

	MODULO INFORMATIVO LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	ALL08_IOematT001_SIC	Pag 1 di 6
		Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Il presente modulo Le viene presentato – ai sensi di Legge – allo scopo di informarLa sui benefici, sui rischi, sulle modalità di esecuzione e sulle alternative relativi alla procedura alla quale verrà sottoposto. La preghiamo di leggere il modulo con attenzione e di porre al sanitario qualunque domanda, ove Lei necessitasse di ulteriori chiarimenti.

La **leucemia linfatica cronica** a cellule **B** (LLC-B) è la forma di leucemia più frequente nella popolazione adulta. Viene diagnosticata generalmente in età media o avanzata (età mediana alla diagnosi: 70 anni). Solo il 10% dei pazienti ha un'età inferiore a 50 anni. Negli ultimi anni tuttavia la percentuale di pazienti giovani è in aumento, probabilmente perché un numero maggiore di casi viene diagnosticato a seguito di esami occasionali, in assenza di qualunque sintomo. Questi soggetti hanno spesso come unica alterazione all'esame emocromocitometrico un aumento del numero di globuli bianchi (**leucocitosi**) con aumento percentuale dei linfociti (**linfocitosi**). In questi pazienti la diagnosi di certezza di Leucemia Linfatica Cronica può essere fatta agevolmente dallo specialista ematologo mediante la tipizzazione immunologica dei linfociti del sangue periferico (**tipizzazione linfocitaria o immunofenotipo da sangue periferico**).

La **leucemia linfatica cronica** è una malattia clonale caratterizzata dalla proliferazione e dal progressivo accumulo di linfociti B nel sangue, nel midollo, nei linfonodi, nella milza. Il risultato è l'aumento del numero dei globuli bianchi (**leucocitosi**) con inversione della formula ed aumento sia percentuale che assoluto dei linfociti (**linfocitosi**), l'aumento di dimensioni dei linfonodi (**linfadenomegalia**), l'aumento delle dimensioni della milza (**splenomegalia**). Con il progredire della malattia possono comparire altri sintomi legati alla insufficienza midollare quali: **anemia** (riduzione del numero di globuli rossi o eritrociti), **piastrinopenia** (riduzione del numero delle piastrine), **neutropenia** (riduzione del numero dei granulociti neutrofili). L'anemia causa stanchezza e pallore cutaneo, la piastrinopenia causa manifestazioni emorragiche, la neutropenia aggrava il rischio infettivo già intrinseco alla malattia. Possono inoltre manifestarsi disordini autoimmuni quali anemia emolitica autoimmune e piastrinopenia autoimmune. Dal punto di vista clinico e della sopravvivenza la leucemia linfatica cronica si comporta in modo eterogeneo. Vi sono infatti pazienti asintomatici in cui le alterazioni ematologiche rimangono stabili per anni senza alcuna terapia ed hanno sopravvivenza non diversa da quella attesa per l'età, e pazienti che hanno invece una malattia progressiva con sopravvivenze inferiori a 3 anni.

	MODULO INFORMATIVO	ALL08_IOematT001_SIC	Pag 2 di 6
	LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

CHI VA TRATTATO?

Dal momento che la malattia è eterogenea sia come presentazione clinica che come evoluzione, **l'indicazione al trattamento** è rappresentata dallo stadio avanzato, cioè stadio B e C di Binet, stadio III e IV di Rai. Per i pazienti con malattia limitata (stadio A di Binet; stadio 0-I-II di Rai), il trattamento può essere rimandato al momento in cui si presenteranno chiari segni di progressione. Infatti è stato dimostrato che nei pazienti in stadio A di Binet il trattamento precoce con agenti alchilanti non migliora la sopravvivenza e forse aumenta il rischio di complicanze. Nei pazienti in stadio iniziale il trattamento verrà quindi avviato al momento della transizione verso uno stadio più avanzato, oppure alla comparsa di sintomi sistemici, di insufficienza midollare, raddoppio della linfocitosi in meno di 6 mesi (o del 50% in 2 mesi), comparsa di adenomegalie o splenomegalia massive, comparsa di anemia o piastrinopenia autoimmune, componente monoclonale.

Tuttavia, oggi nella **decisione terapeutica** assumono sempre maggiore importanza in una prima fase di diagnosi la definizione dei fattori di rischio.

La vecchia stratificazione prognostica ricercava la presenza o assenza di alcune caratteristiche sfavorevoli di tipo biologico come lo **stato non mutato** dei geni delle IgVH, e la presenza di determinate alterazioni citogenetiche quali **del17p13 e del11q23, l'espressione di ZAP70**. Ciò vale soprattutto per i soggetti più giovani, nei quali l'aspettativa di vita viene ad essere significativamente ridotta dalla malattia.

Grazie agli avanzamenti compiuti nella ricerca, oggi si è a conoscenza di ulteriori fattori prognostici quali delezione del 13 q e trisomia del 12 legati rispettivamente a cattiva prognosi e prognosi intermedia.

LA TERAPIA DELLA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

L'approccio terapeutico alla leucemia linfatica cronica è rimasto a lungo immutato e sostanzialmente ad intento contenitivo. Negli ultimi anni, invece, grazie alle acquisizioni derivate dallo studio immunofenotipico e molecolare, alla disponibilità di nuovi farmaci ed alla possibilità di monitorare la malattia non solo a livello morfologico ma anche immunofenotipico e molecolare, l'atteggiamento terapeutico è molto cambiato. Le cure odierne tendono infatti ad un controllo molto più profondo della malattia ed in alcuni casi alla eradicazione del clone leucemico. Infatti sappiamo oggi che la qualità della risposta è importante per la sopravvivenza.

Ottenere una risposta ematologica completa è prognosticamente favorevole rispetto ad una risposta parziale. Inoltre, quanto più la risposta è completa (documentata anche a livello immunofenotipico e molecolare), tanto migliore è la sopravvivenza. Ciò ha indotto a ricercare l'eradicazione della malattia attraverso programmi

	MODULO INFORMATIVO LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	ALL08_IOematT001_SIC	Pag 3 di 6
		Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

terapeutici intensivi, articolati in più fasi, che impiegano dopo la chemioterapia il cosiddetto "purgino" in vivo con anticorpi monoclonali ed il trapianto di cellule staminali allo scopo di giungere alla negatività molecolare ed alla "guarigione" della malattia.

Terapia di I linea

Paziente giovane/anziani fit con condizioni prognostiche favorevoli

- **La combinazione Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab.** La terapia di prima linea nei pazienti giovani in buone condizioni cliniche generali o nella minoranza degli anziani che si presentino in ottime condizioni cliniche generali, è rappresentata dalla combinazione di **Fludarabina** (analogo delle purine), **Ciclofosfamida** (agente alchilante), **Rituximab** (anticorpo monoclonale anti CD 20). La sopravvivenza in questo gruppo di pazienti è pari al 70%. Queste considerazioni valgono soprattutto per i pazienti con caratteristiche genetiche favorevoli ovvero IGVH mutato e assenza di del 17p / mutazione p 53, assenza del 11q- e nel paziente giovane o fit.

Paziente giovane con condizioni prognostiche sfavorevoli

(Pazienti con delezione 17 p o mutazione di TP 53)

- **Ibrutinib (inibitore di BTK)** Studi confermano che tale farmaco è da preferire nei soggetti IGVH non mutati . Recentemente l'EMA ha anche approvato un nuovo inibitore di BTK più selettivo del precedente, ovvero l'**Acalabrutinib** da solo o in associazione all'anticorpo monoclonale **Obinotuzumab**.

Pazienti anziani e con comorbidità

- In pazienti anziani e che non presentino ottimali condizioni cliniche generali, buoni risultati di sopravvivenza sono stati ottenuti dall'associazione di **Chlorambucil (Leukeran)** agente alchilante utilizzato da 40 anni nella terapia della Linfatica Cronica in associazione agli anticorpi monoclonali anti CD 20 se utilizzato in pazienti con stato stato IGVH mutato.
- **Bendamustina e Rituximab.** In pazienti anziani ma sempre con condizioni prognostiche favorevoli ha dato buoni risultati l'associazione di **Bendamustina** con anticorpo monoclonale anti CD 20.
- Nel sottogruppo di pazienti anziani IGVH non mutati sia **Ibrutinib** che **Acalabrutinib** hanno permesso di ottenere risultati migliori rispetto alla chemioimmunoterapia convenzionale.

	MODULO INFORMATIVO LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	ALL08_IOematT001_SIC	Pag 4 di 6
		Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Terapia di II linea

- **Venetoclax:** l'assunzione di questo farmaco nei pazienti recidivati refrattari con delezione del 17 p risulta essere molto efficace;
- **Idelalisib e Rituximab:** l'utilizzo di questa combinazione di farmaci risulta efficace in caso di pazienti con LLC recidivata-refrattaria. Tuttavia a causa della frequente comparsa di eventi avversi automimmuni in il loro impiego deve essere riservato a quei pazienti che non possono essere sottoposti a trattamento con Ibrutinib, Acalabrutinib o Venetoclax.
- Il **Campath-1H** (Alemtuzumab)*anti-CD52*. Impiegato in passato come terapia di salvataggio in pazienti resistenti o ricaduti dopo alchilanti o Fludarabina (indicazione approvata) ottiene il 33% di risposte. Alle prime somministrazioni si verificavano spesso reazioni indesiderate. Campath-1H determinava inoltre un aumentato rischio di infezioni opportunistiche perché in grado di indurre oltre alla deplezione dei linfociti B anche una marcata e prolungata deplezione dei linfociti T (i quali esprimono l'antigene CD52). Per tale ragione il farmaco non è attualmente più in commercio con questa indicazione.

Effetti avversi delle terapie e loro efficacia.

- **Rituximab.** L'antigene CD20, contro cui agisce il Rituximab, è espresso sui linfociti B normali e patologici, ma non sui precursori linfoidi né sulle cellule staminali emopoietiche. La prima somministrazione di Rituximab può comportare effetti collaterali legati alla distruzione dei linfociti circolanti, all'attivazione di citochine ed all'attivazione della cascata del complemento. E' necessaria quindi una premedicazione con paracetamolo ed antistamici (e/o cortisonici).
Con entrambi gli anticorpi monoclonali le risposte sono più frequentemente parziali e migliori sul sangue periferico e sul midollo che sulle adenopatie.
- **Immuno-chemioterapia.** I risultati conseguiti e l'osservazione sperimentale di sinergismo tra anticorpo anti-CD20 e Fludarabina hanno portato al disegno delle associazioni: **Rituximab-Fludarabina** o **Rituximab-Fludarabina-Ciclofosfamida** (R-FC). L'approccio immuno-chemioterapico Rituximab-Fludarabina-Ciclofosfamida ha dato risultati molto incoraggianti: in pazienti non pretrattati, la percentuale di risposta globale è del 95% con remissione ematologica completa nel 50-60% e molecolare nel 50% dei responsivi. La sopravvivenza libera da progressione è migliore rispetto alla Fludarabina-Ciclofosfamida senza Rituximab. Lo stesso schema di immuno-chemioterapia ha dato risultati soddisfacenti anche in

	MODULO INFORMATIVO	ALL08_IOematT001_SIC	Pag 5 di 6
	LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

pazienti refrattari o ricaduti dopo altre terapie. Di particolare rilievo, la tossicità dello schema R-FC non è superiore a quella osservata con la Fludarabina da sola o associata a Ciclofosfamide.

- **Ibrutinib:** elevata percentuale di risposta con il 75% di PFS a 26 mesi. Tra gli effetti avversi principali si segnalano fibrillazione atriale ed ipertensione arteriosa, oltre a sanguinamenti e diarrea in genere di grado lieve.
- **Idelalisib :** fenomeni su base infiammatoria e/o disimmune come diarrea, colite , polmonite interstiziale anche di grado severo, infezioni polmonari da Pneumocistis carinii e/o da Citomegalovirus tanto da rendere necessaria la profilassi ed incremento delle transaminasi.
- **Venetoclax:** Risposte nel 79% delle forme di LLC pluritratate. Il maggior effetto avverso è rappresentato dalla sindrome da lisi tumorale che richiede misure preventive ed attento monitoraggio.

Il trapianto allogenico da donatore HLA identico, data l'età media avanzata dei pazienti con LLC, è stato praticato sinora solo in un limitato numero di casi. La mortalità peritrapiantologica è ancora elevata (25-40%), soprattutto per infezioni e Graft-Versus-Host Disease (GVHD). La sopravvivenza libera da malattia dopo trapianto allogenico si attesta intorno al 50% con una incidenza di recidiva intorno al 10-25%. La possibilità, rispetto all'autotrapianto, di ottenere l'eradicazione della LLC fa ipotizzare l'esistenza di un effetto graft-versus-leukemia (GVL). Le nuove modalità di **trapianto allogenico con condizionamento ad intensità ridotta** basato proprio sull'impiego della Fludarabina (trapianto non mieloablativo o mini-trapianto), consentono di proporre il trapianto allogenico non-mieloablativo in una più ampia fascia d'età e di ridurre la tossicità. I risultati sono incoraggianti.

L'indicazione al trapianto allogenico dipende da numerosi fattori, quali innanzi tutto l'età del paziente e le caratteristiche prognostiche della malattia. Attualmente possono essere considerati candidati al trapianto allogenico i pazienti più giovani, con donatore familiare HLA identico/aploidentico e con caratteristiche prognostiche altamente sfavorevoli.

In conclusione, oggi sono disponibili molte modalità di cura il cui impiego integrato consente di ottenere una remissione di alta qualità e di migliorare sostanzialmente la sopravvivenza del paziente con Leucemia Linfatica Cronica.

 <small>Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord</small>	MODULO INFORMATIVO	ALL08_IOematT001_SIC	Pag 6 di 6
	LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

La scelta del tipo di trattamento prende in considerazione diversi parametri quali i fattori prognostici (clinici e biologici), l'età del paziente, la disponibilità di un donatore ed il tipo di risposta ottenuta con i primi cicli di terapia. Dagli anni '60, quando la terapia era semplicemente di contenimento e consentiva una sopravvivenza mediana di soli 5 anni, si è giunti negli anni 2000 ad ottenere un prolungamento significativo della sopravvivenza ed anche la negativizzazione molecolare in una quota significativa di pazienti.