

# MEET THE **EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B



***CASI CLINICI 1-2 : TERAPIA A DURATA FISSA***

***Dr.ssa Angela Matturro***

***U.O.C. Ematologia con Centro Trapianti di Midollo Osseo, Cellule Staminali e Terapie***

***Cellulari-CIC 861***

***AOR San Carlo, Potenza***

## **CASO CLINICO 1: A.G UOMO 59 aa**

**Anamnesi Familiare:** Padre deceduto per k gastrico, madre vivente con diabete mellito; 2 sorelle in abs.

**Anamnesi Fisiologica:** Nega uso fumo; nega farmaco-allergia, saltuario uso di alcol. Alvo regolare, alimentazione varia. Vaccinazione Covid19.

**A. Patol. Remota:** Ipertensione arteriosa; ernia inguinale.

**TERAPIA :Olmesartan/Amlodipina 20/5mg**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**  
Ospedale San Carlo – Aula B

## CASO CLINICO 1: A.G UOMO 59 aa

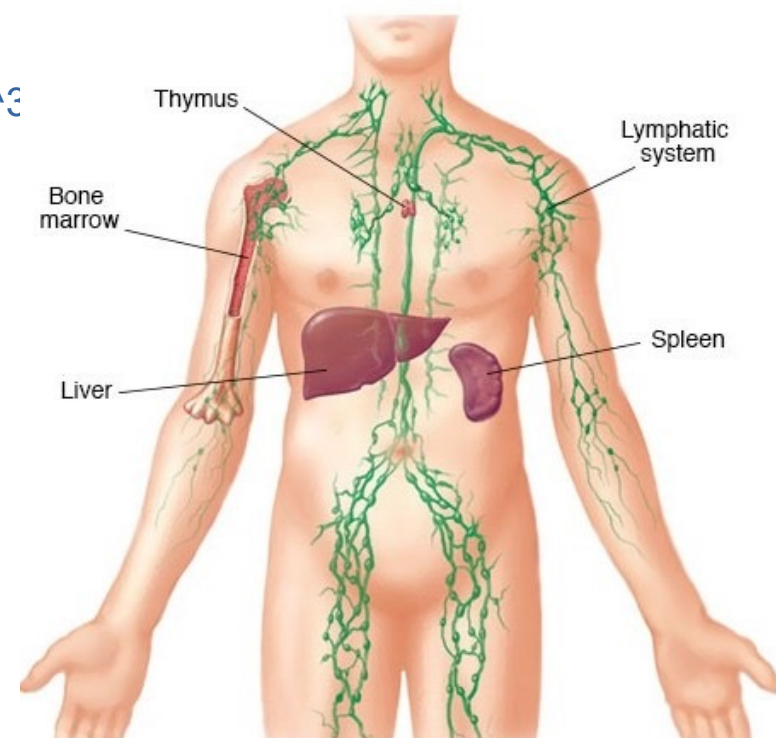
### RISCONTRO OCCASIONALE LUGLIO 2019 IN ABS: LINFOCITOSI ASSOLUTA

→Hgb 15gr/dl

→WBC 43070 Neu 6740/mm<sup>3</sup> Lymph 34390/mm<sup>3</sup> Mono 1710/mm<sup>3</sup>

→PLT 184000

E.O: NEGATIVO



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

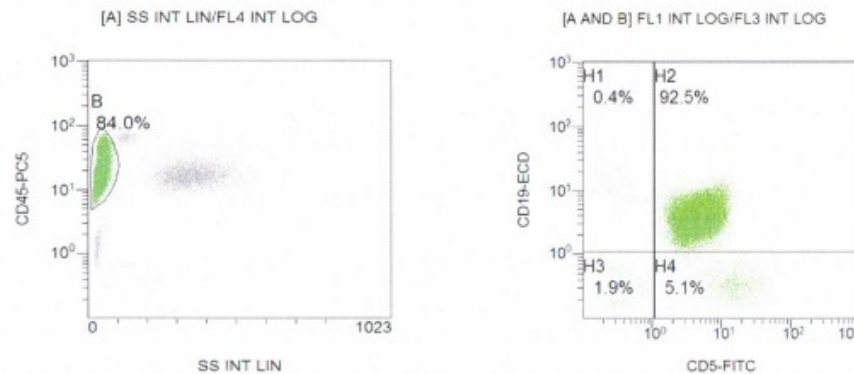
## CASO CLINICO 1: A.G UOMO 59 aa

LUGLIO 20219

**ESAME MORFOLOGICO DA SANGUE PERIFERICO:**  
Piccoli linfociti atipici monomorfi e Ombre di Gumprecht

Cd19 87%: CD5+92% CD20+75% CD23+64%  
FMC7+2% k97%

|                      |                             |       |   |               |                            |
|----------------------|-----------------------------|-------|---|---------------|----------------------------|
| Nome                 |                             |       |   |               |                            |
| Data di Nascita      | 25/05/1963                  | Sesso | M |               | Campione Sangue Periferico |
| Reparto              | EMATOLOGIA AMB.             |       |   | Data Prelievo | 02/07/19                   |
| Sospetto Diagnostico | SINDROME LINFOPROLIFERATIVA |       |   |               |                            |



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

## CASO CLINICO 1: A.G UOMO 59 aa

We considered...

- ▶ Patient's age
- ▶ Clinical stage
- ▶ b2-microglobulin level
- Minimal risk disease: CLL International Prognostic Index, 38 with ;95% 5-year life expectancy and only ;20% likelihood of requiring treatment within the following 5 years.
- *The patient was advised to have an annual follow-up visit with his hematologist to assess for disease progression.*
- Supportive care measures including age appropriate cancer screening (including annual whole-body skin examination) and appropriate vaccinations for immunocompromised patients were also recommended



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

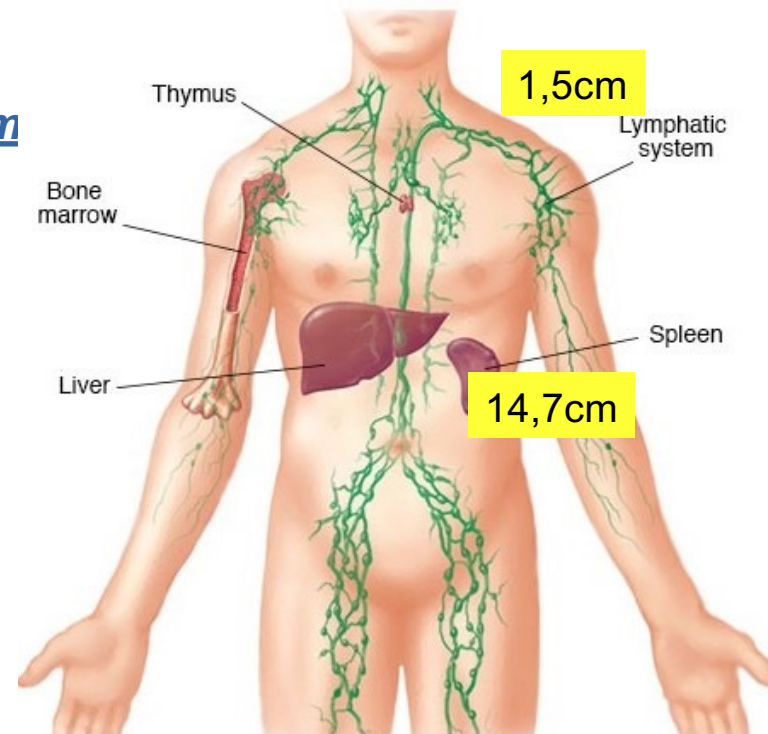
POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

## CASO CLINICO 1: A.G UOMO 61 aa

### FOLLOW-UP Agosto 2022: 3 aa yrs

- ▶ Hgb 14.8gr/dl WBC 65020 Lymph 56000/mm
- ▶ Serum b2-microglobulin normael
- ▶ **Asintomatico**
- ▶ E.O: splenomegalia, Ln 1,5cm
- ▶ **IMAGING: ECOGRAFIA**
- ▶ **Rai II BINET A**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

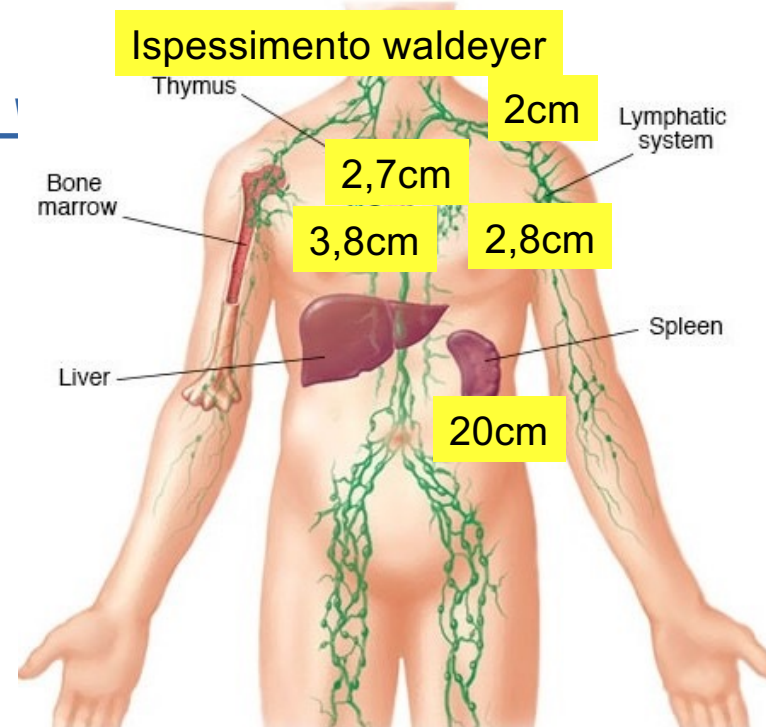
POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

## CASO CLINICO 1: A.G UOMO 62 aa

### FOLLOW-UP Settembre 2023: 4 aa

- ▶ Hgb 13.4gr/dl WBC 118.000 Lymph 110.000
- ▶ PLT 152000
- ▶ Serum b2-microglobulin aumentata
- ▶ **Sintomatico: astenia**
- ▶ **E.O:infoadenopatie+splenomegalia**
- ▶ **IMAGING: CT**
- ▶ **Rai II BINET B**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

## CASE 1: A.G 62 year-old MAN

### FOLLOW-UP Settembre 2023: 4 aa: CT

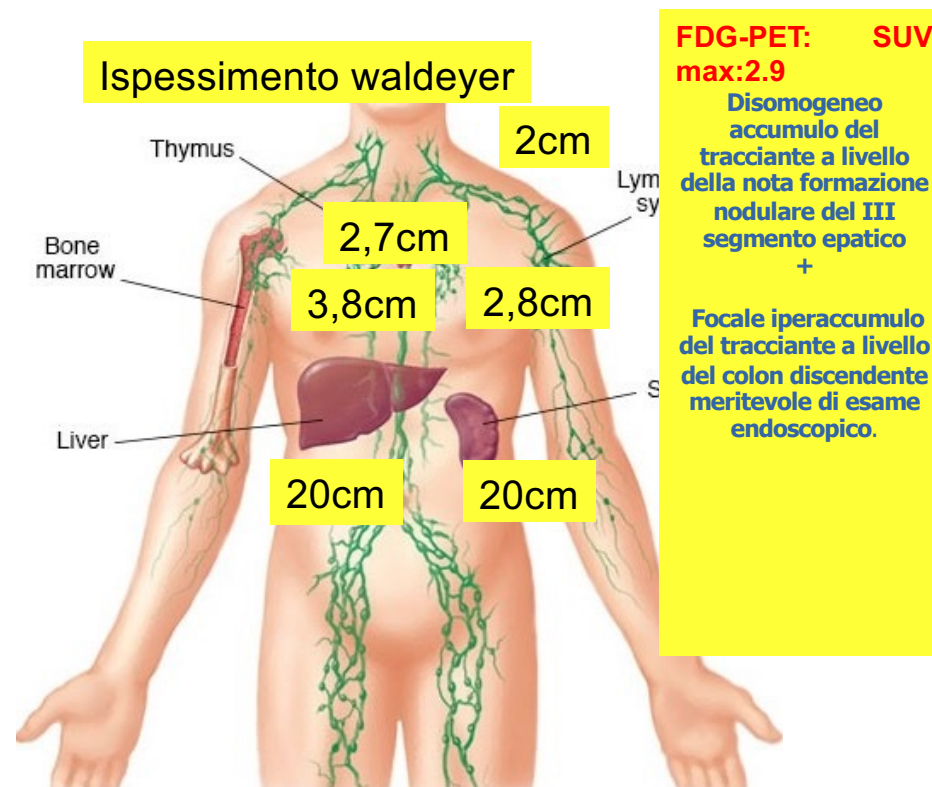
**Pneumatoceli a pareti sottili, il maggiore di 2 cm.**

**Minimo ispessimento dell'interstizio intralobulare subpleurico dei lobi inferiori, a livello dorsale, di più probabile significato disventilativo.**

Aumento dimensionale del **fegato** che presenta estensione longitudinale di oltre **20 cm**; nel parenchima epatico si apprezzano alcune formazioni nodulari ipodense, la maggiore **di 3 cm nel III segmento**.

Netto aumento dimensionale della **milza** che presenta diametro bipolare massimo di **20cm**, con vascolarizzazione disomogenea; ectasia della vena splenica.

Multiple **linfadenomegalie addomino-pelviche**: **2,7 cm** all'ilo epatico, **2,3 cm** in sede celiaca, **3,2 cm** lungo la piccola curvatura gastrica, **2 cm** nel ventaglio mesenteriale, **3 cm** nel retroperitoneo lomboaortico, **4 cm in sede iliaca esterna destra**, in sede inguinale bilaterale (**2,5 cm**).



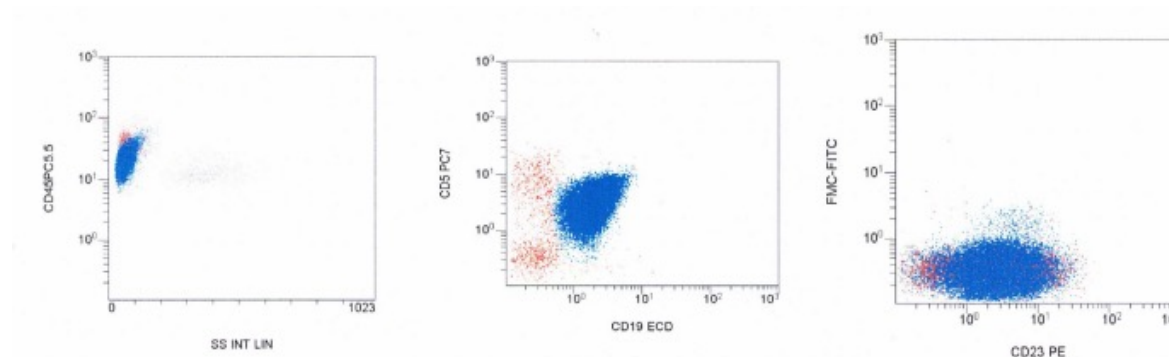
MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

## CASE 1: A.G 62 year-old MAN

OTTOBRE 2023



### Pannello di Anticorpi Monoclonali Utilizzato

CD45, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD5, CD19, CD10, CD20, CD23, CD38, CD200, FMC7, k, λ

### Gate Citofluorimetrico

SSC<sub>low</sub>/CD45

### Commento

Linfociti circa 94%.

Si osserva una popolazione di linfociti B CD19+ pari a circa 97% che presenta il seguente fenotipo: CD5+ CD10- CD23+ FMC7- CD20<sup>low</sup> CD200+ CD38- sIg-.

### Biopsia nodulo epatici 20/10/2023

Frammenti totalmente neoplastici costituiti da una proliferazione diffusa di elementi linfoidi di piccola taglia commisti ad aggregati di cellule di media-grande dimensione, del tipo prolinfociti e paraimmunoblasti. La popolazione linfoide ha espresso il seguente immunofenotipo: CD79+, CD20+/-, CD3-, CD23+, CD5+, Ki67 prossimo al 25-30% nelle aree più proliferanti. Tali aspetti immunomorfologici depongono per linfoma di derivazione dai linfociti B periferici del tipo **leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico con ampi centri di proliferazione come da progressione di malattia.**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

## CASE 1: A.G 62 year-old MAN CLL RAI II BINET B: IGVH UM, P53 WT, Del 13q e 11q-ATM

SISTEMA SANITARIO REGIONALE  
  **AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO UMBERTO I**  
  
UOC EMATOLOGIA / SEDC02  
Direttore UOC Ematologia: Prof. Maurizio Martelli  
UOS SEDC02S3 - LABORATORIO di DIAGNOSTICA SPECIALE in EMATOLOGIA  
certificato UNI EN ISO9001:2015  
active participant of the EUOMRD Consortium

Analisi segmenti DNA IGHV in LLC  
(Agathangelidis, A., Chatzidimitriou, A.,  
Chatzikonstantinou, T. et al. *Leukemia* 2022)

### Vedi Nota

Analisi molecolare dei geni IGVH:  
Il campione di sangue periferico è stato analizzato in PCR per geni IG con primers Leader/JH  
(limite di sensibilità 10-4). L'analisi della regione variabile delle catene pesanti dei geni IG  
mostra una sequenza produttiva e non mutata (>=98% identità).

Risultati:  
IGVH: 4-39\*01 identità = 100%  
IGDH: 3-3\*01  
IGJH: 4\*02

CONCLUSIONI:  
Stato mutazionale IGHV: NON MUTATO

Analisi Segmenti DNA gene P53  
(Malcikova J. et al. *Leukemia*, 2018)

### Vedi Nota

Analisi molecolare degli esoni 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 del gene TP53 mediante sequenziamento  
Sanger:  
Il campione di sangue periferico è stato analizzato mediante PCR per gli esoni 4, 5, 6, 7, 8, 9 e  
10 del gene TP53. L'analisi delle sequenze non ha rilevato mutazioni somatiche.

CONCLUSIONI:  
Stato mutazionale TP53: WILD-TYPE



Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche  
Dipartimento Materno Infantile  
SOSD Genetica Medica e Coordinamento Malattie Rare  
Responsabile Dr.ssa Giada Tortora

### LABORATORIO DI GENETICA MEDICA

#### Formula Cromosomica (ISCN 2020):

nuc ish(SEC63,MYB)x2[100],(CCND1,IGH)x2[100],(ATMx1,TP53x2)[95/100],  
(D12Z3,D18Z1)x2[100],(D13S319x1,LAMP1x2)[95/100],(IGHx2)[100],(IGH,BCL2)x2  
[100]

#### Commento:

Dalle colture di sangue midollare con DSP30 e IL2 non sono state ottenute metafasi  
valutabili.

In FISH interfase sono state valutate: le traslocazioni di IGH; le delezioni dei  
cromosomi 6, 11, 13, e 17; le trisomie dei cromosomi 12 e 18.

Delezione 13q e delezione 11q-ATM presenti nel 95% dei nuclei.

Compatibile con la diagnosi proposta di LLC.



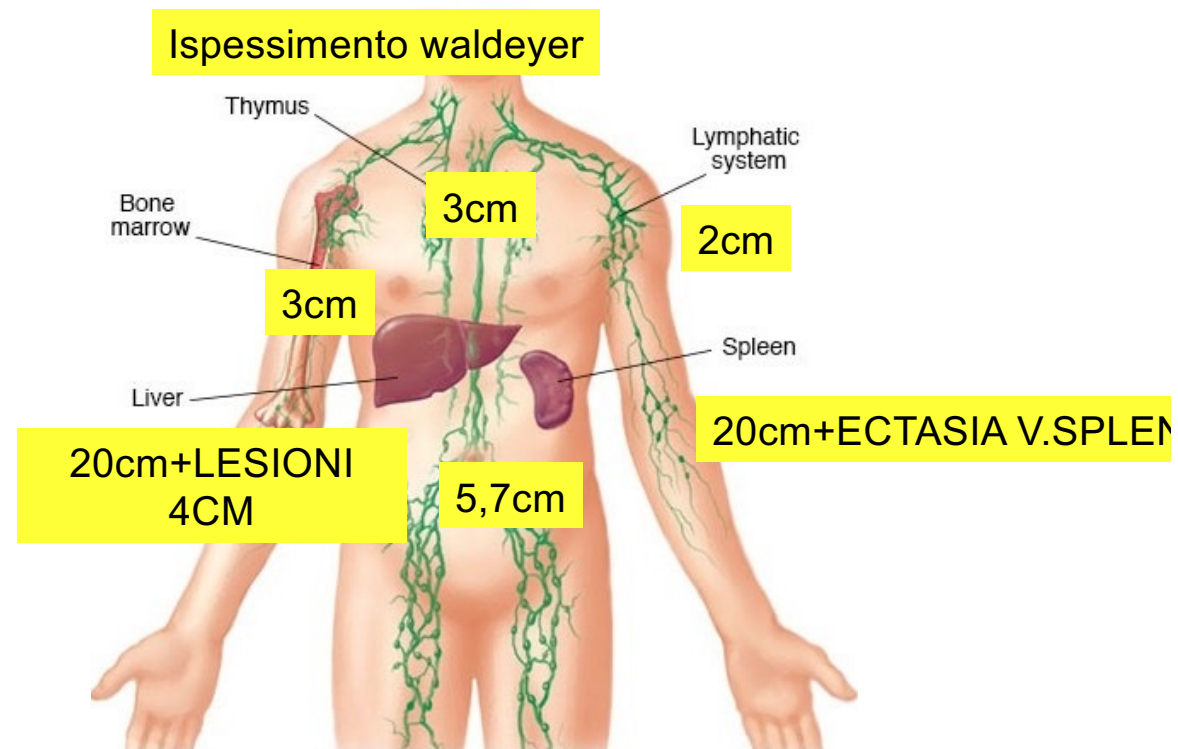
MEET THE  
**EXPERT** in CLL

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

**CASE 1: A.G 62 year-old MAN CLL RAI II BINET B: IGVH UM, P53 WT, Del 13q e 11q-ATM**

- RAI II BINET B
- ASTENIA, FEBBRICOLA
- IGVH : UM
- Del 11q ATM; Del 13q
- Extranodal: liver



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

## CARDIOLOGIA

- ▶ **Ipertensione arteriosa.** Familiarità negativa per MCV.
- ▶ Asintomatico per angor e cardiopalmo Riferisce dispnea ed astenia per sforzi lieve.
- ▶ Vita attiva.
- ▶ Non segni di stasi.
- ▶ **ECG: ritmo sinusale** a FC 85 bpm. Normale intervallo di conduzione AV ed IV. **Atipie aspecifiche** ST.T PA 140/80 mmHg
- ▶ **ECOCARDIOGRAMMA:** ventricolo sinistro ipertrofico, normofunzionante (SIV 10 mm, VTD 100 ml, FE 62%). Non anomalie della cinetica segmentale globale. **Disfunzione diastolica di I° grado.**
- ▶ Radice aortica ectasica (41 mm) ed aorta ascendente nella norma. Valvola aortica tricuspidale, continente. **Atrio sx lievemente dilatato (59 ml).** Sezioni destre nella norma per dimensioni e cinesi. Valvola mitrale: insufficienza di grado lieve. Valvola tricuspidale: minimo rigurgito PAPs nei limiti. Assenza di versamento pericardico. **Allo stato cardiopatia ipertensiva con normale funzione sistolica.** **Ipertensione arteriosa ben controllata.**

## PNEUMOLOGIA

Non sintomatologia respiratoria;  
EO toracico: MV ridotto su tutto l'ambito;  
Visionata Tc Torace; si programma  
Fibrobroncoscopia

Quantiferon TB: NEGATIVO

### BRONCOSCOPIA CON FIBRE OTTICHE

MICOBATTERI ANTIBIOGRAMMA DA COLTURA (Met. tradizionale, almeno 3 Antibiotici)> NEGATIVO

### Bal CITOLOGICO

#### Diagnosi

Leucociti mononucleati e granulocitari e cellule cilindriche dell'epitelio bronchiale.

## COLONSCOPIA:

Adenoma serrato del colon con displasia di basso grado (displasia moderata).

Margine di resezione endoscopico in tessuto sano.2 (B) Adenoma tubulo-villoso del colon con displasia di basso grado (displasia moderata).

Margine di resezione endoscopico in tessuto sano.

CASE 1: A.G 63 aa UOMO , CLL RAI II BINET B: IGVH UM, P53 WT, Del 13q e 11q-ATM

Maggio 2024

○PS

○SEDI DI MALATTIA

○FATTIBILITA'

○COMORBIDITA'

○TERAPIA CONCOMITANTE

○FUNZIONALITA' RENALE ED EPATICA: EPATICA COMPROMESSA (SECONDARIA)

○DISEASE BURDEN: TLS RISK, CT IMAGING AND HAEMATOL. FUNCTION

○AUTOIMMUNE DISEASE

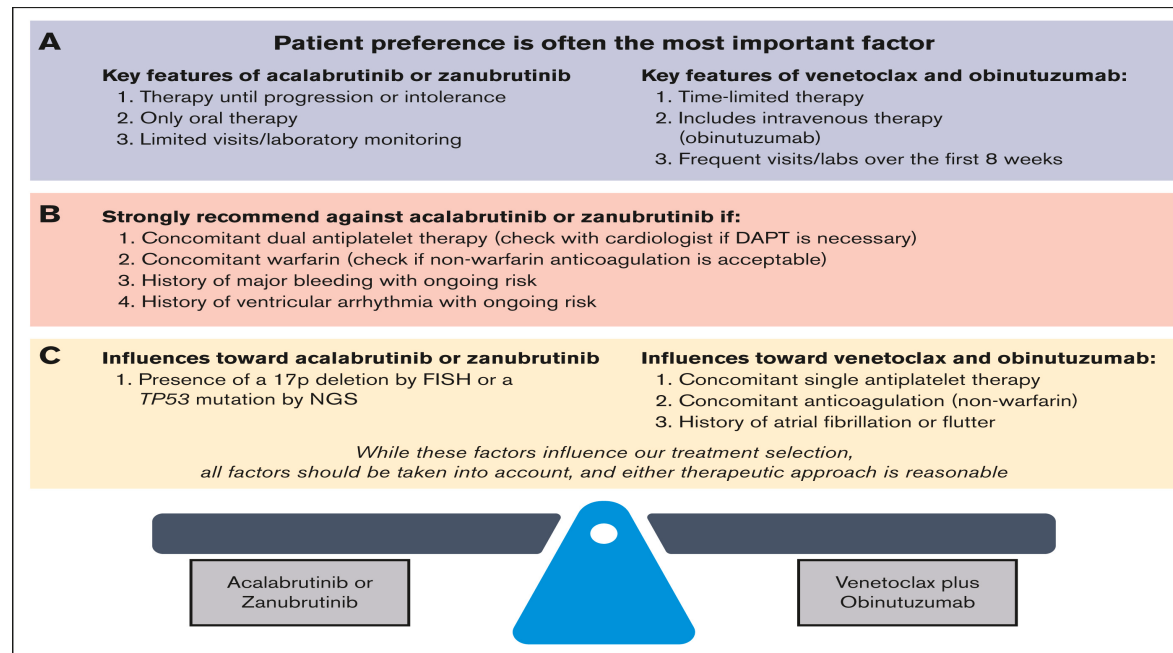


MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

## Consensus recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation workshop on treatment selection and sequencing in CLL or SLL



Jacob D. Soumerai, Jacqueline Barrientos, Inhye Ahn, Catherine Coombs, Douglas Gladstone, Marc Hoffman, Adam Kittai, Ryan Jacobs, Andrew Lipsky, Krish Patel, Joanna Rhodes, Alan Skarbnik, Meghan Thompson, Daniel Ermann, Patrick Reville, Harsh Shah, Jennifer R. Brown, Deborah M. Stephens, Consensus recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation workshop on treatment selection and sequencing in CLL or SLL, Blood Adv, 2025, Figure 1.

## AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

**DETERMINA 29 gennaio 2024**

**Regime di rimborsabilita' e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e riclassificazione del medicinale per uso umano «Imbruvica», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 54/2024). (24A00679) (GU n.34 del 10-2-2024)**

**«Imbruvica» in associazione con venetoclax e' indicato per il trattamento di pazienti adulti con Leucemia linfatica cronica (CLL) precedentemente non trattata.**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

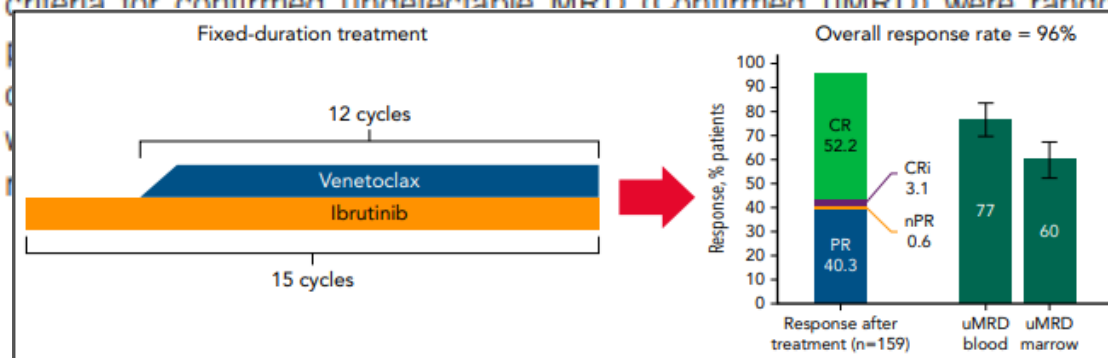
## CASE 1: A.G 64 year-old MAN....CLL RAI II BINET B IGHV UM

MAGGIO 2024

### original reports Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis of Residual Disease in the Phase II CAPTIV

William G. Wierda, MD, PhD<sup>1</sup>; John N. Allan, MD, PhD<sup>2</sup>; Alessandra Tedeschi, MD<sup>3</sup>; Xavier C. Badoux, MD, PhD<sup>4</sup>; Ryan Jacobs, MD<sup>1,2</sup>; John M. Pagel, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Joi Ninomoto, PharmD<sup>1,4</sup>; James P. Dean, MD, PhD<sup>1,2</sup>

**METHODS** Previously untreated CLL patients age < 70 years received three cycles of ibrutinib and then 12 cycles of combined ibrutinib plus venetoclax. Patients in the MRD cohort who met the stringent random assignment criteria for confirmed undetectable MRD (Confirmed uMRD) were randomly assigned 1:1 to double-blind



CAPTIVATE is a multicenter, international, randomized, phase II study conducted at 35 sites

The study comprised two cohorts: the MRD cohort and a separate fixed-duration (FD) cohort (enrolled after the MRD cohort and to be reported subsequently).



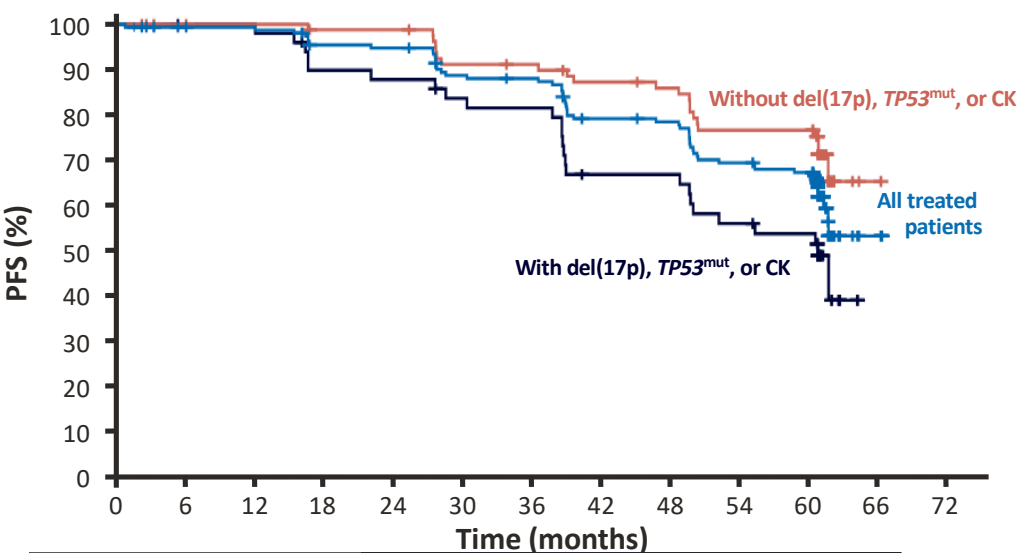
MEET THE  
**EXPERT** in CLL

POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

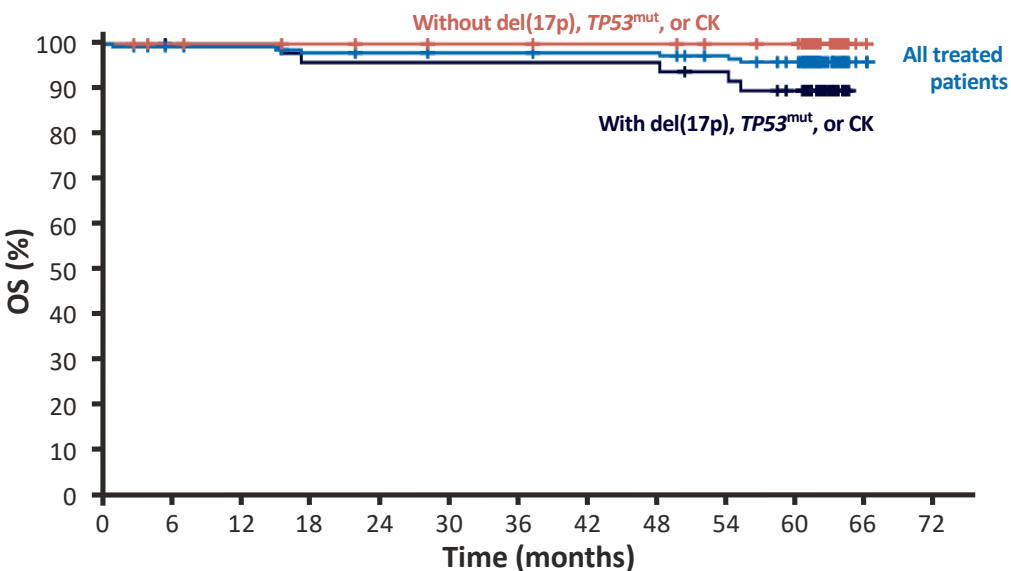
# CAPTIVATE FD cohort: PFS and OS

Investigator-assessed PFS  
(median follow-up: 61.2 months)



|                               | FD cohort                                  |                                               |             |
|-------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                               | With del(17p), $TP53^{mut}$ , or CK (n=51) | Without del(17p), $TP53^{mut}$ , or CK (n=85) | All (N=159) |
| 60-month PFS rate, % (95% CI) | 54 (39–67)                                 | 77 (66–85)                                    | 67 (59–74)  |

OS  
(median follow-up: 61.2 months)



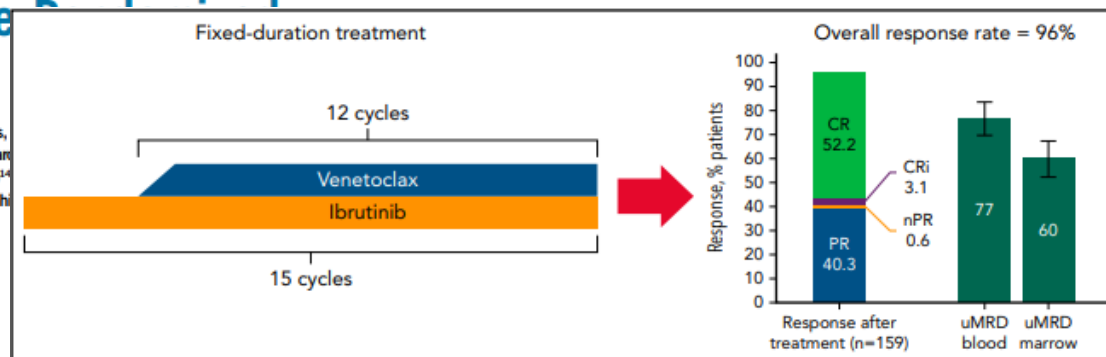
|                              | FD cohort                                  |                                               |             |
|------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                              | With del(17p), $TP53^{mut}$ , or CK (n=51) | Without del(17p), $TP53^{mut}$ , or CK (n=85) | All (N=159) |
| 60-month OS rate, % (95% CI) | 90 (77–96)                                 | 100 (100–100)                                 | 96 (91–98)  |

**CASE 1: A.G 64 year-old MAN....CLL RAI II BINET B IGHV UM**

**MAGGIO 2024**

**Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Phase II CAPTIVATE Study**

William G. Wierda, MD, PhD<sup>1</sup>; John N. Allan, MD<sup>2</sup>; Tanya Siddiqi, MD<sup>3</sup>; Thomas J. Kipps, Alessandra Tedeschi, MD<sup>4</sup>; Xavier C. Badoux, MBBS<sup>5</sup>; Bryone J. Kuss, MBBS, PhD<sup>6</sup>; Shan Ryan Jacobs, MD<sup>1,7</sup>; John M. Pagel, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Ian Flinn, MD, PhD<sup>1,3</sup>; Yvonne Pak, PhD<sup>1,4</sup>; Joi Ninomoto, PharmD<sup>1,4</sup>; James P. Dean, MD, PhD<sup>1,4</sup>; Danelle F. James, MD, MAS<sup>1,4</sup>; Paolo Ghismini, MD, PhD<sup>1,4</sup>



**the CR rate was higher in patients without vs with bulky disease  $\geq 5$  cm (66% vs 31%) and in those with unmutated vs mutated IGHV (62% vs 47%).**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

**CASE 1: A.G 64 year-old MAN....CLL RAI II BINET B IGHV UM**

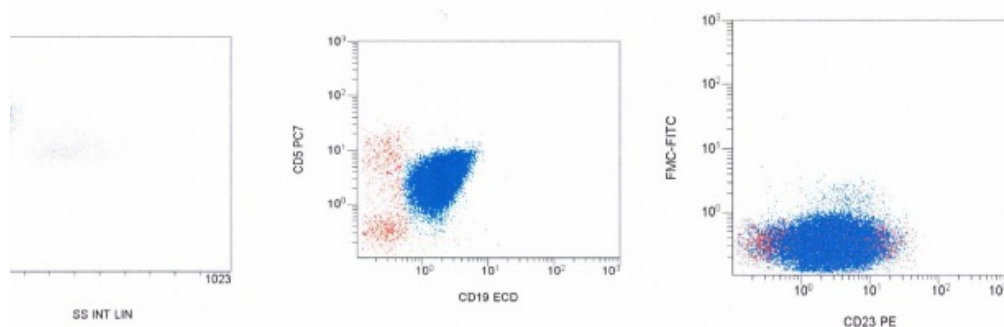
**MAGGIO 2024-LUGLIO 2024**

**Cy 3: IBRUTINIB**

**Hgb 12.5gr7dl WBC 9820 Neu 3000 Lymph 4250 Plt 90000**

**Sospetto Diagnostico**

CLL I+V, 3 mesi Ibrutinib



**Pannello di Anticorpi Monoclonali Utilizzato**

CD45, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD5, CD19, CD10, CD20, CD23, CD38, CD200, FMC7, k, λ

**Gate Citofluorimetrico**

SSClow/CD45

**Commento**

Linfociti circa 94%.

Si osserva una popolazione di linfociti B CD19+ pari a circa 97% che presenta il seguente fenotipo: CD5+ CD10- CD23+ FMC7- CD20+<sup>low</sup> CD200+ CD38- sIg-.

**Pannello di Anticorpi Monoclonali Utilizzato**

CD45, CD5, CD19, CD10, CD20, CD38, CD34, CD200, k, λ

**Gate Citofluorimetrico**

SSClow/CD45

**Commento**

Linfociti circa 48%.

Si osserva una popolazione di linfociti B CD19+ pari a circa 62% che presenta il seguente fenotipo: CD5+ CD10- CD200+ CD38- Kappa+<sup>very low</sup>.



**EXPERT** in CLL

Ospedale San Carlo – Aula B

**CASE 1: A.G 64 year-old MAN....CLL RAI II BINET B IGHV UM**

**Cy 3: IBRUTINIB**

Hgb 12.5gr7dl WBC 9820 Neu 3000 Lymph 4250 Plt 90000

- Lesione epatica **2.5cm (vs 4cm)**
- Ln ascellare **2cm vs 3**
- Milza **19cm vs 20cm**

NO

- TLS
- INFEZIONI
- COMPLICANZE EMORRAGICHE
- COMPLICANZE CARDIOLOGICHE

**Cy6 IBRUTINIB+VENETOCLAX**

Hgb 13.5gr7dl WBC 6810 Neu 3120 Lymph 850 Plt 130000

- Ln superficiali <1cm
- **FEGATO DIMENSIONI NELLA NORMA, LESIONE 1,9CM**
- **MILZA 17,5CM**

Neutropenia gr2

No TLS



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

**CASE 1: A.G 64 year-old MAN....CLL RAI II BINET B IGHV UM**

**Cy 3: IBRUTINIB**

Hgb 12.5gr7dl WBC 9820 Neu

3000 Lymph 4250 Plt 90000

- Lesione epatica 2.5cm (vs 4cm)
- Ln ascellare 2cm vs 3
- Milza 19cm vs 20cm

**Cy6 IBRUTINIB+VENETOCLAX**

Hgb 13.5gr7dl WBC 6810 Neu 3120 Lymph 850 Plt 130000

- Ln superficiali <1cm
- FEGATO DIMENSIONI NELLA NORMA, LESIONE 1,9CM
- MILZA 17.5CM

**EOT 30 days (27/07/2025) IBRUTINIB+VENETOCLAX**

Hgb 14gr/dl WBC 3810 Neu 1320 Lymph 950 Plt 130000

- Ln superficiali <1cm
- FEGATO DIMENSIONI NELLA NORMA, LESIONE NON VISUALIZZABILE
- MILZA 13 CM
- 27/07/2025:.....

**EOT.....uMRD...**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

**CASE 1: A.G 64 aa UOMO , CLL RAI II BINET B: IGVH UM, P53 WT, Del 13q e 11q-ATM**

□ RAI II BINET B

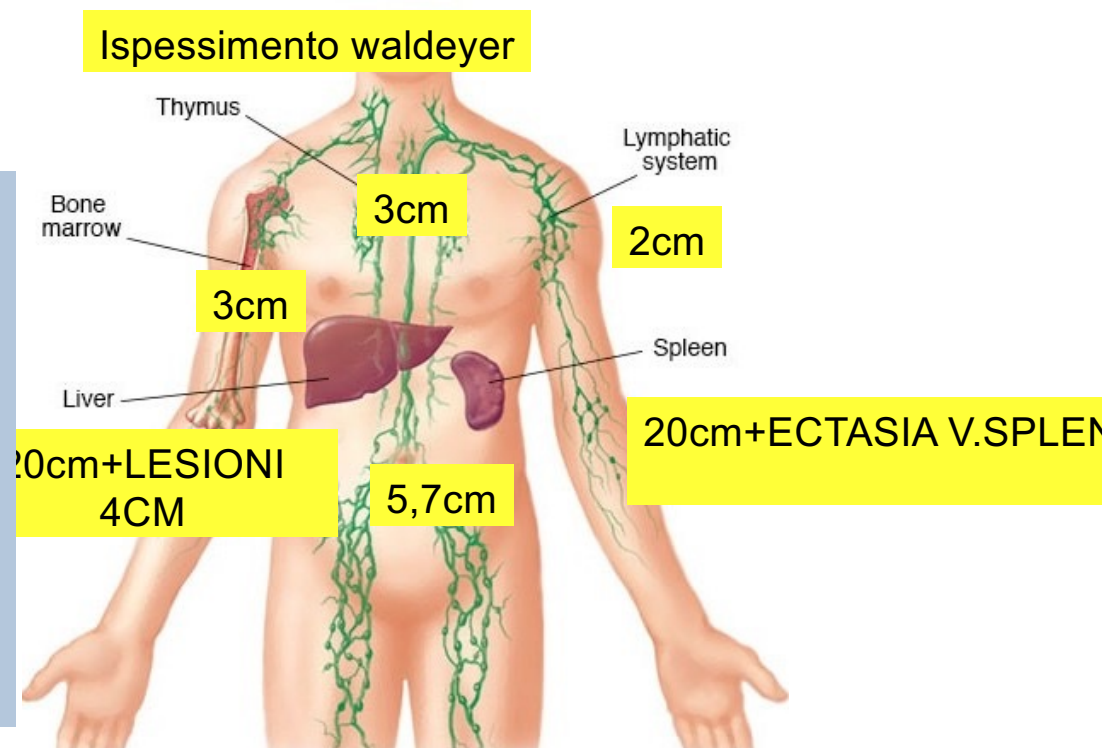
□ ASTENIA, FEBBRICOLA

□ IGVH : UM

□ Del 11q ATM; Del 13q

□ Extranodal: liver

- ▶ **Terapia Domiciliare**
- ▶ **Nessun impatto QoL**
- ▶ **Nessuna complicanza impattante**
- ▶ **Trattamento non discontinuato**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

## **CASO CLINICO 2: D.C UOMO, 67 aa**

**A.Fam:** Genitori deceduti per cause imprecisate. Secondo di quattro germani: un fratello deceduto all'età di 52aa per Sclerosi Multipla; due fratelli di 68aa e 60aa , riferito abs. Una nipote deceduta per neoplasia imprecisata all'età di 11aa. Coniugato. Tre figli in abs, di 39, 34, 32aa.

**A. Fis:** Alimentazione regolare. Potus in passato. Non fuma. Nega allergie a farmaci, allergia a pollini. Vaccinato con IV dosi contro virus SARS COV2. Vaccinato HZV.

### **A. PATOL.REM:**

- **Ipertensione arteriosa**
- **Spondiloartrosi diffusa e protusioni discali multiple**
- **2011: TIA**
- **Asma allergico in terapia con broncodilatatori.**
- **Protesi spalla dx, intervento al menisco dx nel Settembre 2021**
- **Polipi intestinali**
- **Infezione COVID19 a Gennaio 2023.**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

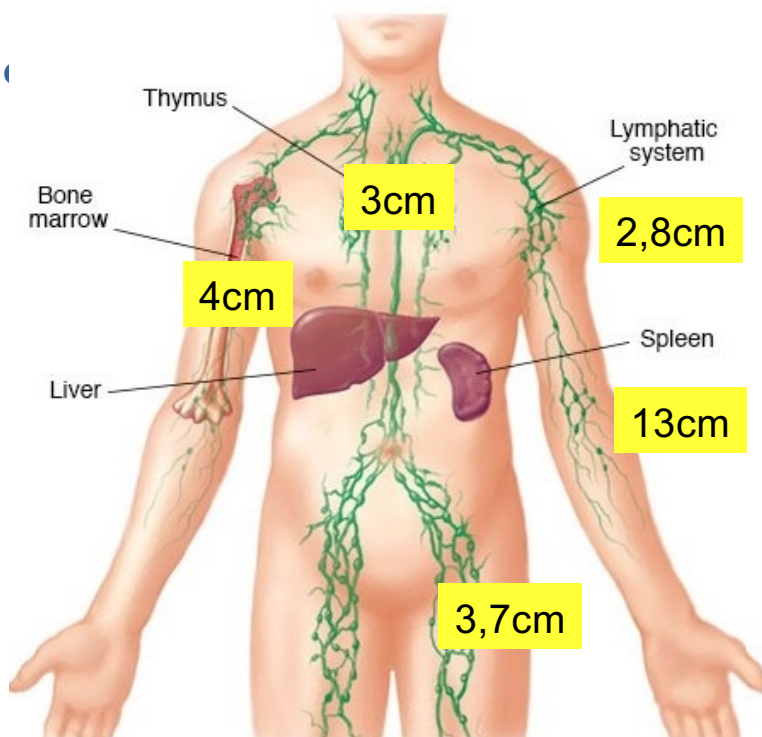
Ospedale San Carlo – Aula B

**CASE 2: D.C UOMO 61aa, RAI II BINET B**

**Dal 2019**

**RISCONTRO OCCASIONALE DI LINFOCITOSI ASSOLUTA**

- ▶ Hgb 13.8gr/dl WBC 14220 Lymph 6340/mm<sup>3</sup> Monoc
- ▶ PLT 250000
- ▶ ESAME MORFOLOGICO SVP:
- ▶ piccoli linfociti atipici ed Ombre di Gumprecht
- ▶ CFM svp



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

## CASE 2: D.C UOMO 61aa, RAI II BINET B

Dal 2019  
AL 2022

### RISCONTRO OCCASIONALE DI LINFOCITOSI ASSOLUTA

Sospetto Diagnostico | SINDROME LINFOPROLIFERATIVA CRONICA

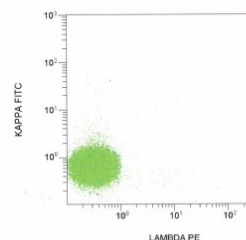
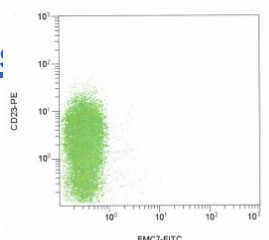
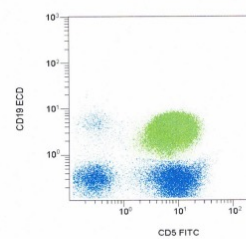
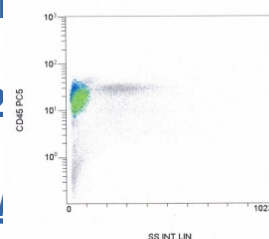
► Hgb 1

► PLT 2

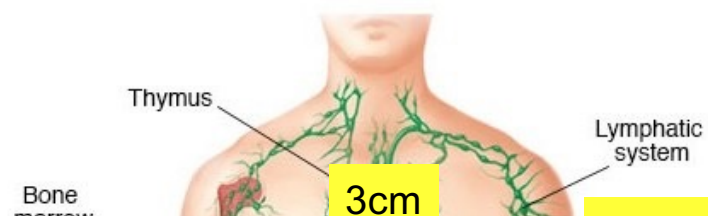
► ESAM

► picco

► CFM



/mmc Mono



#### Pannello di Anticorpi Monoclonali Utilizzato

CD45, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD5, CD19, CD10, CD20, FMC7, CD23, CD38, k, λ

#### Gate Citofluorimetrico

SSC<sub>low</sub>/CD45

#### Commento

Linfociti circa 60%.

Quota CD19+ circa 80% che mostra caratteristiche di SSC leggermente aumentate rispetto alla restante popolazione linfoide ed il seguente fenotipo: CD5+, CD10-, CD20+, CD23+, FMC7-, CD38-, Kappa<sup>very low</sup>.



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

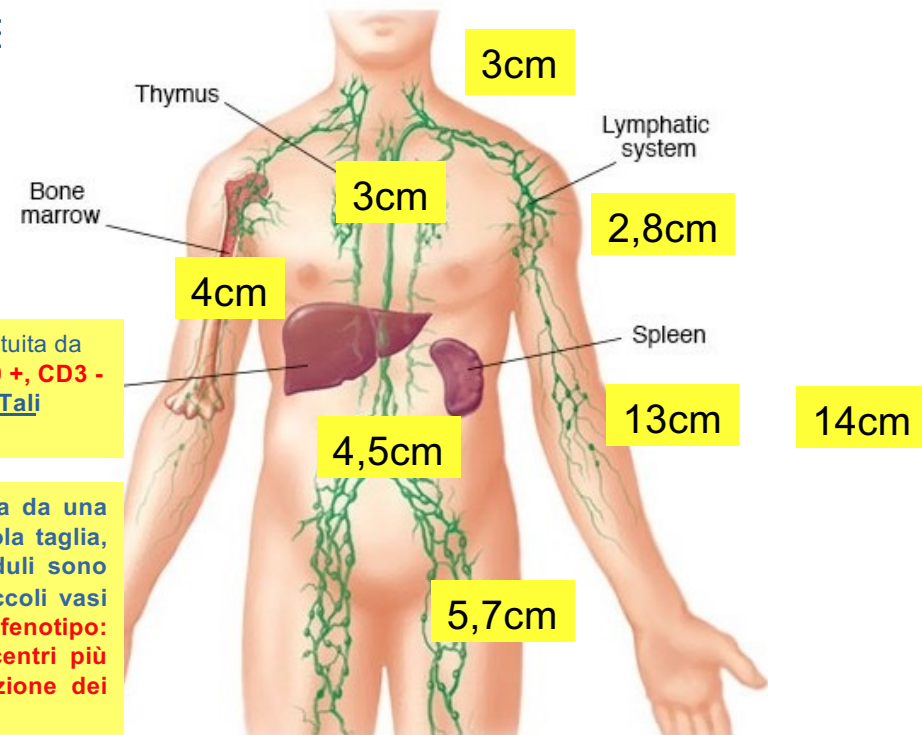
## CASE 2: D.C UOMO 64aa, RAI II BINET B

FEBBRAIO 2022

- BOM (CFM)+BIOPSIA LINFONODALE ASCELLARE
- RAI II BINET B (NO ANEMIA, NO PIASTINOPENIA)
- ASTENIA

**BOM:** Lacune midollari con cellularità media prossima al 75%, trilineare, per il 50% costituita da infiltrato diffuso di piccoli linfociti che hanno espresso il seguente immunofenotipo: **CD20 +, CD3 -, CD10 -, CD23 +, CD5 +, ciclina D1 -, BCL-2 +**. Trama reticolare normorappresentata. Tali aspetti morfologici depongono per leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico.

**Biopsia linfonodo ascellare dx:** Parenchima linfonodale ad architettura sovvertita da una proliferazione vagamente nodulare di elementi linfoide prevalentemente di piccola taglia, con aree centrali chiare costituite da prolinfociti e paraimmunoblasti. Tali noduli sono talora grandi e confluenti; commisti piccoli linfociti maturi; incremento dei piccoli vasi interstiziali. La proliferazione cellulare linfoide ha espresso il seguente immunofenotipo: **CD20 +, CD3 -, CD79 +, CD5 +, CD23 +, ciclina D1-, CD10 -, KI67 35%** nei centri più proliferanti. Tali aspetti immunomorfologici depongono per linfoma di derivazione dei linfociti B periferici del tipo del tipo linfoma linfocitico/leucemia linfatica cronica.



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

## CASE 2: D.C UOMO 64aa, RAI II BINET B

Nel 2023

□ BOM+BIOPSIA LINFONODALE+CFM

□ RAI II BINET B

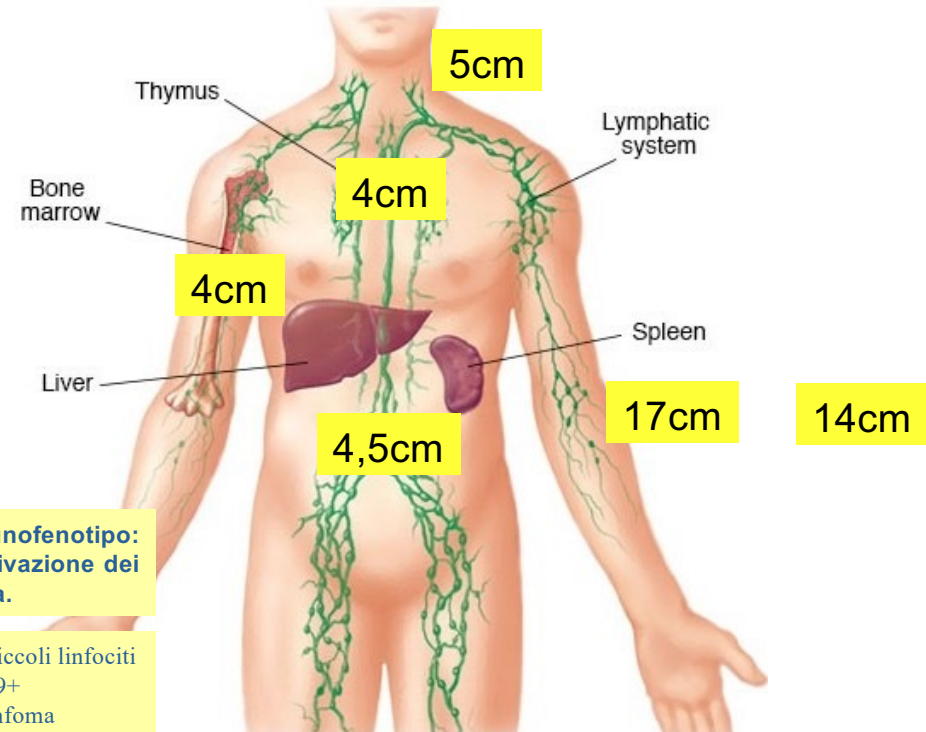
□ ASTENIA+ipogammaglobulinemia

□ **Tris 12**

□ IGVH : UM p53WT

**Biospia Linf:** La proliferazione cellulare linfoide ha espresso il seguente immunofenotipo: CD20 +, CD3 -, CD79 +, CD5+, CD23 +, num1 -, CD10 -, KI67 3% linfoma di derivazione dei linfociti B periferici del tipo del tipo linfoma linfocitico/leucemia linfatica cronica.

**BOM:** Lacune midollari con cellularità media prossima al 100%, completamente infiltrata da piccoli linfociti che hanno espresso il seguente immunofenotipo: CD20 +, CD3 -, CD10 -, CD23 +, CD5+cd79+ +, ciclina D1 -, BCL-2 +. Tali aspetti morfologici depongono per leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico.

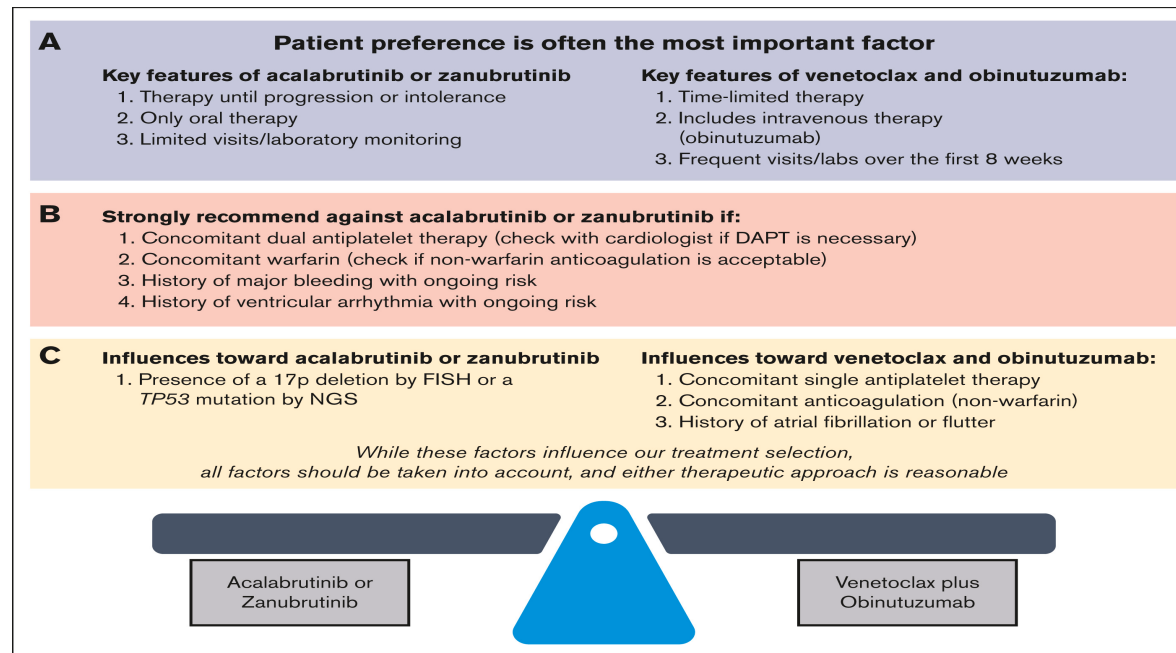


MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

**Consensus recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation workshop on treatment selection and sequencing in CLL or SLL**



**No tre**

Jacob D. Soumerai, Jacqueline Barrientos, Inhye Ahn, Catherine Coombs, Douglas Gladstone, Marc Hoffman, Adam Kittai, Ryan Jacobs, Andrew Lipsky, Krish Patel, Joanna Rhodes, Alan Skarbnik, Meghan Thompson, Daniel Ermann, Patrick Reville, Harsh Shah, Jennifer R. Brown, Deborah M. Stephens, Consensus recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation workshop on treatment selection and sequencing in CLL or SLL, Blood Adv, 2025, Figure 1.

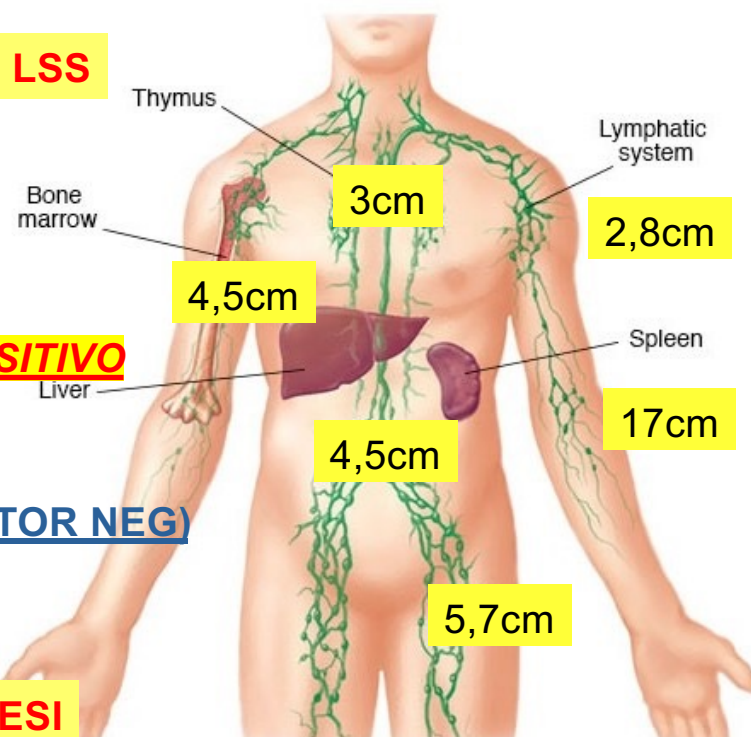
- ▶ POLMONITE BILATERALE
- ▶ INSUFFICIENZA RESPIRATORIA
- ▶ OSPEDALIZZAZIONE
- ▶ TERAPIA SOSTITUTIVA CON IG EV



APRILE 2024

CASE 2: D.C 65 year-old MAN....CLL RAI II BINET B IGVH UM , Tris12

**NODULO CALCIFICO LSS**



**QUANTIFERON POSITIVO**

WORK UP TBC ( PCR-BK ESPETTOR NEG)

**TBC LATENTE: ISONIAZIDE E RIFAMPICINA 3MESI**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

Review

# Prevention and management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with BTK and BCL-2 inhibitors, focus on current guidelines

Malgorzata Mikulska<sup>a,b,\*</sup>, Chiara Oltolini<sup>c</sup>, Emanuela Zappulo<sup>d</sup>, Michele Bartoletti<sup>e,f</sup>, Anna Maria Frustaci<sup>g</sup>, Andrea Visentin<sup>h</sup>, Candida Vitale<sup>i,j</sup>, Francesca R. Mauro<sup>k</sup>

<sup>a</sup> Infectious Diseases Unit, Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa, Genoa, Italy

<sup>b</sup> IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

<sup>c</sup> ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy

<sup>d</sup> Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples, Italy

<sup>e</sup> Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Via Rita Levi Montalcini 4, 20090 Pieve Emanuele Milan, Italy

<sup>f</sup> Infectious Disease Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Via Manzoni 56, Rozzano, 20089 Milan, Italy

<sup>g</sup> ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy

<sup>h</sup> Hematology and Clinical Immunology Unit, Department of Medicine, University of Padua, Italy

<sup>i</sup> Division of Hematology, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy

<sup>j</sup> Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, University of Turin, Italy

<sup>k</sup> Hematology, Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University, Rome, Italy



**2.1.3.2. Tuberculosis: screening and prophylaxis.** Screening and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) are not routinely recommended in all patients with CLL treated with BTK or BCL-2 inhibitors. However, they should be performed on a case-by-case basis in patients with known epidemiological risk factors, i.e. contacts of persons with pulmonary or laryngeal TB disease, persons born in endemic countries, persons with marginal housing or homeless, persons with prolonged (>1 month) or frequent ( $\geq$  twice/year) travel to TB endemic countries, employees or residents of congregate settings, such as hospitals, dialysis units, correctional facilities, homeless shelters, nursing homes or substance abuse treatment centers [55–60].

A detailed background history (including previous exposure to individuals with TB) and evaluation of risk factors are the first steps to identify patients in whom microbiological assessment of exposure is indicated [60–62]. Chest X-ray and an IGRA (Interferon-Gamma Release Assays) test, which is preferred over tuberculin skin test (TST), should be performed. Patients with properly treated previous TB do not require additional therapy [34].

Currently, short-term rifamycin-based treatment regimens of 3- or 4-months for latent TB infection are generally proposed over 6- or 9-month isoniazid monotherapy [56]. However, significant interactions are expected with both rifampin and, to a lesser extent, isoniazid and some targeted agents. Specifically, rifampin is a strong inducer of CYP3A and significantly reduces BTK-I or BCL-2 I levels, thus co-administration should be avoided [63,64]. On the other hand, isoniazid is an inhibitor of CYP450 3A4 and increases plasma concentrations of BTK-I and BCL-2 I. In patients receiving isoniazid, a dose reduction of venetoclax of at least 75% is advised. In these patients, the use of alternative drugs for the treatment of active or latent TB might be preferred [65]. Consultation with TB specialist and case by case evaluation is mandatory.



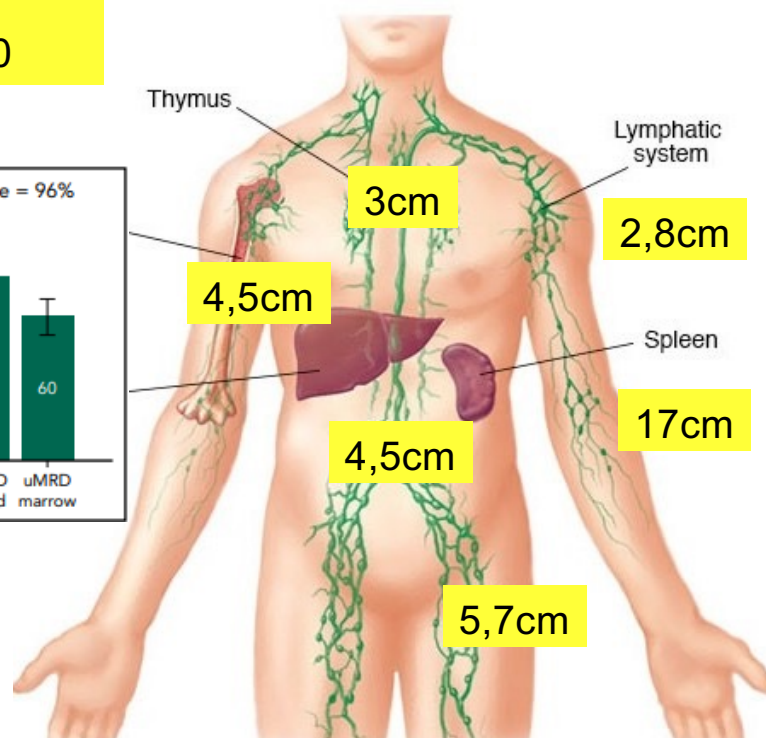
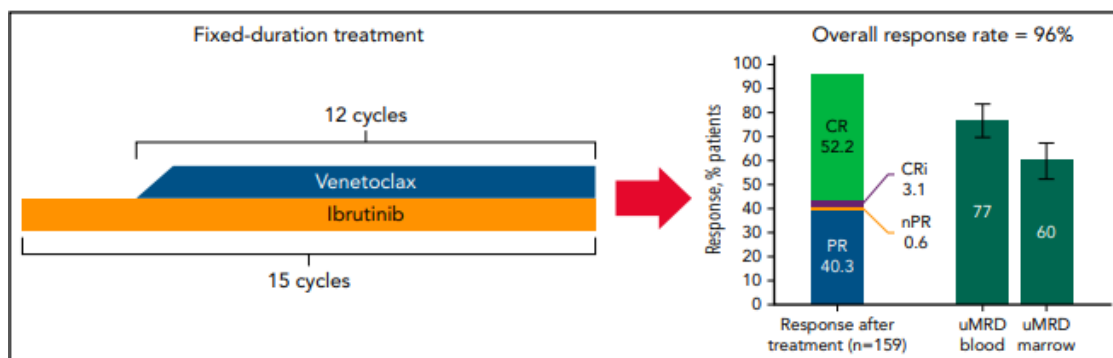
MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

**CASE 2: D.C 65 year-old MAN....CLL RAI II BINET B IGVH UM, Tris12**

Hgb 12.2 gr/dl WBC 55000 Lymph 48000 Plt 120000



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

POTENZA, 2 LUGLIO 2025

Ospedale San Carlo – Aula B

**Cy 3: IBRUTINIB**

Hgb 12.8gr/dl WBC 6950 Neu 3500 Lymph 2710 Plt 170.000

- Ln <1CM
- *Milza 12cm vs 17cm*

- TLS:no
- INFEZIONI:no
- COMPLICANZE EMORRAGICHE:NO

**Cy4 SOSPESO IBRUTINIB**

COMPLICANZA EMORRAGICA (EMORRAGIA RETTALE)

**Cy5 START IBRUTINIB: ARTRITE MANI...SOSPENSIONE**

**Cy6 IBRUTINIB (sospeso al Cy5)+VENETOCLAX**

Hgb 13.5gr/dl WBC 4410 Neu 2500 Lymph 1500 Plt 202000

- Ln superficiali <1cm

- MILZA 12CM

**Neutropenia NO**

**No TLS**



MEET THE  
**EXPERT** *in CLL*

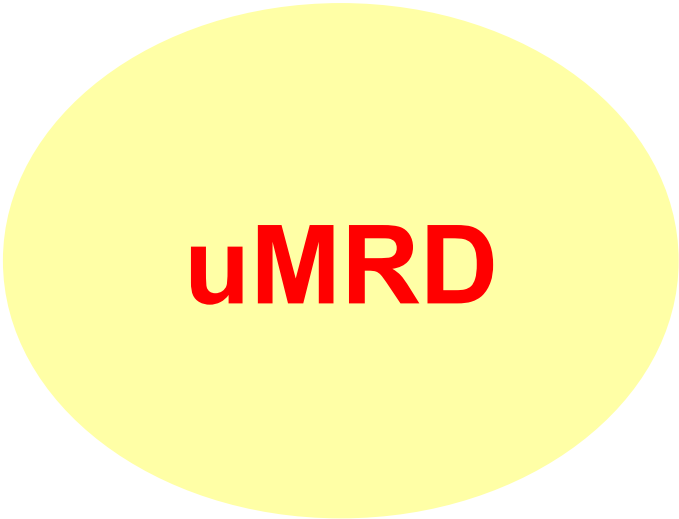
**POTENZA, 2 LUGLIO 2025**

Ospedale San Carlo – Aula B

Cy8 IBRUTINIB+VENETOCLAX

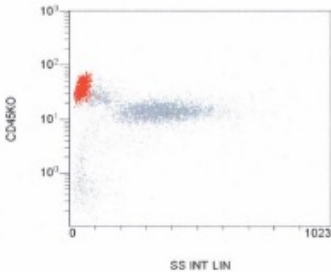
Hgb 13.8gr/dl WBC 5410 Neu 2500 Lymph 1200 Plt 222000

- Ln superficiali <1cm
- MILZA nei limiti



VENETOCLAX 400MG.....

LL in terapia con IBRUTINIB + VENETOCLAX



| Pannello di Anticorpi Monoclonali Utilizzato                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD45, CD5, CD19, CD10, CD20, CD3, CD4, CD8, CD38, CD34,CD200, k, λ                                                                                     |
| Gate Citofluorimetrico                                                                                                                                 |
| SSClow/CD45                                                                                                                                            |
| Commento                                                                                                                                               |
| Acquisiti 100.000 eventi<br>Linfociti circa 23%. <u>Quota CD19+ non detectata.</u><br>Quota CD3+ pari a circa 88%, di cui CD3+CD4+ 57% e CD3+CD8+ 28%. |