

CASI CLINICI A CONFRONTO CON L'ESPERTO

Dott.ssa M. Mazzucco

MEET THE
EXPERT
in CLL



Disclosures

Nessun conflitto di interessi da dichiarare

CASO CLINICO

IPERTENSIONE ARTERIOSA, UN NEMICO DA
NON SOTTOVALUTARE....

F 64 aa (2026)

Diagnosi nel 2019 (57aa): linfocitosi ad esami di routine

Comorbidità: IVU recidivanti, fibromialgia (colchicina), diverticolosi colica, tabagismo attivo (25 sigarette/die), ipertensione arteriosa in terapia farmacologica (doxazosina, lercanidipina), depressione (duloxetina)

Clinica: prurito generalizzato da 1 anno, non sintomi sistemici

Emocromo: Hb 12.4 g/dL, plt 190.000/mmc, GB 22.300/mmc (N 3.570/mmc, L 17.720/mmc)

Esami ematochimici: nei limiti, MGUS IgG/kappa e IgG/lambda NQ, EFP: gammaglobuline 0.6 g/dL

Eco addome e rx torace: ndp

LLC stadio 0 Rai (A)  **Follow-up**

Follow-up dal 2019 a luglio 2025

Luglio 2025: incremento linfocitosi (LDT >6 mesi), sintomi sistemici (calo ponderale) e anemia (Hb >10) non carenziale né emolitica

- TAC-TAP (agosto 2025): linfadenopatie max 2-3 cm, milza 16 cm
 - Caratterizzazione biologica di malattia: FISH +12, TP53 wt, IGHV –M.
 - Ecocardiogramma: funzione sistolica nei limiti. FE 70%. ECG ok
 - Visita cardiologica: IPA non controllata (ramipril)
-
- Ottobre 2025:
 - GB 113.000/mmc, Hb 9.7, PLT 148.000/mmc,
 - indici di funzionalità epatica e renale nei limiti, non cause carenziali
 - Gammaglobuline 0.5 g/dL, sCM 0.1 g/dL
 - AVVIO IBRUTINIB + VENETOCLAX (dal 4^a mese)

Mese +1: cefalea temporale persistente, mal controllata da tp antalgica
RMN encefalo: ectasia struttura vascolare in adiacenza ACM sx (ectasia
venosa?formazione aneurismatica ramo arterioso?). Sospensione Ibrutinib 7 gg.
Mese +2, +3: cefalea persistente; ipertensione arteriosa non controllata.
Tp: ramipril 5 mg x 2/die + lercanidipina 10 mg + cardura 4 mg x2/die

Gennaio 2026 ramp-up Venetoclax

- Emocromo: Hb 10.5 g/dL, plt 127.000/mmc, GB 34.270/mmc (N 4.310/mmc, L 28.750/mmc)
- Numerosi accessi della paziente e numerose consulenze cardiologiche...

Accertamenti:

- **Holter pressorio:** ipertensione sisto-diastolica di grado moderato-severo con elevata variabilità. Incremento di grado severo del carico pressorio.
- **Terapia:** lecanidipina 30 mg/die, nebivololo 5 mg/die, cardura 4 mg x 3/die, ramipril HCT 5/12.5 mg ore 8, ramipril 5 mg ore 20
- **Visita cardiologica:** ipertensione severa mal controllata resistente a politerapia, episodi di discomfort toracico di possibile natura anginosa in pz con fattori di rischio coronarico, cuore ipercinetico all'eco senza segni di pregresso danno ischemico. Proposta coronarografia.
- **Terapia:** lecanidipina 20 mg, ramipril HCT, metoprololo 50 mg x2/die, cardura 4 mg, ramipril
- **Visita nefrologica:** malattia renale cronica stadio G3a con proteinuria in pz con IPA mal controllata

Concluso ramp up venetoclax

Emocromo: Hb 11.7 g/dL, plt 356.000/mmc, GB 4.490/mmc (N 1.760/mmc, L 1.930/mmc)

STOP terapia

Coronarografia: malattia coronarica trivasale con stenosi critica di ramo discendente anteriore e ramo postero-laterale circonflesso

Marzo 2026: intervento di rivascularizzazione miocardica mediante singolo bypass aorto coronarico

Maggio 2026: angioplastica + stent medicato e successiva DAPT

SOSPESA DEFINITIVAMENTE TERAPIA PER LLC

Aggiornamento a giugno 2026

Clinica: discrete condizioni generali, non sintomi sistemici

EO: non linfadenopatie superficiali, non epatosplenomegalia

Emocromo: Hb 12.3 g/dL, plt 259.000/mmc, GB 4.700/mmc (N 2.110/mmc, L 1.880/mmc)

Esami ematochimici: creatinina 1.24, indici di funzionalità epatica, LDH nei limiti, IgG 626

PA controllata con ramipril 5 mg, metoprololo 50 mg/BID e doxazosina 2 mg ore 8 e 4 mg ore 20



Crasi ematica nei limiti, non segni clinici di progressione, non necessaria ripresa del trattamento

RIPERCORRENDO LA STORIA: OGGI AVREMMO FATTO LA STESSA
SCELTA TERAPEUTICA PER LA LLC?

Quando dobbiamo stare attenti al BTKi in caso di ipertensione?

Se avesse fatto un trattamento senza BTKi sarebbe successo tutto allo stesso modo?

CASO CLINICO

IL PAZIENTE PERFETTO..

M, 48aa, PS ECOG 0

LUGLIO 2020: diagnosi di LLC stadio 0/A

Emocromo: GB 45.550/mmc (N 2.580/mmc, L 42.820/mmc), Hb 12.8 g/dL, plt 158.000/mmc

Esami ematochimici: nei limiti, IgG 600 mg/dL

Comorbidità: nessuna

Sintomi sistemici: nessuno

EO: obiettività cardiopolmonare nei limiti. Non epatosplenomegalia. Non linfadenopatie superficiali.

Sussistono indicazioni al trattamento? NO  FOLLOW - UP

N.	Criterio di trattamento
1.	Evidenza di progressiva insufficienza midollare con sviluppo o peggioramento di anemia e/o trombocitopenia. Livelli soglia: Hb <10 g/dL o PLT <100 × 10 ⁹ /L (la stabilità a lungo termine di PLT <100 × 10 ⁹ /L può non richiedere terapia).
2.	Splenomegalia massiva (>6 cm sotto il margine costale sinistro) o progressiva o sintomatica.
3.	Linfoadenopatia massiva (>10 cm di diametro maggiore) o progressiva o sintomatica.
4.	Linfocitosi progressiva con aumento >50 % in 2 mesi o time to raddoppio dei linfociti (LDT) <6 mesi. LDT ottenuto tramite regressione lineare di conteggi linfocitari a intervalli di 2 settimane per 2-3 mesi; nei pazienti con linfociti >30 × 10 ⁹ /L può servire un periodo di osservazione più lungo. Escludere cause extra-CLL di linfocitosi (es. infezioni, steroidi).
5.	Complicanze autoimmuni (anemia o trombocitopenia) scarsamente responsive ai corticosteroidi.
6.	Coinvolgimento extranodale sintomatico o funzionale (es. cute, rene, polmone, colonna vertebrale).
7.	Sintomi correlati alla malattia: a. Perdita di peso non intenzionale >10 % negli ultimi 6 mesi. b. Fatigue significativa (ECOG ≥ 2; impossibilità a lavorare o svolgere attività abituali). c. Febbri >38 °C per ≥2 settimane senza segni d'infezione. d. Sudorazioni notturne per >1 mese senza segni d'infezione.

¹ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2018;131(25):2745-2760.

Giugno 2024: progressione di malattia

52 anni, PS ECOG 0

Emocromo: GB 420.000/mmc (N 3.420/mmc, L 395.200/mmc), Hb 10.2 g/dL, plt 99.000/mmc

Esami ematochimici: indici di funzionalità epatica, renale, LDH nei limiti, b2M 2.5 mg/L, aptoglobina non consumata, TDC negativo

Comorbidità: nessuna

Sintomi sistemici: nessuno, lieve astenia e facile affaticabilità

EO: obiettività cardiopolmonare nei limiti. Non epatosplenomegalia. Non linfadenopatie superficiali.

TAC-TAP: linfonodi profondi max 2 cm, milza 15 cm.

Caratterizzazione di malattia

- Stato mutazionale IGHV: mutato
- FISH: del13q isolata
- TP53: non mutato
- Cariotipo: normale

CATEGORIA DI RISCHIO: BASSA (CLL-IPI 0)

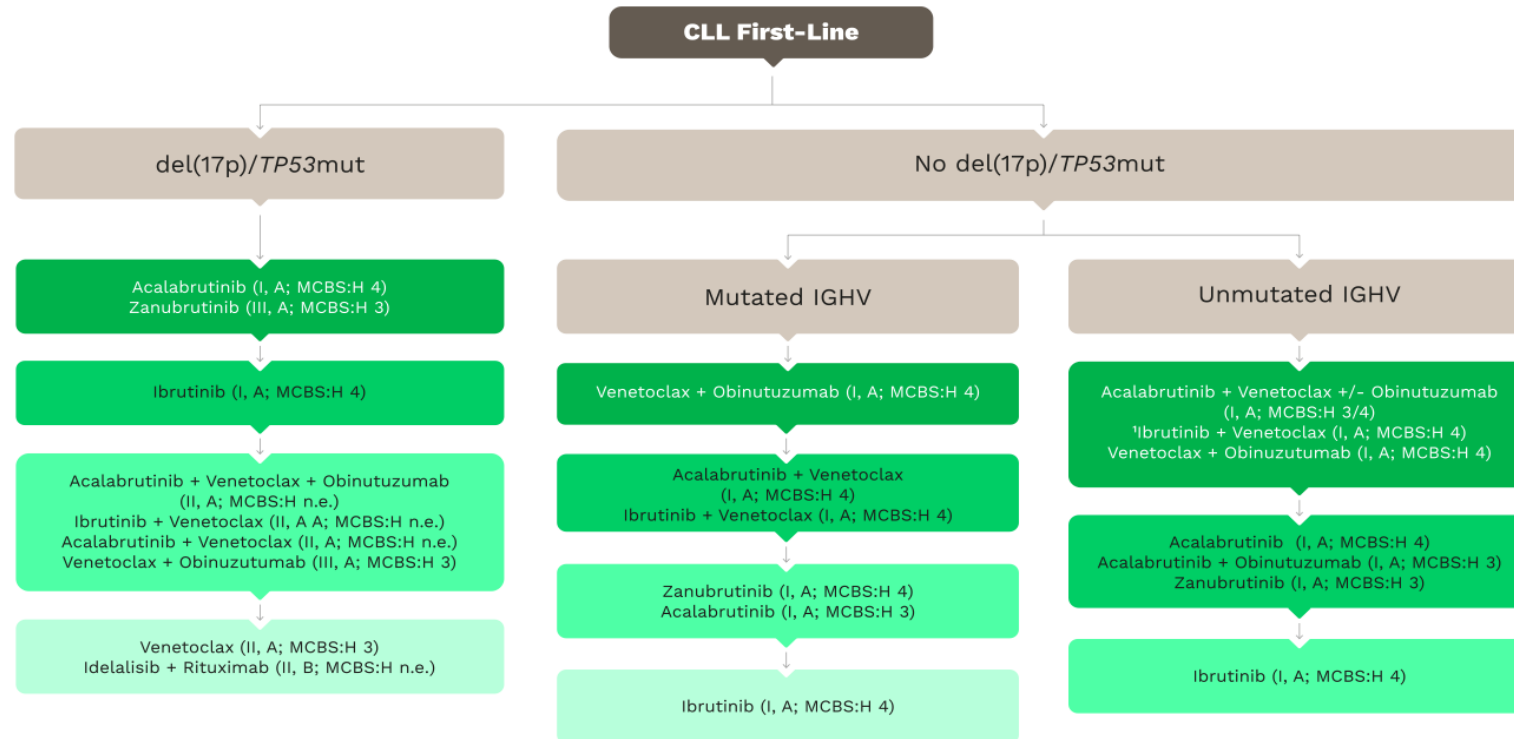
Quale trattamento scegliere?

Riassunto caratteristiche del paziente:

- Uomo 52 aa
- PS ECOG 0
- Comorbidità: nessuna
- Fitness: ottima, vita attiva, sportivo
- Indicazione al trattamento: citopenia, L >300.000
- Categoria di rischio citogenetico-molecolare: **bassa**
- Rischio TLS: **elevato**

1. BTK inibitore
2. Obinotuzumab-Venetoclax
3. Ibrutinib-Venetoclax
4. Chemioimmunoterapia (FCR)

Quale trattamento scegliere?

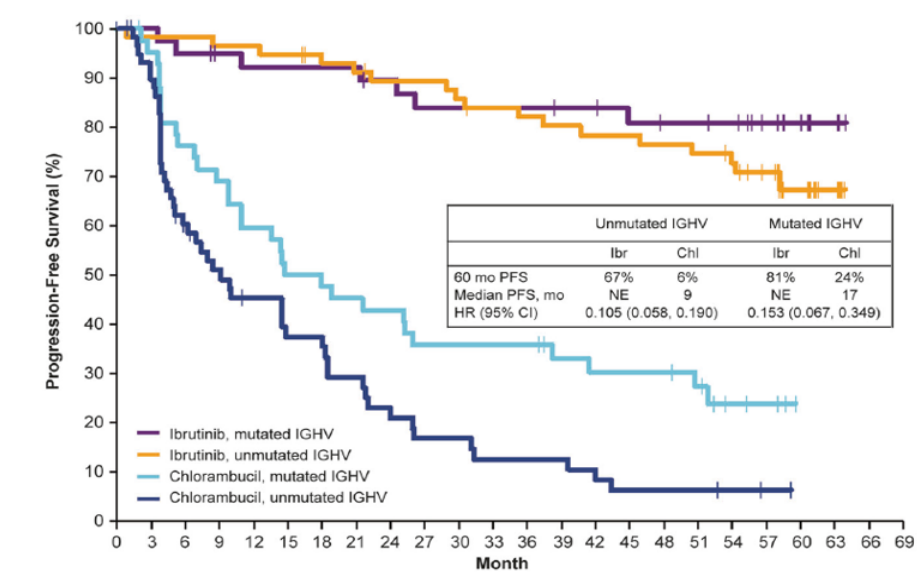


The order of each box listed reflects the ranking based on the recommendations, highlighted also by the different shades of green.

The order within each box is based on the MCBS:H score or otherwise preference, as the therapeutic choice should be guided not only by efficacy but also by comorbidities, drug interactions, logistics, and patient's preferences (see figure 2 "Heat map").

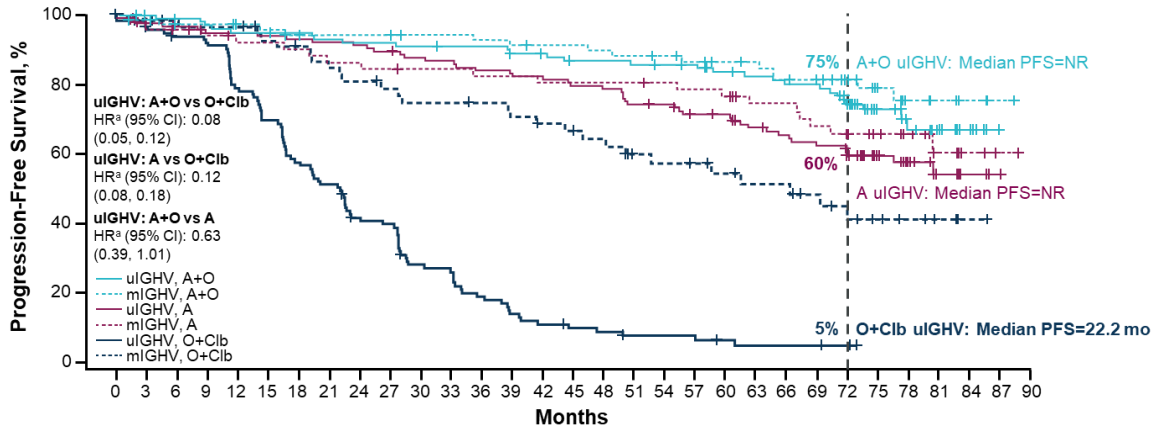
*This combination has potentially more efficacy in an MRD-guided approach, but is not approved (see the text). N.e. = not evaluated.

RESONATE-2: I vs Clb
 f/u up to 8 years – Ibrutinib: mPFS NR vs NR (M-IGHV vs U-IGHV)

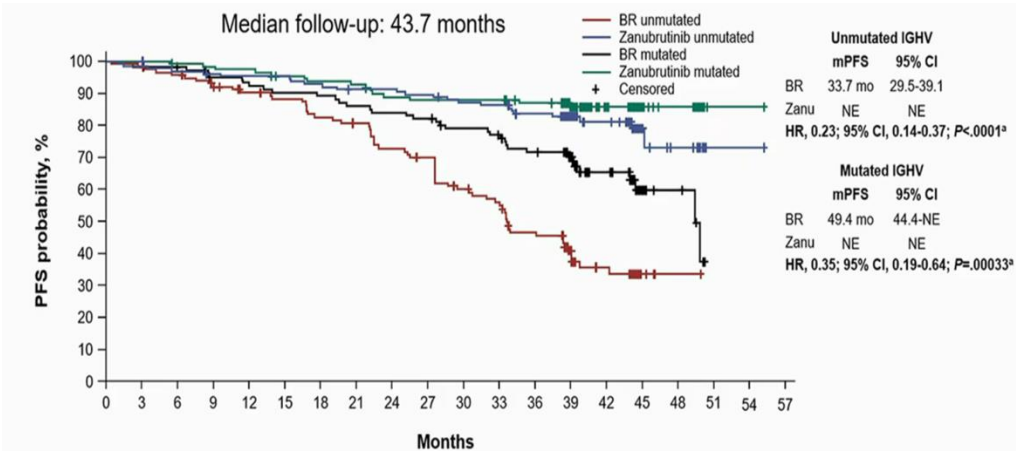


BTKi

ELEVATE TN: A+O vs A vs Clb+O
 f/u up to 6 years – Acala: mPFS NR vs NR (M-IGHV vs U-IGHV)



SEQUOIA: Zanu vs BR

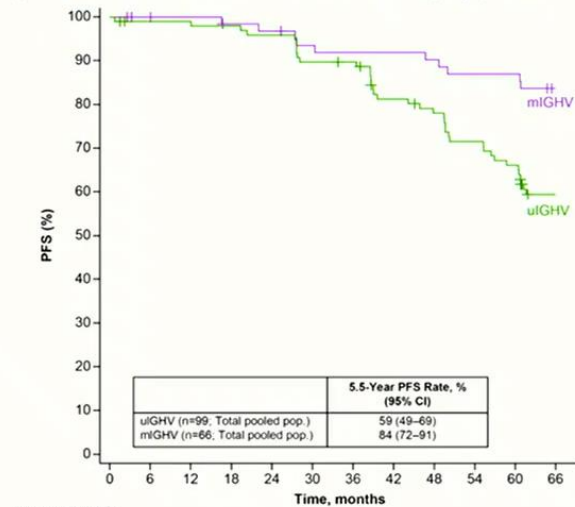


VEN – based Terapia a durata fissa

CAPTIVATE: I+V FD cohort

f/u up: 5.5 years (PFS 80% vs 53% (M-IGHV vs U-IGHV))

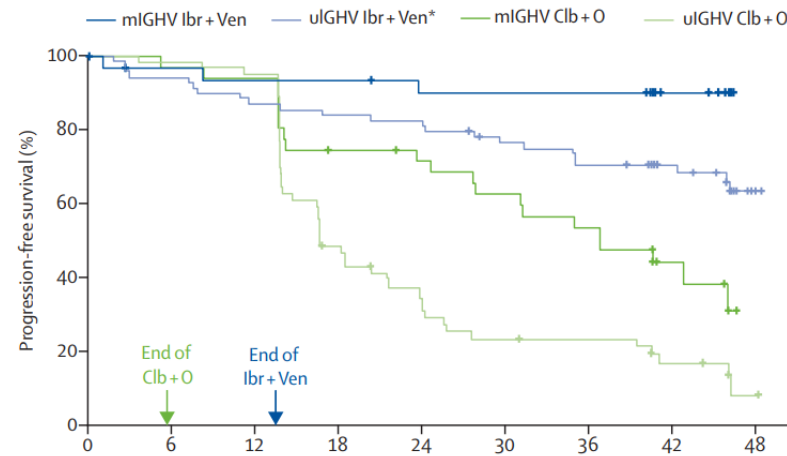
PFS by IGHV Status in Patients Without del(17p)/mutated TP53



Patients at risk	
mIGHV	66 64 63 61 60 57 56 56 55 53 53 49
uIGHV	99 96 96 95 93 87 86 76 72 66 61 50
Time, months	
0 6 12 18 24 30 36 42 48 54 60 66	
FD Cohort ^a	
5.5-Year PFS Rate, % (95% CI)	
uIGHV (n=71; FD cohort only)	53 (40–64)
mIGHV (n=55; FD cohort only)	80 (66–89)

GLOW: I+V vs Clb-O

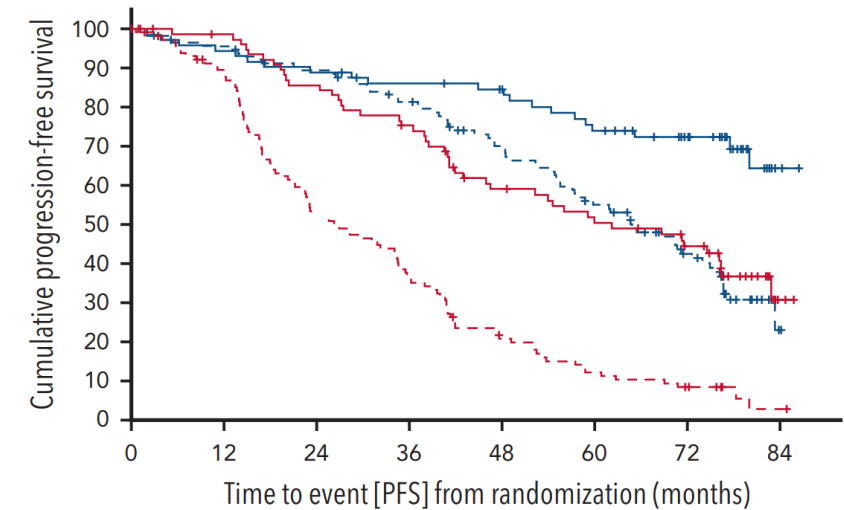
f/u up: 46 months – I+V: ePFS 42 mo 90% vs 70% (M-IGHV vs U-IGHV)



CLL14: Ven-O vs Clb-O

f/u 76.4 months

mPFS NR vs 69 mo vs 76 mo (Ven-O, IGHV-M vs IGHV-U vs overall)



Quale trattamento scegliere?

Alla luce degli ottimi dati di outcome con TUTTI i trattamenti disponibili in 1^a linea nel paziente a basso rischio (NO anomalie TP53 e IGHV-mutato), la scelta del trattamento deve tener conto dei seguenti aspetti:

- Età del paziente, PS e condizioni generali
- Comorbidità, in particolare patologie cardiovascolari, renali o epatiche
- Carico di malattia (es. malattia bulky)
- Rischio di sindrome da lisi tumorale (TLS)
- Preferenze del paziente e obiettivi del trattamento
- Potenziali tossicità correlate al trattamento

Quale trattamento scegliere?

Nel caso del nostro paziente le opzioni a DURATA FISSA rappresentavano le opzioni migliori. In considerazione della vita attiva e della intensa attività lavorativa il paziente chiedeva la possibilità di ottenere un trattamento con il minor numero di accessi in ospedale.

Treatment schedule (Ven-O) – Fixed duration (12 months):

Cycle 1 (Month 1) – Obinutuzumab lead-in

Day 1: Obinutuzumab 100 mg IV

Day 2: Obinutuzumab 900 mg IV

Days 8 and 15: Obinutuzumab 1,000 mg IV

Day 22: Start venetoclax ramp-up (Week 1 to Week 5)

Cycle 2 to Cycle 6

Obinutuzumab: 1,000 mg IV on Day 1 of each cycle (monthly)

Venetoclax: Oral, daily

- Continue with dose ramp-up if not completed
- Full dose (400 mg daily) once ramp-up is complete

Cycle 7 to Cycle 12

Venetoclax only: 400 mg orally once daily

No obinutuzumab

Treatment schedule (Ibrutinib-Venetoclax) – Fixed duration (15 months):

Lead-in Phase (Ibrutinib monotherapy):

Ibrutinib 420 mg orally once daily for 3 cycles (approximately 3 months)

Combination Phase (Ibrutinib + Venetoclax):

Starting at Cycle 4, venetoclax is added with a 5-week dose ramp-up while continuing ibrutinib 420 mg daily.



Si concordava per I+V previo studio cardiologico

Luglio 2024: avvio terapia I + V

- Screening cardiologico:
 - Ecocardiogramma: nei limiti. FE 65%
 - ECG: RS 56 bpm, RV nei limiti
 - Visita cardiologica: nulla osta a terapia con BTK inibitore
- avvio Ibrutinib 420 mg/die
- Monitoraggio del paziente bisettimanale nel 1^a mese, poi mensile fino al completamento dei 3 mesi

Settembre 2024: avvio ramp-up VEN

- Durante i 3 mesi di lead in il paziente è sempre rimasto in ottime condizioni generali
- Dopo un iniziale peggioramento dei valori di emoglobina e della conta piastrinica (nadir: Hb 9 g/dL, plt 80.000/mmc) si assisteva ad un graduale miglioramento dei valori degli stessi fino a normalizzazione
- 23/9/24 Hb 12 g/dL, plt 135.000/mmc, GB 540.000/mmc (N 2.560/mmc, L 535.200/mmc)
- Si programmava avvio ramp-up con venetoclax dal giorno successivo previa iperidratazione (SF 3000 ml G-1, G0, G1), rasburicase (**high risk TLS**)

Risk Categories for Developing TLS

TLS Risk Category*	Definition
Low	All measurable lymph nodes with the largest diameter <5 cm and ALC <25×10 ⁹ /L
Medium	Any measurable lymph node with the largest diameter ≥5 cm but <10 cm OR ALC ≥25×10 ⁹ /L
High	Any measurable lymph node with the largest diameter ≥10 cm or the presence of both ALC ≥25×10 ⁹ /L AND any measurable lymph node with the largest diameter ≥5 cm but <10 cm

*TLS risk assessment must be made based on measurements of nodal disease burden based on radiologic assessment (CT scan/MRI) performed during the screening period

In corso di ramp-up di Venetoclax

- La mattina dell'assunzione del G+8 venetoclax il paziente riferisce cardiopalmo dalla sera precedente, forse presente già da alcuni giorni
- All'EO polso aritmico
- All'ECG: FA con alta risposta ventricolare FCm 150 bpm
- SOSPESO IBRUTINIB, manteneva Venetoclax. Ad esami ematochimici nessuna disionemia né segni di TLS.
- Valutazione cardiologica urgente: FA non databile. Avviato metoprololo ed edoxaban con obiettivo di CVE dopo 1 mese
- Il giorno successivo si decideva di riprendere Ibrutinib a dosaggio terapeutico in associazione a Venetoclax e anticoagulante

Terapia anticoagulante e I + V

- G+15 ramp-up: alla valutazione obiettiva comparso vasto ematoma gluteo, teso, dolente, con impotenza funzionale, comparso da almeno 3 giorni, a cui il paziente *non aveva dato molto peso...*
- 8/10/25 Ecografia mirata: estesa raccolta sottocutanea senza interessamento muscolare
- Sospesi temporaneamente edoxaban e ibrutinib sino a risoluzione dell'ematoma

Terapia anticoagulante e I + V

DOAC	Interazione con ibrutinib/venetoclax	Rischio emorragico	Raccomandazione
Apixaban	Moderata (CYP3A4, P-gp)	● Medio	✓ Prima scelta, possibile a dose ridotta
Rivaroxaban	Alta (CYP3A4, P-gp)	● Alto	✗ Sconsigliato con ibrutinib
Edoxaban	Bassa (P-gp)	● Medio	⚠ Alternativa se apixaban non tollerato
Dabigatran	P-gp, no CYP3A4	● Medio/alto (GI)	⚠ Usare con cautela, rischio GI

Il paziente era quasi perfetto...

- Ibrutinib veniva ripreso al G+28 del ramp up con venetoclax
- Edoxaban veniva sostituito con Apixaban 5 mg BID
- Nessuna altra manifestazione emorragica dopo reintroduzione di Ibrutinib e dell'anticoagulante
- Il paziente ha proseguito il trattamento senza ulteriori interruzioni
- Dopo 1 mese CVE efficace con ripristino di RS e sospensione NAO.
- Dopo 15 gg recidiva di FA, attualmente permanente in beta bloccante.
- TERMINE TERAPIA ottobre 2025: Hb 15.2 g/dL, plt 140.000/mmc, GB 5.300/mmc (N 2.940/mmc, L 880/mmc)

CASO CLINICO

COMPLICANZE QUASI FATALI.....

F 78 aa

Maggio 2022: Stadio I/B

Emocromo: Hb 12.1, plt 154.000, GB 30.44 (N 2.16, L 27.73)

Esami ematochimici: funzionalità epatica e renale nei limiti, IgG 665, sierologie HBV, HCV, HIV negative

TAC-TAP (giugno): linfadenopatie sia sovra che sottodiaframmatiche (max 4x7 cm all'ilo epatico)

Comorbidità: tifo in infanzia, pregressa TBC, infezione COVID luglio 2022

TAC-TAP (novembre): numerose linfadenopatie confluenti fino a 6.5x10x12 cm in retroperitoneo, milza 13 cm

Caratterizzazione biologica: IGHV-U, TP53wt, FISH del13q14



TERAPIA: **IBRUTINIB** dal 3/1/23

Valutazione precoce: linfocitosi secondaria (GB 114.000, N 2.860, L 110.000, plt 229.000, Hb 10.5), non più rilevate linfadenopatie superficiali

MA.....

29/1/23 accesso in PS per iperpiressia, IRA ed epatite:

- emocromo: Hb 8.2 g/dL, plt 41.000/mmc, GB 5.450/mmc (N 400/mmc)
- esami ematochimici: creatinina 2.26, ALT 1598, PCR 27, PCT 21

Sepsi da *P. aeruginosa* con accesso in RIA

Episodio di FA ad alta frequenza in corso di shock, trattato con amiodarone, piccola emorragia temporale dx

Ricovero dal 29/1/23 al 17/4/23

TAC-TAP (30/1/23): ingrandimento dimensionale fegato con estesa area triangulariforme S4a S4b (area settoriale da epatotossicità da farmaci?), invariata splenomegalia 13.5 cm, significativa riduzione linfadenopatie max 2.5 cm

MOF su base settica, TRS positivo per OXA48, tracheostomizzata in AirVo

Dimessa c/o Ospedale di riabilitazione

Rivalutazione a giugno 2023

Emocromo: Hb 11.6 g/dL, plt 153.000/mmc, GB 3.440/mmc (N 920/mmc, L 2.100/mmc)

Esami ematochimici: funzionalità epatica, renale e PCR nei limiti

Clinica: linfadenopatie fino a 2-3 cm

TAC-TAP (luglio): adenopatie polidistrettuali max 3 cm

Stretto f-up fino a **GENNAIO 2025**:

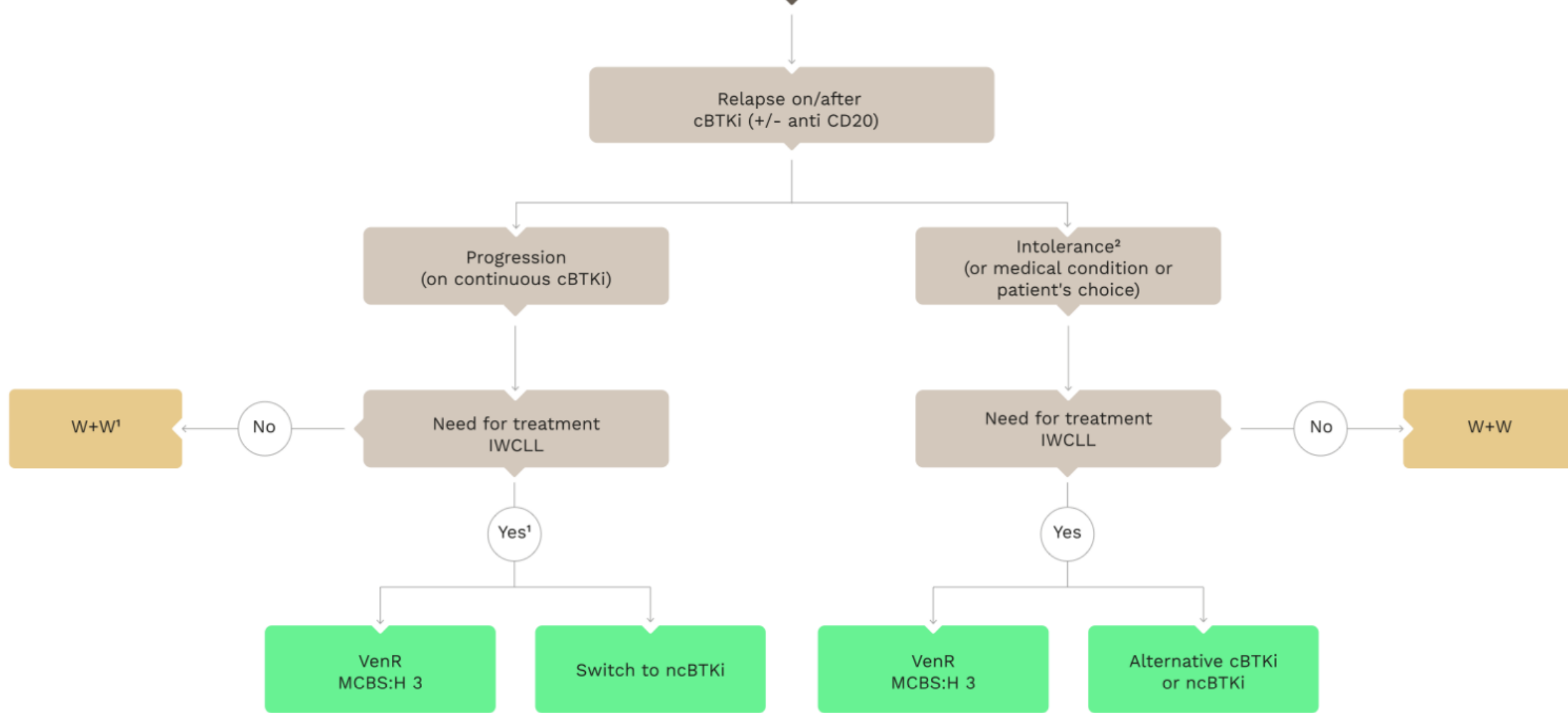
Episodio di anemia emolitica (Hb 6.2 g/dL, plt 102.000/mmc, GB 79.100/mmc)

Avvio terapia steroidea (Deltacortene 1 mg/kg: 50 mg/die)

Emocromo: Hb 10.1 g/dl, plt 108.000/mmc, GB 127.450/mmc (N 2.540/mmc, L 121.200/mmc)

TAC-TAP: multiple linfadenopatie sia sopra che sottodiaframmatiche max 9.3x3.4 cm

CLL relapsed/refractory (on/after continuous Tx)



¹continue cBTKi until next Tx

²cBTKi has been stopped



TERAPIA: R-VENETOCLAX

Prelievi per caratterizzazione biologica: TP53 wt, FISH del13q

Rituximab settimanale per 4 settimane, in considerazione di anemia emolitica

Al termine dei 4 RTX episodio infettivo delle vie aeree trattato con antibioticotterapia con beneficio: posticipato ramp-up con Venetoclax al 6/3/25

- Emocromo: Hb 11.3 g/dL, plt 210.000/mmc, GB 23.630/mmc (N 3.040/mmc, L 19.890/mmc)
- Premedicazione con SF 2000 mL e rasburicase

Complicanze:

- dal dosaggio di Venetoclax 100 mg/die comparsa di neutropenia -> Nivestim
- anemia -> epoietina
- alla somministrazione di 2^a RTX mensile, citopenia trilineare, quindi sospeso VEN per 14gg: ripreso terapia con VEN 400 mg/die + Nivestim 3 volte/settimana e Binocrit 40.000 UI/sett

MESE +4:

- neutropenia G3: nuova sospensione VEN per 15gg e ripresa a dosaggio ridotto 200 mg
- Nivestim bisettimanale

- MESE + 7:

Emocromo: Hb 12.9 g/dL, plt 135.000/mmc, GB 3.850/mmc (N 2.080/mmc, L 1.300/mmc)

Esami ematochimici: nei limiti

Obiettività: non linfadenopatie superficiali

- ULTIMA VALUTAZIONE (MESE +18): settembre 2026

Emocromo: Hb 12.9 g/dL, plt 170.000/mmc, GB 3.240/mmc (N 1.380/mmc, L 1.360/mmc)

Prosegue terapia senza ulteriori complicanze...

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE

MEET THE
EXPERT
in CLL

