

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR) è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Prof. Livio Trentin il 27/1/2025 (*prima versione*) e il 5/5/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/9/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

Contenuti

1. Glossario	Pag 3
2. Gruppo di lavoro	Pag 3
3. Scopo e Destinatari	Pag 4
4. Razionale	Pag 4
5. Riferimenti	Pag 4
6. Diagramma di flusso della LIDTR	Pag 4
6.1 Diagramma di flusso diagnostico-terapeutico della LLC	Pag 5
6.2 Flow-chart del trattamento del paziente in prima linea con malattia attiva	Pag 6
6.3 Flow-chart del trattamento del paziente recidivato/refrattario	Pag 6
7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	Pag 7
7.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale	Pag 7
7.2 Informazione del paziente	Pag 7
7.3 Valutazione diagnostica	Pag 7
7.4 Inquadramento prognostico	Pag 8
7.5 Valutazione comorbidità	Pag 10
7.6 Definizione piano terapeutico	Pag 11
7.6.1 Gestione della malattia in stadio iniziale	Pag 12
7.6.2 Trattamento iniziale della malattia in stadio avanzato	Pag 12
7.6.3 Trattamento della malattia recidivata o refrattaria	Pag 13
7.6.4 Trasformazione di Richter	Pag 14
7.6.5 Schemi terapeutici	Pag 15
7.6.6 Trattamento delle complicanze ematologiche autoimmuni	Pag 19
7.7. Follow-up	Pag 20
8. Bibliografia	Pag 20
9. Modalità di diffusione	Pag 21
10. Valutazione e monitoraggio della LIDTR: indicatori	Pag 21
11. Verifiche, revisioni e raccolta dati	Pag 22
12. Allegato A	Pag 22
13. Allegato B	Pag 22
14. Allegato C. Place in therapy LLC - Regione Veneto	Pag 23

1. Glossario

BCR	= recettore per l'antigene delle cellule B
BCRi	= inibitore del recettore per l'antigene delle cellule B
ESMO	= European Society of Medical Oncology
FCR	= fludarabina, ciclofosfamide, rituximab
FISH	= fluorescence in situ hybridization
IGHV	= geni che codificano per la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline
LLC	= leucemia linfatica cronica
LTD	= lymphocyte doubling time
MBL	= monoclonal B-cell lymphocytosis
NCCN	= National Comprehensive Cancer Network
SLL	= small lymphocytic lymphoma
TLS	= sindrome da lisi tumorale
WHO	= organizzazione mondiale della sanità

2. Gruppo di lavoro

Partecipanti	Struttura	Ruolo	Contatto
Prof. Livio Trentin	UOC Ematologia AOU Padova	Direttore, Coordinatore Commissione LLC	livio.trentin@unipd.it
Dott. Andrea Visentin	UOC Ematologia AOU Padova	Ricercatore universitario	andrea.visentin@unipd.it
Dott. Isacco Ferrarini	UOC Ematologia AOUI Verona	Ricercatore universitario	isacco.ferrarini@univr.it
Dott.ssa Francesca Maria Quaglia	UOC Ematologia AOUI Verona	Dirigente medico	francescamaria.quaglia@aovr.veneto.it
Dott.ssa Nilla Maschio	UOC Oncoematologia IOV Castelfranco Veneto	Dirigente medico	Nilla.maschio@iov.veneto.it
Dott.ssa Lorella Cimarosto	UOS Ematologia ULSS 1 Belluno	Dirigente medico	lorella.cimarosto@aulss1.veneto.it
Dott.ssa Francesca Ciben	UOC Ematologia ULSS 2 Treviso	Dirigente medico	francesca.ciben@aulss2.veneto.it
Dott.ssa Rosaria Sancetta	UOC Ematologia ULSS 3 Mestre	Dirigente medico	rosaria.sancetta@aulss3.veneto.it
Dott.ssa Rossella Paolini	UOC Oncologia ULSS 5 Rovigo	Dirigente medico	rossella.paolini@aulss5.veneto.it
Dott.ssa Laura Dorotea	UOC Oncologia ULSS 6 Schiavonia	Dirigente medico	laura.dorotea@aulss6.veneto.it
Dott. Valerio Guarente	UOC Oncoematologia ULSS 7 Bassano	Dirigente medico	valerio.guarente@aulss7.veneto.it

Dott. Fabrizio Pomponi	UOC Ematologia ULSS 8 Vicenza	Dirigente medico	fabrizio.pomponi@aulss8.veneto.it
Dott. Francesca Temporin	UOC Farmacia Ospedaliera AOU Padova	Farmacista	francesca.temporin@aopd.veneto.it
Dott. Francesco Angotzi	UOC Ematologia AOU Padova	Assegnista	francesco.angotzi@phd.unipd.it

3. Scopo e destinatari

La presente LIDTR illustra le varie fasi della gestione del paziente affetto da leucemia linfatica cronica (LLC), dal momento della diagnosi al follow-up post-terapeutico. Sono utilizzatori della procedura stessa i medici specialisti Ematologi ed il personale sanitario che afferiscono ai Reparti di Ematologia e ai Servizi di Ematologia integrati nelle UO di Oncologia Medica e/o di Medicina Generale della Regione Veneto.

4. Razionale

La LLC è una malattia linfoproliferativa cronica dei linfociti B CD5+ classificata tra le neoplasie a cellule B mature della classificazione WHO 2024 [1]. Essa costituisce il 25% delle leucemie dei paesi occidentali, con un'incidenza annua di circa 2-5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti [2]. Tuttavia, valutando le fasce di età, l'incidenza è di 5,2 casi/100.000 abitanti (55-59 anni) e di 30,4 casi/100.000 (80-84 anni). È una malattia dell'età avanzata, con una mediana di età d'insorgenza di 72 anni, mentre solo il 10% dei pazienti ha un'età inferiore a 55 anni.

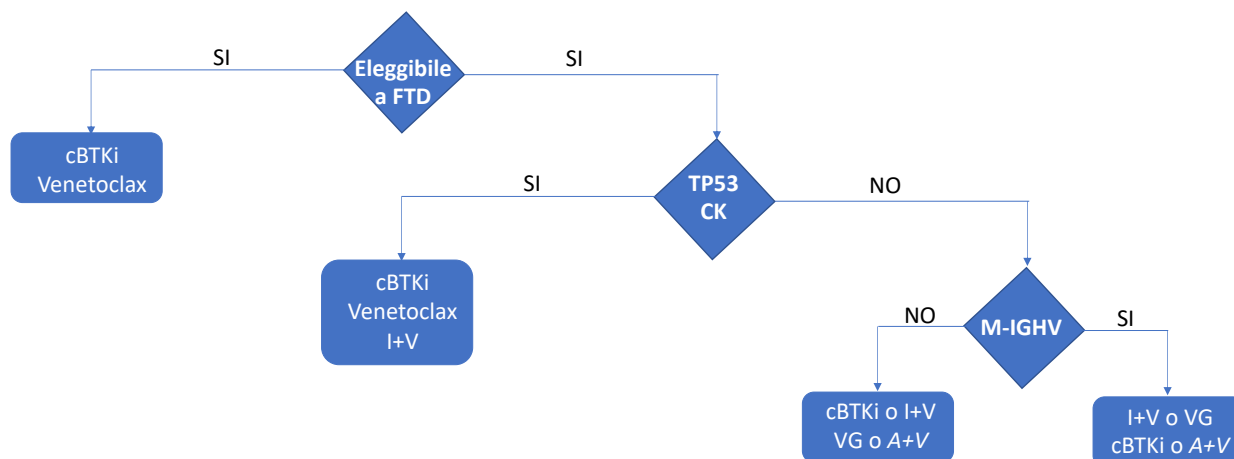
5. Riferimenti

Linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2], della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) sulla leucemia linfatica cronica [3], della Società Britannica di Ematologia [4] e le raccomandazioni regionali *evidence based* stilate dal gruppo di lavoro sui farmaci innovativi.

6. Diagramma di flusso della LIDTR

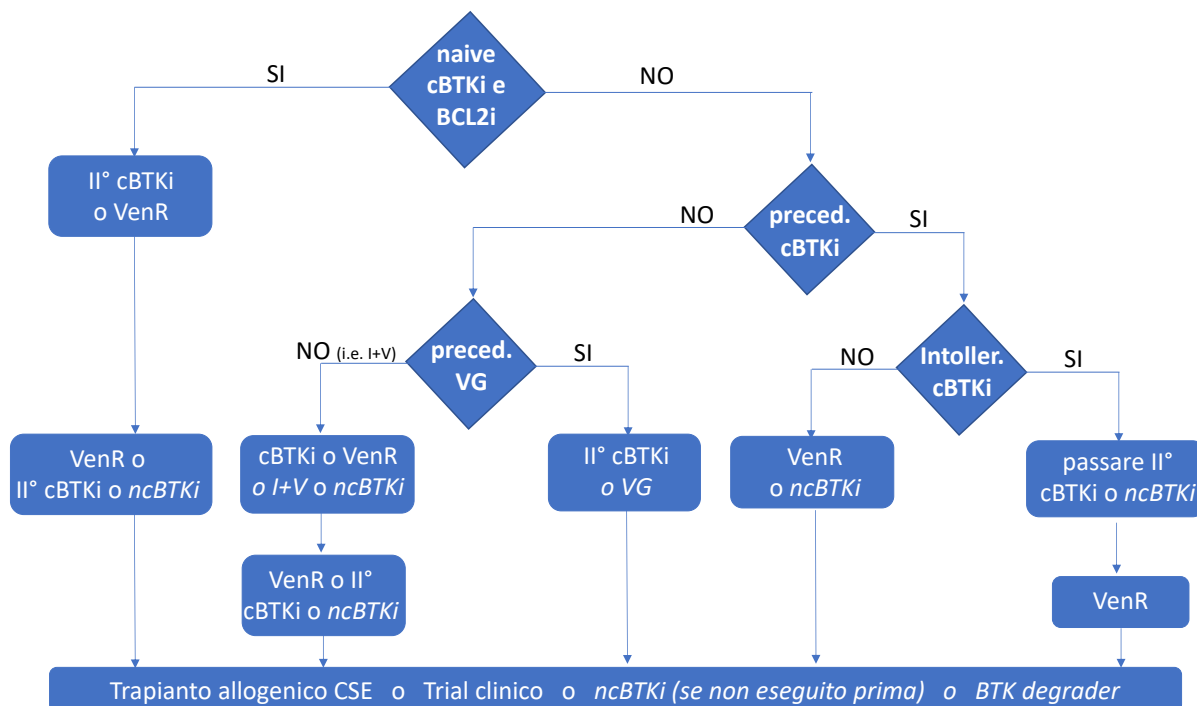
Si veda alle pagine seguenti.

6.2 Flow-chart del trattamento del paziente in prima linea con malattia attiva



FTD = *fixed duration therapy*, TP53 = anomalie TP53, M-IGHV = Stato mutato del gene IGHV, CK = cariotipo complesso, cBTki = inibitore covalente di BTK (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib), I+V = ibrutinib + venetoclax, VG = venetoclax+obinutuzumab, A+V = acalabrutinib + venetoclax. La chemioimmunoterapia con FCR o BR può essere considerata nei pazienti a basso rischio genetico (M-IGHV senza del17p né mutazioni TP53 né CK) qualora non siano utilizzabili cBTki e/o venetoclax.

6.3 Flow-chart del trattamento del paziente recidivato/refrattario



cBTki = inibitore covalente di BTK (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib), BCL2i = inibitore BCL2 (terapia a base di venetoclax), II° cBTki = inibitore di seconda generazione di BTK (acalabrutinib, zanubrutinib), VG = venetoclax+obinutuzumab, I+V = ibrutinib + venetoclax, VenR = venetoclax+rituximab, preced. BTKi = precedente cBTki, Intoll. cBTki = intollerante a cBTki, preced. VG = precedente VG. CSE = cellule staminali emopoietiche. ncBTki = inibitore non covalente di BTK (pirtobrutinib non rimborsato AIFA per la LLC). I ritrattamenti con I+V o VG non sono ancora autorizzati/rimborsati da AIFA.

7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

7.1 Accesso del paziente

Nella maggioranza dei casi il paziente viene inviato dai Medici di medicina generale per valutazione di linfocitosi assoluta (linfociti $>5.000/\text{mCL}$) spesso riscontrata occasionalmente ad un esame emocromocitometrico eseguito per altri motivi (richiesta di visita a programmabile - 30 giorni). In una piccola percentuale di casi il paziente giunge al pronto soccorso per valutazione di linfocitosi assoluta associata ad anemia e/o piastrinopenia e/o epatosplenomegalia e/o linfadenomegalie e/o ricorrenti episodi infettivi (richiesta di visita urgente o breve - 10 giorni).

7.2 Informazioni al paziente

Tutti i pazienti devono firmare il consenso al trattamento dei dati del proprio presidio ospedaliero, essere informati sulla propria diagnosi, la prognosi, le indicazioni al trattamento e/o alla sola osservazione, efficacia ed effetti collaterali delle terapie per i pazienti che hanno necessità di un trattamento, farmaci assolutamente controindicati durante le terapie in uso, norme comportamentali generali (quali ad esempio farsi valutare dal curante prima di contattare lo specialista, importanza delle vaccinazioni, stile di vita sano dato il maggior rischio di seconde neoplasie, valutazione dermatologica in caso di comparsa di lesioni cutanee dato l'elevato rischio di neoplasie cutanee, controindicazioni assolute al warfarin se comparsa di fibrillazione atriale durante inibitori di BTK).

7.3 Valutazione diagnostica

Si definiscono gli accertamenti necessari a porre la diagnosi di LLC, linfoma a piccoli linfociti (SLL) e linfocitosi B monoclonale (MBL), e dello stadio della malattia. In caso di linfocitosi assoluta (linfociti $>5.000/\text{mCL}$) persistente per più di tre mesi non riconducibile a cause secondarie (per es. virus Epstein-Barr o virus simil-mononucleosiche, farmacologiche, pregresso infarto miocardico acuto, asma, tabagismo, tireotossicosi e morbo di Addison), vanno eseguiti gli accertamenti di seguito indicati.

ACCERTAMENTI ALLA PRIMA VISITA e considerati indispensabili:

- Raccolta dell'anamnesi (con particolare riferimento alla storia di infezioni),
- Esame obiettivo con valutazione dei parametri biometrici e vitali,
- Emocromo completo con formula, con valutazione morfologica del sangue periferico,
- LDH, elettroforesi proteica, creatinina, uricemia, AST, ALT, Bilirubina totale e diretta,
- Immunofenotipo su sangue periferico eseguito da personale esperto nella diagnosi di malattie linfoproliferative secondo metodi certificati e standardizzati.

ACCERTAMENTI ALLA SECONDA VALUTAZIONE, RACCOMANDATI:

- Reticolociti, beta2-microglobulina sierica, sierologia per HBV, HCV, HIV, Quantiferon, dosaggio IgG IgA IgM, aptoglobina, test di Coombs diretto e indiretto,
- Immunofenotipo su sangue periferico allargato,
- Radiografia del torace standard (se indicato dalla clinica),
- Ecografia addome (se indicato dalla clinica).

La diagnosi di LLC richiede la presenza di una linfocitosi B monoclonale $>5.000/\text{mL}$ esprime CD5, CD19, CD20dim (bassa/intermedia intensità), CD23, CD43, CD200 e immunoglobuline di superficie a bassa intensità [1,4]. Si rimanda al PDTA di laboratorio per la diagnosi differenziale con altre patologie linfoproliferative B.

La diagnosi di MBL LLC-like richiede la presenza di linfociti B monoclonali $<5.000/\text{mL}$, un profilo immunofenotipo simile alla LLC e l'assenza di linfadenomegalie o organomegalia, citopenie o sintomi B costituzionali [1,4]. Sulla base di un *cut-off* di 500 linfociti B clonali/mL la MBL è classificata in *high-count* e *low-count*. La prima presenta una conta di cellule B clonali compresa tra 500 e $5.000/\text{mL}$, con un rischio di evoluzione in LLC pari ad 1%/anno, ha delle caratteristiche cliniche e genetico/molecolari molto simili alle LLC in fase iniziale nonché gli stessi rischi infettivi e di sviluppare seconde neoplasie. Mentre, la *low-count* MBL (<500 cellule B clonali/mL) è caratterizzata da una minima possibilità di progressione a LLC [1,4].

La diagnosi di SLL richiede la presenza di linfadenomegalie, linfociti B monoclonali $<5.000/\text{mL}$ e l'assenza di citopenie causate da infiltrazione midollare [1,4]. La diagnosi va confermata dall'esame istologico.

Non deve essere eseguita una TC *total-body* alla diagnosi a tutti i pazienti, esame da riservare a casi altamente selezionati (i.e. di malattia attiva in fase di progressione già alla diagnosi, o in caso di altri sospetti diagnostici (**Tabella 1**) [1,4].

Non è indicato eseguire biopsia midollare a tutti i pazienti alla diagnosi o prima del trattamento, ma solo nei casi in cui siano presenti delle citopenie e per quali sia necessario chiarire se siano dovute a infiltrazione midollare di LLC, cause autoimmuni o altre malattie ematologiche quali ad esempio le sindromi mielodisplastiche o le leucemie acute (**Tabella 1**) [1,4].

Tabella 1. Accertamenti da eseguire nel paziente sintomatico prima di iniziare un trattamento.

Esame	Indicazione
TC collo-torace-addome con e senza mdc o PET-TC con 18FDG	LLC/linfoma linfocitico sintomatico in caso di sospetto di sdr di Richter o di altri sospetti diagnostici
FISH su sangue periferico Citogenetica su sangue periferico	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Ricerca mutazioni TP53	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Stato mutazionale IGHV	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Test di gravidanza	Donne età fertile
Biopsia osteomidollare ed agoaspirato	LLC/linfoma linfocitico sintomatico con citopenie
Tipizzazione HLA	LLC/linfoma linfocitico sintomatico < 70 anni in seconda/terza linea di terapia

7.4 Inquadramento prognostico

La leucemia linfatica cronica è una malattia estremamente eterogenea poiché in alcuni casi ha un andamento tipicamente indolente senza impatto sulla vita dei pazienti mentre in altri si presenta come una malattia in rapida progressione e che richiede numerosi trattamenti [1-4].

La sopravvivenza globale di un paziente dipende da:

1. Caratteristiche del paziente (età, sesso, comorbidità e Performance Status),

2. Caratteristiche della malattia (biologia del tumore).
3. Sensibilità della malattia al trattamento.

Numerosi fattori clinici e biologici possono condizionare la prognosi dei singoli soggetti [1-4]. I fattori che hanno dimostrato un impatto significativamente sfavorevole comprendono lo stadio avanzato, sesso maschile, età >65 anni, scarso performance status (ECOG>1), il numero delle comorbidità (CIRS >6), ridotta funzionalità renale (Cl. Creatina <70 ml/min), tempo di raddoppiamento della conta linfocitaria (LDT) <6mesi, β 2-microglobulina >3,5mg/L, lo stato non mutato della regione variabile della catena pesante della immunoglobulina (IGHV), l'espressione di proteine di membrana (CD49d, CD38 ecc.), la presenza di delezione o mutazioni del gene TP53 (del17p13) o di ATM (del11q22-23), il cariotipo complesso (definito come la presenza di almeno 3 anomalie cromosomiche), cariotipo altamente complesso (almeno 5 anomalie cromosomiche) o mutazioni di alcuni geni identificate con le nuove metodiche di sequenziamento (ad esempio NOTCH1, SF3B1, MYD88, BIRC3, XPO) [1-4]. Queste variabili sono state oggetto di numerose analisi, validazioni e combinazioni al fine di identificare dei modelli prognostici, quale ad esempio CLL-IPI. Attualmente i principali fattori prognostici e predittivi nella LLC sono lo stato mutazionale di IGHV, mutazioni di TP53 e le delezioni 17p13 ed il cariotipo complesso. Tuttavia, nessuna scelta terapeutica deve essere basata sulla presenza di un determinato fattore prognostico al momento della diagnosi.

I due principali sistemi di stadiazione sono quelli di Rai e di Binet [1-4] e sono riportati in **Tabella 2**. Lo stadio III-IV secondo Rai o C di Binet caratterizzano una malattia in fase attiva che richiede un trattamento. In alcuni casi anche i pazienti in stadio Rai II o Binet B con importanti linfadenopatie possono richiedere il trattamento in assenza di citopenie.

Tabella 2. Stadiazione clinica Rai e Binet.

STADIAZIONE RAI		STADIAZIONE BINET	
0	linfocitosi > 15.000/ μ l	A	linfocitosi e <3 stazioni nodali*
I	linfocitosi + linfonodi	B	linfocitosi + >3 stazioni nodali*
II	linfocitosi + epato-splenomegalia	C	anemia <10 g/dl e/o piastrinopenia <100.000/ μ l
III	anemia < 11 g/dl		
IV	piastrinopenia < 100.000/ μ l		

* le stazioni linfonodali comprendono i linfonodi del collo (compreso l'anello di Waldeyer), ascellari, inguinali, il fegato e la milza.

Prima di qualsiasi trattamento è necessaria la ricerca della delezione del gene TP53 localizzata sul cromosoma 17 tramite citogenetica FISH e della mutazione di TP53 sequenziando almeno gli esoni dal 2 al 11. Valutazioni importanti da eseguirsi prima di un trattamento sono l'analisi estensiva della citogenetica tramite FISH (con sonde per 11q22-23, trisomia 12, 13q34), l'analisi dello stato mutazione di IGHV e la citogenetica stimolata con IL-2 e CpG [1-4] (**Tabella 3**). Si rimanda al PDTA del gruppo di lavoro di laboratorio per le specifiche di ogni metodica.

Studi hanno dimostrato che le anomalie (delezione e/o mutazioni) di TP53 e dello stato non mutato di IGHV identificano dei gruppi di pazienti con maggiore probabilità di recidiva dopo terapia di durata fissa anche se il tempo al successivo trattamento può comunque essere lungo [1-4].

Tabella 3. Indicazioni alla richiesta di marcatori biologici.

MARCATORE	ALLA DIAGNOSI	MALATTIA ATTIVA PRIMA DEL TRATTAMENTO
Stato mutazionale IGHV	NON OBBLIGATORIO	INDISPENSABILE
FISH su sangue periferico	NON OBBLIGATORIO	INDISPENSABILE
Mutazione di TP53	NON OBBLIGATORIO	INDISPENSABILE
Beta2-microglobulina	RACCOMANDATO	RACCOMANDATO
Espressione CD49d	RACCOMANDATO	RACCOMANDATO
Cariotipo stimolato	NON OBBLIGATORIO	RACCOMANDATO
Valutazione malattia residua misurabile	NO	SOLO IN CASO DI RICERCA CLINICA, NON OBBLIGATORIO

7.5 Valutazione comorbidità

L'indicazione e la scelta del trattamento dovranno considerare oltre che le caratteristiche biologiche della malattia anche le comorbidità del paziente e le terapie concomitanti in uso, dato che possono esserci delle interazioni farmacologiche con la terapia per la LLC [1,4]. Deve essere posta attenzione all'utilizzo di inibitori di BTK nel paziente cardiopatico come pure del venetoclax nel paziente nefropatico.

Screening microbiologico

Tutti i pazienti che devono iniziare un trattamento per la LLC devono eseguire uno screening per il virus dell'epatite B (HBV; HBsAg, HBsAb, HBcAb e, in caso di positività di HBsAg e/o HBcAb la ricerca di HBV-DNA), virus dell'epatite C (HCV; anticorpi anti-HCV ed in caso di positività HCV-RNA) e virus dell'immunodeficienza umana (HIV; anticorpi anti-HIV ed in caso di positività HIV-RNA) [1-5]. In presenza di HBsAg+ o replicazione attiva il paziente dovrà essere indirizzato allo specialista infettivologo o epatologo di riferimento prima di iniziare un trattamento antivirale. I pazienti candidati ad una terapia con anticorpi monoclonali antiCD20 e con pregresso contatto con HBV (HBsAg-, HBcAb+ e HBsAb+) dovranno ricevere una profilassi con lamivudina o altro antivirale indicato dall'epatologo o infettivologo, da almeno 10 giorni prima e fino a 6-12 mesi dal termine del trattamento. Pazienti con pregresso contatto con HBV ma candidati ad una monoterapia con inibitori di BTK possono essere eseguite una sorveglianza attiva HBV-DNA ogni 3 mesi e procrastinare la terapia anti-HBV in caso di riattivazione del virus [1-4].

È consigliato eseguire il test quantiferon in caso di anamnesi personale o familiare positiva per tubercolosi, riscontro radiologico di pregressi specifici. In presenza di infezione tubercolare latente (quantiferon + ma senza lesioni tipiche) il trattamento prevede 9 mesi di isoniazide e piridossina o secondo le linee guida locali di riferimento dell'ospedale.

La profilassi per la pneumocistosi con trimetoprim-sulfametossazolo ed erpetica con aciclovir è consigliata in tutti i pazienti in terapia con anticorpi monoclonali antiCD20[1-4]. Mentre appare ragionevole profilassare i pazienti con LLC plurirecridivata, al momento non ci sono ancora chiare evidenze se sia necessario utilizzare profilassi anti-pneumocistis o anti-herpetiche in pazienti di prima linea trattati con ibrutinib o venetoclax. Altri tipi di profilassi antibiotiche o antimicotiche non sono necessarie [2].

L'uso di vaccini inattivati o con proteine ricombinanti (quali ad esempio i vaccini anti-influenzale e anti-SARS-CoV2 stagionali, anti-pneumococco, anti-*haemophilus*, anti-meningococco tipo C, anti-HBV, anti-tetano e anti-zoster ricombinante) sono altamente raccomandati nei pazienti con LLC alla diagnosi o prima di iniziare una terapia [1-4]. Le vaccinazioni stagionali non sono controindicate durante il trattamento. Presenta una controindicazione relativa l'uso dei vaccini vivi attenuati (ad es. anti-morbillo) data l'immunodeficienza secondaria dei pazienti con LLC [1-4].

L'ipogammaglobulinemia (IgG <4 g/L) può essere presente sia alla diagnosi che comparire durante il follow-up dei pazienti, prevalentemente dopo trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20. L'ipogammaglobulinemia può in alcuni pazienti essere associata allo sviluppo di gravi e ricorrenti infezioni (batteriche e micotiche) che predispongono allo sviluppo di bronchiectasie, danni cronici peggiorando nettamente la qualità di vita dei pazienti. In caso di ipogammaglobulinemia (IgG <4 g/L) sintomatica per infezioni batteriche è consigliata una terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena o sottocutanee, con dosaggi diversi a secondo del grado di ipogammaglobulinemia [1-4]. Le formulazioni sottocutanee presentano una maggiore efficacia, maneggevolezza, gestione domiciliare in rapporto alla *compliance* del paziente e minori eventi avversi.

7.6 Definizione piano terapeutico

Il decorso della LLC è molto variabile. Alcuni pazienti non hanno sintomi, hanno una malattia stabile e un'aspettativa di vita normale, altri sviluppano presto dei sintomi e hanno una malattia che progredisce rapidamente. Negli ultimi anni oltre ai fattori clinici di rischio clinico (comorbidità, la presenza di anemia e/o piastrinopenia secondarie all'infiltrazione midollare di malattia), sono stati individuati fattori biologici di rischio di progressione. Tra questi ultimi i più importanti sono la presenza dello stato non mutato della regione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (U-IGHV), la presenza della delezione del braccio corto del cromosoma 17 (17p-), la presenza della mutazione di TP53 e la presenza del cariotipo complesso [1-4].

È indicato iniziare il trattamento solo in pazienti con malattia attiva e sintomatica in presenza dei segni e sintomi riportati in **Tabella 4** [1-4].

Tabella 4. Definizione di LLC in fase attiva.

Per definire LLC in fase attiva deve essere presente almeno uno dei successivi:

- Progressiva insufficienza midollare dimostrata da comparsa o peggioramento di anemia e/o trombocitopenia, non causata da fenomeni autoimmuni.
- Anemia e/o trombocitopenia autoimmune resistente alla terapia immunosoppressiva.
- Splenomegalia massiva (>6 cm dall'arcata costale o progressiva o sintomatica) o epatomegalia
- Linfadenopatia massiva >10 cm, progressiva o sintomatica
- Linfocitosi progressiva con LDT < 6 mesi (per linfocitosi >30.000/μL).
- Sintomi sistemici legati alla malattia:
 - Perdita del 10% del peso negli ultimi 6 mesi.
 - Profonda astenia (ECOG 2).
 - Febbre ≥ 38°C che dura da almeno 15 giorni in assenza di infezione evidente o sospetta, di altra malattia neoplastica o autoimmune.
 - Sudorazione notturna profusa in assenza di altra patologia che la giustifichi, per >1 mese senza evidenza di infezione.

Va inoltre precisato che:

1. La presenza di 17p- o TP53 mutata, o di altri marcatori associati ad una prognosi sfavorevole, in assenza delle caratteristiche di malattia attiva non comportano l'indicazione al trattamento;
2. I pazienti con LLC possono presentare una marcata leucocitosi. Tuttavia, la leucostasi è un evento molto raro. La conta assoluta dei leucociti, anche molto elevata, non è un indicatore di trattamento.

7.6.1 GESTIONE DELLA MALATTIA IN STADIO INIZIALE

Stadio A o B di Binet o 0-I-II di Rai senza evidenza di malattia attiva.

Vari studi hanno dimostrato che il trattamento precoce non migliora la sopravvivenza dei pazienti con LLC in stadio iniziale [1-5], per cui lo standard per i pazienti con malattia in fase iniziale è l'osservazione "*watch and wait strategy*", con controlli clinici e bioumorali ogni 3-12 mesi a seconda della linfocitosi e della presenza di eventuali organomegalie [1-4].

7.6.2. TRATTAMENTO INIZIALE DELLA MALATTIA IN STADIO AVANZATO

Stadio B di Binet o II di Rai con evidenza di malattia attiva; Binet C o Rai III-IV.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato solo in pazienti sintomatici con malattia attiva che presentano le caratteristiche riportate in **Tabella 4**. La presenza della sola delezione 17p e/o mutazione di TP53 in assenza dei criteri di malattia attiva non costituisce un'indicazione al trattamento [1-4].

Per la prima linea di terapia è importante identificare i pazienti eleggibili ad una terapia di combinazione di durata fissa o meno. Le opzioni prevedono o una monoterapia continuativa con inibitori covalenti di BTK (Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) o venetoclax (in caso di delezione 17p o mutazione TP53) o una terapia di combinazione di durata fissa con venetoclax+obinutuzumab o ibrutinib+venetoclax. Acalabrutinib+venetoclax non è ancora autorizzato/rimborsato AIFA.

Le linee guida ESMO suggeriscono che quando ugualmente efficaci sono da preferite le terapie di durata fissa rispetto a quelle continuative, al fine di limitare l'incidenza di eventi avversi, la spesa sanitaria e l'insorgenza di resistenze ai trattamenti [2]. Tuttavia, i pazienti molto anziani e/o con comorbidità e/o in assenza di un *caregiver* è da preferire la monoterapia con inibitori di BTK perché più semplice da gestire.

In molti casi nei pazienti con delezione 17p- e/o mutazione TP53 e/o cariotipo complesso si preferisce una monoterapia continuativa con inibitori covalenti di BTK [6-8] o in caso di interazioni farmacologiche con venetoclax [9] dato le più lunghe sopravvivenze libera da progressione. Tuttavia non è escludibile a priori la terapia ibrutinib+venetoclax, informando il paziente sulla possibile recidiva precoce [2].

I pazienti senza anomalie di TP53 e che presentano uno stato mutato del gene IGHV sono quelli che possono beneficiare di più di una terapia di durata fissa con venetoclax-obinutuzumab [10,11] o ibrutinib+venetoclax [12]. Per i pazienti con stato non mutato di IGHV benché la terapia continua con inibitori di BTK offra dei periodi di remissione più lunghi rispetto a quelli dei pazienti trattati con trattamenti di durata fissa, in assenza di studi di confronto diretto e considerati i lunghi tempi alla

seconda linea terapeutica con venetoclax-obinutuzumab e ibrutinib+venetoclax, tutti i trattamenti sono ugualmente raccomandati.

Ad oggi non esistono studi di confronto diretto tra gli inibitori covalenti di BTK; tuttavia, in base ai risultati degli studi clinici nei pazienti recidivati/refrattari sono da preferire gli inibitori di BTK di seconda generazione (acalabrutinib o zanubrutinib) [2-4].

In casi molto selezionati < 65 anni, assenza del17p, mutazione TP53, cariotipo complesso e stato mutato IGHV può essere utilizzata la chemioterapia FCR (fludarabina-ciclofosfamide-rituximab) dato che circa il 50% di questi pazienti è ancora in remissione dopo più di 10 anni dal trattamento. Tuttavia, i pazienti devono essere informati del maggior rischio di sviluppare neoplasie mieloidi [2-3].

Molti studi recentemente pubblicati hanno utilizzato triplice terapia o una durata di malattia guidata dalla malattia residua misurabile (MRD) per la sospensione o il proseguo della terapia per la LLC [1-4]. Tuttavia AIFA non ha autorizzato, ad oggi, nessuna triplice terapia né il trattamento basato sulla MRD.

7.6.3 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RECIDIVATA o REFRATTARIA

Anche nel paziente ricaduto o refrattario vi è indicazione al trattamento solo in caso di malattia attiva. Pertanto, non deve essere ritrattato il paziente ricaduto ma asintomatico [1-4].

I pazienti che presentano una malattia in progressione tale da richiedere un trattamento è necessario rivalutare il paziente e la malattia con sierologie virali, TC collo-torace-addome con mdc, ecocardiografia, ricerca di anomalie di TP53 (delezione e mutazioni). Suggerite ma non obbligatorie risultano anche le analisi su sangue periferico di cariotipo stimolato con CpG e IL-2, citogenetica FISH [1-4].

La scelta del trattamento di seconda linea è influenzata dal trattamento di prima linea e dalla causa di interruzione dello stesso, dalla biologia della malattia, dalle comorbidità del paziente, dai farmaci concomitanti e dalla presenza di un caregiver [2-4].

Per i pazienti trattati precedentemente con chemioterapia, cioè *naïve* agli inibitori di BTK e BCL2, può essere utilizzato sia la terapia di durata fissa con venetoclax-rituximab [13] o la terapia continuativa con gli inibitori di BTK [14-16]. Quando possibile, in particolare per i pazienti a basso rischio biologico (assenza di anomalie di TP53 e cariotipo complesso, stato mutato IGHV) è da favorire un trattamento di durata fissa. Tra gli inibitori covalenti di BTK sono da favorire quelli di seconda generazione (acalabrutinib o zanubrutinib) rispetto ad ibrutinib dato che 2 studi clinici hanno mostrato un miglior profilo di sicurezza sugli eventi avversi cardiovascolari. Lo studio Alpine ha anche dimostrato una maggiore efficacia di zanubrutinib rispetto a ibrutinib [15,16].

Se il paziente sospende la prima linea con un inibitore BTK a causa di recidiva di malattia, alla progressione sintomatica di LLC riceverà la monoterapia continuativa con venetoclax o in combinazione con rituximab per 24 mesi. In caso invece di interruzione di ibrutinib per eventi avversi, alla nuova progressione sintomatica di LLC si potrà scegliere tra venetoclax +/- rituximab o utilizzare un inibitore BTK di seconda generazione [2-4].

Alla recidiva, i pazienti trattati in prima linea con venetoclax-obinutuzumab riceveranno zanubrutinib. In base ai limiti AIFA attuali non può essere prescritto acalabrutinib né venetoclax-rituximab né il ritrattamento con venetoclax-obinutuzumab [2-4].

I pazienti trattati in prima linea con ibrutinib-venetoclax, alla recidiva sintomatica potranno ricevere terapia di durata fissa con venetoclax +/- rituximab o terapia continuativa con ibrutinib [2-4]. In base ai limiti AIFA non è prescrivibile il ritrattamento con ibrutinib-venetoclax.

I pazienti che recidivano dopo inibitori covalenti di BTK e di BCL2 presentano una malattia clinicamente e biologicamente aggressiva, difficile da trattare e con scarsa risposta ai trattamenti disponibili. Questi pazienti dovrebbero essere arruolati in studi clinici con BTK *degraders* o altri farmaci. L'inibitore non covalente di BTK, pirtobrutinib, si è dimostrato attivo anche in questo gruppo pazienti ed è autorizzato ma non rimborsato AIFA in caso di recidiva dopo un trattamento continuativo o di durata fissa con inibitori covalenti di BTK [17]. Non sono disponibili dati sull'attività degli inibitori covalenti di BTK dopo i non covalenti. Alcuni studi hanno dimostrato che gli anticorpi bispecifici e le CAR-T sono efficaci in pazienti con malattie plurirecidivate, tuttavia questi trattamenti non sono rimborsati.

Il consolidamento allotrapiantologico può essere considerato in pazienti con età <70 anni, con basso rischio trapiantologico, anomalie di TP53, che abbiamo fallito almeno 2 linee terapeutiche e che hanno ottenuto una buona risposta al trattamento in corso [2-4]. Dato il potenziale rischio di recidiva rapida di malattia dopo la sospensione della terapia, i pazienti dovrebbero sospendere il trattamento pochissimi giorni prima della terapia di condizionamento.

Un riassunto delle indicazioni ministeriali all'uso dei nuovi farmaci è disponibile nell'Allegato B.

7.6.4 TRASFORMAZIONE DI RICHTER

La sindrome di Richter rappresenta la trasformazione di una LLC in un linfoma aggressivo ad alto grado di malignità che, nella maggior parte dei casi è classificabile come linfoma non Hodgkin B diffuso a grandi cellule o linfoma di Hodgkin classici [1-4]. La prevalenza stimata è di circa 3-10% delle LLC. Essa può comparire sia in pazienti non precedentemente trattati, dopo chemioimmunoterapia ma anche farmaci biologici. Il sospetto di trasformazione deve insorgere quando un paziente con LLC presenti linfadenopatie a rapida crescita associate ad aumento LDH, comparsa di sintomi sistemici B, eventuale ipercalcemia, ed elevate ipercaptazioni alla 18FDG PET-TC. Il sospetto clinico deve essere sempre confermato dalla biopsia del linfonodo maggiormente captante il 18FDG [1-4]. La diagnostica differenziale deve includere la LLC accelerata che pure si presenta con linfadenopatie progressive e captazioni moderate alla 18FDG PET-TC. I pazienti con trasformazione di Richter dovrebbero essere studiati per lo stato di clonalità della malattia rispetto alla LLC, valutando lo stato mutazione del gene IGHV. I pazienti con Richter clonalmente correlati alla LLC hanno una prognosi nettamente peggiore rispetto a quelli non clonalmente correlati. I pazienti con Richter variante linfoma di Hodgkin mostrato una buona risposta ai trattamenti per il linfoma di Hodgkin classico [2-4]. I pazienti con Richter variante Linfoma diffuso a grandi cellule, in particolare se clonalmente correlati hanno una prognosi infausta perché gravata da un elevato tasso di chemiorefrattarietà ed una scarsa risposta ai trattamenti convenzionali (es. R-CHOP, R-DHAP e R-DA-EPOCH). Benché l'aggiunta del venetoclax allo schema R-

CHOP sembri aumentare il tasso di risposta al trattamento, tale associazione non è rimborsata da AIFA. I pazienti a basso rischio trapiantologico con Richter clonalmente correlata, dovrebbero ricevere un consolidamento con il trapianto allogenico o autologo di cellule staminali al raggiungimento di una adeguata risposta metabolica [2-4].

7.6.5 SCHEMI TERAPEUTICI

INIBITORI COVALENTI DI BTK

Ibrutinib è utilizzato alla dose di 420 mg/die, acalabrutinib a 100 mg 1 cp *bis in die*, zanubrutinib 80 mg 2 cp *bis in die*. Non vi è indicazione ad iniziare la terapia ad un dosaggio inferiore e dovrebbe essere continuata fino alla progressione di malattia o finché tollerata dal paziente. È particolarmente importante mantenere una buona *compliance* dei pazienti cercando di risolvere/alleviare gli effetti collaterali non-ematologici eventualmente presenti.

L'utilizzo degli inibitori covalenti di BTK richiede una particolare attenzione in pazienti che presentino le seguenti condizioni:

- a) Diatesi emorragica maggiore,
- b) Trattamento con warfarin o doppia anti-aggregazione piastrinica,
- c) Infezioni fungine invasive attive,
- d) Compromissione epatica grave (classe C di Child Pugh),
- e) Clearance creatinina <30 ml/min,
- f) anamnesi di aritmie ventricolari,
- g) familiarità per morte improvvisa.

Gli inibitori covalenti di BTK sono metabolizzati a livello epatico dal citocromo P450 CYP3A4. Sono pertanto da tenere in considerazione alcune situazioni in cui potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio:

- a) Funzionalità epatica:
 - Ibrutinib dovrebbe essere ridotto a 280 mg/die nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh) e 140 mg/die in pazienti con compromissione epatica moderata (classe B di Child Pugh). Non sono necessari aggiustamenti di dose in pazienti trattati con acalabrutinib o zanubrutinib
 - nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child Pugh) ibrutinib e acalabrutinib non dovrebbe essere utilizzati, mentre zanubrutinib può essere utilizzato a 80 mg/die 1cp *bis in die*.
- b) Assunzione farmaci (vedi allegato B):
 - forti e moderati inibitori CYP3A4: dovrebbero essere evitati per quanto possibile. In caso di necessaria assunzione contemporanea, la dose di inibitore covalente di BTK dovrebbe essere ridotta del 75% e 50% in caso di forti e moderati inibitori di CYP3A4, rispettivamente
 - farmaci inibitori di P-gp: Gli inibitori di BTK sono anche inibitori della P-gp *in vitro*. I substrati di P-gp con indice terapeutico ristretto, come la digossina, devono essere

assunti almeno 6 ore prima o dopo l'assunzione dell'inibitore di BTK. L'uso concomitante di forte inibitori della P-gp dovrebbe essere evitato.

- antiaggreganti piastrinici: gli inibitori di BTK interferiscono con la funzionalità piastrinica. La contemporanea assunzione di un antiaggregante piastrinico non richiede una riduzione del dosaggio dell'inibitore di BTK, ma uno stretto monitoraggio del paziente. La duplice anti-aggregazione dovrebbe essere evitata dato il maggior rischio di sanguinamento.
 - Anticoagulanti: gli inibitori di BTK sono controindicati nei pazienti che assumono antagonisti della vitamina K (warfarin o acenocumarolo) mentre non vi sono controindicazioni all'uso di eparina o degli anticoagulanti orali diretti, monitorando sempre il rischio emorragico.
- c) Interventi chirurgici: l'assunzione di Ibrutinib dovrebbe essere sospesa 3-7 giorni prima e dopo un intervento chirurgico invasivo per ridurre il rischio di sanguinamento [2-4].

L'insorgenza di reazioni avverse non è dose dipendente e non può essere predetta. Qualora sia necessaria la sospensione o la modifica della terapia, questa dovrebbe avvenire secondo la **Tabella 5**.

Tabella 5. Modifiche del dosaggio degli inibitori covalenti di BTK.

tossicità non ematologica di grado ≥ 3 , neutropenia febbrile/infezione di grado ≥ 3 , o tossicità ematologica di grado 4.	Modifiche della dose dopo risoluzione dell'evento avverso:		
	Ibrutinib	Acalabrutinib	Zanubrutinib
1° episodio*	Riprendere alla dose piena	Riprendere alla dose piena	Riprendere alla dose piena
2° episodio	Ridurre a 280 mg/die	Ridurre a 100 mg bis in die	Ridurre a 80 mg bis in die
3° episodio	Ridurre a 140 mg/die	Ridurre a 100 mg/die	Ridurre a 80 mg/die
4° episodio	Interrompere la terapia	Interrompere la terapia	Interrompere la terapia

* Già dopo il primo episodio evento cardiovascolare legato al trattamento è utile considerare la riduzione del farmaco.

Particolari condizioni che possono verificarsi durante l'assunzione degli inibitori di BTK [19-20]:

- a) Linfocitosi dopo l'inizio del trattamento: è dovuta a una redistribuzione dei linfociti dai vari distretti anatomici per effetto del farmaco e non è segno di progressione di malattia. Pertanto, il trattamento deve essere continuato.
- b) Diatesi emorragica:
 - Minore (grado 1-2): non vi sono indicazioni a interrompere o ridurre il dosaggio della terapia.
 - Maggiore (grado ≥ 3): interrompere assunzione dell'inibitore di BTK e, per emorragie encefaliche, trasfusione piastrinica anche in assenza di piastrinopenia.
- c) Fibrillazione atriale (FA): può essere utile sospendere l'inibitore di BTK per gestire l'aritmia con farmaci antiaritmici metabolizzati dal CYP3A4. Non vi sono interazioni con i farmaci beta-

bloccanti. Dopo l'eventuale risoluzione/stabilizzazione della FA è possibile riprendere il trattamento con inibitori di BTK ad un disaggio ridotto. Per un eventuale terapia anticoagulante concomitante è necessario fare riferimento alle linee guida per la FA della Società Europea di Cardiologia [21 update].

- d) Ipertensione: in caso di comparsa di ipertensione o di peggioramento di un quadro preesistente dovrebbe essere continuata la terapia con inibitori di BTK e l'ipertensione trattata secondo le apposite linee guida facendo sempre attenzione alle possibili interazioni farmacologiche.

VENETOCLAX

Venetoclax è un inibitore orale di BCL2 che viene metabolizzato a livello epatico. In mono terapia è utilizzato continuativamente alla dose di 400 mg/die dopo la fase di ramp-up. Prima dell'inizio del trattamento è necessario valutare la presenza di patologie concomitanti che richiedano l'utilizzo di farmaci inibitori di CYP3A4 e di P-gp tali da richiedere un adeguamento delle dosi di Venetoclax o una ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina <60 ml/min) che aumenti il rischio di sindrome da lisi tumorale (TLS). Queste condizioni non controindicano l'uso di Venetoclax, ma richiedono un adeguato monitoraggio.

Accanto alle comorbidità deve essere valutato anche il carico di malattia per identificare i pazienti a basso, intermedio o elevato rischio di TLS [3,20] come riportato in **Tabella 6**:

Tabella 6. Rischio sindrome da lisi tumorale

Rischio TLS	Conta Linfocitaria	Linfadenopatie
Basso (entrambe)	< 25x10 ⁹ /L	<5 cm
Intermedio (solo 1)	>25x10 ⁹ /L	5-10 cm
Alto	>25x10 ⁹ /L	>5 cm
	Qualsiasi valore	>10 cm

La dose iniziale è 20 mg di Venetoclax una volta al giorno per 7 giorni, e deve essere aumentata gradualmente secondo il seguente schema di ramp-up 20-50-100-200-400 mg durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg. Tale schema di somministrazione è finalizzato a ridurre il rischio TLS riducendo gradualmente la massa tumorale [3, 22]. In casi selezionati ad alto rischio di TLS può essere indicato iniziare con 10 mg; mentre in casi con malattia rapidamente progressiva può essere un ramp-up più rapido.

È inoltre indicato [3, 22]:

- eeguire la terapia a livello ambulatoriale, in casi selezionati di pazienti ad alto rischio di TLS il trattamento può essere iniziato in regime di ricovero,
- eeguire un'adeguata idratazione del paziente: i pazienti devono essere istruiti a bere 1,5-2L di acqua al giorno a partire dal giorno -2. La somministrazione di fluidi per via endovenosa è indicata in pazienti ad alto rischio di sindrome da lisi tumorale (TLS) o in pazienti che non riescono a mantenere un livello adeguato di idratazione orale,

- c) farmaci anti-iperuricemici: allopurinolo o febuxostat devono essere somministrati a tutti i pazienti almeno 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con Venetoclax e proseguire durante tutta la fase di ramp-up; rasburicasi a 3mg/die può essere somministrata il giorno di aumento della dose di venetoclax ai pazienti ad alto rischio di TLS (i pazienti con deficit di G6PD non possono ricevere rasburicasi),
- d) esami di laboratorio
- Pre-dose: esaminare gli esami ematochimici di tutti i pazienti prima della dose iniziale, per valutare la funzione renale e correggere eventuali anomalie disionemie preesistenti. Gli esami ematochimici devono essere riesaminati prima di ogni successivo incremento della dose durante la fase di ramp-up,
 - Post-dose: Nei pazienti a rischio di TLS le analisi ematochimiche devono essere monitorate da 4 a 8 ore dopo ogni dose di Venetoclax.

Se un paziente evidenzia cambiamenti nelle analisi ematochimiche che suggeriscono la TLS, la dose di Venetoclax prevista per il giorno successivo deve essere sospesa. Se le anomalie si risolvono entro 24–48 ore dall'ultima dose, il trattamento con Venetoclax può essere ripreso alla stessa dose.

L'utilizzo di farmaci forti inibitori di CYP3A4 e P-gp è in generale sconsigliato durante la fase di ramp-up. In caso di necessità possono essere somministrati dopo la fase di ramp-up, riducendo la dose di Venetoclax del 75% con i forti inibitori di CYP3A4 e del 50% con gli inibitori moderati [2-4]. Venetoclax è un inibitore di P-gp, per cui l'assunzione di venetoclax ed di un substrato della P-gp intestinale a basso indice terapeutico come digossina e dabigatran deve essere separata di almeno 6 ore.

In caso di evento avverso durante la fase di ramp-up è utile riprendere il dosaggio precedente per almeno una settimana prima di riprendere il ramp-up.

Il trattamento con Venetoclax deve essere temporaneamente sospeso in caso di [2-4]:

- a) Qualsiasi evento avverso non ematologico di grado 4,
- b) Neutropenia febbrile,
- c) Evento avverso ematologiche di grado 4 non legate all'infiltrazione di midollare di LLC, ad eccezione della linfopenia.

Quando l'evento avverso si è risolto la terapia con Venetoclax può essere ripresa alla stessa dose. Se la tossicità si ripresenta e in caso di qualsiasi evento successivo, seguire le linee guida per la riduzione della dose indicate nella **Tabella 7** qualora il trattamento con Venetoclax venga ripreso.

Tabella 7. Modiche del dosaggio di Venetoclax.

Dose al momento dell'interruzione (mg)	Dose alla ripresa (mg)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

Per i pazienti che necessitano di riduzioni della dose a valori inferiori a 100 mg per più di 2 settimane, deve essere valutata l'interruzione della terapia con Venetoclax.

IBRUTINIB+VENETOCLAX

Questa terapia di durata fissa prevede di iniziare con ibrutinib al dosaggio di 420 mg e di aggiungere venetoclax all'inizio del 4° ciclo con il consueto ramp-up. Il trattamento prosegue con 12 cicli di combinazione di 4 settimane, totale 15 cicli di terapia. La fase iniziale di 3 cicli con Ibrutinib determina una riduzione del carico tumorale, riducendo il rischio di TLS.

ACALABRUTINIB+VENETOCLAX

Questa terapia di durata fissa prevede di iniziare con Acalabrutinib al dosaggio di 100 mg BID per 2 mesi e di aggiungere venetoclax all'inizio del 3° ciclo con il consueto ramp-up. Il trattamento prosegue con 12 cicli di combinazione di 4 settimane, totale 14 cicli di terapia.

VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB

La combinazione di venetoclax-obinutuzumab per 12 cicli di 4 settimane è indicata solo per i pazienti con LLC di prima linea. La terapia prevede la somministrazione di 3 dosi settimanali di obinutuzumab, in cui la prima dose di obinutuzumab è divisa in 100 mg il giorno +1 e 900 mg il giorno +2 al fine di ridurre i rischi di TLS e di reazione infusionali. Successivamente obinutuzumab è somministrato ad ogni inizio ciclo dal 2° al 6°. Venetoclax, con il classico ramp-up è iniziato dal g +22 del 1° ciclo e proseguito fino alla fine del 12° ciclo.

Le reazioni infusionali di obinutuzumab non sono prevedibili ed indipendenti dal carico tumorale. Per mitigare le reazioni infusionali tutti i pazienti devono essere premedicati con inibitore di pompa protonica e metilprednisone 80-100 mg almeno 1h prima, paracetamolo 1 g e antistaminico (es. cetirizina 10 mg) almeno 30 minuti prima l'avvio della terapia. La comparsa di una reazione infusionale G1 o 2 alle prime somministrazioni non controindica il proseguimento della terapia. In caso di reazioni G4 deve essere valutata la sospensione della terapia. Dopo le prime somministrazioni di obinutuzumab sono stati riportati rari eventi di sindrome da rilascio citochinico e discoagulopatie transitorie.

Inoltre, al fine di evitare rari episodi di TLS da obinutuzumab i pazienti devono assumere farmaci uricosurici e bere 1,5-2L di acqua al giorno a partire dal giorno -2. La fase iniziale con obinutuzumab riduce il carico tumorale diminuendo il rischio di TLS.

VENETOCLAX-RITUXIMAB

La combinazione di venetoclax-rituximab per 24 cicli di 4 settimane è indicata solo per i pazienti con LLC recidivata/refrattaria. Il trattamento prevede l'inizio del venetoclax con il ramp-up e l'aggiunta del rituximab dopo aver raggiunto il dosaggio di 400 mg. Rituximab è somministrato ogni 4 settimane alla dose di 375 mg/m² alla prima dose e 500 mg/m² dalla 2° alla 6° dose. Rituximab deve essere premedicato secondo le politiche del centro.

7.6.6. TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE EMATOLOGICHE AUTOIMMUNI

Le complicanze autoimmuni in corso di LLC si verificano nel 10-20% dei pazienti e sono nella maggior parte dei casi di natura ematologica [1-3]. La diagnosi di anemia emolitica autoimmune (AEA)

si basa sul calo isolato del livello di emoglobina associato alla positività del test di Coombs diretto e indiretto, ad un aumento dei reticolociti e all'alterazione degli indici di emolisi (bilirubina, LDH e aptoglobina). La trombocitopenia immune (ITP) è meno frequente e si può associare all'anemia emolitica autoimmune configurando la sindrome di Evans. Nella ITP si verifica un calo isolato della conta piastrinica in assenza di altre cause apparenti, rappresentando quindi una diagnosi di esclusione. Il trattamento di prima linea dell'anemia emolitica autoimmune e della piastrinopenia autoimmune in paziente affetto dal LLC si avvale dell'utilizzo di prednisone al dosaggio di 1 mg/Kg/die per 3-6 settimane, con successiva graduale riduzione del dosaggio fino a sospensione nell'arco di 3 mesi. In caso di mancata risposta, è consigliata terapia di seconda linea con rituximab al dosaggio di 375 mg/m² alla settimana per 4 dosi. Se il paziente è refrattario o recidiva deve essere anche presa in considerazione la terapia della LLC. Altre alternative terapeutiche possono essere gli immunosoppressori o per la ITP la splenectomia o i farmaci TPO mimetici. Nei pazienti con anemia emolitica autoimmune è inoltre fondamentale la supplementazione con acido folico al dosaggio di 5-10 mg/die per supplementare l'eritropoiesi [1,2]. Nel caso vi sia la necessità di ottenere un rapido incremento della conta piastrinica in un paziente affetto da ITP, è consigliato l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa [1,2]. Sono stati riportati casi di AEA o ITP in pazienti con malattia in progressione dopo l'inizio degli inibitori covalenti di BTK o BCL2. La comparsa di questi eventi non comporta la sospensione definitiva del trattamento.

7.7 Follow-up (Tabella 8)

Tabella 8. Follow-up del paziente con LLC

Monitoraggio e controllo	Tipo di accertamento	Periodicità/ raccomandazioni
Controllo clinico ematologico	Visita ematologica	Ogni 3-12 mesi nel paziente asintomatico, mentre controlli più ravvicinati nel paziente con malattia attiva o durante il trattamento.
Controllo clinico specialistico	Visita specialistica	Solo in presenza di concomitanti malattie infettive attive o che richiedano profilassi specifica, o in presenza di complicanza dai trattamenti in atto.
Esami ematochimici	Emocromo e biochimica Microbiologici	Ogni 3 - 12 mesi nel paziente asintomatico Solo in presenza di malattia attiva
Esami radiologici	TC collo-torace-addome con mezzo di contrasto Ecografia addominale e linfonodale 18FDG PET-TC	Solo in presenza di malattia attiva Solo in caso di controindicazioni al mezzo di contrasto iodato Solo nel sospetto di sindrome di Richter
Controllo istologico	Biopsia midollare Biopsia linfonodale	Solo in presenza di citopenie Solo nel sospetto di trasformazione di Richter

Le frequenze suggerite possono essere soggette a variazioni in rapporto al quadro clinico del paziente.

8. Bibliografia

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131:2745-2760.

2. Wierda WG, Brown J, Abramson JS., et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Apr;22(3):175-204.
3. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Ann Oncol. 2024 Sep;35(9):762-768.
4. Onkopedia guidelines on chronic lymphocytic leukemia at <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html>
5. Langerbeins P, Robrecht S, Nieper P et al. Ibrutinib in Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia: The Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase III CLL12 Trial. J Clin Oncol. 2024 Nov 27;JCO2400975.
6. Ahn IE, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):498-500
7. Davids MS, Sharman JP, Ghia P et al. Acalabrutinib-based regimens in frontline or relapsed/refractory higher-risk CLL: pooled analysis of 5 clinical trials. Blood Adv. 2024 Jul 9;8(13):3345-3359.
8. Shadman M, Munir T, Robak T et al. Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients With Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Median 5-Year Follow-Up of SEQUOIA. J Clin Oncol. 2024 Dec 8;JCO2402265
9. Stilgenbauer S, Tausch E., Roberts AW et al. Six-year follow-up and subgroup analyses of a phase 2 trial of venetoclax for del(17p) chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv 2024 Apr 23;8(8):1992-2004.
10. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024 Oct 31;144(18):1924-1935.
11. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2024 Jun;25(6):744-759.
12. Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T et al. Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res. 2023 Jul 14;29(14):2593-2601
13. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022 Aug 25;140(8):839-850.
14. Munir T, Brown JR, O'Brien S et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019 Dec;94(12):1353-1363
15. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. Blood. 2023 Aug 24;142(8):687-699.
16. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. Blood. 2024 Dec 26;144(26):2706-2717.
17. Mato AR, Woyach JA, Brown et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 Jul 6;389(1):33-44.

9. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici). Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

10. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori

Al fine di monitorare l'effettiva applicazione della LIDTR sono stati individuati i seguenti indicatori:

1. Ricerca delle anomalie di TP53 (delezioni e mutazioni) e dello stato mutazionale IGHV nei pazienti che devono ricevere un trattamento. Obiettivo >90%.
2. Studio dello stato mutazionale IGHV nei pazienti che devono ricevere un trattamento. Obiettivo >90%.
3. TC total body alla diagnosi. Obiettivo <15%.
4. Chemioimmunoterapia in pazienti con anomalie di TP53. Obiettivo <5%.

11. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione del PDTA e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dal PDTA e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (prevedere almeno un audit /anno).

Revisione/aggiornamento del PDTA: annuale.

Contatti utili

Prof. Livio Trentin livio.trentin@unipd.it, Dr. Andrea Visentin andrea.visentin@aopd.veneto.it

12. ALLEGATO A. Inibitori e induttori dei citocromi P450

Una lista di Inibitori e induttori è disponibile al seguente link [https://www.mayocliniclabs.com/-/media/it-mmfiles/Special-Instructions/B/7/4/Pharmacogenomic Associations Tables](https://www.mayocliniclabs.com/-/media/it-mmfiles/Special-Instructions/B/7/4/Pharmacogenomic_Associations_Tables)

13. ALLEGATO B. Indicazioni AIFA dei farmaci

IBRUTINIB	LLC in prima linea
	LLC in prima linea per 15 cicli in combinazione con venetoclax
	LLC recidivata
ACALABRUTINIB	LLC in prima linea
	LLC in prima linea per 14 cicli in combinazione con venetoclax
	LLC recidivata dopo chemioterapia
	LLC intollerante ad ibrutinib
ZANUBRUTINIB	LLC in prima linea
	LLC recidivata
	LLC intollerante ad ibrutinib o acalabrutinib
VENETOCLAX	LLC in prima linea continuativo con anomalie TP53
	LLC in prima linea in combinazione con obinutuzumab o ibrutinib o acalabrutinib per 12 cicli
	LLC recidivata in monoterapia continuativa o in combinazione con rituximab per 24 mesi
PIRTOBRUTINIB (non rimborsato)	LLC recidivata dopo terapia con un inibitore covalente di BTK

14. ALLEGATO C. Place in therapy LLC - Regione Veneto

