



Regione Toscana



Linee di indirizzo sulla leucemia linfatica cronica

(aggiornamento 8 Agosto 2018)

a cura Gruppo di Lavoro Regionale per l'appropriatezza prescrittiva
sull'Ematologia:

Alberto Bosi - AOU Careggi

Monica Bocchia - AOU Senese

Mario Petrini - AOU Pisana

Simone Santini, Sabrina Moretti - Azienda USL Toscana Centro

Enrico Capochiani - Azienda USL Toscana Nord Ovest

Sergio Bracarda, Ubaldo Occhini - Azienda USL Toscana Sud Est

La leucemia linfatica cronica (LLC) è una neoplasia ematologica che si caratterizza per l'accumulo di linfociti nel sangue, nel midollo osseo e negli organi linfatici (linfonodi e milza). La LLC colpisce principalmente i soggetti anziani; ha un decorso generalmente molto lento, con una sopravvivenza a 10 anni attorno al 45%- 59%.

Alcuni genotipi della LLC hanno una prognosi sfavorevole: In particolare, i casi che mostrano la delezione del braccio lungo del cromosoma 17 [del(17p)] oppure quelli con mutazioni a carico del gene TP53 rappresentano un fattore prognostico negativo. La "del (17p)" è un indicatore chiave della prognosi della LLC, che si associa ad un aumentato rischio di fallimento terapeutico e ad una diminuzione del tempo libero da recidiva.

Negli scorsi decenni, l'introduzione di protocolli immunochemioterapici contenenti fludarabina e rituximab ha determinato un miglioramento della prognosi, con un rilevante prolungamento dell'aspettativa di vita e della sopravvivenza libera da malattia. L'efficacia del trattamento si è però dimostrata ridotta nei pazienti con del (17p). Infatti, tale delezione rappresenta circa il 3.4%- 10% della casistica alla diagnosi. Analogamente, nelle casistiche con CLL recidivata e/o refrattaria, la delezione è risultata presente in una percentuale compresa tra il 17.9% fino al 53% in relazione al numero e al tipo di linee terapeutiche precedenti.

L'obiettivo del trattamento nei pazienti con CLL è profondamente cambiato negli ultimi anni. Mentre con i vecchi regimi chemioterapici a base di alchilanti ci si proponeva il raggiungimento di una risposta parziale oltre al contenimento della sintomatologia, i nuovi approcci terapeutici permettono di raggiungere, in una discreta percentuale di pazienti, la remissione completa (RC) della malattia e talvolta la negativizzazione della Minimal Residual Disease (MRD). L'ottenimento di una CR o di una MRD negativa si associa al miglioramento degli esiti a lungo termine in termini sia di PFS che di OS.

Poiché la CLL è una malattia estremamente eterogenea, sia dal punto di vista biologico che clinico, l'approccio terapeutico deve essere personalizzato e deve infatti tener conto di numerosi fattori (es. lo stadio della malattia, lo stato generale del paziente e le sue comorbidità, e la presenza di fattori prognostici negativi, etc). L'obiettivo della terapia è, per quanto possibile, quello di ridurre la massa tumorale, controllare i sintomi, ritardare la progressione della malattia, aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita e, ove possibile, negativizzare la MRD

Nonostante la CLL sia la più comune tra le forme di leucemia in età adulta, la sua prevalenza è inferiore a 5 casi per 10.000 persone. La LLC rappresenta il 34% dei casi totali di leucemia; colpisce più comunemente i maschi anziani con un rapporto maschio-femmina di 1,7/1 e un'età media alla diagnosi di 67 e 72 anni, rispettivamente per maschi e femmine. Gli unici dati di prevalenza per la CLL prodotti e disponibili per l'Italia riportano una stima di prevalenza pari a 36 per 100.000 persone.

Per quanto attiene l'incidenza, uno studio condotto in 20 paesi facenti parte della rete EUROCARE (Islanda, Norvegia, Svezia, Inghilterra, Irlanda, Irlanda del Nord, Scozia, Galles, Austria, Francia, Germania, Svizzera, Paesi Bassi, Italia, Malta, Slovenia, Spagna, Rep. Ceca, Polonia e Slovacchia) ha stimato che l'incidenza della LLC in Europa dal 2000 al 2002 sia di 4,92 casi per 100.000 persone per anno (intervallo di confidenza al 95%: 4,83 - 5,03).

Alla diagnosi di LLC

FISH E IGHV INFORMATIVE SU RISCHIO BIOLOGICO
(facoltativo alla diagnosi, obbligatorio pre-trattamento)

buona approssimazione di evoluzione; 1/3 dei pazienti non evolverà mai

LLC: I linea- Del 17p o P53 mutato



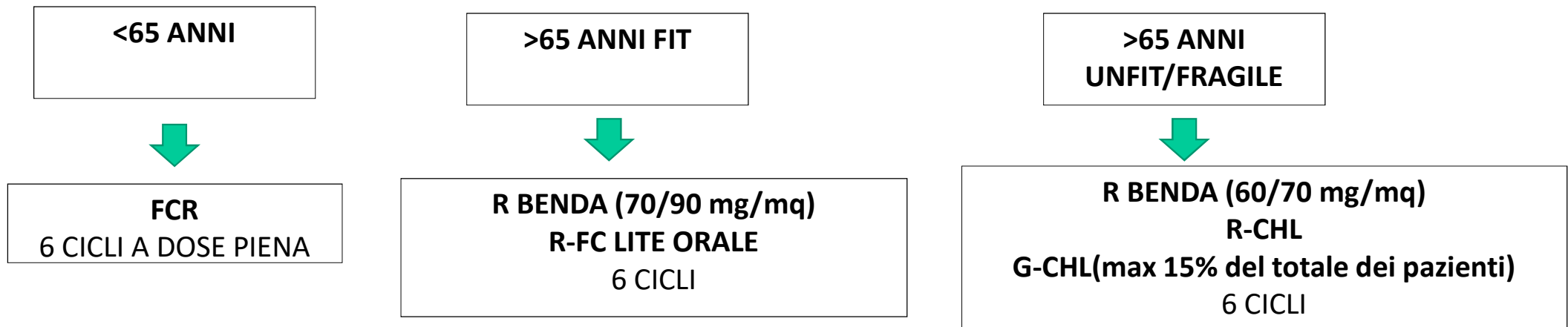
condivisione studi sperimentali
su scala regionale

IBRUTINIB

R-IDELALISIB

(SE FIBRILLAZIONE ATRIALE O IBRUTINIB CONTROINDICATO)

LLC I linea: non del 17p-



LLC II linea: non del 17 p

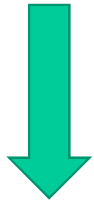
Ripetere FISH e mutazione P53

Se PFS >24 mesi e profilo citogenetico non sfavorevole:
il paziente ripete la I linea

Se FCR precedente: R-benda

Se R-Benda o R-CHL precedente: ibrutinib o R-idelalisib

LLC II linea del 17p o P53 mutato



condivisione studi sperimentali
su scala regionale



Se Ibrutinib precedente: venetoclax
Se R-idelalisib precedente: venetoclax
Se CHT+R precedente: ibrutinib

**Oltre la II
linea:**

**Tutte le linee farmacologiche successive alla
II devono essere obbligatoriamente decise
in maniera collegiale**