 1.20	
19 Eos#	0.00	10 ³ /ul	0.02 - 0.50	
20 Bas#	0.01	10 ³ /ul	0.00 - 0.10	
21 Neu%	41.4	%	50.0 - 70.0	
22 Lin%	41.3	%	20.0 - 40.0	
23 Mono%	17.0	%	3.0 - 12.0	
24 Eos%	0.1	%	0.5 - 5.0	
25 Bas%	0.2	%	0.0 - 1.0	
26 IMG#	0.01	10 ³ /ul	0.00 - 999.99	
27 IMG%	0.2	%	0.0 - 100.0	



Follow-up e Controlli:

- L'ecografia addome effettuata in data 11/10/2024 documentava decremento delle dimensioni spleniche (milza DL 117 mm vs 180 mm).
- Prosegue con valutazione cardio-oncologica trimestrale



“Conduco una vita normale.”

MEET THE
EXPERT
in CLL



Grazie