



**HNHCP**  
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



**Haematology Nurses and  
Healthcare Professionals (HNHCP)**

**La leucemia mieloide cronica (LMC)  
e la leucemia linfatica cronica (LLC):**

**una risorsa per  
i professionisti sanitari**



Gentile Collega,

è con grande piacere che il gruppo HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals) presenta questo programma di formazione dal titolo "Le leucemie croniche: una risorsa per i professionisti sanitari".

Un team formato da infermieri specializzati in campo ematologico/oncologico, da ematologi e da rappresentanti dei pazienti ha collaborato allo sviluppo di questo programma completo dedicato alla leucemia cronica.

Un programma che presenta temi pertinenti all'approccio multidisciplinare del gruppo alla cura dei pazienti con leucemia cronica e delle persone che li assistono. Infermieri, altri operatori di professioni sanitarie affini e organizzazioni di pazienti hanno un ruolo importante in questo processo e il gruppo HNHCP è entusiasta di condividere con Lei le informazioni più recenti e le raccomandazioni più aggiornate per poter rispondere ai particolari bisogni dei pazienti in tutto il decorso della malattia.

Il programma sulla leucemia cronica per i professionisti sanitari è stato reso possibile grazie a un finanziamento formativo concesso da AbbVie AG, AstraZeneca, Novartis Pharma Switzerland AG e Pfizer AG.

A nome del gruppo HNHCP e del corpo docente che ha collaborato all'iniziativa, ci auguriamo che il programma di formazione sulla leucemia cronica sia per Lei una risorsa preziosa nella cura dei pazienti affetti da questa malattia.

Cordialmente,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

---

Il Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals desidera ringraziare le seguenti persone per la loro revisione e il contributo dato a questo programma di formazione.

**Corpo accademico:**

Erik Aerts (Zurigo, Svizzera)

Tina Brooks (Leicester, Regno Unito)

Yves Chalandon (Ginevra, Svizzera)

Carol Krcmar (Germania)

Giora Sharf (Netanya, Israele)

Tamar Tadmor (Haifa, Israele)

Il completamento puntuale di questo programma di formazione sulla leucemia cronica non sarebbe stato possibile senza il supporto editoriale di Carol Krcmar (redattrice di testi in ambito medico).

Il Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals desidera ringraziare le persone seguenti per il lavoro di revisione e per il contributo a questa pubblicazione:

Irene Caballes (Londra, Regno Unito)

**“La leucemia cronica: una risorsa per i professionisti sanitari” è disponibile anche online all’indirizzo**

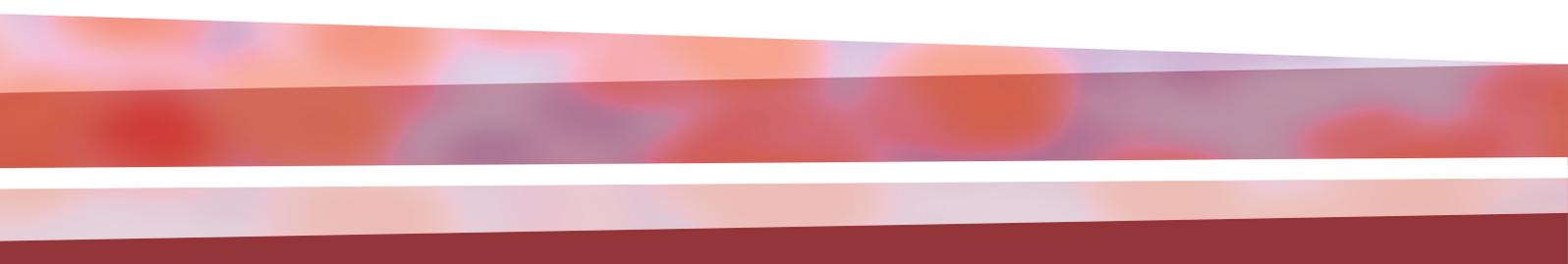
[www.hemcare.org](http://www.hemcare.org)

Data di redazione: 09.2023

Copyright© 2023, da HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati

AbbVie AG, AstraZeneca, Novartis Pharma Switzerland AG e Pfizer AG non hanno in alcun modo influenzato la scelta dei contenuti di questa brochure.



## Indice

Prefazione .....	3
Modulo I: Comprendere la leucemia cronica .....	7
Modulo II: La LLC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio .....	13
Modulo III: La LMC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio .....	23
Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche .....	31
Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica .....	47
Leucemia cronica - Glossario dei termini .....	61



## I fatti in breve

1. Le leucemie sono un tipo di cancro dei tessuti che formano il sangue, prevalentemente del midollo osseo.
2. La leucemia linfatica cronica (LLC), che colpisce più comunemente gli adulti più anziani, è un cancro di un sottotipo di globuli bianchi, i linfociti B.
3. La leucemia mieloide cronica (LMC) è una patologia non comune che ha origine nelle cellule staminali ematopoietiche, che nella fase cronica della malattia invadono il sistema circolatorio periferico.
4. La LLC è causata da una o più mutazioni acquisite nel materiale genetico di una singola cellula del midollo osseo, in questo caso i linfociti B CD5+.
5. Lo stato mutazionale dei geni codificanti la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (IGHV) influenza l'evoluzione naturale della LLC; le cellule mutate rimangono stabili o crescono più lentamente rispetto alle cellule non mutate.
6. La LMC è associata a un'anomalia genotipica ben definita, il cromosoma Philadelphia (Ph), che è formato da una traslocazione di parti dei cromosomi 9 e 22. L'oncogene che causa la leucemia, BCR-ABL1, è instabile e tende a sviluppare anomalie genomiche multiple ed eterogenee.
7. Il gene ABL1 segnala alle cellule di produrre la tirosin-chinasi, che controlla la crescita cellulare; una sovrapproduzione di tirosin-chinasi dà luogo a una eccessiva produzione di granulociti. I granulociti portano l'oncogene BCR-ABL1 che causa la LMC e vengono chiamati cellule LMC o leucemiche.

# Modulo I: Comprendere la leucemia cronica

---

- A. Epidemiologia e fisiopatologia della leucemia linfatica cronica (LLC)
    - a. Epidemiologia
    - b. Fisiopatologia
      - i. Cause e fattori di rischio
    - c. Tipi
  - B. Epidemiologia e fisiopatologia della leucemia mieloide cronica (LMC)
    - a. Epidemiologia
    - b. Fisiopatologia
      - i. Cause e fattori di rischio
- Riferimenti bibliografici

## Introduzione

Le leucemie sono un tipo di cancro dei tessuti che formano il sangue, prevalentemente del midollo osseo. Le cellule ematiche anomale vengono solitamente rilevate dapprima nel sangue, ma possono coinvolgere altre sedi, come la milza, i linfonodi e altri siti. Le cellule cancerose non funzionano normalmente e possono causare complicanze come infezioni ed emorragie.

La leucemia può essere linfocitica o mieloide, a seconda di quali cellule del midollo osseo originarie ne sono interessate.

La leucemia linfatica cronica (LLC), nota anche come leucemia linfocitica o linfoide e linfoma a piccoli linfociti (small lymphocytic lymphoma, SLL), è un cancro di un sottotipo di globuli bianchi, i linfociti B. Nella LLC si verifica un accumulo progressivo di linfociti maturi, che di solito sono monoclonali o geneticamente identici. La LLC è un tumore cronico o indolente che si presenta come un accumulo progressivo di linfociti B maturi incompetenti; è il tumore ematologico più comune.

La leucemia mieloide cronica (LMC) è una neoplasia maligna che ha origine nelle cellule staminali ematopoietiche, che nella fase cronica della malattia invadono il sistema circolatorio periferico. La LMC viene anche chiamata leucemia cronica mieloide o mielocitica. La LMC è un tipo di neoplasia mieloproliferativa caratterizzata da elevate conte dei globuli bianchi, splenomegalia e/o altre forme di malattia extramidollare. La LMC rappresenta circa il 15% delle leucemie dell'adulto.

Negli ultimi decenni è stata acquisita una maggiore comprensione delle trasformazioni genetiche che si verificano nella LLC e nella LMC e di come queste trasformazioni influenzino la prognosi e il trattamento. I progressi terapeutici, tra cui molte terapie approvate e nuove combinazioni di terapie, hanno permesso di migliorare i tassi di remissione e la sopravvivenza libera da progressione, di migliorare la qualità della vita e di prolungare la sopravvivenza dei pazienti. Nuove terapie sono in fase di sviluppo e di valutazione nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

## Epidemiologia e fisiopatologia della leucemia linfatica cronica (LLC)

### Epidemiologia

Secondo le stime per la LLC negli Stati Uniti per il 2022,

- circa 20.160 nuovi casi saranno diagnosticati, e
- circa 4.410 persone moriranno di LLC (Siegel 2022).

La LLC è il tipo di leucemia più comune nel mondo occidentale e colpisce soprattutto la popolazione anziana; l'età media di un paziente affetto da LLC è di 70 anni. La diagnosi di LLC è più frequente nei maschi che nelle femmine e, complessivamente, circa lo 0,6% delle persone sviluppa la LLC nel corso della propria vita. La LLC si manifesta raramente nelle persone di età inferiore ai 40 anni ed è estremamente rara nei bambini. Oltre a essere un segno distintivo della malattia, le disfunzioni immunitarie associate alla LLC hanno un forte impatto sull'immunosorveglianza, facilitano la progressione del tumore e infine influenzano il decorso della malattia. Inoltre, sebbene l'incidenza della LLC sia rimasta stabile negli ultimi 20 anni, la mortalità correlata alla LLC è diminuita e la sopravvivenza nel 2021 è stimata all'87,2% (Sant 2020). Mentre l'incidenza della LLC in Europa è simile a quella degli Stati Uniti, nelle popolazioni asiatiche è inferiore a quella degli USA (Bassig 2016).

### Fisiopatologia

La LLC deriva da una o più mutazioni acquisite nel materiale genetico di una singola cellula del midollo osseo che si svilupperebbe altrimenti in un linfocita sano. Nella LLC i linfociti B CD5+ subiscono una trasformazione maligna. I linfociti B si attivano continuamente attraverso l'acquisizione di mutazioni che portano alla linfocitosi dei linfociti B monoclonali. L'ulteriore accumulo di anomalie genetiche e la successiva trasformazione oncogenica dei linfociti B monoclonali portano alla LLC (Kikushige 2020). L'accumulo progressivo di linfociti B maligni fenotipicamente maturi provoca un iniziale accumulo di queste cellule nel midollo osseo con diffusione finale ai linfonodi e ad altri tessuti linfoidi, causando splenomegalia, epatomegalia e sintomi sistemici come fatigue, febbre, sudorazione notturna, sazietà precoce e perdita di peso involontaria. Gli organi linfoidi secondari sono la sede principale della proliferazione delle cellule della LLC.

Con il progredire della LLC, l'emopoiesi anomala provoca anemia, neutropenia, trombocitopenia e diminuzione della produzione di immunoglobuline. Fino a due terzi dei pazienti può sviluppare **ipogammaglobulinemia**, con aumento del rischio di complicanze infettive. I pazienti presentano un'augmentata suscettibilità all'anemia emolitica autoimmune (con test di Coombs diretto positivo) e alla trombocitopenia autoimmune.

La LLC è una malattia linfoproliferativa tipicamente caratterizzata da un ampio spettro di alterazioni immunitarie che interessano sia l'immunità innata che quella adattiva.

La LLC può evolvere in leucemia prolinfocitica a cellule B e può trasformarsi in un linfoma non Hodgkin di grado superiore. Circa il 2%-10% dei casi di LLC si trasforma in linfoma diffuso a grandi cellule B, noto come trasformazione di Richter.

# Modulo I: Comprendere la leucemia cronica

## Mutazione IGHV

Lo stato di mutazione dei geni codificanti la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (IGHV) influenza il decorso naturale della LLC. L'analisi della mutazione IGHV distingue i pazienti le cui cellule LLC esprimono IGHV mutata con una deviazione dalla sequenza germinale di IGHV pari o superiore al 2% (questi pazienti hanno generalmente una malattia indolente) dai pazienti con LLC non mutata con una deviazione inferiore al 2% (questi pazienti presentano generalmente una malattia più attiva e resistente al trattamento). Le cellule IGHV mutate rimangono stabili o crescono a un ritmo più lento rispetto alle cellule non mutate. Mentre in passato un IGHV non mutato era un marcatore di prognosi peggiore, oggi non è più così, grazie al trattamento con agenti mirati (ovvero ibrutinib in prima linea) dove gli agenti mirati sono disponibili come trattamento di prima linea (Burger 2020) [vedere il Modulo 4 per informazioni dettagliate sul trattamento della LLC].

## Cause e fattori di rischio

I fattori di rischio per la LLC sono pochi e includono:

- età: il rischio di contrarre la LLC aumenta con l'aumentare dell'età;
- sesso: la LLC è leggermente più comune nei maschi rispetto alle femmine;
- esposizione a determinate sostanze chimiche, come alcuni erbicidi (ad es. l'Agente arancio);
- anamnesi familiare di LLC o un membro della famiglia con anamnesi di disturbi ematologici;
- razza/etnia: la LLC è più comune in Nord America e in Europa che in Asia; gli asiatici che vivono negli Stati Uniti non hanno un rischio più elevato di quelli che vivono in Asia, per cui è più probabile che il rischio più elevato sia legato a fattori genetici piuttosto che ambientali.

## Tipi di LLC

Come accennato, nella LLC si riscontra un numero significativo di linfociti anomali nel sangue circolante, nel midollo osseo e nel tessuto linfoide. Nella SLL la maggior parte della malattia si trova nei linfonodi, nel midollo osseo e in altri tessuti linfoidei, mentre sono poche le cellule anomale nel sistema circolatorio sanguigno. Pertanto, la LLC e la SLL sono essenzialmente manifestazioni diverse della stessa malattia e vengono gestite in modo molto simile (Wierda 2022).

La leucemia prolinfocitica (prolymphocytic leukemia, PLL) condivide alcune caratteristiche con la LLC. I prolinfociti sono forme immature di linfociti B o linfociti T. La leucemia prolinfocitica, sia B che T, si diffonde più rapidamente

della LLC e di solito risponde al trattamento, sebbene le ricadute siano comuni. La PLL può svilupparsi in pazienti che hanno avuto la LLC.

## Panoramica: Epidemiologia e fisiopatologia della leucemia mieloide cronica (LMC)

La LMC è una neoplasia maligna che origina dalle cellule staminali ematopoietiche e che nella fase cronica della malattia è caratterizzata dalla presenza di cellule mieloidi di vari stadi di maturazione nel sangue periferico e nel midollo osseo. È noto come la LMC sia causata dalla oncoproteina BCR-ABL1, una tirosin-chinasi disregolata.

Dall'introduzione della terapia con inibitori della tirosin-chinasi (tyrosine kinase inhibitor, TKI) nel 2001, la LMC si è trasformata da malattia potenzialmente letale a condizione cronica gestibile per la maggior parte dei pazienti [vedere il Modulo 4 per informazioni dettagliate sul trattamento della LMC]. La terapia con TKI ha migliorato la sopravvivenza e i pazienti che la assumono hanno generalmente meno effetti collaterali rispetto alla chemioterapia tradizionale.

## Epidemiologia

Secondo le stime per la LMC negli Stati Uniti per il 2022,

- circa 8.860 nuovi casi saranno diagnosticati, e
- circa 1.200 persone moriranno di LMC (Siegel 2022).

La LMC è una malattia relativamente rara, con tassi di incidenza che oscillano tra 1 e 1,5 casi per 100.000 persone/anno, senza grandi differenze geografiche o etniche. L'età mediana alla diagnosi varia tra i 60 e i 65 anni in Europa, ma è più bassa nei Paesi con una popolazione più giovane (Hochhaus 2017). I pazienti di età superiore ai 70 anni rappresentano oltre il 20% delle persone affette da LMC, mentre i bambini e gli adolescenti sono meno del 5%. L'incidenza annua per 100.000 abitanti varia in base all'età e oscilla tra 1 e 2 a seconda dell'età delle rispettive popolazioni (Hehlmann 2020). L'età del paziente è una variabile importante per prendere decisioni sul trattamento, perché la sopravvivenza complessiva (overall survival, OS), le comorbidità e lo sviluppo di complicanze sono tutti legati all'età (Hochhaus 2020).

Esistono 3 fattori di rischio noti per la LMC:

- esposizione alle radiazioni: esposizione a dosi elevate di radiazioni, come avviene in seguito all'esplosione di una bomba atomica o a un incidente in un reattore nucleare;
- età: il rischio di contrarre la LMC aumenta con l'aumentare dell'età;

- sesso: la LMC è leggermente più comune nei maschi rispetto alle femmine.

## Fisiopatologia

La LMC si sviluppa quando una cellula progenitrice ematopoietica pluripotente anomala dà inizio a una produzione eccessiva di tutte le cellule della linea mieloide, principalmente nel midollo osseo ma anche in siti extramidollari (milza e fegato). Sebbene la produzione di granulociti sia predominante, il clone neoplastico include globuli rossi, megacariociti, monociti e alcuni linfociti T e B. Le cellule staminali normali sono conservate e possono comparire dopo la soppressione farmacologica del clone LMC (Kikushige 2020).

La LMC è stata la prima malattia neoplastica associata a un'anomalia genotipica ben definita, il cromosoma Philadelphia. Il cromosoma Philadelphia (Ph) è formato da una traslocazione tra parti dei cromosomi 9 e 22 (Figura 1). In questa traslocazione, il gene ABL si stacca dal cromosoma 9 e il gene BCR (breakpoint cluster region) si stacca dal cromosoma 22 dando origine a un gene di fusione, BCR-ABL1, che viene anche definito t(9;22). Il gene di fusione che causa la leucemia, o oncogene, BCR-

ABL1, non si trova nelle cellule normali ed è instabile e tende a sviluppare anomalie genomiche multiple ed eterogenee. BCR-ABL1 produce una nuova proteina che porta alla crescita incontrollata delle cellule; pertanto, BCR-ABL1 è un fattore centrale nella patogenesi della LMC (Shah 2022).

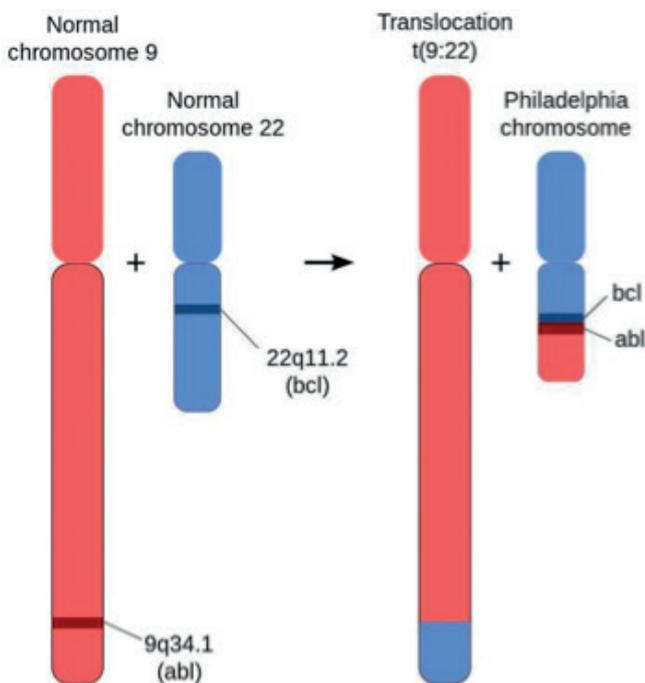
Più di il 95% dei pazienti con LMC presenta il cromosoma Ph e, in questi casi, la malattia viene definita LMC Ph positiva (Ph+). Una piccola percentuale di pazienti con LMC presenta il gene BCR-ABL1 ma non un cromosoma Ph rilevabile; si tratta della cosiddetta LMC Ph negativa (Ph-). La prognosi è la stessa per i pazienti con LMC Ph+ e Ph-.

Alcune persone hanno livelli molto bassi di BCR-ABL1 ma non hanno la LMC, come dimostrato da uno studio cardine in cui sono state riscontrate quantità molto piccole di BCR-ABL nelle cellule ematiche di individui altrimenti sani (Biernaux 1995).

Il gene ABL1 segnala alle cellule di produrre una proteina chiamata tirosin-chinasi, che invia segnali per indicare alle cellule quando crescere e dividersi. Il gene BCR-ABL1 anomalo produce una proteina anomala chiamata tirosin-chinasi BCR-ABL1 che, se sovrapprodotta, segnala alle cellule staminali ematopoietiche di accelerare la produzione di granulociti. I granulociti possiedono l'oncogene BCR-ABL1 che causa la LMC e sono quindi chiamati cellule LMC o leucemiche. Una sovrapproduzione di granulociti causa un'elevata conta dei globuli bianchi e un ingrossamento della milza.

Nel corso del tempo, in alcune cellule staminali LMC si verificano ulteriori mutazioni che ne impediscono la maturazione in normali globuli bianchi. Queste cellule immature, i blasti, si sostituiscono ai globuli rossi, ai globuli bianchi e alle piastrine sani, causando complicanze legate alla malattia, come anemia, infezioni o emorragie.

Le cellule staminali LMC esprimono i marcatori CD26, la proteina accessoria del recettore dell'interleuchina-1 (IL1RAP) e CD93, e sono la causa della ricaduta e della progressione della malattia verso la crisi blastica (Kumar 2021). L'identificazione di diversi sottogruppi di cellule staminali leucemiche può consentire di prevedere quali pazienti svilupperanno una resistenza al trattamento o progrediranno verso la fase blastica (Minciacchi 2021).



**Figura 1. Formazione dell'oncogene BCR-ABL1** Una porzione del gene ABL1 del cromosoma 9 trasloca e si fonde con la porzione restante del gene BCR sul cromosoma 22. Il pezzo traslocato del cromosoma 9 dà origine a un oncogene, BCR-ABL1 (cromosoma Philadelphia, Ph). L'oncogene BCR-ABL1 dirige la produzione di una proteina anomala (mutante), la tirosin-chinasi BCR-ABL1. Questa proteina enzimatica anomala è il principale fattore di conversione delle cellule staminali da normali a leucemiche.

## Riferimenti bibliografici

Bassig BA, Au WY, Mang O, et al. Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. *Cancer Epidemiol* 2016; 42:15-23

Biernaux C, Loos M, Sels A, Huez G, Stryckmans P. Detection of major bcr-able gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. *Blood* 1995; 86:3118-3122

Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383:460-473

Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *HemaSphere* 2020; 4:5(e468). <http://dx.doi.org/10.1097/>

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984

Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>

Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematop* 2020; 60:146-158

Kumar R, Krause DS. Recent advances in understanding chronic myeloid leukemia: where do we stand? *Faculty Reviews* 2021; 10:(35); <https://doi.org/10.12703/r/10-35>

Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>

Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2020; 116:3724-3734

Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022: Chronic Myeloid Leukemia. Disponibile all'indirizzo: [Guidelines Detail \(nccn.org\)](https://www.nccn.org/guidelines/pdf/ccl.pdf). Accesso effettuato ad agosto 2022

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>

Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Disponibile all'indirizzo: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ccl.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ccl.pdf). Accesso effettuato ad agosto 2022

### I fatti in breve

1. La diagnosi di LLC richiede la presenza di  $\geq 5 \times 10^9/L$  linfociti B nel sangue periferico, mantenuta per almeno 3 mesi (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia).
2. Poiché la LLC viene diagnosticata principalmente negli adulti più anziani, sono spesso presenti delle comorbidità. Le comorbidità multiple ( $\geq 2$ ) sono un fattore predittivo indipendente dell'esito clinico, indipendentemente dall'età o dallo stadio della malattia; pertanto, è necessario valutare il performance status.
3. Esistono due sistemi di stadiazione comunemente utilizzati per la LLC. Il sistema Rai si basa sulla linfocitosi e il sistema Binet stratifica i pazienti in base al numero di aree interessate e ai valori dell'emoglobina e delle piastrine.
4. I marcatori prognostici per la LLC includono anomalie citogenetiche come la deplezione di 13q [del(13q)], del(17p), la trisomia 12 e del(11q), nonché lo stato di mutazione dei geni della porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (IGHV) del recettore dei linfociti B.
5. Lo stato mutazionale di IGHV è un importante fattore predittivo dell'esito della sopravvivenza: un IGHV non mutato è associato a una prognosi sfavorevole e a una sopravvivenza significativamente ridotta rispetto a un IGHV mutato. L'IGHV è un marcatore stabile, cioè non tende a cambiare nel tempo/dopo il trattamento.
6. I fattori prognostici sfavorevoli nella LLC includono: schema diffuso di interessamento del midollo osseo; interessamento dei linfonodi (dimensioni, sito/i di interessamento); età avanzata; tempo di raddoppiamento dei linfociti (il tempo necessario per raddoppiare la conta dei linfociti) inferiore a 1 anno; aumento della frazione dei prolinfociti (una forma precoce del linfocita) nel sangue.

## Modulo II: La LLC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

---

- A. Stabilire una diagnosi di LLC come base per le decisioni di trattamento
  - a. Introduzione
- B. Diagnosi
  - a. Presentazione del paziente
  - b. Inquadramento iniziale
  - c. Diagnosi differenziale
- C. Stadiazione clinica
- D. Fattori prognostici
  - a. Indice prognostico internazionale
  - b. Anomalie citogenetiche
  - c. Alterazioni immunitarie

Riferimenti bibliografici

## Stabilire una diagnosi di leucemia linfatica cronica (LLC) come base per il trattamento

### Introduzione

L'identificazione di biomarcatori prognostici e predittivi è importante non solo per la consulenza al paziente, ma anche per la pianificazione del follow-up o la selezione del trattamento (vedi Modulo 4 - 5). I biomarcatori prognostici separano gruppi di pazienti con esiti diversi, indipendentemente dal trattamento. I biomarcatori predittivi forniscono informazioni sul possibile beneficio di un trattamento specifico e possono essere utilizzati nel processo dell'osservazione senza trattamento è lo standard di cura per i pazienti asintomatici senza anemia, neutropenia o trombocitopenia; pertanto, la maggior parte dei pazienti non richiede un trattamento al momento della diagnosi (Shadman 2023). A questo proposito, una sfida fondamentale al momento della diagnosi è determinare se, e di conseguenza quando, i pazienti in stadio precoce/asintomatici richiederanno il trattamento; da qui l'attenzione all'identificazione di solidi fattori prognostici su cui basare il time-to-first-treatment <https://haematologica.org/article/view/8779#author-1> „Baliakas cisionale clinico (Montserrat 2019).

L'osservazione senza trattamento è lo standard di cura per i pazienti asintomatici senza anemia, neutropenia o trombocitopenia; pertanto, la maggior parte dei pazienti non richiede un trattamento al momento della diagnosi (Shadman 2023). A questo proposito, una sfida fondamentale al momento della diagnosi è determinare se, e di conseguenza quando, i pazienti in stadio precoce/asintomatici richiederanno il trattamento; da qui l'attenzione all'identificazione di solidi fattori prognostici su cui basare il time-to-first-treatment <https://haematologica.org/article/view/8779#author-1> „Baliakas 2019b).

La stadiazione della malattia, così come i test per specifiche anomalie genetiche e citogenetiche e le procedure di imaging, non sono raccomandati durante un periodo di vigile attesa, ma piuttosto all'insorgere dei sintomi clinici (Eichhorst 2021).

## Diagnosi

### Inquadramento iniziale

L'esecuzione di test diagnostici in pazienti con sospetto di LLC ha lo scopo di verificare la malattia ed escludere altre patologie linfoproliferative che possono mimare la LLC (Riquadro 1). Circa il 70% dei pazienti viene diagnosticato

sulla base di una linfocitosi inspiegabile scoperta incidentalmente e non presenta sintomi al momento della diagnosi. La citometria a flusso del sangue periferico con immunofenotipizzazione mediante marcatori di superficie cellulare è adeguata per la diagnosi di LLC e la biopsia del midollo osseo non è generalmente necessaria (Wierda 2022; Burger 2020). La diagnosi di LLC, come stabilito dall'iwCCL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia), richiede la presenza di  $\geq 5 \times 10^9/L$  linfociti B nel sangue periferico, mantenuta per almeno 3 mesi (Hallek 2018). Mentre la LLC può essere sospettata in pazienti con  $< 5 \times 10^9/L$  linfociti B nel sangue, in assenza di linfadenopatia o organomegalia (come rilevato dall'esame fisico o da studi di imaging), o di citopenie o sintomi clinici correlati alla malattia, questa anomalia è definita come linfocitosi B monoclonale (MBL) (Hallek 2018). In un numero limitato di casi, la MBL progredisce

### Riquadro 1. Valutazione basale dei pazienti con LLC

Test per stabilire una diagnosi:

- CBC, conta differenziale
- immunofenotipizzazione dei linfociti del sangue periferico

Valutazione prima del trattamento:

- anamnesi ed esame obiettivo con attenzione alle aree linfonodali e alle dimensioni di fegato e milza
- performance status
- CBC, conta differenziale
- parametri chimici del siero, immunoglobuline nel siero, test di Coombs diretto
- radiografia del torace
- stato delle malattie infettive
- aspirato/biopsia midollare (se clinicamente indicato)

Test aggiuntivi per la determinazione della prognosi e/o del trattamento:

- citogenetica molecolare (FISH) per individuare +12; del(11q); del(13q); del(17p)
- stato mutazionale di IGHV
- mutazione TP53
- analisi convenzionale del cariotipo nei linfociti del sangue periferico<sup>1</sup> (se indicato)
- $\beta$ -2 microglobulina sierica
- TC di collo, torace, addome e pelvi
- scansioni RMI e PET
- biopsia/escissione dei linfonodi (raramente utilizzata nella LLC)
- ecografia addominale<sup>2</sup>

CBC, esame emocromocitometrico completo; TC, tomografia computerizzata; FISH, ibridazione in situ a fluorescenza; IGHV, variabile della catena pesante delle immunoglobuline; RMI, risonanza magnetica per immagini; PET, tomografia a emissione di positroni.

<sup>1</sup> La cariotipizzazione convenzionale nei linfociti del sangue periferico può essere utile prima della terapia, se disponibile.

<sup>2</sup> Utilizzata in alcuni Paesi per monitorare la linfadenopatia e l'organomegalia.

Adattato da: Hallek 2018; Wierda 2022

# Modulo II: La LLC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

in CLL. È ora generalmente accettato che se i linfociti B periferici sono  $< 5 \times 10^9/L$  e sono presenti linfadenopatia e/o splenomegalia, viene diagnosticato un piccolo linfoma linfocitico (SLL) anziché una LLC (Eichhorst 2021).

La citometria a flusso del sangue periferico con immunofenotipizzazione mediante marcatori di superficie cellulare è adeguata per la diagnosi di LLC e la biopsia del midollo osseo non è generalmente necessaria (Wierda 2022; Burger 2020).

Si raccomanda l'esecuzione di altri esami per aiutare a prevedere la prognosi, valutare il carico tumorale o supportare le decisioni terapeutiche. L'indicazione del trattamento non dipende dai risultati di questi test, ma piuttosto dallo stadio clinico e dai sintomi del paziente (Hallek 2018) (vedere "Stadiazione clinica" di seguito).

## Presentazione del paziente

È necessario raccogliere l'anamnesi ed eseguire l'esame obiettivo, compresa la misurazione delle dimensioni del fegato, della milza e dei linfonodi palpabili. Va valutato il performance status del paziente. Poiché la LLC viene diagnosticata principalmente negli adulti più anziani, le comorbidità sono spesso presenti e la presenza di comorbidità multiple ( $\geq 2$ ) si è dimostrata un fattore predittivo indipendente dell'esito clinico, indipendentemente dall'età o dallo stadio della malattia (Goede 2014).

I sintomi di presentazione sono più comunemente legati alla linfadenopatia. Circa il 20%-50% presenta sintomi di epatosplenomegalia e circa il 5%-10% una perdita di peso involontaria del 10% o più del peso corporeo in un periodo di 6 mesi (Shadman 2023). La stanchezza, quando presente, può essere segnalata come grave.

La presenza di sintomi "B" può segnalare una malattia più attiva e può essere indicativa della necessità di iniziare un trattamento. I sintomi "B" includono:

- perdita di peso inspiegabile  $> 10\%$  del peso corporeo nei 6 mesi precedenti;
- fatigue grave (incapacità di lavorare o di svolgere le attività della vita quotidiana);
- febbre  $> 38^\circ\text{C}$  per almeno 2 settimane senza evidenza di infezione;
- sudorazione notturna abbondante per più di un mese senza evidenza di infezione.

In più della metà dei nuovi pazienti affetti da LLC si riscontrano comunemente linfonodi indolori e ingrossati. I linfonodi possono diventare dolorosi o unirsi formando grandi masse di tessuto linfoide. Linfonodi ingrossati

possono essere presenti anche in assenza di una conta elevata dei globuli bianchi. Il numero e le dimensioni dei linfonodi ingrossati vengono presi in considerazione nella diagnosi e nella gestione della malattia. Il termine "linfadenopatia generalizzata" si riferisce all'ingrossamento dei linfonodi in tutto il corpo.

## Diagnosi differenziale

È importante verificare che il paziente sia affetto da LLC e non da un'altra malattia linfoproliferativa che può mimare la LLC. Altri tipi di linfoma che vanno differenziati dalla LLC sono:

- leucemia a cellule capellute, un raro cancro dei linfociti che tende a progredire lentamente. Le cellule cancerose sono un tipo di linfociti B, ma sono diverse da quelle osservate nella LLC. I linfociti presentano sottili proiezioni sulla superficie, che li fanno apparire "pelosi";
- leucemia a grandi linfociti granulari (large granular lymphocyte, LGL), in cui le cellule cancerose sono grandi e presentano caratteristiche dei linfociti T o delle cellule natural killer (NK). La maggior parte delle leucemie LGL è a crescita lenta, ma un piccolo numero è più aggressivo;
- manifestazioni leucemiche del linfoma a cellule mantellari;
- linfoma della zona marginale;
- linfoma splenico della zona marginale con linfociti villosi circolanti;
- linfoma follicolare;
- linfoma linfoplasmacitico (Eichhorst 2021; Hallek 2018).

## Stadiazione clinica

Esistono due sistemi di stadiazione comunemente utilizzati nella LLC: il sistema Rai e il sistema Binet. Il sistema Rai si basa sulla linfocitosi. In altre parole, il paziente deve avere un numero elevato di linfociti nel sangue e nel midollo osseo che non può essere collegato ad altre cause, come ad esempio un'infezione.

Il sistema di stadiazione di Binet stratifica i pazienti in tre gruppi prognostici in base al numero di aree coinvolte e al livello di emoglobina e piastrine e, in modo simile al sistema di stadiazione Rai, fornisce una correlazione significativa con l'esito clinico. Entrambi i sistemi si basano su evidenze fisiche (ovvero sulla presenza di interessamento dei linfonodi, ingrossamento della milza

## Modulo II: La LLC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

**Tabella 1. Sistemi di stadiazione Binet e Rai per la LLC**

Stadio	Definizione	
Sistema Binet		
Binet A	Hb $\geq$ 100 g/L (6.21 mmol/L), piastrine $\geq$ $100 \times 10^9/L$ , $<$ 3 siti linfoidi interessati <sup>1</sup>	
Binet B	Hb $\geq$ 100 g/L (6.21 mmol/L), piastrine $\geq$ $100 \times 10^9/L$ , $\geq$ 3 siti linfoidi interessati <sup>1</sup>	
Binet C	Hb $<$ 100 g/L (6.21 mmol/L), piastrine $<$ $100 \times 10^9/L$	
Sistema Rai		
Rischio basso	Rai 0	Linfociti $>$ $5 \times 10^9/L$
Rischio medio	Rai I	Linfocitosi e linfadenopatia
	Rai II	Linfocitosi ed epatomegalia e/o splenomegalia con/senza linfadenopatia
Rischio alto	Rai III	Linfocitosi e Hb $<$ 110 g/L (6,83 mmol/L) con/senza linfadenopatia/organomegalia
	Rai IV	Linfocitosi e piastrine $<$ $100 \times 10^9/L$ con/senza linfadenopatia/organomegalia

LLC, leucemia linfatica cronica; Hb, emoglobina.  
<sup>1</sup> Il sistema di Binet prende in considerazione cinque potenziali sedi di interessamento: linfadenopatia cervicale, ascellare, inguinale (uni- o bilaterale), milza e fegato. L'interessamento è giudicato solo dall'esame obiettivo e non prende in considerazione i risultati della diagnostica per immagini ai fini della stadiazione.  
 Adattato da Eichhorst 2021

e/o del fegato) e su parametri ematici per valutare il grado di carico tumorale.

La malattia asintomatica in stadio precoce, determinata mediante uno dei sistemi di stadiazione di cui alla **Tabella 1**, non richiede un'ulteriore valutazione del rischio. I pazienti devono essere visitati a intervalli di 3 mesi dopo il primo anno e poi seguiti ogni 3-12 mesi, a seconda del carico e della dinamica della malattia (**vedere il Modulo 4**).

### Fattori prognostici

I **biomarcatori prognostici (Riquadro 2)** valutano il rischio di progressione della malattia e di morte e aiutano i medici in alcuni aspetti della consulenza ai pazienti, tra cui la determinazione della frequenza del follow-up e l'identificazione dei casi ideali a un trattamento precoce adattato al rischio (Cohen 2020). Le anomalie citogenetiche più comunemente definite, e quindi prognostiche. I marcatori prognostici per la LLC includono anomalie citogenetiche come la delezione di 13q [del(13q)], del(17p), trisomia 12 e del(11q), nonché lo stato di mutazione dei geni della porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (IGHV) del recettore delle cellule B (Burger 2020). I pazienti con uno o più marcatori di rischio alto (del(17p), del(11q) o IGHV non mutato) hanno tipicamente un tempo più breve all'avvio del trattamento iniziale e remissioni più brevi dopo il trattamento rispetto ai pazienti con i seguenti marcatori di LLC di rischio basso: del(13q), trisomia 12 o IGHV mutato. In generale, il significato prognostico dei marcatori prognostici può variare a seconda della popolazione di pazienti, dei regimi di trattamento e degli esiti clinici che vengono valutati (Wierda 2022). Molti dei fattori sono stati generati nel periodo in cui si usava la chemioterapia o la chemioimmunoterapia; terapie nuove e più efficaci possono influire sulla prognosi.

**Riquadro 2. Biomarcatori prognostici consolidati nella LLC**

Stadio	Definizione
Fattori dell'ospite	Età, sesso
Marcatori della malattia	Sistemi di stadiazione Rai e Binet
Espressione di antigeni	CD38, ZAP70, CD49d/VLA-4
Sierologia	Lattato deidrogenasi, beta-2 microglobulina, timidina chinasi
Genetica	del(17p), mutazione del gene TP53
Immunogenetica	IGHV

Fonte: Cohen 2020

## Modulo II: La LLC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

Tabella 2. Sintesi del punteggio CLL-IPI e dell'indice prognostico della LLC

Variabile	Fattore avverso	Punteggio
Tp53(17p)	Soppresso e/o mutato	4
IGHV	Non mutato	2
B-2 microglobulina	> 3,5 mg/L	2
Stadio clinico	Binet B/C o Rai I-IV	1
Età	> 65	1
Punteggio prognostico		0-10
Gruppo di rischio	Punteggio	
Basso (nessun trattamento necessario)	0-1	
Medio (nessun trattamento salvo se la malattia è altamente sintomatica)	2-3	
Alto (trattare a meno che il paziente non sia asintomatico)	4-6	
Molto elevato (trattare con nuovi agenti o trattamento nell'ambito di una sperimentazione clinica piuttosto che la chemioterapia)	7-10	

### Indice prognostico internazionale per la LLC (International Prognostic Index for CLL, CLL-IPI)

Nel 2016 è stato pubblicato un nuovo modello prognostico che ha permesso una gestione più mirata della LLC (International CLL-IPI working group 2016). Questo indice stima il rischio di progressione e il tempo fino all'avvio del trattamento nei pazienti con malattia in stadio iniziale, e classifica il rischio (basso, medio, alto o molto alto) sulla base dei fattori di rischio individuali ponderati. Attualmente è il sistema prognostico più importante nella LLC (Tabella 2). I sistemi di stadiazione Rai e Binet sono incorporati in questo indice, ma non riconoscono la diversità biologica della LLC né predicono la risposta alle terapie moderne.

Il CLL-IPI combina parametri genetici, biochimici e clinici in un modello prognostico, discriminando quattro sottogruppi prognostici. Consente una gestione più mirata dei pazienti con LLC nella pratica clinica e nelle sperimentazioni cliniche (International CLL-IPI working group, 2016). L'indice sottolinea l'importanza di includere lo stato mutazionale di IGHV nella valutazione basale dei pazienti con LLC come requisito prima del trattamento, assegnando a questa variabile un punteggio di 4 nell'indice CLL-IPI (Hallek 2018) (Tabella 2).

Una nota di cautela: la maggior parte dei modelli di previsione è stata sviluppata in riferimento ai pazienti trattati con chemioimmunoterapia e non si deve presumere che questi predittori funzionino nel contesto di altre terapie come gli inibitori della BTK o gli inibitori di BCL2 (Montserrat 2019).

### Anomalie citogenetiche

I ricercatori hanno studiato per molti anni le aberrazioni genetiche associate alla LLC per comprendere meglio lo sviluppo e l'evoluzione della malattia e per migliorare la stratificazione del rischio. Le evidenze finora disponibili indicano che la complessità citogenetica, cioè la presenza di aberrazioni cromosomiche multiple, potrebbe essere utilizzata come marcatore predittivo della prognosi e della risposta al trattamento (Tabella 3).

All'incirca l'80% dei pazienti con LLC non trattata presenta anomalie citogenetiche, che sono rilevate mediante ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) (Wierda 2022). Gli studi FISH sulla LLC non possono essere utilizzati per diagnosticare la LLC perché le anomalie possono essere riscontrate anche in altri disturbi linfoproliferativi.

Diversi studi hanno indicato che una serie di aberrazioni genomiche, in particolare lo stato di mutazione del(17p) e TP53, hanno la relazione più forte con l'esito clinico, perciò la loro valutazione è raccomandata per tutti i pazienti con LLC prima di iniziare una terapia (Tausch 2020; Hallek 2018). L'anomalia del(17p) si riscontra più frequentemente nei pazienti con LLC precedentemente trattata, suggerendo che l'acquisizione e/o l'espansione di cloni di LLC con del(17p) può verificarsi durante il corso del trattamento.

I marcatori tumorali per la valutazione prognostica riguardano il background genomico del clone maligno, in particolare il gene TP53 (chiamato anche proteina tumorale TP53 o antigene tumorale cellulare TP53), e lo stato di ipermutazione somatica del gene IGHV riarrangiato espresso dall'immunoglobulina del recettore

## Modulo II: La LLC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

clonotipico dei linfociti B. Tuttavia, non esiste un'anomalia citogenetica specifica nella LLC. La mutazione di TP53 è presente in circa il 10%-15% dei pazienti alla diagnosi ed è comune nei pazienti con del(17p): la prognosi è meno favorevole se sono presenti entrambe le anomalie.

Lo stato mutazionale di IGHV è un importante fattore predittivo degli esiti di sopravvivenza. Un IGHV non mutato è associato a una prognosi sfavorevole e a una sopravvivenza significativamente ridotta rispetto a un IGHV mutato, indipendentemente dallo stadio della malattia (Hamblin 1999). L'IGHV è un marcatore stabile, cioè non tende a cambiare nel tempo, quindi il test viene normalmente eseguito una volta sola. L'analisi dello stato mutazionale di IGHV è necessaria per la pianificazione del trattamento quando si considera la chemioimmunoterapia.

Il gene Notch1 è coinvolto in molti processi fisiologici delle cellule normali in cui regola la crescita, l'apoptosi e la differenziazione.

Le mutazioni del gene SF3B1 determinano un'elaborazione disfunzionale delle proteine. Se presente, questa mutazione può causare un'accelerazione della progressione della malattia ed è associata a un esito meno favorevole.

Il cariotipo complesso è presente quando ci sono tre o più aberrazioni strutturali e/o numeriche sui cromosomi in un dato campione. Uno studio ha rilevato che i pazienti con cinque o più aberrazioni avevano una sopravvivenza complessiva più breve rispetto a quelli con tre o quattro aberrazioni, indipendentemente da altri fattori (Baliakas 2019a). Tuttavia, questo studio ha anche rilevato che i pazienti con cariotipo complesso in combinazione con specifiche aberrazioni numeriche, come copie soprannumerarie dei cromosomi 12 e 19, avevano un decorso indolente della malattia (Baliakas 2019a). Gli autori concludono che il cariotipo complesso, definito come la presenza di  $\geq 3$  anomalie numeriche e/o strutturali rilevate dall'analisi convenzionale del bandeggio (CBA),

**Tabella 3. Anomalie citogenetiche e di altro tipo e loro rilevanza prognostica<sup>1</sup>**

Anomalia	Rischio associato/Esiti
del(13q)	Circa il 55% alla diagnosi; se non sono presenti altre anomalie; indica un esito favorevole, una progressione indolente della malattia
del(17p)	< 10% alla diagnosi, $\leq 30\%$ nella malattia recidivata/refrattaria; spesso in associazione ad altre anomalie; sfavorevole/ad alto rischio
del(11q)	10% dei pazienti con malattia in fase iniziale, 25% dei pazienti non trattati con malattia in fase avanzata; malattia ad alto rischio/aggressiva
Trisomia +12	Nel 10%-20% dei pazienti; rischio medio (se unica anomalia citogenetica), rischio più elevato (se in concomitanza con altre anomalie)
Mutazioni del gene NOTCH1	Il 10%-15% presenta una mutazione, progressione della malattia più aggressiva, esiti sfavorevoli
Mutazione/alterazione del gene TP53	10%-15% alla diagnosi, comunemente in associazione a del(17p); il wild-type ha esiti favorevoli; se mutato, la progressione della malattia è più rapida e identifica una malattia con prognosi sfavorevole/ad alto rischio; indica una scarsa risposta alla CIT o una ricaduta precoce
Mutazioni del gene SF3B1	Il 10%-15% presenta una mutazione; progressione più rapida della malattia, esiti meno favorevoli
IGHV	40% non mutato alla diagnosi, identifica esiti sfavorevoli/ad alto rischio; 60% mutato alla diagnosi, esiti favorevoli
Cariotipo complesso (CK) <sup>2</sup>	$\geq 3$ anomalie cromosomiche clonali non correlate in più di una cellula del cariotipo; sfavorevole/ad alto rischio
Raddoppiamento dei linfociti nel sangue	Il raddoppiamento entro 1 anno è associato a un rischio più elevato, è necessario un attento monitoraggio
CD38	L'espressione di CD38 è un indicatore di rischio più elevato
Beta-2 microglobulina	Associata a una maggiore estensione della malattia
CD49d	L'espressione di CD49 è un indicatore di malattia a rischio più elevato
ZAP-70	Una maggiore espressione può essere associata a un rischio di malattia più elevato

<sup>1</sup> Questa tabella fornisce utili informazioni prognostiche sulla sopravvivenza e sul tempo alla progressione nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento  
<sup>2</sup> Basato sui risultati della cariotipizzazione in metafase delle cellule LLC stimulate con CpG  
 CD, cluster di designazione; CIT, chemioimmunoterapia; del, delezione; ZAP, proteina chinasi 70 associata alla catena Z  
 Adattato da: Hallek 2019; Wierda 2022

# Modulo II: La LLC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

non dovrebbe essere generalmente accettato come sfavorevole nella LLC a causa della natura eterogenea di questa malattia: mentre un cariotipo complesso elevato ( $\geq 5$  aberrazioni) è prognosticamente sfavorevole, cariotipi complessi bassi e intermedi sono clinicamente rilevanti solo se coesistono con TP53abs (Baliakas 2019a).

## Alterazioni immunitarie

La LLC è caratterizzata da complesse alterazioni immunitarie, che infine si manifestano con disfunzioni immunitarie clinicamente rilevanti, tra cui fenomeni autoimmuni e aumento del rischio di infezioni. Le manifestazioni autoimmuni della LLC possono includere citopenie autoimmuni, trombocitopenia immune, aplasia pura della serie rossa e granulocitopenia autoimmune. L'aumento del rischio di infezione dipende dalle disfunzioni immunitarie sottostanti legate alla LLC; considerando l'attuale scenario pandemico, va detto che i pazienti con LLC possono essere gravemente colpiti dall'infezione da SARS-CoV-2, e in particolare i pazienti più anziani sembrano essere a maggior rischio di infezione.

La disregolazione immunitaria porta anche a un aumento del rischio di neoplasie secondarie (Vitale 2021). I fattori legati alla LLC, come la perdita dell'immunosorveglianza insieme all'età avanzata, contribuiscono all'insorgenza di neoplasie secondarie.

## Marcatori di superficie cellulare

Nella LLC vi è un aumento dei linfociti T CD4+ e CD8+, e si è scoperto che questi hanno un impatto prognostico sulla malattia. Il rapporto tra cellule T e cellule B monoclonali maligne (MBC) è stato identificato come un fattore predittivo indipendente del tempo intercorrente fino all'avvio del primo trattamento nella LLC in fase iniziale, con rapporti CD4:MBC e CD8:MBC più elevati, che predicono una sopravvivenza complessiva più lunga. Un rapporto CD4:CD8 ridotto (o invertito) è stato associato a diverse situazioni svantaggiose, tra cui stadi avanzati della malattia, un predittore di infezioni respiratorie ricorrenti e tempi più brevi al primo trattamento, di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza complessiva (Vitale 2021).

## Altri fattori di rischio

La beta-2 microglobulina è una proteina rilasciata da diversi tipi di cellule, comprese quelle della LLC. Livelli elevati sono associati a una progressione più precoce della LLC. ZAP-70 è una proteina espressa in prossimità della

membrana superficiale delle cellule T; svolge un ruolo chiave nella segnalazione delle cellule T. Un livello elevato di lattato deidrogenasi (LDH), una proteina presente nella maggior parte delle cellule, indica un danno cellulare e può essere un segno di progressione della malattia.

## Altri fattori prognostici avversi:

- Schema diffuso di interessamento del midollo osseo (sostituzione più diffusa del midollo normale causata dalla leucemia)
- Interessamento linfonodale (dimensioni, sito/i di interessamento)
- Età avanzata
- Tempo di raddoppiamento dei linfociti (il tempo necessario per raddoppiare la conta dei linfociti) inferiore a 1 anno
- Aumento della frazione dei prolinfociti (una forma precoce di linfocita) nel sangue

## Prospettive future sulla diagnosi di leucemia linfatica cronica

I progressi nella previsione degli esiti della LLC sono stati modesti, mentre i progressi nel trattamento sono stati eccezionali. Le mutazioni in NOTCH1, SF3B1 e BIRC3, tra le altre, e il cariotipo complesso potrebbero aggiungere informazioni importanti ai modelli prognostici, ma richiedono standardizzazione e armonizzazione, validazione e ulteriori studi (Montserrat 2019). Sono necessari studi specifici su pazienti con LLC IGHV-mutata e IGHV-non mutata e su altri sottogruppi genetici, nonché su aree quali la resistenza ai farmaci, la selezione clonale, il rischio di trasformazione e gli eventi avversi, per approfondire le conoscenze attuali sulla previsione degli esiti in questi pazienti (Montserrat 2019). Nell'era delle terapie mirate, nuovi biomarcatori predittivi come le mutazioni della via BCR e BCL-2 per identificare i pazienti con malattia recidivata/refrattaria che dovrebbero essere considerati per il trattamento in nuove sperimentazioni cliniche richiederanno ulteriori indagini (Cohen 2020).

## Riferimenti bibliografici

- Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations and clinical impact. *Blood* 2019a; 133:1205-1216
- Baliakas P, Moysiadis T, Hadzidimitriou A, et al. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019b; 104. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.195032>
- Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383:460-473
- Cohen JA, Bomben R, Pozzo F, et al. An updated perspective on current prognostic and predictive biomarkers in chronic lymphocytic leukemia in the context of chemoimmunotherapy and novel targeted therapy. *Cancers* 2020; 12, 894; doi:10.3390/cancers12040894
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021;32:23-33
- Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 2014; 99:1095-1100
- 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
- Hamblin TJ, Dabis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:1848-1854
- International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncology* 2016; 17:779-790
- Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: progress and uncertainty. *Cancer* 2019; 125:3699-3705
- Tardivon D, Antoszewski M, Zanger N, et al. Notch signaling promotes disease initiation and progression in murine chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137:3079-3092.
- Tausch E, Beck P, Schlenk RF, et al. Prognostic and predictive role of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: results from the pivotal phase III study COMPLEMENT1. *Haematologica* 2020; 105:2440-2447
- Vitale C, Boccillato E, Comba L, et al. Impact of immune parameters and immune dysfunctions on the prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancers* 2021; 13:3856G
- Wierda, WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines version 3.2022. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Disponibile all'indirizzo: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf). Accesso effettuato agosto 2022



### I fatti in breve

1. La LMC ha 3 fasi: cronica, accelerata e blastica. Le fasi sono definite dal numero di blasti immaturi rilevati nel sangue e nel midollo osseo.
2. L'iter diagnostico deve includere: esame obiettivo, elettrocardiogramma, profilo biochimico, esame emocromocitometrico completo (CBC) e differenziale, aspirato di midollo osseo per la morfologia e la citogenetica e la rilevazione del trascritto BCR-ABL1 mediante reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR), o del cromosoma Ph mediante ibridazione in situ a fluorescenza (FISH).
3. Per definire la LMC in fase avanzata vengono utilizzati diversi sistemi, che si basano sulla percentuale di blasti nel sangue periferico e/o nel midollo osseo, sulla conta piastrinica e sulla presenza di splenomegalia.
4. I fattori associati a una prognosi meno favorevole alla diagnosi iniziale includono: stadio avanzato, età  $\geq 60$  anni, splenomegalia, conta piastrinica molto alta/molto bassa, elevata conta dei blasti ed elevata conta dei basofili nel sangue periferico.
5. Dall'introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi, la maggior parte dei pazienti muore attualmente per cause diverse dalla leucemia mentre è ancora in fase di remissione.

# Modulo III: La LMC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

---

## A. Stabilire una diagnosi di LMC come base per le decisioni di trattamento

- a. Introduzione
- b. Classificazione e fasi
- c. Diagnosi
  - i. Presentazione del paziente
  - ii. Inquadramento iniziale
  - iii. Inquadramento in stadio avanzato
  - iv. Sistemi di classificazione degli stadi avanzati
  - v. Diagnosi differenziale
  - vi. Test e procedure

## B. Fattori prognostici

- a. Fase cronica
- b. Fase avanzata

Riferimenti bibliografici

## Stabilire una diagnosi di LMC

### Introduzione

Nei pazienti asintomatici, la LMC viene spesso scoperta durante una visita medica di routine o durante l'analisi degli esami del sangue di routine (Jabbour 2020). L'assenza di sintomi è più comune nella fase cronica della LMC, e nella maggior parte dei pazienti, circa l'85%, la diagnosi ha luogo durante questa fase (Apperley 2015). La progressione della malattia avviene generalmente dalla fase cronica a quella accelerata fino alla fase blastica, sebbene alcuni pazienti progrediscono direttamente dalla fase cronica a quella blastica, senza esibire alcuna manifestazione tipica della fase accelerata (Jabbour 2020).

### Classificazione e fasi

La LMC può essere classificata in 3 fasi: cronica, accelerata e blastica. Le fasi sono definite dal numero di blasti immaturi rilevati nel sangue e nel midollo osseo (Tabella 1).

La LMC progredisce molto lentamente nella fase cronica e possono essere necessari da mesi a diversi anni perché la malattia progredisca alla fase successiva. Se non trattata, la malattia in fase cronica progredisce verso la fase accelerata o blastica mediamente nell'arco di 3-5 anni (Sawyers 1999). Nella fase accelerata, si verifica un aumento del numero di cellule blastiche mieloidi immature e spesso si verificano nuove alterazioni cromosomiche o altre mutazioni, oltre al cromosoma Philadelphia (Ph).

La progressione dalla fase cronica a quella blastica è rilevante per la prognosi e il trattamento, sebbene i confini clinici e morfologici tra questi stadi siano talvolta vaghi. I test, come l'immunocitologia mediante citometria a flusso

e l'istochimica, consentono una valutazione accurata delle cellule immature e la distinzione tra crisi blastica mieloide e linfoide (Hochhaus 2017a). La fase blastica (o crisi blastica) può imitare i segni e i sintomi della leucemia mieloide acuta.

Le anomalie cromosomiche aggiuntive nelle cellule Ph+ (ACA/Ph+) si riferiscono ad aberrazioni citogenetiche che causano l'evoluzione clonale. Nei pazienti in cui sono state riscontrate anomalie cromosomiche aggiuntive nelle cellule Ph+, la presenza di una via principale ACA/Ph+ (per es. trisomia 8, isocromosoma 17q, secondo Ph e trisomia 19) alla diagnosi può avere un impatto prognostico negativo sulla sopravvivenza e sulla progressione della malattia verso la fase accelerata o blastica.

L'incidenza complessiva della LMC in fase accelerata e blastica alla diagnosi è rispettivamente del 3,5% e del 2,2% (Hoffmann 2015), ma con l'introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi (tyrosine kinase inhibitor, TKI) il numero è diminuito in modo significativo. In uno studio di follow-up a lungo termine, la progressione complessiva alla LMC in fase accelerata o blastica dopo 10 anni è stata del 6,9% (Hochhaus 2017b). I tassi di progressione sono ora più bassi grazie ai miglioramenti nella gestione dei pazienti con LMC in fase cronica che hanno una risposta inadeguata al trattamento.

### Diagnostica

#### Presentazione del paziente

Circa il 50% dei pazienti con LMC diagnosticati in Europa e dal 30% al 50% di quelli negli Stati Uniti sono asintomatici alla presentazione (Hochhaus 2017a). Al momento della diagnosi, la maggior parte dei pazienti (90%-95%) è nella

	Cliniche ed ematologiche	Alterazioni cromosomiche aggiuntive
Fase cronica	< 10% di blasti; il paziente può o meno presentare sintomi; progressione lenta; buona risposta al trattamento	Secondo Ph, trisomia 8, isocromosoma 17q, trisomia 19, cariotipo complesso o anomalie di 3q26.2
Fase accelerata	<b>Blasti nel SP o nel MO 15%-29%</b> ; Blasti + promielociti nel SP $\geq$ <b>30%</b> ; basofili nel SP $\geq$ <b>20%</b> ; piastrine $\leq$ <b>100 x 10<sup>9</sup>/L (non correlate alla terapia)</b> ; anemia; splenomegalia persistente/in aumento non responsiva alla terapia	<b>Evoluzione citogenetica durante il trattamento</b> (ovvero anomalie nelle cellule Ph+)
Fase blastica	<b>Blasti nel SP o nel MO <math>\geq</math> 30%</b> ; <b>proliferazione extramidollare dei blasti</b> ; conte leucocitarie elevate; ampia gamma di sintomi	

I criteri clinici ed ematologici in **grassetto** sono i criteri della European LeukemiaNet per la definizione della LMC in fase accelerata e blastica. Esistono diversi sistemi di classificazione, tra cui quelli dell'MD Anderson Cancer Center e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).  
MO, midollo osseo; SP, sangue periferico  
Adattato da: How 2021; Hochhaus 2020

# Modulo III: La LMC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

Tabella 2. Segni e sintomi della LMC

Segni e sintomi comuni alla diagnosi	Segni e sintomi rari alla diagnosi
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fatigue</li><li>• Perdita di peso</li><li>• Malessere</li><li>• Pienezza o dolore al quadrante superiore sinistro a causa della splenomegalia, presente in una quota di pazienti fino al 60%</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Emorragia (associata a bassa conta piastrinica e/o disfunzione piastrinica)</li><li>• Trombosi (associata a trombocitosi e/o leucocitosi marcata)</li><li>• Artrite gottosa (dovuta a livelli elevati di acido urico)</li><li>• Emorragie retiniche</li><li>• Ulcerazione gastrointestinale superiore (a causa di elevati livelli di istamina dovuti alla basofilia)</li></ul>

Adattato da: Jabbour 2020; Thompson 2015

fase cronica (Jabbour 2020); raramente i pazienti vengono diagnosticati in fase blastica. Nei pazienti asintomatici, l'insorgenza di sintomi aspecifici è subdola, ma abbastanza evidente da richiedere una valutazione medica. I segni e i sintomi della fase cronica della LMC sono derivano dall'anemia e dalla splenomegalia (riscontrata nel 50%-60% dei casi) (Tabella 2).

## Inquadramento iniziale

L'iter diagnostico per la LMC deve comprendere l'esame obiettivo, con particolare attenzione alla presenza di epatomegalia o splenomegalia, l'elettrocardiogramma, il profilo biochimico, l'esame emocromocitometrico completo (CBC) e la conta differenziale, l'aspirato di midollo osseo per la morfologia e la citogenetica e la rilevazione del trascritto BCR-ABL1 mediante reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR), o del cromosoma Philadelphia (Ph) mediante ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) (Shah 2022; Hochhaus 2020). I test molecolari stanno diventando ampiamente disponibili, sostituendo il monitoraggio citogenetico. La RT-PCR è utilizzata anche per seguire la risposta al trattamento attraverso la valutazione della **risposta molecolare (molecular response, MR)**, definita come il rapporto tra i trascritti BCR-ABL1 e ABL1 secondo la Scala Internazionale (SI) (vedere il **Modulo 4**) (Minciocchi 2021). L'aspirato del midollo osseo è obbligatorio per tutti i pazienti in cui si sospetti una LMC, in quanto è in grado di confermare la diagnosi (ad es. tramite analisi citogenetica) e fornire le informazioni necessarie per la stadiazione in termini di percentuali di blasti e basofili (Hochhaus 2017a). L'aspirato può fornire informazioni importanti, che consentono di confermare la diagnosi e determinare lo stadio della malattia in base alle percentuali di blasti e basofili (Jabbour 2020).

## Inquadramento in stadio avanzato

Il riconoscimento della progressione della malattia dalla fase cronica a quella blastica è importante per la prognosi e il trattamento, sebbene i confini clinici e morfologici tra questi stadi siano talvolta vaghi (Hochhaus 2020).

Il paziente può presentare sintomi più gravi nelle fasi avanzate della LMC. Tra questi possono esservi respiro affannoso, dolore osseo, infiltrati cutanei, linfadenopatia e peggioramento dell'anemia, oltre a febbre, artralgia e dolori addominali causati dall'infarto splenico (Jabbour 2014). Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) è stato descritto nella fase blastica (Shah 2022). La LMC viene sospettata il più delle volte sulla base di un emocromo anormale ottenuto incidentalmente o durante la valutazione della splenomegalia. La conta dei granulociti è elevata, di solito  $\leq 50 \times 10^9/L$  nei pazienti asintomatici e da  $200 \times 10^9/L$  a  $1.000 \times 10^9/L$  nei pazienti sintomatici. Neutrofilia (differenziale dei leucociti spostato a sinistra), basofilia ed eosinofilia sono comuni. La riduzione dell'attività fagocitaria dei granulociti è tipica della LMC e differenzia la malattia da altri disturbi mieloproliferativi cronici.

La composizione del midollo osseo subisce rapidi cambiamenti durante la terapia, solitamente iniziata nella fase cronica. I cambiamenti includono, ad esempio, la riduzione delle cellule granulocitarie, la normalizzazione della megacariopoiesi e la normalizzazione dell'eritropoiesi.

## Sistemi di classificazione in fase avanzata

Per definire la LMC in fase avanzata (fase accelerata e fase blastica) vengono utilizzati diversi sistemi di classificazione. Una delle principali differenze tra questi sistemi, sviluppati dall'International Blood and Marrow Transplant Registry (IBMTR), dall'MD Anderson Cancer Center (MDACC), dalla European LeukemiaNet e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è la soglia percentuale di blasti utilizzata per distinguere la fase cronica, accelerata e blastica; quest'ultima è definita dall'OMS come una percentuale di blasti superiore al 20%, mentre tutti gli altri sistemi utilizzano una soglia superiore al 30% (How 2021). I diversi sistemi di classificazione e le rispettive definizioni di LMC avanzata devono essere presi in considerazione quando si interpretano e si applicano i risultati degli studi ai singoli pazienti. I criteri MDACC e IBMTR sono anche spesso utilizzati come criteri di eleggibilità nelle sperimentazioni cliniche (Tabella 3).

# Modulo III: La LMC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

**Tabella 3. Sistemi di classificazione MDACC e IBMTR per la leucemia mieloide cronica avanzata**

MDACC	IBMTR
Fase accelerata	
Blasti nel SP 15%-29%	Blasti nel SP o nel MO 10%-29%
Blasti + promielociti nel SP ≥ 30%	Blasti + promielociti nel SP ≥ 20%
Basofili nel SP ≥ 20%	Basofili nel SP ≥ 20%
Piastrine ≤ 100 x 10 <sup>9</sup> /L (non correlate alla terapia)	Piastrine ≤ 100 x 10 <sup>9</sup> /L (non correlate alla terapia) o > 1.000 x 10 <sup>9</sup> /L (non responsive alla terapia)
Splenomegalia (non responsiva alla terapia)	Splenomegalia (non responsiva alla terapia)
Evoluzione citogenetica durante il trattamento	Anemia Hb < 8 g/dL (non responsiva alla terapia)
Fase blastica	
Blasti nel SP o nel MO ≥ 30%	
Proliferazione extramidollare dei blasti	

MO, midollo osseo; IBMTR (International Blood and Marrow Transplant Registry), Registro Internazionale dei Trapianti di Sangue e Midollo; MDACC, MD Anderson Cancer Center; SP, sangue periferico.  
Fonte: How 2021

## Diagnosi differenziale

La LMC deve essere differenziata dalle reazioni leucemiche, che di solito causano una conta dei globuli bianchi < 50 x 10<sup>9</sup>/L e altre anomalie del sangue. La LMC può essere difficile da differenziare da altre sindromi mieloproliferative o mielodisplastiche (Jabbour 2020). La diagnosi più difficile è confermare la LMC in pazienti che presentano splenomegalia e leucocitosi ma che non hanno il cromosoma Ph. I pazienti Ph negativi e BCR-ABL1 negativi sono considerati affetti da leucemia mielomonocitica cronica o LMC Ph negativa.

## Fattori prognostici

### Fase cronica

Dall'avvento della terapia con inibitori della tirosin-chinasi (TKI), la progressione dalla fase cronica a quella avanzata della LMC è molto meno comune, rendendo più difficile l'identificazione del significato prognostico di ulteriori anomalie citogenetiche presenti alla diagnosi iniziale. Il tipo di trascritto BCR-ABL1 svolge un ruolo preponderante nell'influenzare la risposta al trattamento, l'esito del trattamento e la **remissione libera da trattamento (treatment-free remission, TFR)** (Castagnetti 2017). (Il tipo di trascritto si riferisce alla traslocazione del proto-oncogene ABL e alla regione del gene BCR [breakpoint cluster region]) Diverse anomalie citogenetiche atipiche rilevate alla diagnosi o che evolvono nel tempo sono associate a una prognosi/risposta al trattamento più

sfavorevole, indipendentemente dal punteggio di stratificazione del rischio (vedere sotto) (Clark 2021) (**Riquadro 1**). Gli studi citogenetici possono rivelare più di una variante nelle cellule di un paziente.

I fattori associati a una prognosi meno favorevole al momento della diagnosi iniziale includono:

- fase della LMC - prognosi meno favorevole se in fase avanzata alla diagnosi iniziale;
- età ≥ 60 anni;
- splenomegalia;
- conta piastrinica molto alta o molto bassa;
- conta dei blasti elevata, conta dei basofili elevata nel sangue periferico

### Riquadro 1. Anomalie citogenetiche aggiuntive alla diagnosi iniziale potenzialmente associate a una prognosi peggiore

Varianti del trascritto BCR-ABL1	e13a2, e14a2 (i due sottotipi più comuni); e1a2, e19a2 (sottotipi meno comuni)
Ph+	Trisomia 8, isocromosoma 17q, secondo Ph, trisomia 19 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Alcune evidenze suggeriscono che la progressione della malattia potrebbe non essere così rapida nei pazienti con questa anomalia trattati con inibitori della tirosin-chinasi di seconda generazione.  
Fonti: Hochhaus 2020; Johansson 2002

## Modulo III: La LMC: diagnosi, stadiazione e valutazione del rischio

**Tabella 4. Sistemi di punteggio prognostico per determinare il profilo di rischio**

Sistema di punteggio Sokal	Basato sull'età del paziente, sulle dimensioni della milza, sulla conta piastrinica e sulla percentuale di cellule blastiche nel sangue periferico
Sistema di punteggio Hasford	Basato sull'età del paziente, sulle dimensioni della milza, sulla conta piastrinica, sulla percentuale di blasti, eosinofili e basofili nel sangue periferico
Sistema di punteggio EUTOS per la sopravvivenza a lungo termine nella LMC (ELTS)	Basato sull'età del paziente, sulle dimensioni della milza, sulla conta piastrinica e sulla percentuale di cellule blastiche nel sangue periferico per determinare la sopravvivenza a lungo termine
<p>Il calcolo del rischio relativo basato sul punteggio Sokal o Hasford (EURO) è disponibile all'indirizzo:  <a href="https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html">https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html</a></p> <p>Il calcolo del rischio di morte utilizzando il nucleo ELTS è disponibile all'indirizzo:  <a href="https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html">https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html</a></p>	

Per determinare il profilo di rischio dei pazienti con LMC in fase cronica al momento della diagnosi vengono utilizzati tre sistemi di punteggio prognostico (Tabella 4). Tutti e tre i sistemi classificano il rischio come basso, medio o alto. Il calcolo del punteggio di rischio alla diagnosi rimane una componente importante dell'iter diagnostico, poiché questa informazione ha implicazioni prognostiche e terapeutiche. Il rischio di progressione verso una fase avanzata è maggiore nei pazienti con punteggio di rischio medio o alto rispetto a quelli con un punteggio di rischio basso alla diagnosi. Pertanto, la determinazione del punteggio di rischio dovrebbe essere effettuata prima dell'inizio della terapia con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) nei pazienti con diagnosi di LMC in fase cronica (Pfirschmann 2016).

Poiché oggi la maggior parte dei pazienti muore per cause diverse dalla leucemia mentre è ancora in remissione, è stato sviluppato il nuovo punteggio del progetto EUTOS (European Treatment and Outcome Study) sulla sopravvivenza a lungo termine (Long Term Survival, LTS)

per prevedere la probabilità di decesso a causa della LMC (ovvero, morte legata alla leucemia). L'ELTS si basa su pazienti trattati con TKI. In questo sistema, l'età ha un valore prognostico negativo, poiché ha un impatto minore nei pazienti trattati con TKI rispetto a quelli trattati con la chemioterapia convenzionale (come nel sistema Sokal) (Hochhaus 2020). È il più utile predittore di morte correlata alla LMC nei pazienti trattati con imatinib di prima linea (Pfirschmann 2016).

### Malattia avanzata

Come visto in precedenza, pochi pazienti si presentano inizialmente in una fase avanzata (accelerata o blastica) della LMC e pochi pazienti progrediscono ora a questo stadio, grazie all'efficacia dei TKI. Naturalmente, un fattore prognostico negativo è rappresentato da una scarsa risposta o da una malattia refrattaria al trattamento di prima linea somministrato durante la fase cronica (Tabella 5).

**Tabella 5. Sistemi di punteggio prognostico per determinare il profilo di rischio**

Caratteristica	Fattori prognostici sfavorevoli
Clinica	Età avanzata Anemia Trombocitopenia % di basofili TKI precedente Immunofenotipo mieloide
Cromosomica	+8, Ph+, i(17q), +17, +19, +21, 3q26.2, 11q23, -7/7q, complesso, del17p, iperdiploidia, anomalie del cromosoma 15
Molecolare	TP53 ASXL1 Acquisizione di nuove mutazioni durante il trattamento con TKI (mutazioni della chinasi ABL1, TP53, KMT2D, TET2)
TKI, inibitore della tirosin-chinasi. Adattato da: How 2021	

## Riferimenti bibliografici

- Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2015; 385:1447-1459
- Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Am J Hematol* 2017; 92:797-805
- Clark RE, Apperley JF, Copland Mhairi, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. *Blood Advances* 2021; 5:1102-1109
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017a; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al.; IRIS Investigators. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017b; 376:917-927
- Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia* 2015; 29:1336-43
- How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2021) 2021:1:122-128
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2020; 95:691-709
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* 2014; 89:547-556
- Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002; 107:76-94
- Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Pfirschmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30:48-56
- Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:1330-1340
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022: Chronic Myeloid Leukemia. Disponibile all'indirizzo: [Guidelines Detail \(nccn.org\)](https://www.nccn.org). Accesso effettuato ad agosto 2022
- Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1440-1454



### I fatti in breve

1. I nuovi agenti sono la „scelta d’elezione“ per tutte le linee di trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) dopo che la loro superiorità rispetto alla chemioimmunoterapia convenzionale è stata dimostrata nelle sperimentazioni cliniche.
2. I nuovi agenti mirati (ad es. ibrutinib + rituximab) hanno dimostrato una maggiore efficacia, con eventi avversi meno numerosi e meno gravi e una migliore tollerabilità nel trattamento della LLC rispetto alla chemioimmunoterapia.
3. Il raggiungimento di una risposta completa con **malattia residua misurabile non rilevabile** al termine del trattamento è il più forte predittore di miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con LLC di nuova diagnosi o recidivata/refrattaria.
4. I TKI (tyrosine kinase inhibitors, un tipo di terapia mirata assunta per via orale), tra cui il più recente inibitore STAMP, asciminib, offrono oggi ai pazienti con LMC un’aspettativa di vita media vicina a quella della popolazione generale.
5. Il trattamento nella LMC avanzata è spesso una combinazione intensiva di chemioterapia con un TKI per passare a una fase cronica o di remissione in preparazione al trapianto allogenico di cellule staminali (allogeneic hematopoietic cell transplantation, alloHCT); la selezione del TKI è influenzata dalle comorbilità del paziente, dai costi, dal trattamento precedente e dallo stato mutazionale di BCR-ABL1.
6. Le mutazioni nel gene BCR-ABL1 alterano la forma della proteina BCR-ABL1, con possibili ricadute sull’azione inibitoria degli agenti TKI su BCR-ABL1.
7. Il trattamento con TKI può essere interrotto in alcuni pazienti con LMC dopo il raggiungimento della remissione libera da trattamento. Tuttavia, circa il 50% dei pazienti ha una ricaduta, il che indica la necessità di selezionare e monitorare attentamente i pazienti.

## Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

---

- A. Nuove terapie nella leucemia cronica
  - B. La leucemia linfatica cronica
    - a. Obiettivi del trattamento
    - b. Chemioterapia vs nuovi trattamenti
    - c. Valutazione del paziente prima di iniziare il trattamento
      - i. Valutazione dello stato generale di salute
    - d. Malattia asintomatica in fase iniziale
    - e. Malattia recidivata/refrattaria
    - f. Trapianto allogenico di cellule staminali
    - g. Valutazione della risposta al trattamento
    - h. Trattamento della malattia recidivata/refrattaria
    - i. Limiti dei trattamenti attualmente disponibili
  - C. La leucemia mielocitica cronica
    - a. Fase cronica: prima linea
    - b. Fase cronica: seconda linea e oltre
    - c. Mutazioni BCR-ABL1 resistenti al trattamento
    - d. Fase avanzata
    - e. Trapianto allogenico di cellule staminali
    - f. Valutazione della risposta al trattamento
      - i. Traguardi della risposta al trattamento
    - g. Trattamento durante la gravidanza
    - h. Remissione libera da trattamento
  - D. Prospettive future nel trattamento delle leucemie croniche
- Riferimenti bibliografici

# Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

## Nuove terapie nella leucemia cronica

Nel 2019, i nuovi agenti sono passati dall'essere classificati come „ottima opzione terapeutica“ a „scelta d'elezione“ per tutte le linee di trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC), dopo che la loro superiorità rispetto alla chemioimmunoterapia convenzionale è stata dimostrata negli studi clinici (Iovino 2020). Queste terapie includono gli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton [BTK (ibrutinib)], del regolatore dell'apoptosi della leucemia/linfoma a cellule B 2 [BCL-2 (venetoclax)] e della subunità catalitica delta della fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato 3-chinasi [PI3Kδ (idelalisib)]. Nuovi agenti selezionati possono essere utilizzati come monoterapia o in combinazione con altri tipi di terapie, come gli anticorpi monoclonali anti-CD20 (ad es. rituximab, ofatumumab o obinutuzumab), una combinazione altamente efficace nella LLC (How 2021). Diverse molecole di nuova generazione sono in fase di sperimentazione clinica e stanno mostrando un profilo di sicurezza più favorevole e una migliore efficacia.

L'introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) di prima generazione ha cambiato radicalmente la gestione della LMC, portando a tassi di **sopravvivenza complessiva (overall survival, OS)** ragguardevoli (Canet 2021). Ad esempio, il trattamento con il TKI di prima generazione imatinib ha migliorato la OS a 8 anni dal 20% all'87% (Kantarjian 2012). Con cinque TKI (imatinib di prima generazione, dasatinib, bosutinib e nilotinib di seconda generazione e ponatinib di terza generazione) che hanno come bersaglio il gene BCR-ABL approvati nella maggior parte dei Paesi e con l'approvazione del primo TKI della categoria che ha come bersaglio specifico la tasca miristoilica di ABL (inibitore STAMP), asciminib, ora approvato negli Stati Uniti, le decisioni terapeutiche sono complesse e richiedono la valutazione di fattori specifici del paziente (Garcia-Gutierrez 2022). Nella malattia refrattaria, il TKI asciminib ha mostrato un vantaggio rispetto a bosutinib nei pazienti con LMC altamente refrattari, in particolare quelli con mutazione T315I (Hochhaus 2020a). Questi agenti forniscono oggi ai pazienti con LMC un'aspettativa di vita media vicina a quella della popolazione generale (Bower 2016; Sasaki 2015).

## La leucemia linfatica cronica

Il trattamento della LLC è necessario solo se è documentata una malattia attiva, secondo i criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) (**Riquadro 1**), e nella pratica generale i pazienti con malattia asintomatica in fase iniziale (Rai 0, Binet A) vanno monitorati senza terapia (Hallek 2018). La risposta al trattamento è altamente variabile e può ora essere prevista con maggiore precisione grazie alle scoperte sulla

relazione tra biomarcatori ed esiti clinici (**vedere il Modulo 2**). Il trattamento precoce con agenti chemioterapici, inibitori della segnalazione o antagonisti di BCL2, da soli o in combinazione con anticorpi monoclonali, non si traduce in un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti con LLC in stadio iniziale (Eichhorst 2021; Hallek 2018). Nessuna delle terapie attualmente approvate è curativa e la chemioimmunoterapia non ha più un ruolo nel trattamento della LLC refrattaria/recidivata. Ogni qualvolta possibile, i pazienti devono essere trattati nell'ambito di una sperimentazione clinica per tutte le linee di terapia.

### Riquadro 1. Indicazioni per il trattamento iniziale secondo i criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)<sup>1</sup>

1. Evidenza di insufficienza midollare progressiva, manifestata dall'insorgenza o dal peggioramento dell'anemia e/o della trombocitopenia. Livelli soglia di Hb < 10 g/dL o conta piastrinica < 100 x 10<sup>9</sup>/L sono generalmente considerati un'indicazione al trattamento. In alcuni pazienti, la conta piastrinica < 100 x 10<sup>9</sup>/L può rimanere stabile per un lungo periodo e l'intervento terapeutico può non essere necessario.
2. Splenomegalia massiva (cioè ≥ 6 cm sotto il margine costale sinistro) o progressiva o sintomatica.
3. Linfonodi massivi (cioè ≥ 10 cm di diametro maggiore) o linfoadenopatia progressiva o sintomatica.
4. Linfocitosi progressiva con un aumento ≥ 50% nell'arco di 2 mesi, o tempo di raddoppiamento dei linfociti (lymphocyte doubling time, LDT) < 6 mesi.
5. Complicanze autoimmuni, tra cui anemia o trombocitopenia scarsamente responsive ai corticosteroidi.
6. Coinvolgimento extranodale sintomatico o funzionale (ad es. cute, rene, polmone, spina dorsale).
7. Sintomi correlati alla malattia definiti da uno qualsiasi dei seguenti:
  - a. perdita di peso non intenzionale ≥ 10% nei 6 mesi precedenti;
  - b. fatigue significativa (punteggio di 2 o peggiore alla scala di performance ECOG; incapacità di lavorare o di svolgere le attività abituali). Febbre ≥ 38,0°C per ≥ 2 settimane senza evidenza di infezione;
  - c. sudorazione notturna per ≥ 1 mese senza evidenza di infezione.

<sup>1</sup> Almeno 1 dei criteri deve essere soddisfatto come indicatore della necessità di trattamento.

Fonte: Hallek 2018

## Obiettivi del trattamento

Poiché la LLC, nella maggior parte dei casi, è una malattia incurabile, il trattamento dovrebbe migliorare la qualità della vita e prolungare la sopravvivenza (Eichhorst 2020). La **sopravvivenza libera da progressione** può essere un obiettivo terapeutico più rilevante nei pazienti più giovani e/o in buone condizioni fisiche rispetto ai pazienti più anziani.

# Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

Gli obiettivi del trattamento della LLC comprendono:

- fermare la moltiplicazione delle cellule LLC;
- attivare la morte cellulare programmata (apoptosi) nelle cellule LLC;
- raggiungere e mantenere lunghi periodi di remissione;
- migliorare la sopravvivenza

## Chemioimmunoterapia vs nuovi trattamenti

In una sperimentazione di fase 3, pazienti di età pari o inferiore a 70 anni con LLC precedentemente non trattata sono stati randomizzati a ricevere ibrutinib e rituximab per 6 cicli (dopo un singolo ciclo di ibrutinib in monoterapia), seguiti da ibrutinib fino alla progressione della malattia, oppure 6 cicli di chemioimmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida e rituximab, la terapia standard di prima linea. A una mediana di 36 mesi, i risultati relativi alla sopravvivenza libera da progressione hanno favorito ibrutinib + rituximab rispetto alla chemioimmunoterapia (89,4% vs 72,9%). Anche i risultati di [sopravvivenza complessiva](#) hanno favorito ibrutinib + rituximab rispetto alla chemioimmunoterapia (98,8% vs 91,5% a 3 anni) (Shanafelt 2019). I risultati relativi alla sopravvivenza libera da progressione in un sottogruppo di pazienti senza mutazione della regione variabile della catena pesante dell'immunoglobulina (immunoglobulin heavy-chain variable, IGHV) hanno anch'essi favorito ibrutinib + rituximab rispetto alla chemioimmunoterapia. L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o superiore è stata simile nei due gruppi, sebbene le complicanze infettive siano state meno comuni con ibrutinib + rituximab rispetto alla chemioimmunoterapia. Infine, i regimi di combinazione venetoclax + obinutuzumab e venetoclax + rituximab hanno determinato una malattia minima residua non rilevabile nel sangue periferico superiore rispetto alla chemioimmunoterapia in pazienti con un'età mediana di 61 anni in stadio Binet avanzato e con stato IGHV non mutato (Eichhorst 2021).

Sebbene i nuovi agenti mirati abbiano dimostrato di migliorare significativamente gli esiti rispetto alla chemioimmunoterapia, il loro vantaggio è in gran parte attribuito alla minore incidenza di eventi avversi e alla tollerabilità generalmente buona (Awan 2020). Rispetto a venetoclax + obinutuzumab, le chemioimmunoterapie sono associate a minori benefici per la salute e a costi più elevati. Riassumendo, le terapie mirate ottengono maggiori benefici a costi più elevati (Alrawashdh 2022). La chemioimmunoterapia può tuttavia essere presa in considerazione per i pazienti giovani e in buona salute con malattia IGHV-mutata (Awan 2020).

## Valutazione del paziente prima di iniziare il trattamento

Sebbene sia importante identificare biomarcatori prognostici e predittivi e terapie più efficaci e sicure, spesso vengono trascurati aspetti critici rilevanti che influenzano l'esito nei pazienti con diagnosi di LLC, come la fragilità, le comorbilità e l'accesso a cure mediche efficaci. Gli interventi mirati ad affrontare o correggere questi aspetti hanno un grande potenziale nel migliorare rapidamente gli esiti.

Il trattamento è altamente raccomandato nei pazienti con LLC in stadio avanzato o sintomatico.

L'iter diagnostico prima del trattamento deve comprendere:

- anamnesi ed esame obiettivo, compresa un'accurata palpazione di tutte le aree linfonodali, della milza e del fegato;
- esame emocromocitometrico completo e conta differenziale;
- chimica del siero, compresi lattato deidrogenasi (LDH), bilirubina, Ig sieriche, test di Coombs diretto (DAT) e aptoglobina;
- test di funzionalità renale ed epatica;
- anamnesi e stato di infezioni rilevanti [ovvero epatite B (HBV) e C (HCV), citomegalovirus (CMV), HIV];
- citogenetica (FISH) e genetica molecolare per individuare la delezione del cromosoma 17 [del(17p)] che influenza l'espressione della proteina tumorale p53 e, se la del(17p) è assente, sequenziamento TP53 per individuare la mutazione del gene TP53. Le lesioni genetiche possono evolvere nell'intero corso della malattia e le analisi devono essere effettuate il più vicino possibile (ad es., < 6 mesi) prima dell'inizio della terapia;
- cariotipo metafasico stimolato da CpG per cariotipo complesso;
- analisi molecolare per la rilevazione dello stato di mutazione del gene della porzione variabile della catena pesante (IGHV) di Ig;
- imaging del torace e altri esami di diagnostica per immagini, come appropriato;
- se necessario, altri esami per escludere possibili cause dell'anemia esistente, come l'esame del midollo osseo, l'analisi FISH estesa per rilevare ulteriori anomalie citogenetiche, il test dell'epatite E (se il paziente è positivo per l'HBV), la  $\beta$ -2 microglobulina sierica (un importante marcatore prognostico) (Wierda 2022; Eichhorst 2020; Hallek 2018).

# Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

## Valutazione dello stato generale di salute

Una sfida che riguarda sia i pazienti che i medici è la determinazione del livello dello stato generale di salute prima dell'inizio del trattamento, in particolare di quello con nuove terapie. Prima dell'inclusione in una sperimentazione clinica, è necessario determinare il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Gli strumenti di valutazione geriatrica, che misurano la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana e il funzionamento sociale, sono spesso inclusi nell'iter diagnostico di routine e vengono utilizzati per pianificare interventi mirati. Recentemente, l'importanza di valutare le condizioni concomitanti che possono influenzare la vulnerabilità all'immunochemioterapia utilizzando strumenti come la Cumulative Illness Rate Scale (CIRS) è stata sempre più riconosciuta e implementata nella pratica clinica (Frustaci 2022). In uno studio real-world, un punteggio CIRS > 6 si è rivelato uno strumento informativo per prevedere l'esito, inclusa la [sopravvivenza libera da progressione](#), la [sopravvivenza libera da eventi](#) e l'interruzione o la riduzione del trattamento (Frustaci 2022).

Anche se i pazienti più anziani possono presentare un performance status adeguato e comorbidità insignificanti, possono in realtà avere compromissioni subcliniche che limiterebbero la loro capacità di tollerare lo stress del trattamento. Il normale processo di invecchiamento riduce le funzioni degli organi e dei sistemi vitali e può potenzialmente compromettere i benefici del trattamento.

## Malattia asintomatica in fase iniziale

Per la maggior parte dei pazienti, e nella pratica generale, i pazienti con malattia in fase iniziale dovrebbero essere monitorati senza terapia, a meno che non vi siano evidenze di progressione della malattia (Hallek 2018) o sintomi correlati alla malattia, tra cui sudorazione notturna, fatigue, perdita di peso, interessamento extranodale sintomatico o funzionale (Awan 2022). La vigile attesa, detta anche sorveglianza attiva, è uno standard di cura applicabile a questi pazienti. Invece di utilizzare un trattamento attivo con farmaci o altre terapie, i pazienti vengono monitorati attentamente per valutare regolarmente le dimensioni dei linfonodi, della milza, ecc. e i risultati degli esami del sangue di routine; il trattamento può essere fornito a pazienti asintomatici inseriti in una sperimentazione clinica. Un rapido aumento della conta dei linfociti in pazienti senza altri sintomi può non essere un motivo per iniziare un trattamento.

Vi sono pazienti con malattia a rischio medio (stadio I e II) e ad alto rischio (stadio III e IV) secondo la classificazione Rai modificata o in stadio Binet B o C che traggono beneficio dall'avvio del trattamento, anche se in alcuni casi questi pazienti possono essere monitorati senza terapia fino a

quando non vi è evidenza di progressione della malattia o non si manifestano i sintomi della LLC (a cui ci si riferisce anche con l'espressione "malattia attiva").

I pazienti che non ricevono il trattamento e vengono strettamente monitorati possono preoccuparsi che la loro malattia progredisca e devono essere rassicurati sul fatto che la progressione della malattia è molto lenta e che la patologia non è al momento abbastanza grave da giustificare un trattamento farmacologico. Un piccolo numero di pazienti non richiede mai un trattamento. I punti principali degli studi clinici sul trattamento precoce della LLC possono essere così riassunti:

- non è stato dimostrato alcun beneficio del trattamento precoce con agenti chemioterapici in termini di sopravvivenza; i risultati della somministrazione di nuovi agenti sono ancora in fase di valutazione;
- non vi è alcun chiaro beneficio in termini di sopravvivenza derivante dall'uso precoce di agenti alchilanti o di una chemioterapia aggressiva;
- i rischi associati al trattamento precoce, compresi i potenziali effetti collaterali e le complicanze del trattamento, sono considerevoli;
- la resistenza ai farmaci è possibile con un trattamento precoce e può influire negativamente sulle opzioni terapeutiche successive, una volta che si verifica la progressione della malattia (Awan 2020).

Quattro fattori guidano principalmente la decisione di un trattamento personalizzato: mutazione di TP53 e/o delezione, età, presenza e livello di comorbidità e stato di mutazione del gene della regione variabile della catena pesante dell'immunoglobulina (IGHV) (Awan 2020) (**Figura 1**). Vengono presi in considerazione anche i fattori legati al paziente, come le terapie concomitanti, le preferenze personali, la disponibilità dei farmaci e il potenziale di aderenza al trattamento.

La monoterapia con ibrutinib o ibrutinib + anticorpi CD20 ha determinato una sopravvivenza libera da progressione più lunga rispetto alla chemioimmunoterapia a durata fissa. La terapia con ibrutinib + venetoclax di prima linea sembra fornire risposte profonde e durature. La valutazione all'anno 2 in pazienti con LLC precedentemente non trattata che hanno ricevuto ibrutinib + venetoclax ha mostrato un tasso di negatività per malattia minima residua (MMR) del 65,4% nel midollo osseo rispetto allo 0% con la monoterapia con ibrutinib (studio FLAIR; Hillmen 2022). All'anno 3, i pazienti arruolati nello studio CAPTIVATE (durata fissa di ibrutinib + venetoclax nei pazienti non trattati in precedenza) avevano un tasso di sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) dell'88%, compresi tassi  $\geq 80\%$  nei pazienti con del(17p)/TP53 mutato o IGHV non mutato (Wierda 2022).

# Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

LLC sintomatica in stadio iniziale o LLC in stadio avanzato				
IGHV non mutato Nessuna mutazione TP53 o del(17p)		IGHV mutato Nessuna mutazione TP53 o del(17p)		Mutazione TP53 o del(17p)
Pazienti in buone condizioni fisiche (fit) ↓ Ibrutinib CIT <sup>1</sup> : FCR <sup>2</sup>	Pazienti in condizioni fisiche non buone (unfit) ↓ Venetoclax + obinutuzumab <sup>3</sup> Ibrutinib o acalabrutinib <sup>4</sup> CIT <sup>1</sup> : CLBO	Pazienti in buone condizioni fisiche (fit) ↓ CIT <sup>1</sup> : FCR <sup>2</sup> Ibrutinib	Pazienti in condizioni fisiche non buone (unfit) ↓ Venetoclax + obinutuzumab <sup>3</sup> CIT: CLBO Ibrutinib o acalabrutinib <sup>4</sup>	Tutti i pazienti ↓ Ibrutinib o acalabrutinib <sup>4</sup> Venetoclax + obinutuzumab <sup>3</sup> Venetoclax Idelalisib + rituximab

BR, bendamustina + rituximab; CIT, chemioimmunoterapia; CLBO, clorambucile + obinutuzumab; FCR, fludarabina, ciclofosfamide e rituximab; IGHV, regione variabile della catena pesante dell'immunoglobulina.  
<sup>1</sup> CIT come trattamento alternativo, solo se ci sono motivi contro il trattamento con terapie mirate o se questo non è disponibile; <sup>2</sup> BR potrebbe essere considerato in alternativa in pazienti > 65 anni; <sup>3</sup> Se disponibile; <sup>4</sup> Se approvato e disponibile.  
 Fonte: Eichhorst 2020

Figura 1. Raccomandazioni di trattamento per la terapia di prima linea

Nello studio GAIA/CL13, gli endpoint coprimari (negatività per MMR a 15 mesi e PFS mediana) sono stati raggiunti sia per venetoclax + obinutuzumab di prima linea rispetto alla chemioimmunoterapia, sia per ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab rispetto alla chemioimmunoterapia per i pazienti in buona salute con LLC (Eichhorst 2021).

## Malattia recidivata/refrattaria

La recidiva è comune nella LLC. I test molecolari e citogenetici sono una parte importante nella pianificazione del trattamento dei pazienti con LLC recidivata/refrattaria (r/r). Sebbene lo stato di mutazione IGHV rimanga invariato per tutto il decorso della malattia e venga valutato alla diagnosi o prima della prima terapia, le anomalie citogenetiche come la del(17p) e le mutazioni TP53 possono evolvere nel tempo e devono essere rivalutate prima di ogni linea di terapia. La raccomandazione è di ripetere il test sullo stato di mutazione di TP53 e la FISH

per del(17p) prima di iniziare ogni linea di terapia (Wierda 2022; Eichhorst 2020).

La terapia di seconda linea non deve essere iniziata immediatamente al momento della progressione della malattia. Le attuali linee guida includono parametri specifici per indicare la necessità di una terapia di seconda linea, tra cui anemia o trombocitopenia progressiva, splenomegalia massiva o progressiva, linfadenopatia massiva ( $\geq 10$  cm) o progressiva e aumento dei sintomi correlati alla malattia. In altre parole, il trattamento alla ricaduta dovrebbe essere iniziato solo nei pazienti sintomatici e non semplicemente al momento della ricomparsa della malattia, poiché molti pazienti possono essere seguiti senza terapia per un lungo periodo di tempo (Eichhorst 2020).

Varie opzioni di trattamento forniscono una PFS duratura nei pazienti con LLC r/r, tra cui gli inibitori di BTK e venetoclax (Tabella 1). Anche gli inibitori della

Tabella 1. Raccomandazioni di trattamento per la malattia recidivata		
LLC sintomatica recidivata		
Mutazione TP53 o del(17p)	Breve durata della remissione (< 36 mesi)	Lunga durata della remissione (> 36 mesi)
Ibrutinib o acalabrutinib Venetoclax + rituximab <sup>1</sup> Venetoclax da solo <sup>2</sup> Idelalisib + rituximab Considerare l'alloSCT nei pazienti idonei	Ibrutinib o acalabrutinib Venetoclax + rituximab <sup>1</sup> Venetoclax da solo <sup>2</sup> Idelalisib + rituximab	Ripetere la prima linea o passare a ibrutinib o acalabrutinib Venetoclax + rituximab <sup>1</sup> Idelalisib + rituximab CIT <sup>3</sup>

alloSCT, trapianto allogenico di cellule staminali; CIT, chemioimmunoterapia  
<sup>1</sup> Dopo precedente ibrutinib, terapia preferita; <sup>2</sup> Dopo precedente CIT e inibitore del recettore delle cellule B; <sup>3</sup> Ripetizione di fludarabina, ciclofosfamide, rituximab non raccomandata; <sup>4</sup> Se approvato e disponibile.  
 Fonte: Eichhorst 2020

## Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

fosfoinositide 3-chinasi sono approvati e possono essere presi in considerazione per alcuni pazienti. Non esiste un ruolo per la chemioimmunoterapia nei casi di LLC r/r e la somministrazione ripetuta di fludarabina, ciclofosfamide e rituximab non è raccomandata a causa dell'aumento dei tassi di tossicità e del rischio di neoplasia mieloide secondaria.

La decisione su quale trattamento fornire deve essere discussa con il paziente. La discussione deve includere i seguenti punti:

- durata del trattamento (nessuna interruzione oppure durata fissa);
- via di somministrazione (orale o endovenosa);
- problemi di aderenza alla terapia;
- evidenze cliniche disponibili;
- rischio di complicanze;
- risposta ed effetti collaterali alle terapie precedenti;
- numero e complessità degli appuntamenti di follow-up richiesti per monitorare la risposta (Eichhorst 2020).

### Trapianto allogenico di cellule staminali

In generale, il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allogeneic hematopoietic cell transplantation, alloHCT) non è utile nella LLC, ma dovrebbe essere preso in considerazione nei casi di:

- pazienti refrattari alla chemioimmunoterapia con mutazione TP53 o del(17p), ma completamente responsivi alla terapia con nuovi inibitori. Il rischio di eventi avversi legati al trapianto deve essere basso;
- pazienti refrattari alla chemioimmunoterapia e alla terapia con nuovi inibitori, anche quelli con un rischio più elevato di mortalità non correlata a recidiva;
- pazienti con trasformazione di Richter in remissione dopo la terapia.

Una forma modificata di alloHCT (condizionamento a intensità ridotta o non-mieloablativo) può essere un'opzione per i pazienti che non rispondono ad altri trattamenti. Questo tipo di trapianto viene spesso effettuato in pazienti con LLC ad alto rischio con mutazioni del(17p) o TP53 identificate precocemente nel corso della traiettoria della malattia. Può essere offerto anche ai pazienti con LLC recidivata che hanno ricevuto terapie precedenti multiple.

### Valutazione della risposta al trattamento

L'esito nei pazienti con LLC dipende dall'interazione di fattori legati al paziente, alle caratteristiche della malattia, alla terapia, alla risposta alla terapia e all'ambiente.

La valutazione della MMR è un indicatore ad elevata sensibilità del carico di malattia. La valutazione della MMR può essere effettuata sia sul sangue che sul midollo osseo.

Il raggiungimento di una risposta completa con **malattia residua misurabile non rilevabile (undetectable measurable residual disease, uMMR; < 1 cellula di LLC per 10.000 leucociti nel sangue o nel midollo osseo)** al termine del trattamento è il più forte predittore di miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con LLC di nuova diagnosi, nonché LLC r/r (Dimier 2018). Tuttavia, non esiste un „unico“ insieme di biomarcatori predittivi e questi marcatori possono cambiare nel corso della malattia e devono quindi essere determinati prima che vengano prese decisioni sul trattamento (Montserrat 2019).

Oltre alla MMR, la valutazione della risposta al trattamento deve includere anche l'anamnesi, l'esame obiettivo, l'esame emocromocitometrico completo (CBC) e la conta differenziale (Hallek 2018).

### La leucemia mieloide cronica

L'esito del trattamento della LMC è cambiato radicalmente negli ultimi due decenni con la scoperta del gene di fusione BCR-ABL1 e lo sviluppo della terapia con inibitori della tirosin-chinasi (TKI). Con le attuali terapie con TKI, la maggior parte dei pazienti con diagnosi di LMC in fase cronica può attendersi una buona qualità di vita per una durata normale. Pertanto, l'uso dei TKI ha trasformato la LMC da malattia potenzialmente fatale a malattia che può essere controllata. Tuttavia, non tutti i pazienti rispondono ai TKI e alcuni sviluppano resistenza a questi farmaci.

Tra il 1970 e il 2000, la maggior parte dei pazienti con LMC veniva trattata con interferone e richiedeva il trapianto di midollo osseo, che era l'unica strategia di trattamento curativo. Imatinib è stato il primo TKI utilizzato e ha avuto un'efficacia migliore con meno eventi avversi rispetto all'interferone. Tra il 2007 e il 2013 sono diventati disponibili i TKI di seconda generazione, in grado di indurre risposte più rapide e profonde (dasatinib, nilotinib, bosutinib). Successivamente è stato reso disponibile un TKI di terza generazione, ponatinib.

I TKI sono un tipo di terapia mirata che si assume per via orale. Questi agenti identificano e attaccano tipi specifici di cellule tumorali, causando meno danni alle cellule normali rispetto ai trattamenti chemioterapici convenzionali. Nella LMC, i TKI hanno come bersaglio la proteina BCR-ABL1 anomala che causa la crescita incontrollata delle cellule della LMC e bloccano la capacità di funzionamento di questa proteina anomala, provocando così la distruzione delle cellule della LMC. Poiché ogni TKI ha una modalità d'azione leggermente diversa, i pazienti possono iniziare con un farmaco e passare successivamente a un altro se la prima scelta terapeutica è inefficace.

## Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

**Tabella 2. Inibitori della tirosin-chinasi (TKI) per il trattamento della LMC**

Farmaco	Dose/Somministrazione	Indicazione	Controindicazioni
Imatinib (1 <sup>a</sup> gen.)	400 mg q.d. (dose standard) - 300 mg q.d. in FC se 400 mg non sono tollerabili - 400 mg b.i.d. nella FA orale	Adulti/bambini di nuova diagnosi in Ph+ in FC con punteggio a basso rischio	Nessuna nota; i pazienti con bassa frazione di eiezione cardiaca e bassa filtrazione glomerulare richiedono monitoraggio
Bosutinib (Bosulif) (2 <sup>a</sup> gen.)	400 mg q.d. per le nuove diagnosi 500-600 mg q.d. se precedentemente trattati Orale	Adulti di nuova diagnosi Ph+ in FC con punteggio di basso/medio/alto rischio; adulti resistenti/intolleranti a precedenti terapie in FC, FA, FB	Mutazioni T315I, V299L, G250E, F317L Evitare la somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori istaminici <sup>1</sup>
Dasatinib (2 <sup>a</sup> gen.)	100 mg q.d. in FC 70 mg b.i.d. in FB e FA Orale	Adulti di nuova diagnosi in fase cronica Ph+ con punteggio di basso/medio/alto rischio; adulti resistenti/intolleranti a precedenti terapie in fase cronica, accelerata o blastica	Mutazioni T315I/A, F317L/V/I/C, V299L Evitare la somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori dell'istamina 2 <sup>1</sup> ; cautela nei pazienti con insufficienza respiratoria e precedente/concomitante malattia pleuro-polmonare o pericardica
Nilotinib (Tasigna) (2 <sup>a</sup> gen.)	300 mg b.i.d. Orale	Adulti/bambini di nuova diagnosi (≥ 1 anno) con Ph+ in FC con punteggio di basso/medio/alto rischio; adulti resistenti/intolleranti a precedenti terapie in FC, FA; bambini (≥ 1 anno) resistenti/intolleranti a precedenti terapie	Mutazioni T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I Evitare la somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori dell'istamina 2 <sup>1</sup> ; evitare se possibile la somministrazione concomitante di antidepressivi <sup>2</sup> ; evitare la somministrazione concomitante di farmaci cardiovascolari noti per prolungare l'intervallo QT e di forti inibitori del CYP3A4 <sup>3</sup> ; anamnesi di malattia coronarica, accidente cerebrovascolare, arteriopatia periferica occlusiva
Ponatinib (3 <sup>a</sup> gen.)	45 mg q.d. 30 mg-15 mg q.d. in caso di insufficienza cardiovascolare Orale	Adulti in FC, FA, FB; adulti con T315I-positivo in FC, FA, FB	Non è raccomandato per le FC di nuova diagnosi
Asciminib (Inibitore allosterico)	Ph+: 80 mg q.d. Ph+ con mutazione T315I: 200 mg b.i.d. Orale	Adulti con Ph+ in FC, precedentemente trattati con ≥ 2 TKI; malattia Ph- in FC con mutazione T315I	Nessuna nota; Monitorare eventuale mielosoppressione, tossicità pancreatica, ipertensione, tossicità cardiovascolare; evitare l'uso concomitante con forti inibitori del CYP3A4

<sup>1</sup>Comprese famotidina, ranitidina, nizatidina; <sup>2</sup> Compresi fluoxetina, bupropione, citalopram; <sup>3</sup> Compresi amiodarone, diltiazem, verapamil.

FA, fase accelerata; FB, fase blastica; FC, fase cronica; gen., generazione.

Fonti: Shah 2022; Hochhaus 2020a; foglietto illustrativo di Scemblix

([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215358s000Orig1lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s000Orig1lbl.pdf))

# Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

Gli obiettivi del trattamento nella LMC sono fornire una sopravvivenza normale e una buona qualità di vita senza un trattamento a vita (Shah 2022; Bower 2016), raggiungendo la **remissione libera da trattamento (treatment-free remission, TFR)** dopo la sospensione dei TKI (Kumar 2021). I pazienti con LMC cronica che hanno mantenuto una **risposta molecolare profonda (deep molecular response, DMR)** stabile per almeno due anni sono considerati buoni candidati per l'interruzione del trattamento con TKI, in particolare se si tratta di pazienti giovani. I pazienti sono spesso motivati a cercare di raggiungere la TFR per la possibilità di interrompere l'assunzione dei TKI, per il risparmio economico, per la diminuzione degli effetti avversi e fuori bersaglio dei farmaci e per il probabile miglioramento della qualità di vita fuori dal trattamento. I periodi di TFR possono durare da pochi mesi a diversi anni e molti pazienti che devono ricominciare il trattamento sono in grado di ottenere e mantenere nuovamente una risposta molecolare importante. Il concetto di TFR è tuttavia relativamente nuovo e poco si sa sulle componenti molecolari che regolano la TFR (Minciacchi 2021).

Il trattamento deve essere gestito in collaborazione con un centro di riferimento specializzato che fornisca un accesso rapido a test affidabili e controllati dal punto di vista della qualità, tra cui l'analisi del bandeggio cromosomico, l'ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) e la reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa quantitativa (qPCR) con analisi delle mutazioni (Hochhaus 2020a).

## Fase cronica: trattamento di prima linea

Per molti pazienti con diagnosi di LMC in fase cronica non c'è motivo di scegliere un TKI di 2a generazione rispetto a imatinib, che ha un profilo di sicurezza consolidato senza effetti collaterali a lungo termine pericolosi per la vita identificati fino ad oggi (**Tabella 2**) (Hochhaus 2017; Smith 2020). Al follow-up dei 10 anni, la sopravvivenza complessiva è stata dell'82% nei pazienti che hanno ricevuto imatinib da solo o in combinazione (Hehlmann 2017). Riguardo a questo studio, è importante notare che il gruppo di rischio, le aberrazioni cromosomiche principali, le comorbilità, il fumo e il centro di trattamento, piuttosto che qualsiasi forma di ottimizzazione del trattamento, hanno influenzato significativamente la sopravvivenza.

Alcuni pazienti possono trarre beneficio dai TKI di 2ª generazione forniti come terapia iniziale:

- pazienti con punteggio ELTS o Sokal superiore/medio per i quali è stata stabilita una riduzione della progressione della malattia con TKI di 2ª generazione;
- donne in età fertile che desiderano una gravidanza e per le quali può essere auspicabile una risposta molecolare più rapida ottenuta con un TKI di 2ª generazione;

- pazienti più giovani (< 30 anni) e bambini in buona salute che siano candidati al trapianto di cellule staminali se necessario e che possono avere una malattia più aggressiva alla diagnosi (Shah 2022; Smith 2020).

Le valutazioni prima dell'inizio della terapia comprendono:

elettrocardiogramma (ECG), profilo lipidico, glicemia a digiuno o HbA1c, valutazione del rischio cardiovascolare (ecocardiografia e valutazione angiologica se sono previsti nilotinib o ponatinib, che comportano rischi più elevati di complicanze cardiovascolari), screening per l'epatite B e C; valutazione delle co-morbilità; valutazione delle possibili interazioni farmacologiche; discussione con il paziente per determinare le preferenze terapeutiche.

Sono ora disponibili generici di qualità di alcuni TKI (ad esempio, imatinib), con il vantaggio che il costo della terapia è spesso significativamente ridotto. La riduzione dei costi e la maggiore disponibilità dovrebbero aiutare a risolvere i problemi di aderenza alla terapia (**vedere il Modulo 5**).

## Fase cronica: trattamento di seconda linea e oltre

Il trattamento viene spesso modificato rispetto al TKI di prima linea per diversi motivi. In caso di fallimento del trattamento o di resistenza al trattamento, la modifica è indispensabile. In caso di intolleranza e di complicanze legate al trattamento, la decisione di cambiare il trattamento viene presa in consultazione con il paziente e l'ematologo-oncologo, tenendo conto delle opzioni per le terapie di supporto e del livello di risposta iniziale al trattamento. Nella misura in cui non è possibile eliminare completamente le cellule staminali leucemiche, le cellule leucemiche rimanenti dopo il trattamento sono la causa della ricaduta e della progressione della malattia.

I criteri per la scelta del TKI di seconda linea sono quasi interamente legati al paziente e dipendono dall'età, dalle comorbilità, dalla tossicità del primo TKI e da altri fattori (Hochhaus 2020b). In assenza di alternative, un TKI dovrebbe essere mantenuto anche nei pazienti con LMC in fase cronica che non ottengono una risposta citogenetica, perché il trattamento con TKI conferisce un vantaggio in termini di sopravvivenza per questi pazienti, sebbene ciò sia supportato da poche evidenze (Hochhaus 2020b).

La valutazione della risposta (raggiungimento dei traguardi) al trattamento di seconda linea deve essere analoga a quella utilizzata per valutare il trattamento di prima linea.

Non esistono definizioni certe di una risposta accettabile al trattamento di terza, quarta o quinta linea. Tuttavia, un livello di trascrizione di BCR-ABL1 > 1% o una risposta

## Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

citogenetica meno che completa (Ph+ > 0%) sono insufficienti per una sopravvivenza ottimale. La scelta del TKI successivo deve dipendere dal profilo di sensibilità delle specifiche mutazioni BCR-ABL1. Se la risposta a due o più TKI è subottimale, va preso in considerazione un alloHCT.

### Mutazioni BCR-ABL1 resistenti al trattamento

La resistenza a imatinib si manifesta nel 10%-15% dei pazienti e ai TKI di 2ª generazione nel < 10% dei pazienti trattati in prima linea (Hochhaus 2020b). La mancata risposta al trattamento può essere dovuta alla non totale aderenza del paziente all'assunzione dei farmaci prescritti. La resistenza della malattia può anche essere legata all'incapacità del TKI di inibire la produzione di proteine. In alternativa, la resistenza può essere dovuta all'evoluzione clonale (aberrazioni cromosomiche aggiuntive, anomalie cromosomiche aggiuntive) e all'attivazione di vie indipendenti da BCR-ABL1.

Le opzioni di trattamento includono ponatinib, asciminib e alloHCT.

### Fase avanzata

Fortunatamente, dall'avvento del trattamento con TKI, la LMC non progredisce spesso alla fase accelerata o blastica. Non tutti i pazienti che muoiono di LMC raggiungono i livelli blastici propri della fase blastica. Una volta avviata la fase blastica, la sopravvivenza è generalmente < 1 anno con morte per infezione o emorragia (Hochhaus 2020a). Tuttavia, come dimostrato nello studio di Chalandon e colleghi (2023), un numero crescente di pazienti si presenta al trapianto a causa della progressione alla malattia in fase accelerata o blastica mentre è in corso o mostra una risposta al trattamento con TKI, perché il monitoraggio è meno intenso in queste situazioni. I pazienti trapiantati nelle fasi avanzate (fase acuta e blastica e quelli in una seconda o successiva fase cronica) risultano avere una sopravvivenza inferiore rispetto a quelli trapiantati in condizioni di malattia più favorevoli (Chalandon 2023).

Il trattamento nella LMC avanzata è spesso una chemioterapia combinata intensiva, generalmente con un TKI, per tornare alla fase cronica o alla remissione in preparazione di un alloHCT, se possibile. In definitiva, la scelta di un TKI è influenzata dalla comorbilità del paziente, dai costi, dal trattamento precedente e dallo stato mutazionale di BCR-ABL1.

Nei pazienti che presentano una LMC in fase accelerata de novo sono state evidenziate risposte importanti ai TKI utilizzando sia imatinib che TKI di 2ª generazione. Nei pazienti che mostrano resistenza a un TKI di 2ª generazione senza mutazioni specifiche, ponatinib è preferito rispetto a un cambio di TKI di 2ª generazione, a meno che non siano presenti fattori di rischio cardiovascolare (Shah 2022; Hochhaus 2020a).

L'uso della chemioterapia basata sui regimi per la leucemia mieloide acuta in fase blastica può essere tentato nei pazienti in crisi blastica. La chemioterapia di induzione è raccomandata in associazione ai TKI, poiché i tassi di risposta associati ai soli trattamenti con TKI sono inadeguati (How 2021). Un approccio palliativo può essere più appropriato per i pazienti che non riescono a tollerare un'ulteriore terapia intensiva.

### Trapianto allogenico di cellule staminali

L'alloHCT può rappresentare un'opzione potenzialmente curativa per alcuni pazienti con LMC, grazie ai progressi in corso nelle fonti di donazione alternative, a test degli antigeni leucocitari umani (human leukocyte antigen, HLA) più accurati e all'uso di regimi di condizionamento a intensità ridotta. La fase della malattia, la corrispondenza HLA, l'età e il sesso del donatore e del ricevente e il tempo trascorso dalla diagnosi al trapianto influenzano i fattori di rischio del trapianto (Gratwohl 1998). Nella prima fase cronica, l'alloHCT è l'opzione preferita per gestire il piccolo numero di pazienti che mostrano resistenza della malattia o che sono intolleranti ai TKI. Similmente, un paziente che si presenta in fase accelerata dovrebbe diventare eleggibile per un alloHCT se la risposta al trattamento non è ottimale, e i pazienti che progrediscono alla fase accelerata durante il trattamento dovrebbero essere immediatamente presi in considerazione per un alloHCT. Ai pazienti che si presentano in fase blastica, o che stanno progredendo alla fase blastica, dovrebbe essere offerto un alloHCT dopo il controllo iniziale della malattia (Hochhaus 2020).

Imatinib è raccomandato nei pazienti con LMC cronica/in fase avanzata che hanno una recidiva dopo alloHCT (Shah 2022). Ai pazienti che non hanno ottenuto precedente risposta a imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib o omacetaxina possono essere proposte opzioni più appropriate, oppure può essere preso in considerazione l'agente recentemente approvato asciminib.

### Valutazione della risposta al trattamento

I dati suggeriscono che l'aspettativa di vita dei pazienti con LMC trattati con TKI è vicina a quella della popolazione generale (Hochhaus 2020b). Gli effetti fuori bersaglio dei TKI, gli eventi avversi e gli elevati costi associati al trattamento a vita con i TKI hanno portato i ricercatori a esplorare la possibilità di interrompere il trattamento con TKI nei pazienti che hanno raggiunto una remissione molecolare profonda (BCR-ABL1 < 0,01) (Minciocchi 2021).

La valutazione della risposta al trattamento mediante il monitoraggio molecolare dei leucociti nel sangue periferico o nel midollo osseo con la PCR quantitativa della trascrittasi inversa (reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) è un forte fattore predittivo dell'esito; inoltre, il monitoraggio sequenziale

## Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

**Riquadro 2. Spiegazione della Scala Internazionale per la standardizzazione dei valori di risposta molecolare BCR-ABL1 nella LMC**

riduzione di 1 log	Livelli di BCR-ABL1 diminuiti di 10 volte rispetto al valore basale standardizzato	BCR-ABL 10%
riduzione di 2 log	Livelli di BCR-ABL1 diminuiti di 100 volte rispetto al valore basale standardizzato	BCR-ABL 1%
riduzione di 3 log	Livelli di BCR-ABL1 diminuiti di circa 1.000 volte rispetto al valore basale standardizzato	BCR-ABL 0.1%
riduzione di 4,5 log	Indicato come risposta molecolare completa (complete molecular response, CMR) o MR4,5; indica che circa lo 0,0032% delle cellule ha il gene BCR-ABL1	BCR-ABL $\leq$ 0.1%

Adattato da: Hochhaus 2020a

può rilevare risposte inadeguate e livelli crescenti di malattia indicativi dello sviluppo di resistenza al trattamento con TKI (Smith 2020). L'aspirato midollare, l'analisi citogenetica e la FISH non sono necessari per monitorare la risposta, ma possono essere raccomandati in pazienti selezionati (Smith 2020).

Le mutazioni nel gene BCR-ABL1 alterano la forma della proteina BCR-ABL1, con conseguenze negative sull'azione inibitoria degli agenti TKI su BCR-ABL1 mirata a impedire l'ulteriore crescita delle cellule leucemiche. La reazione a catena della polimerasi inversa (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) viene utilizzata per seguire la risposta al trattamento valutando la **risposta molecolare (molecular response, MR)**, definita come il rapporto dei trascritti BCR-ABL1 secondo la Scala Internazionale (SI). La SI è stata sviluppata come strumento di standardizzazione per quantificare e interpretare le risposte molecolari, consentendo il confronto dei risultati tra diversi centri di analisi (**Riquadro 2**). La SI definisce il basale standard come BCR-ABL1 pari al 100%.

### Traguardi della risposta al trattamento

I risultati del trattamento vengono discussi in termini di traguardi raggiungibili. Una valutazione precoce della risposta molecolare al trattamento consente di identificare i pazienti a rischio di sopravvivenza peggiore (**Tabella 3 e 4**). Nella maggior parte dei casi, il monitoraggio dei livelli di trascrizione di BCR-ABL1 viene eseguito a 3, 6 e 12 mesi per determinare se il trattamento in corso debba essere continuato o modificato. Questi traguardi del trattamento espressi come BCR-ABL1 sulla Scala Internazionale sono:

- risposta molecolare precoce (early molecular response, EMR), ovvero BCR-ABL1 < 10% a 3 mesi e a 6 mesi dall'inizio del trattamento;
- risposta citogenetica completa (complete cytogenetic response, CCyR), ovvero l'assenza del cromosoma Ph nel midollo osseo, misurata mediante test citogenetico; BCR-ABL1 da 0,1% a 1%; idealmente raggiunta entro 12-18 mesi dall'inizio del trattamento;

- risposta molecolare maggiore (major molecular response, MMR), ovvero BCR-ABL1 < 0,1%; può predire una sopravvivenza specifica per la LMC vicina al 100%, poiché la progressione della malattia è rara una volta raggiunto questo livello di citoriduzione (Hochhaus 2020a);
- risposta molecolare completa (CMR) o risposta molecolare profonda (deep molecular response, DMR), ovvero leucemia non rilevabile a livello molecolare, BCR-ABL1  $\leq$  0,0032% (Hochhaus 2020a). Se la DMR viene mantenuta per almeno due anni, il paziente può essere considerato un candidato all'interruzione della terapia.

### Trattamento durante la gravidanza e procreazione

Secondo i dati disponibili, per gli uomini che pianificano una paternità non è necessario interrompere il trattamento con imatinib o con TKI di seconda generazione (Hochhaus 2020a). Per le donne, la gestione della LMC che si verifichi durante la gravidanza deve essere individualizzata.

La terapia con TKI, soprattutto durante il primo trimestre, deve essere evitata ed è stata associata a un tasso più elevato di aborto spontaneo e di anomalie fetali. Se la terapia con TKI viene presa in considerazione durante la gravidanza, i potenziali rischi e benefici devono essere attentamente valutati in termini di salute materna e rischio fetale su base individuale prima di iniziare la terapia con TKI. Occorre prendere in considerazione un periodo di washout prolungato prima di una gravidanza, la possibilità di sospendere tempestivamente la terapia con TKI (se la gravidanza si verifica durante la terapia con TKI) e un attento monitoraggio. Se il trattamento è necessario durante la gravidanza, è preferibile utilizzare gli interferoni (interferone alfa-2a o peginterferone alfa-2a) (Hochhaus 2020a).

A causa del rischio di anomalie fetali, durante la terapia attiva con TKI si raccomanda fortemente il ricorso

## Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

**Tabella 3. Traguardi della risposta al trattamento precoce nella LMC**

BCR-ABL1 (SI)	3 mesi	6 mesi	12 mesi <sup>1</sup>
> 10% <sup>2</sup>			
> 1% - 10%			
> 0.1% - 1%			
DMR ≤ 0.1%			

<sup>1</sup> BCR-ABL1 ≤ 0.1% a 12 mesi è associato a una probabilità molto bassa di perdita di risposta successiva e a un'alta probabilità di ottenere una successiva risposta molecolare profonda (MR4), un prerequisito per una prova di remissione libera da trattamento (treatment-free remission, TFR).<sup>2</sup> I pazienti con BCR-ABL1 leggermente > 10% a 3 mesi e/o con un forte calo dal basale possono raggiungere < 10% a 6 mesi e avere un esito favorevole; pertanto, il valore deve essere interpretato a 3 mesi prima di cambiare strategia di trattamento.

DMR, risposta molecolare profonda; SI, Scala Internazionale.

**Rosso** malattia resistente ai TKI; passare a un TKI alternativo e valutare il trapianto allogenico di cellule staminali.

**Giallo** possibile resistenza al TKI; passare a un altro TKI o continuare con lo stesso (diverso da imatinib) o aumentare la dose di imatinib fino a un massimo di 800 mg; valutare la possibilità di trapianto allogenico di cellule staminali.

**Verde** sensibile al TKI; se ottimale, continuare con lo stesso TKI; se non ottimale, decisione condivisa con il paziente.

**Verde** sensibile al TKI; continuare con lo stesso TKI.

Adattato da: Shah 2022

**Tabella 4. Criteri per la risposta e la ricaduta nella LMC**

Risposta/Ricaduta	Definizione
Risposta ematologica completa	Normalizzazione completa dell'emocromo periferico, conta dei leucociti < 10 x 10 <sup>9</sup> /L, conta piastrinica < 450 x 10 <sup>9</sup> /L Assenza di cellule immature (mielociti, promielociti, blasti) nel sangue periferico Assenza di segni/sintomi di malattia, risoluzione della splenomegalia palpabile
Risposta citogenetica	Risposta citogenetica completa: nessuna metafase Ph+ Risposta citogenetica maggiore: 0%-35% metafasi Ph+ Risposta citogenetica parziale: 1%-35% metafasi Ph+ Risposta citogenetica minore: > 35%-65% metafasi Ph+
Risposta molecolare	EMR: BCR-ABL1 ≤ 10% a 3 e 6 mesi MMR: BCR-ABL1 ≤ 0,1% o ≥ 3 log di riduzione dei trascritti BCR-ABL1 rispetto al valore basale standardizzato, se non è disponibile la qPCR DMR/CMR: BCR-ABL1 ≤ 0,01% (MR4) o BCR-ABL1 ≤ 0,0032% (MR4,5)
Ricaduta	Qualsiasi segno di perdita della risposta ematologica Qualsiasi segno di perdita di CCyR o del suo correlato di risposta molecolare (aumento nel trascritto BCR-ABL1 a > 1%) Aumento di 1 log nei livelli dei trascritti BCR-ABL1 con perdita della MMR

CCyR, risposta citogenetica completa; CMR, risposta molecolare completa; DMR, risposta molecolare profonda; EMR, risposta molecolare precoce; MMR, risposta molecolare maggiore.

Adattato da: Shah 2022

## Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

alla contraccezione (Shah 2022). Prima di cercare una gravidanza, le pazienti in età fertile e i loro partner devono essere informati sui potenziali rischi e benefici dell'interruzione della terapia con TKI e dell'eventuale ripresa della terapia con TKI in caso di recidiva di LMC durante la gravidanza. La preservazione della fertilità deve essere discussa con tutte le pazienti in età fertile prima dell'inizio di una terapia con TKI. Si consiglia l'invio a un ginecologo esperto in gravidanze ad alto rischio.

Gestione degli effetti collaterali legati al trattamento e alla malattia:

- l'idrossiurea non è raccomandata durante la gravidanza, specialmente nel primo trimestre;
- in caso di aumento dei globuli bianchi, può essere utilizzata la leucoaferesi, anche se mancano dati su quale sia il livello soglia di globuli bianchi al quale avviare tale procedura;
- l'aspirina a basso dosaggio o l'eparina a basso peso molecolare possono essere prese in considerazione per il trattamento della trombocitosi;
- si raccomanda il monitoraggio mensile con qPCR e l'avvio del trattamento se il BCR-ABL1 aumenta a > 1,0%.

La terapia con TKI può essere ripresa dopo il parto, ma le pazienti devono essere avvisate di non allattare al seno durante l'assunzione di tale terapia. L'allattamento senza terapia con TKI può essere sicuro con il monitoraggio molecolare, ma preferibilmente in pazienti con LMC che hanno raggiunto una DMR duratura. Si raccomanda un attento monitoraggio molecolare per le pazienti che prolungano il periodo libero da trattamento per poter allattare al seno. Tuttavia, se viene confermata la perdita della MMR dopo l'interruzione del trattamento, l'allattamento al seno deve essere interrotto e la terapia con TKI deve essere riavviata.

Se si verifica una gravidanza non pianificata durante il trattamento con TKI, l'agente deve essere interrotto immediatamente e devono essere eseguite ecografie del feto. La gestione successiva della gravidanza e della LMC sarà simile a quella delle donne che presentano una LMC in gravidanza (Smith 2020).

### Remissione libera da trattamento

Per alcuni pazienti, la sospensione dei TKI è sicura e associata al raggiungimento della remissione libera da trattamento (TFR). Per TFR si intende una risposta molecolare profonda e stabile senza un trattamento TKI in corso. La risposta molecolare profonda (DMR) è definita come livelli dei trascritti BCR-ABL1 di almeno MR4 sulla scala internazionale (Hochhaus 2021). Questa risposta

è generalmente più rapida e l'incidenza della DMR in determinati momenti è più elevata con i TKI di seconda generazione rispetto a imatinib (Kantarjian 2021).

In uno studio non randomizzato, ad esempio, il 61% dei pazienti è rimasto in remissione libera da trattamento a 3 mesi. Inoltre, l'interruzione del TKI era associata a miglioramenti negli esiti riferiti dai pazienti, come un miglioramento significativo di fatigue, depressione, diarrea, disturbi del sonno e interferenza del dolore (Atallah 2021).

All'incirca il 50% dei pazienti ha una ricaduta dopo l'interruzione del trattamento, indipendentemente dal TKI utilizzato (Shah 2022). La maggior parte delle ricadute si verifica entro i primi 6 mesi dalla sospensione del farmaco. L'interruzione del trattamento è sicura se i pazienti idonei vengono accuratamente selezionati e se viene utilizzata una reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa quantitativa (qRT-PCR) di alta qualità e standardizzata per rilevare BCR-ABL1 (Riquadro 3).

#### Riquadro 3. Criteri per l'interruzione del TKI

Età ≥ 18 anni  
LMC in fase cronica, senza anamnesi di LMC in fase accelerata o blastica  
In terapia da almeno 3 anni con un TKI approvato  
Precedenti evidenze di trascritti BCR-ABL1 quantificabili  
Risposta molecolare stabile per ≥ 2 anni, documentata da almeno 4 test eseguiti a distanza di almeno 3 mesi l'uno dall'altro  
Accesso a un test qPCR affidabile  
Monitoraggio molecolare mensile per i primi 6 mesi successivi all'interruzione, ogni due mesi nei mesi 7-12 e successivamente ogni trimestre  
Ripresa tempestiva del TKI entro 4 settimane dalla perdita della MMR, con monitoraggio molecolare mensile fino al ristabilimento della MMR, poi ogni 3 mesi; ripresa del TKI se la MMR non viene raggiunta dopo 3 mesi (Shah 2022)

La decisione di interrompere il trattamento deve essere discussa con il paziente. Molti pazienti provano paura o ansia durante l'interruzione del trattamento; i sintomi dell'astinenza, come i dolori muscolo-scheletrici e/o articolari, possono manifestarsi alcune settimane o mesi dopo l'interruzione del TKI. I sintomi da sospensione del TKI sono probabilmente basati su un rilascio di effetti fuori bersaglio del TKI (Hochhaus 2021). Nella maggior parte dei casi i sintomi sono lievi e transitori, ma alcuni pazienti possono richiedere un temporaneo trattamento antinfiammatorio. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati attentamente dopo la sospensione del TKI.

# Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

## Prospettive future nel trattamento della leucemia cronica

L'intervento precoce potrebbe sostituire la più tradizionale strategia di sorveglianza attiva (o „watch and wait“) per i pazienti con LLC asintomatici, se continuerà a fornire un beneficio in termini di sopravvivenza complessiva. L'immunoterapia cellulare con cellule T esprimenti un recettore chimerico per l'antigene (chimeric antigen receptor T-cells, CAR-T) potrebbe diventare disponibile per la LLC ad alto rischio, insieme al trapianto allogenico di cellule staminali (allo-SCT) (Iovino 2020). L'elevato onere finanziario che accompagna il trattamento con i nuovi agenti, soprattutto se utilizzati in combinazione, richiede una valutazione nei prossimi anni per evitare un inutile sovra-trattamento dei pazienti. A questo proposito, è necessario impegnarsi per migliorare l'accesso ai nuovi agenti ai pazienti di tutto il mondo.

L'ampliamento della gamma di inibitori di BTK in fase di sviluppo (ad esempio, agenti di nuova generazione come zanubrutinib, orelabrutinib, LOXO-305 e ARQ 531) fornirà probabilmente una valida opzione terapeutica che consentirà ai pazienti di passare a un diverso inibitore di BTK qualora emerga una resistenza a causa di mutazioni acquisite (Patel 2021). Le terapie mirate emergenti, come gli anticorpi bispecifici CD3/CD20, possono offrire opzioni per i pazienti ad alto rischio.

Oltre ad ampliare il numero di agenti che possono essere utilizzati nel trattamento della LLC, la ricerca si sta attualmente occupando della sequenza ottimale di

trattamento, della sicurezza e dell'efficacia delle terapie di combinazione e delle modifiche degli attuali regimi di trattamento, come la terapia sequenziale intermittente, per rispondere ad alcune delle attuali esigenze insoddisfatte nella terapia della LLC (Patel 2021).

I risultati di studi recenti hanno dimostrato che la terapia con cellule CAR T può indurre remissioni a lungo termine e libere da malattia nei pazienti con LLC; la ricerca in questo campo è tuttora in corso. Altri farmaci in fase di studio per il trattamento della LLC sono: lenalidomide, inibitori del checkpoint PD-1 (ad es. nivolumab e pembrolizumab).

Il trattamento con gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) offre oggi ai pazienti con LMC tassi di sopravvivenza prossimi a quelli della popolazione generale. Tuttavia, i costi a carico dei pazienti e i costi sanitari per la terapia a vita con i TKI sono significativi.

Rimane un problema: qual è il TKI iniziale ottimale per un determinato paziente che presenta specifiche caratteristiche cliniche e biologiche? La maggior parte delle decisioni terapeutiche si basa su confronti indiretti di studi non correlati e sulle preferenze personali (Sasaki 2021). Un approccio assistito dall'apprendimento automatico può aiutare a prendere decisioni in situazioni cliniche complesse. Ad esempio, nella LMC cronica è stata ottenuta una migliore probabilità di sopravvivenza selezionando il TKI ottimale in prima linea utilizzando un programma di intelligenza artificiale per la leucemia (Leukemia Artificial Intelligence Program, LEAP) recentemente sviluppato rispetto ai metodi convenzionali (Sasaki 2021).

# Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

## Riferimenti bibliografici

Alrawashdh N, McBridge A, Erstad B, et al. Cost-effectiveness and economic burden analyses on all first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Value in Health* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.001>

Atallah E, Schiffer CA, Radich JR, et al. Assessment of outcomes after stopping tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:42-50

Awan FT. Evolving considerations in the treatment and management of chronic lymphocytic leukemia. *J Managed Care Medicine* 2022; 25:12-15

Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current perspectives on the therapy for chronic lymphocytic leukemia. 2020 ASCO Educational Book. DOI [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_279099](https://doi.org/10.1200/EDBK_279099)

Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016; 34:2851-2857

Canet J, Cony-Makhoul P, Orazio S, et al. Second- or third generation tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of chronic myeloid leukemia in general population: Is there a real benefit? *Cancer Med* 2021; DOI: 10.1002/cam4.418698:112-121

Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working part of the EBMT. *Am J Hematol* 2023;

Dimier N, Delmar P, Ward C, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood* 2018; 131:955-962

Eichhorst B, Niemann C, Kater AP, et al. A randomized phase III study of venetoclax-based time-limited combination treatments (RVe, GVe, GIVe) vs standard chemoimmunotherapy (CIT:FCR/BR) in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL) of fit patients: first co-primary endpoint analysis of the International Intergroup GAI A (CLL13) trial. *Blood* 2021; 138 (Abstract 642):71-74

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Oncol* 2020; 32:23-33

Frustaci AM, Deodato M, Zamprogna G, et al. SOHO state of the art updates and next questions: What is fitness in the era of targeted agents? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22:356-361

Garcia-Gutierrez V, Breccia M, Jabbour E, et al. A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *J Hematol Oncol* 2022; 15: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01309-0>

Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Lancet* 1998; 352:1087-1092

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

Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31:2398-2406

Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. S145: The combination of ibrutinib plus venetoclax results in a high rate of MRD negativity in previously untreated CLL: the results of the planned interim analysis of the phase III NCR1 FLAIR trial. *HemaSphere* 2022; 6:46-47

Hochhaus A, Ernst T. TKI discontinuation in CML: how do we make more patients eligible? How do we increase the chances of a successful treatment-free remission? *Hematology* 2021; 2021:106-112

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020a; 34:966-984

Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D, et al. Efficacy and safety results from ASCSEMBL, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase previously treated with  $\geq 2$  tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2020b; 136(Supplement 2):4

Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376:917-927

How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Am Soc Hematol Educ Prog* 2021; 2021:122-128

## Modulo IV: Strategie di trattamento nelle leucemie croniche

- Iovino L, Shadman M. Novel therapies in chronic lymphocytic leukemia: a rapidly changing landscape. *Curr Treat Options in Oncol* 2020; 21. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0715-5>
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021; 35:440-453
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012; 119:1981-87
- Kumar R, Krause DS. Recent advances in understanding chronic myeloid leukemia: where do we stand? *Faculty Reviews* 2021; 10. <https://doi.org/10.12703/r/10-35>
- Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: progress and uncertainty. *Cancer* 2019; 125:3699-3705
- Patel K, Pagel JM. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol & Oncol* 2021; 14:69
- Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. The Leukemia Artificial Intelligence Program (LEAP) in chronic myeloid leukemia in chronic phase: a model to improve patient outcomes. *Am J Hematol* 2021; 96:241-250
- Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol*. 2015;2:e186-93.
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Myeloid Leukemia. Disponibile all'indirizzo: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf). Accesso effettuato ad agosto 2022
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *NEJM* 2019; 381:432-443
- Smith G, Apperley J, Milojkovic D, et al. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2020; 191:171-193
- Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Disponibile all'indirizzo: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf). Accesso effettuato ad agosto 2022
- Wierda WG, Barr PM, Siddiqi T, et al. Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL)-small lymphocytic lymphoma (SLL): three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *J Clin Oncol* 2022; DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.7519

### I fatti in breve

1. Gli eventi avversi comuni legati alla malattia e al trattamento nella leucemia cronica sono l'anemia, le mialgie, la fatigue, il rischio di infezioni, gli eventi dermatologici e la trombocitopenia.
2. Poiché le tossicità di basso grado degli inibitori di BTK possono influire negativamente sulla qualità della vita, devono essere identificate e gestite precocemente per evitare l'interruzione del farmaco o la non aderenza.
3. Le tossicità cardiovascolari degli inibitori di BTK sono potenzialmente letali; una dettagliata valutazione clinica del rischio al basale e un attento monitoraggio sono perciò essenziali per prevenire le complicanze.
4. Gli effetti collaterali comuni dei TKI sono le citopenie, la nausea, la diarrea, la fatigue, l'eruzione cutanea e il danno epatico, anche se alcuni effetti sono farmaco-specifici. Sebbene gli effetti collaterali si verificano spesso, la maggior parte di essi può essere gestita con riduzioni della dose o con l'interruzione del farmaco.
5. La mancata aderenza alla terapia con agenti antitumorali orali ha molte cause. Gli interventi per gestire la non aderenza sono incentrati sul fornire educazione e supporto, sul passaggio a un agente alternativo se gli effetti collaterali sono la causa della non aderenza e sul coinvolgimento del paziente e della famiglia nel processo decisionale.

# Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

---

- A. Introduzione
- B. Gestione dei comuni effetti collaterali della malattia nelle leucemie croniche
  - a. Sintomi generali
  - b. Sintomi "B"
- C. Gestione delle tossicità correlate al trattamento nella leucemia linfatica cronica (LLC)
  - a. Gestione delle tossicità correlate agli inibitori di BTK
  - b. Gestione delle tossicità correlate alla chemioimmunoterapia
- D. Gestione delle tossicità correlate al trattamento nella leucemia mieloide cronica (LMC)
  - a. Gestione delle tossicità correlate a TKI
- E. Follow-up a lungo termine
  - a. Follow-up a lungo termine nella LLC
- F. Cure di supporto
  - a. Comunicazione con i pazienti e le famiglie
- G. Aderenza alla terapia
- H. Sopravvivenza

Riferimenti bibliografici

Risorse per professionisti sanitari e pazienti

# Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

## Introduzione

Occorre distinguere tra eventi avversi ematologici e non ematologici. Gli eventi avversi ematologici, come neutropenia, trombocitopenia e anemia, sono solitamente limitati al primo periodo di trattamento, possono richiedere un adattamento temporaneo della dose o un supporto con un fattore stimolante le colonie granulocitarie (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF), sono raramente una causa di modifica del trattamento, e molto raramente sono causa di complicanze. Gli eventi avversi non ematologici vanno suddivisi in effetti collaterali che influiscono sulla tollerabilità del trattamento e sulla qualità della vita e che causano una modifica del trattamento (ad es. affaticamento, diarrea, eruzione cutanea, alterazioni cardiovascolari). Alcuni di questi eventi non ematologici possono essere di gravità tale da compromettere in modo significativo la salute del paziente e possono potenzialmente causare la morte.

## Gestione degli effetti collaterali della malattia e del trattamento comuni nelle leucemie croniche

Gli effetti collaterali del trattamento oncologico possono influire su molti aspetti del benessere del paziente. Gli effetti collaterali variano a seconda del meccanismo d'azione del particolare agente somministrato e della tolleranza del paziente all'agente, che sarà diversa per ogni persona. Le comorbidità, i farmaci concomitanti, l'età e le precedenti terapie antitumorali influenzano il tipo e la gravità degli effetti collaterali. Gli effetti collaterali comuni, correlati alla malattia e al trattamento, degli agenti utilizzati per trattare le leucemie croniche e la loro gestione preventiva ed effettiva sono descritti nella **Tabella 1**.

Problema	Causa	Presentazione clinica	Gestione
Anemia	Inibitori di BTK, chemioterapia, leucemia cronica	Fatigue; respiro affannoso; dolore toracico da sforzo; palpitazioni cardiache; pallore della pelle/delle mucose; tinnito	Valutare la presenza di segni/sintomi; fornire informazioni sulla comparsa prevista di anemia; agenti stimolanti l'eritropoiesi (la somministrazione richiede attenta considerazione); trasfusioni di sangue
Artralgia/mialgia Cefalea	Inibitori di BTK, TKI	Il disagio/dolore articolare/muscolare si manifesta precocemente dopo l'avvio del trattamento	Fornire farmaci antinfiammatori e brevi cicli di corticosteroidi; analgesici senza prescrizione medica; caffeina per il mal di testa
Fatigue	Inibitori di BTK, chemioterapia, leucemia cronica	Debolezza generalizzata, difficoltà nell'esecuzione delle AVQ; insonnia; non sentirsi riposati dopo aver dormito la notte; può essere auto-limitata o cronica	Valutare e ottenere il resoconto del paziente sulla gravità e l'impatto sulle AVQ; raccomandare attività fisica, dieta equilibrata, idratazione, limitazione dello stress, riposo secondo necessità, assegnazione di priorità alle attività; fisioterapia
Infezioni dovute alla neutropenia	Inibitori di BTK, chemioterapia, leucemia cronica	Febbre, brividi, mialgia, malessere, nausea, ipotensione, ipossia; sepsi (temperatura > 38,5°C, tachicardia, debolezza muscolare, fatigue, confusione, calo della pressione arteriosa)	Fornire educazione sulla prevenzione, sul riconoscimento precoce dell'infezione e su quando avvisare il personale sanitario; lavarsi le mani, aderire alle raccomandazioni generali sulla protezione dalle infezioni; considerare la profilassi antimicrobica
Eruzione cutanea, eventi dermatologici	Inibitori di BTK, TKI	Rash maculopapulare, eruzione simil-acneica. Pelle secca, unghie fragili	Cure di supporto, emollienti topici, corticosteroidi; invio al dermatologo per la valutazione dell'eruzione cutanea; sospendere i BTK se la gravità dell'eruzione cutanea è di grado ≥ 3
Trombocitopenia/emorragia	Inibitori di BTK, chemioterapia, leucemia cronica	Emorragia delle mucose/gastrointestinale; aumento degli ematomi, difficoltà a fermare l'emorragia; petecchie	Educare il paziente sulle misure di sicurezza per ridurre gli eventi emorragici, educare sui S/S dell'emorragia e su quando contattare il personale sanitario; evitare l'assunzione di aspirina e ibuprofene; valutare la necessità di anticoagulazione e l'uso di agenti antiaggreganti nei pazienti che vengono presi in considerazione per il trattamento con BTK, interrompere prima della terapia se possibile

AVQ, attività della vita quotidiana; BTK, inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, S/S, segni e sintomi, TKI, inibitori della tirosin-chinasi  
 Fonti: Dunse 2021; Wilson 2018

## Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

### Gestione delle tossicità correlate al trattamento nella leucemia linfatica cronica (LLC)

In generale, gli eventi avversi associati alle terapie mirate orali (ad es. ibrutinib) si verificano principalmente durante il primo anno di terapia (**Tabella 2**), tuttavia a tali terapie sono comunque associati problemi di tollerabilità e di qualità di vita correlata alla salute (Dunse 2021).

Gli effetti **fuori bersaglio** sono leggermente ridotti negli inibitori della BTK di seconda generazione, con conseguente maggiore tollerabilità. Queste tossicità possono manifestarsi con maggiore intensità con determinati inibitori della BTK. Ad esempio, in uno studio sull'efficacia e la sicurezza di acalabrutinib rispetto a ibrutinib in pazienti con LLC resistente/refrattaria, ibrutinib è stato associato a una maggiore incidenza di

diarrea rispetto ad acalabrutinib (Byrd 2021). I pazienti intolleranti a un BTK possono non manifestare tossicità dose-limitanti con un BTK diverso. Infine, gli eventi cardiovascolari, che possono essere potenzialmente letali, sono meno comuni con acalabrutinib rispetto a ibrutinib e l'incidenza di fibrillazione atriale e ipertensione sembra essere più elevata in contesti reali e con un follow-up più lungo con ibrutinib (Cheung 2020).

Le tossicità di basso grado degli inibitori di BTK (ovvero artralgie, mialgie, cefalea, diarrea, eruzione cutanea, fatigue, emorragie minori) non sono tipicamente pericolose per la vita, ma possono influire negativamente sulla qualità della vita e portare all'interruzione del farmaco. Per questo motivo, l'identificazione e la gestione degli eventi avversi va effettuata in modo tempestivo per prevenire l'interruzione del farmaco e/o la non aderenza. Tossicità più gravi e potenzialmente letali (ad es. eventi cardiovascolari, emorragie maggiori, infezioni) richiedono un intervento immediato (Dunse 2021).

**Tabella 2. Gestione delle tossicità dei trattamenti per la leucemia linfatica cronica**

Farmaco/Via di somministrazione	Tossicità più comuni	Gestione infermieristica
<b>Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (BTK)</b>		
<b>Tossicità comuni a tutti gli inibitori di BTK</b>		
	Infezioni (virali, fungine) dovute a neutropenia	Aumento del rischio di infezioni virali e di riattivazione; fornire educazione sulla prevenzione e sul riconoscimento precoce dell'infezione e su quando informare gli operatori sanitari; lavarsi le mani, aderire alle raccomandazioni generali di protezione dalle infezioni; considerare la profilassi virale; è consigliabile la vaccinazione antinfluenzale annuale (solo con vaccini inattivati); monitorare le infezioni fungine e opportunistiche (vedere <b>Tabella 1</b> )
	Trombocitopenia/rischio di emorragia	(vedere <b>Tabella 1</b> )
	Cardiovascolari: ipertensione, fibrillazione atriale (meno frequente con acalabrutinib)	Valutazione clinica dettagliata al basale per le comorbidità cardiovascolari, revisione dei farmaci concomitanti; monitoraggio attento delle interazioni farmacologiche, comprese palpitazioni/dolore al petto/fibrillazione atriale durante il trattamento; monitoraggio della PA: sviluppo di una nuova/peggiorata ipertensione associata a eventi cardiaci avversi maggiori (ossia aritmie, infarto miocardico, ictus, insufficienza cardiaca congestizia, morte cardiovascolare)
	Insufficienza epatica	Evitare gli inibitori di BTK nei pazienti con grave insufficienza epatica; ridurre la dose di inibitori di BTK in caso di compromissione lieve/moderata; monitorare gli enzimi epatici
	Diarrea: aumento della frequenza dei movimenti intestinali, feci non formate/liquide/molli, crampi addominali, disidratazione, perdita di peso	Istruire il paziente sulla frequenza/tempistica della diarrea e sulle misure da adottare in caso si verifichi: aumento dell'assunzione di liquidi chiari senza caffeina, non gassati e non alcolici, pasti più piccoli/frequenti (a basso contenuto di fibre e ad alto contenuto calorico); assumere farmaci antidiarroidici (loperamide), avvisare il personale sanitario se la diarrea peggiora; prendere in considerazione la sospensione del trattamento con inibitori di BTK e rivalutare i sintomi

## Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

**Tabella 2. Gestione delle tossicità dei trattamenti per la leucemia linfatica cronica**

Farmaco/Via di somministrazione	Tossicità più comuni	Gestione infermieristica
Ibrutinib Orale	Considerazioni sulla co-somministrazione di farmaci	Evitare la co-somministrazione con forti inibitori del CYP3A, forti induttori del CYP3A, warfarin e altri antagonisti della vitamina K; co-somministrare con cautela con farmaci che prolungano l'intervallo PR; ridurre la dose con moderati inibitori del CYP3A, voriconazolo; evitare pompelmo, arance di Siviglia, olio di pesce, semi di lino, preparazioni contenenti vitamina E
Acalabrutinib Orale	Considerazioni sulla co-somministrazione di farmaci	Evitare la co-somministrazione con forti inibitori del CYP3A, forti induttori del CYP3A, inibitori della pompa protonica, scaglionare il dosaggio con antagonisti del recettore H2 e antiacidi (le interazioni farmaco-farmaco possono variare con le nuove formulazioni di acalabrutinib)
	Cefalea	(vedere <b>Tabella 1</b> )
<b>Inibitori di BCL</b>		
Venetoclax Orale	Neutropenia	Somministrare fattori di crescita (G-CSF, GM-CSF) per la neutropenia di grado 4; eventualmente ridurre la dose
	Sindrome da lisi tumorale	Misure preventive: ↑ liquidi, monitoraggio degli elettroliti; monitoraggio dei S/S (↑ potassio, ↑ acido urico, ↑ fosforo, ↑ LDH, ↓ calcio, nausea, vomito, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, letargia, dolori articolari); somministrazione di allopurinolo o rasburicase; fornire al paziente un'educazione sull'insorgenza, i rischi, la gestione
<b>Inibitore di PI3K</b>		
Idelalisib Orale	Epatotossicità	Evitare nei pazienti con grave insufficienza epatica; monitorare gli enzimi epatici
	Colite, diarrea	Assumere loperamide seguendo le indicazioni del personale sanitario; bere liquidi, mangiare/bere spesso in piccole quantità, evitare alimenti ad alto contenuto di fibre; contattare il personale sanitario se la diarrea non migliora in 24 ore o se dura più di 36 ore nonostante i medicinali
<b>Agenti chemioterapici</b>		
Chlorambucil (agente alchilante) Orale	Infezioni dovute alla neutropenia	Monitorare attentamente lo sviluppo di complicanze infettive; monitorare le infezioni fungine e opportunistiche; educare il paziente sui segni/sintomi di infezione, lavarsi frequentemente le mani, contattare il personale sanitario in caso di temperatura > 38°C; considerare la profilassi virale; è consigliabile la vaccinazione antinfluenzale annuale (solo vaccini inattivati)
	Trombocitopenia/emorragia	(vedere <b>Tabella 1</b> )
Ciclofosfamide (agente alchilante) orale, per via endovenosa	Cistite emorragica	Educare ai S/S dell'infezione della vescica, raccomandare la minzione frequente; incoraggiare l'assunzione di abbondanti liquidi
	Alopecia	Istruire il paziente sulla comparsa; usare uno shampoo delicato, spazzolare delicatamente, coprire il capo per proteggere dalle scottature, applicare olio minerale sul cuoio capelluto per ridurre il prurito
	Anoressia, nausea, vomito	Consigliare al paziente di assumere gli antiemetici come prescritto e di bere molti liquidi
Fludarabina (antimetabolita) per via endovenosa	Infezioni dovute alla neutropenia	(vedere sopra; vedere <b>Tabella 1</b> )
	Trombocitopenia/rischio di emorragia	(vedere <b>Tabella 1</b> )

## Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

**Tabella 2. Gestione delle tossicità dei trattamenti per la leucemia linfatica cronica**

Farmaco/Via di somministrazione	Tossicità più comuni	Gestione infermieristica
<b>Anticorpi monoclonali</b>		
Obinutuzumab (anticorpo monoclonale anti-CD20) per via endovenosa	Infezioni dovute alla neutropenia	(vedere sopra; vedere <b>Tabella 1</b> ) Riduzione dell'immunità delle cellule B, ridotta efficacia delle vaccinazioni
	Trombocitopenia/rischio di emorragia	(vedere <b>Tabella 1</b> )
Rituximab (anticorpo monoclonale) per via endovenosa	Reazioni allergiche (con l'infusione)	Somministrare pre-mediezioni con effetto antistaminico e antipiretico; monitorare S/S di reazione allergica, tra cui vampate, eruzione cutanea, orticaria, prurito, vertigini, gonfiore, problemi respiratori
	Sindrome da lisi tumorale	(vedere sopra)
	Infezioni dovute alla neutropenia	(vedere sopra; vedere <b>Tabella 1</b> )
	Trombocitopenia/rischio di emorragia	(vedere <b>Tabella 1</b> )

↑, aumento; ↓, diminuzione; PA, pressione arteriosa; ECG, ecocardiogramma; G-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti; GM-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti macrofagi; LDH, lattato deidrogenasi; S/S, segni e sintomi.  
 Fonti: BCCancer 2021; Dunse 2021

### Gestione delle tossicità correlate al trattamento nella leucemia mieloide cronica (LMC)

Tutti gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) approvati per la gestione della LMC inibiscono una serie di chinasi diverse da ABL; gli effetti collaterali dei TKI sono associati a questa inibizione. Generalmente, gli effetti collaterali più comuni dei TKI includono citopenie, nausea, diarrea, fatigue, eruzioni cutanee e danno epatico (Garcia-Gutierrez 2019), ma esistono anche effetti avversi specifici di ciascun farmaco (**Tabella 3**). Sebbene questi effetti collaterali siano frequenti, la maggior parte può essere gestita con riduzioni della dose o con la sospensione temporanea del farmaco (Garcia-Gutierrez 2019). Alcuni effetti avversi, tuttavia, possono persistere e portare a un peggioramento della qualità della vita del paziente.

Per molte delle tossicità comuni del trattamento con TKI, la gestione consiste innanzitutto nella valutazione del rischio prima di iniziare la terapia, nel monitoraggio continuo e nell'interruzione del trattamento o sospensione in caso di tossicità gravi. Tutti i TKI presentano tossicità che possono causare complicanze clinicamente rilevanti, che devono essere considerate in aggiunta alle condizioni di salute sottostanti del paziente. Ad esempio, gli eventi cardiovascolari che si verificano con i TKI sembrano

verificarsi a tassi più elevati nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o malattia cardiovascolare esistente (Manouchehri 2020), pertanto una malattia cardiovascolare pregressa o concomitante è una forte controindicazione a nilotinib in prima linea e a ponatinib in seconda o terza linea (Andrews 2019; Jain 2019). Sebbene ponatinib abbia dimostrato una forte efficacia in presenza di diverse mutazioni genetiche, è uno dei TKI più cardiotossici tra quelli approvati. L'insufficienza respiratoria e la malattia pleuro-polmonare pregressa o concomitante sono forti controindicazioni a dasatinib in prima linea (Hochhaus 2020).

Le tossicità non solo devono essere identificate precocemente, ma la loro gestione deve essere attuata il prima possibile per evitare una scarsa aderenza al trattamento. Inoltre, poiché la durata del trattamento della LMC è prolungata, per una gestione ottimale è necessaria un'assistenza specialistica per le complicanze della terapia cronica con TKI. All'inizio del trattamento con TKI, la somministrazione di una dose più bassa seguita dall'aumento progressivo della dose in pazienti con comorbilità preesistenti rilevanti o intolleranza a precedenti TKI in pazienti fragili con un rischio di malattia inferiore può migliorare l'aderenza al trattamento e ridurre l'interruzione precoce del farmaco (Cortes 2018). Sebbene gli eventi avversi si verifichino comunemente con il trattamento con TKI, tali eventi sono generalmente tollerabili (Claudiani 2022).

## Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

Tabella 3. Gestione delle tossicità dei trattamenti per la leucemia mieloide cronica

Farmaco/Via di somministrazione	Tossicità più comuni	Gestione infermieristica
<b>Inibitori della tirosin-chinasi (TKI)</b>		
<b>Tossicità comuni a tutti i TKI</b>	Cardiovascolari	Eseguire una valutazione generale del rischio cardiovascolare prima di iniziare la terapia; la valutazione dell'ipertensione, dell'iperlipidemia e del diabete mellito deve essere effettuata regolarmente dopo l'inizio del trattamento; monitorare i livelli di potassio/magnesio; interruzione del trattamento e consultazione cardiologica in caso di evento
	Diarrea	Si verifica durante le prime settimane di terapia; spesso è auto-limitata; comune con bosutinib; somministrare difenossilato/atropina o loperamide; provvedere alla gestione dei sintomi; ridurre/interrompere la dose di TKI se grave. Informare il paziente che la diarrea è comune, fornire indicazioni sulla dieta (evitare cibi piccanti/grassi, caffeina, alcol, latticini, frutta/verdura cruda), mangiare cibi amidacei a basso contenuto di fibre, fare piccoli pasti
	Stipsi	Mantenere un elevato apporto di liquidi e una dieta ad alto contenuto di fibre, se appropriato dal punto di vista medico; aumentare l'attività fisica; valutare lassativi e stimolanti
	Epatotossicità (in particolare con ponatinib)	Monitorare l'iperbilirubinemia, l'aumento delle transaminasi; limitare/evitare l'assunzione di alcol; interrompere/sospendere il trattamento se grave
	Citopenia	Solitamente limitata alle prime settimane/mesi di trattamento; la gravità diminuisce con il tempo Cure di supporto con G-CSF, supporto temporaneo con emoderivati se grave; aggiustare la dose se necessario; monitorare le conte ematiche settimanalmente durante le prime settimane di trattamento; educare il paziente/caregiver sulla prevenzione e il riconoscimento precoci di infezioni ed emorragie e su quando rivolgersi al personale sanitario
	Problemi cutanei (edema periferico, rash eritematoso maculo-papulare, eruzioni cutanee, alterazioni del pigmento)	Compaiono durante le prime 3-4 settimane di trattamento, la gravità è dose-dipendente e autolimitante; più comuni nei pazienti anziani; trattare con antistaminici, trattamenti topici/sistemiche
	Artralgie, mialgie, crampi muscolari, cefalea	Comuni con imatinib, nilotinib; monitorare gli elettroliti sierici; gestire i sintomi (analgesici senza prescrizione medica, massaggi, calore, caffeina)
	Sindrome da lisi tumorale	Misure preventive: ↑ liquidi, monitorare gli elettroliti; monitorare i S/S (↑ potassio, ↑ acido urico, ↑ fosforo, ↑ LDH, ↓ calcio, nausea, vomito, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, letargia, dolori articolari); somministrare allopurinolo o rasburicase
Imatinib <sup>1</sup> Orale	Insufficienza renale acuta (rara)	Spesso reversibile, può essere necessaria una terapia renale sostitutiva; monitorare la sindrome da lisi tumorale e gestirla di conseguenza
Bosutinib <sup>2</sup> (Bosulif) Orale	↑ lipasi sierica	Monitorare i S/S di pancreatite; fornire informazioni al paziente
	Nausea/vomito	Assumere l'agente con il cibo, assumere in un momento diverso della giornata se si manifestano i sintomi; consumare piccoli pasti e spuntini; mangiare cibi leggeri (banane, riso, purea di mele, pane tostato); assumere antiemetici se necessario
Dasatinib <sup>2</sup> Orale	Versamento pleurico	Rischio più elevato in età avanzata, dosaggio due volte al giorno, malattia cardiaca o disturbi autoimmuni precedenti/concomitanti, ipertensione, ipercolesterolemia, malattia in fase avanzata. Osservare eventuale tosse secca, fatigue, dolore toracico e dispnea; la gestione può includere l'interruzione della dose, diuretici e steroidi a basso dosaggio
	Disfunzioni piastriniche	Monitorare eventuali sanguinamenti sproporzionati rispetto alla conta piastrinica

# Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

**Tabella 3. Gestione delle tossicità dei trattamenti per la leucemia mieloide cronica**

Farmaco/Via di somministrazione	Tossicità più comuni	Gestione infermieristica
Nilotinib <sup>2</sup> (Tasigna) Orale	↑ lipasi sierica	Monitorare eventuali S/S di pancreatite
	Prolungamento dell'intervallo QR	Monitorare regolarmente con ECG; interrompere il trattamento in caso di evidenza di evento
	Iperglicemia	Monitoraggio rigoroso della glicemia nei pazienti con DM
	Ipercolesterolemia	Monitorare i lipidi sierici al basale e durante il trattamento
Ponatinib <sup>3</sup> Orale	Eventi di occlusione arteriosa (periferica)	Esame approfondito pre-trattamento per valutare la gravità del rischio; monitoraggio della funzione cardiaca durante il trattamento; riduzione della dose nei pazienti con bassa resistenza/intolleranza o aumentato rischio cardiovascolare; controllo dell'ipertensione, dell'iperlipidemia, del diabete; raccomandare di smettere di fumare
Asciminib Orale	Asciminib Orale	Asciminib Orale

<sup>1</sup>TKI di prima generazione; <sup>2</sup> di seconda generazione; <sup>3</sup> di terza generazione; ↑, aumento; ↓, diminuzione; DM, diabete mellito; ECG, elettrocardiogramma; G-CSF, fattori di crescita stimolanti i granulociti; GM-CSF, fattori di crescita stimolanti i granulociti macrofagi; S/S, segni e sintomi.  
Fonti: Shah 2022; Awan 2020; Hochhaus 2020; Cortes 2018; Steegmann 2016

## Informazioni aggiuntive

I TKI possono avere interazioni con altri farmaci, alcuni alimenti, vitamine, integratori e terapie alternative a base di erbe. Sono state identificate diverse interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con i TKI. La maggior parte delle interazioni riguarda l'alterazione della biodisponibilità dovuta all'alterazione del pH gastrico, il metabolismo da parte degli isoenzimi del citocromo P450 e il prolungamento dell'intervallo QTc. I pazienti devono discutere dei farmaci concomitanti (prescritti e da banco) con un professionista sanitario prima di iniziare il trattamento (Van Leeuwen 2014).

Le donne in età fertile che ricevono un TKI devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento, a causa della teratogenicità documentata, ed evitare l'allattamento al seno (Steegmann 2016).

## Follow-up a lungo termine

In seguito al trattamento con fludarabina, ciclofosfamide o rituximab per la LLC possono insorgere tumori secondari, come la LMC, le sindromi mielodisplastiche (MDS), il melanoma, il cancro gastrointestinale e altri tipi di cancro. I pazienti a maggior rischio di neoplasie secondarie sono

quelli di età superiore ai 60 anni e di sesso maschile. Si raccomandano appuntamenti regolari di follow-up con un oncologo/ematologo-oncologo e un esame cutaneo completo annuale.

A causa dell'elevato rischio di eventi cardiovascolari in questa popolazione, soprattutto nei pazienti trattati con

### Riquadro 1. Considerazioni preventive nei pazienti con LLC

- Evitare i vaccini vivi
- Ricevere il vaccino antinfluenzale annuale e il vaccino anti-zoster ricombinante
- Vaccino pneumococcico coniugato 20-valente (PCV20) raccomandato per i pazienti precedentemente non vaccinati o per quelli che hanno ricevuto in precedenza il vaccino polisaccaridico 23-valente, a distanza di 1 anno
- Attenersi alle raccomandazioni nazionali per la vaccinazione contro il COVID-19 e alle misure di protezione
- Le infusioni di immunoglobuline per via endovenosa ogni 6-8 settimane possono giovare ai pazienti con infezioni sinusali/polmonari frequenti e ipogammaglobulinemia (livelli di IgG < 500 mg/dL)
- Seguire le linee guida per lo screening del cancro specifiche per età
- Lo screening o i test genetici nei membri della famiglia non sono indicati

Adattato da: Shadman 2023

# Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

ibrutinib, il monitoraggio vigile di questi eventi deve essere continuato per tutta la durata del trattamento con inibitori di BTK (Dunse 2021).

## Misure preventive e follow-up a lungo termine dei pazienti con LLC

I pazienti con diagnosi di LLC presentano un rischio maggiore di infezioni a causa dell'alterazione della funzione immunitaria cellulare e umorale. Per questo motivo, i pazienti devono essere informati che la loro risposta immunitaria alle vaccinazioni è inferiore rispetto a quella della popolazione generale e che devono attenersi a misure di protezione come indossare mascherine ed evitare la vicinanza con persone con infezioni (**Riquadro 1**).

Un sistema immunitario compromesso può predisporre il paziente non solo a un maggior rischio di infezioni, ma anche a un maggior rischio di tumori secondari, come il cancro della pelle. I pazienti con LLC hanno un rischio maggiore di sviluppare un tumore secondario rispetto alla popolazione generale (Eichhorst 2020). Pertanto, i pazienti devono essere istruiti sui segni indicativi di cancro della pelle e lo screening del cancro della pelle dovrebbe essere effettuato almeno su base annua, preferibilmente da un dermatologo. La prevenzione del cancro della pelle è fondamentale (**Riquadro 2**).

### Riquadro 2. Prevenzione e monitoraggio del cancro della pelle

Raccomandazioni per la prevenzione:

- Applicare una protezione solare se si è all'aperto durante il giorno. L'applicazione della protezione solare deve fare parte della regolare routine di cura della pelle
- Riapplicare la protezione solare dopo due ore, dopo aver nuotato o dopo un'eccessiva sudorazione
- Utilizzare una protezione solare ad ampio spettro (un prodotto che contenga sia protezione UVA che UVB con un ingrediente minerale come lo zinco o il titanio) con fattore di protezione (SPF)  $\geq 30$ , preferibilmente SPF 50
- Indossare un cappello a tesa larga, maglie a maniche lunghe e pantaloni lunghi quando si trascorre molto tempo all'aperto
- La protezione solare è importante anche quando è nuvoloso o si sta all'ombra

Cosa osservare con l'auto-monitoraggio dei nei o delle macchie esistenti sulla pelle:

- Asimmetria: il neo o la macchia ha una forma irregolare?
- Bordi: i bordi sono irregolari o frastagliati?
- Colore: il colore del neo o della macchia è irregolare?
- Diametro: il neo o la macchia è più grande delle dimensioni di un pisello?
- Evoluzione: il neo o la macchia è cambiato nelle ultime settimane o negli ultimi mesi?

Adattato da: CLL Society 2022

## Cure di supporto

### Comunicazione con i pazienti e le famiglie

Offrire cure di supporto al paziente con leucemia cronica significa non solo occuparsi dei problemi legati al cancro e al relativo trattamento, ma anche riconoscere e contribuire al benessere psicosociale del paziente. La comunicazione di informazioni chiare e basate sull'evidenza sulle scelte terapeutiche, sugli esiti e sulle possibili conseguenze a lungo termine del trattamento è una componente essenziale del sostegno al paziente con leucemia cronica.

Ogni qualvolta possibile, i pazienti devono essere incoraggiati a rimanere indipendenti. Le attività dirette all'autoefficacia comprendono:

- incoraggiare il paziente/caregiver a sfruttare le reti di supporto fornendo un elenco aggiornato delle risorse che offrono sostegno;
- educare i pazienti e guidarli a utilizzare conoscenze e abilità per minimizzare i fattori di stress e ridurre il carico dei sintomi;
- fornire ai pazienti un elenco dei gruppi di sostegno;
- fornire una formazione adeguata alle esigenze del paziente in ogni fase del decorso della malattia e del suo trattamento, comprese informazioni sull'automonitoraggio della progressione della malattia e degli effetti collaterali legati alla malattia e al trattamento e su quando contattare il personale sanitario;
- indirizzare i pazienti verso fonti di informazione affidabili;
- stabilire un rapporto di fiducia sulla cui base condividere le decisioni (Makoul 2006).

### Aderenza alla terapia

Nonostante la significativa efficacia dei nuovi farmaci orali utilizzati nel trattamento delle leucemie croniche, un alto numero di pazienti interrompe il trattamento a causa di eventi avversi, una situazione che si verifica frequentemente nella pratica del mondo reale. Con gli agenti orali, l'onere della somministrazione e del monitoraggio appropriati passa dai professionisti sanitari al paziente. Inoltre, invece di un breve blocco di terapia endovenosa, i pazienti assumono una terapia orale per periodi più lunghi, anche a tempo indeterminato. Ciò richiede la definizione di procedure per la prescrizione e la distribuzione sicura dei farmaci, nonché per l'educazione, il monitoraggio e il follow-up dei pazienti (**Riquadro 3**).

La scarsa aderenza è stata costantemente identificata come un fattore di aumento degli oneri e dei costi sanitari. Oltre all'aumento del ricorso all'assistenza sanitaria e

# Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

## Riquadro 3. Interventi per prevenire e gestire la non aderenza agli agenti antitumorali orali

Stabilire un modello in cui la segnalazione e la gestione dei sintomi siano parte integrante delle cure di routine e continuo a intervalli regolari; il contatto diretto può essere utile per sostenere l'aderenza

L'educazione fornita ai pazienti/familiari deve essere coerente in tutto il team di cura oncologico e deve includere informazioni sull'importanza dell'aderenza al trattamento

Fornire informazioni al paziente e al caregiver, valutare la rete di supporto sociale del paziente, le convinzioni personali e culturali e le barriere linguistiche prima di offrire formazione specifica

La valutazione della conoscenza del paziente, della fiducia nella gestione degli effetti avversi e della necessità di follow-up deve avvenire durante le sessioni educative

Programmare un follow-up in clinica 7-14 giorni dopo l'inizio dell'agente per ribadire le istruzioni e le informazioni sugli agenti oncolitici e per valutare l'aderenza e la tossicità

Fornire al paziente/caregiver i recapiti per contattare la struttura clinica e i dettagli dell'interprete, se necessario

Avviare una gestione precoce e aggressiva della tossicità per contribuire a migliorare l'aderenza continuativa a farmaci efficaci

Considerare il passaggio a un agente alternativo in caso di evidenza di intolleranza e se le tossicità non sono gestibili con adeguate cure di supporto

Coinvolgere i pazienti e i caregiver nel processo decisionale relativo al trattamento, individualizzare il trattamento, ascoltare attivamente le parole del paziente

Chiedere ai pazienti di riferire l'aderenza alle terapie antitumorali orali in modo non giudicante, con particolare attenzione agli ostacoli all'aderenza, come il costo e gli effetti collaterali manifestati.

Incoraggiare l'uso di portapillole/contenitori per farmaci e/o timer elettronici per migliorare l'assunzione di routine dei medicinali

Se il paziente non presenta reazioni avverse note comunemente associate a uno specifico agente orale (ad es. neutropenia), valutare l'aderenza del paziente al trattamento

La comunicazione all'interno dell'équipe oncologica e con il medico di base del paziente deve essere costante

Adattato da: Mackler 2019; Kim 2018

dei costi, le interruzioni del trattamento e la mancata aderenza possono portare a esiti clinici indesiderati; pertanto, l'aderenza è fondamentale per il successo degli esiti oncologici. In uno studio, la mancata aderenza a imatinib era associata a una risposta peggiore: i pazienti con risposta non ottimale al trattamento hanno saltato un numero significativamente maggiore di dosi di imatinib (23%) rispetto a quelli con risposta ottimale (7%) (Noens 2009). Tuttavia, rispetto ad altri tipi di tumore, i pazienti con LMC hanno registrato il più alto numero medio di prescrizioni equivalenti a 30 giorni di fornitura e i più bassi

tassi di interruzione tra i vari tipi di tumore e terapie (Doshi 2021). In questo studio, nondimeno, l'interruzione della prescrizione iniziale del farmaco per il trattamento della LMC potrebbe anche significare che il paziente è passato a un altro agente orale, cioè a una terapia orale di nuova generazione, a causa della progressione della malattia e/o della tossicità. Brevi interruzioni del trattamento o riduzioni della dose, quando necessarie, non hanno necessariamente un impatto negativo sul controllo della malattia o su altri esiti (Shah 2022).

Tra gli ostacoli all'aderenza vi sono la scarsa alfabetizzazione sanitaria, una limitata conoscenza del paziente, istruzioni di somministrazione complesse, effetti avversi impegnativi, costi elevati, supporto sociale inadeguato e regimi farmacologici complessi (Schneider 2014; Given 2011; Jin 2008). In uno studio, un fattore che ha contribuito a una scarsa aderenza era l'età avanzata ( $\geq 65$  anni), e la scarsa aderenza era a sua volta associata al ricorso a cure di pronto soccorso. Al contrario, i pazienti aderenti al trattamento hanno registrato un minore utilizzo di cure ambulatoriali/di emergenza e del ricovero ospedaliero (Dashputre 2020).

La non aderenza è spesso il risultato del carico dei sintomi, perciò gli interventi volti a migliorare la segnalazione dei sintomi possono essere più utili di quelli volti a migliorare la non aderenza (Mackler 2019). I risultati di uno studio randomizzato indicano che il coaching volto a fornire informazioni personalizzate sulle strategie di conoscenza, sulle abilità comportamentali e il supporto affettivo dato da un infermiere specializzato possono offrire benefici in termini di aderenza superiore riferita dal paziente (Schneider 2014).

Per contro, l'interruzione del TKI era associata a miglioramenti negli esiti riferiti dai pazienti, come un miglioramento significativo di fatigue, depressione, diarrea, disturbi del sonno e interferenza del dolore (Atallah 2021).

## Sopravvivenza

La diagnosi di leucemia cronica, in particolare di LLC, può essere uno shock per i pazienti che in precedenza si sentivano bene e la cui malattia viene scoperta durante un controllo medico di routine. I pazienti possono subire un secondo shock quando viene detto loro che non è necessario alcun trattamento e che verrà invece utilizzata una strategia di gestione di attesa e sorveglianza attiva. L'informazione "diagnosi di cancro ma nessun trattamento" è particolarmente disorientante per i pazienti.

I pazienti vanno incontro a molti cambiamenti dello stato di salute e devono adattarsi di conseguenza. Ad esempio, un sistema immunitario che funziona in modo anomalo

## Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

predispone il paziente a determinati rischi nel tempo. Per prevenire o controllare le infezioni possono essere indicati vaccini o altri farmaci o trattamenti. Questi includono immunoglobuline per via endovenosa (IGEV) e farmaci antivirali (ovvero aciclovir o valaciclovir).

Poiché non è chiaro se le remissioni di lunga durata osservate in alcuni pazienti dopo il trattamento con nuove terapie, chemioimmunoterapia o trapianto allogenico di cellule staminali siano equivalenti a una cura funzionale, si raccomanda l'osservazione e il follow-up per tutta la vita (Hochhaus 2017). Pertanto, nei pazienti asintomatici, il follow-up dovrebbe essere effettuato ogni 3-12 mesi da un ematologo-oncologo e comprendere l'emocromo e la palpazione dei linfonodi, del fegato e della milza.

I pazienti e i caregiver devono essere istruiti sull'importanza delle cure di follow-up e incoraggiati a presentarsi agli appuntamenti e a conservare copie delle cartelle cliniche da fornire ai professionisti sanitari che non conoscono il loro caso. Tra gli altri documenti da raccogliere e tenere a portata di mano vi sono:

- il referto della diagnosi oncologica e un riepilogo dei trattamenti precedenti (nomi dei farmaci, dosaggi, date di somministrazione, risposta al trattamento, ecc.);
- un elenco completo dei medici curanti/operatori sanitari;
- un riepilogo della diagnosi con specifiche quali il sottotipo e/o i marcatori genetici;
- l'elenco degli effetti collaterali manifestati e relativa gestione;
- l'elenco aggiornato di tutte le vaccinazioni ricevute.

Lo screening e il monitoraggio per i tumori della pelle, dell'apparato gastrointestinale, dei reni, del sangue, della vescica, della prostata, della mammella, del polmone e di altri tipi di cancro devono essere effettuati a intervalli regolari.

I pazienti e i caregiver devono essere incoraggiati a cercare supporto medico e psicosociale per la fatigue, la depressione e altri effetti a lungo termine.

I pazienti possono sperimentare una mancanza di controllo sul proprio cancro. Per alcuni pazienti, stabilire priorità, raccogliere informazioni, avere un ruolo attivo nelle proprie cure, stabilire delle routine e un programma giornaliero e mettere ordine nella propria vita possono essere un modo per ottenere il controllo sulla propria situazione. Pratiche che possono essere utili per i pazienti che convivono con la leucemia cronica:

- rimanere informati. I pazienti vanno incoraggiati a cercare regolarmente le risposte alle domande che potrebbero avere e a chiedere informazioni sui servizi disponibili;
- comprendere e accettare che si potrebbe non avere il controllo completo sul proprio tumore;
- riconoscere le paure ma imparare a lasciarle andare per evitare di sprecare tempo ed energie preoccupandosi inutilmente;
- condividere i sentimenti di paura o di incertezza con un amico fidato o un consulente. Anche se parlare dei sentimenti può essere difficile, la maggior parte dei pazienti si sente meglio dopo aver espresso le proprie paure e preoccupazioni;
- imparare a godere del presente invece di pensare a un futuro incerto o a un passato difficile, anche solo per pochi minuti al giorno;
- trovare il tempo per le attività importanti;
- cercare di avere un atteggiamento positivo, che può creare una sensazione migliore nei confronti della vita, anche se una cura è fuori portata. Imparare a prestare attenzione ai sentimenti, anche a quelli negativi;
- utilizzare le proprie energie per concentrarsi su ciò che si può fare ora per rimanere il più possibile in salute, come ad esempio scegliere alimenti sani e fare attività fisica quotidiana;
- trovare il modo (e il tempo) per rilassarsi. (American Cancer Society 2019)

# Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

## Risorse

### Risorse per i pazienti

CLL Society (Inglese)	Kit di strumenti per l'educazione del paziente: risorse a sostegno dei pazienti con CLL/SLL. Disponibile all'indirizzo: CLL/SLL Patient Education Toolkit - CLL Society
CLL Advocates Network	La missione della CLLAN è migliorare gli esiti dei pazienti con leucemia linfatica cronica. Home - CLL Advocates Network.
CML Advocates Network	Organizzazione internazionale che riunisce 128 organizzazioni di pazienti in 93 Paesi del mondo. Home - CML Advocates Network
American Cancer Society -- CML (Inglese)	Informazioni educative su diagnosi, fattori di rischio, trattamento, post-trattamento. Disponibile all'indirizzo: Chronic Myeloid Leukemia (CML) (cancer.org)
American Cancer Society -- CLL (Inglese)	Informazioni educative su diagnosi, fattori di rischio, trattamento, post-trattamento. Disponibile all'indirizzo: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (cancer.org)
Leukemia & Lymphoma Society	Informazioni, risorse e supporto per pazienti e caregiver, finanziamenti per la ricerca. Disponibile all'indirizzo: Leukemia & Lymphoma Society   Blood Cancer Leaders   LLS
Leukemia Patient Advocates Foundation (LePAF)	Fondazione no-profit guidata dai pazienti, con sede in Svizzera, che funge da piattaforma legale per iniziative auto-finanziate di difesa dei pazienti. La sua missione è migliorare la vita e la sopravvivenza dei pazienti affetti da leucemia da altre neoplasie ematologiche. The Leukemia Patient Advocates Foundation - LePAF

### Risorse per i professionisti sanitari

The European Leukemia Net (Inglese)	Integrazione dei principali gruppi di ricerca sulla leucemia, dei loro gruppi partner interdisciplinari e del settore. Disponibile all'indirizzo: Home (leukemia-net.org)
-------------------------------------	---

## Riferimenti bibliografici

American Cancer Society. Managing Cancer as a Chronic Illness. 2019. Disponibile all'indirizzo: Managing Cancer as a Chronic Illness 2019; accesso effettuato a settembre 2022

Andrews C, Lipton J. The role of ponatinib in chronic myeloid leukemia in the era of treatment free remission. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:3099-3101

Atallah E, Schiffer CA, Radich JP. Assessment of outcomes after stopping tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:42-50

Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current perspectives on therapy for chronic lymphocytic leukemia. 2020 ASCO Educational Book. DOI [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_279099](https://doi.org/10.1200/EDBK_279099)

BCCancer.bc.ca: Cancer Drug Manual (bccancer.bc.ca). 2021. Accesso effettuato ad agosto 2022

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021; 39:3441-3452

Cheung MC, Amitai I. Real-world outcomes of patients treated with single-agent ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):14-14

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Society. The CLL nurse's note: understanding the importance of screening for skin cancer while living with CLL/SLL. 2022. Disponibile all'indirizzo: The CLL Nurse's Note: Understanding the Importance of Screening for Skin Cancer While Living with CLL/SLL - CLL Society. Accesso effettuato a settembre 2022

## Modulo V: Gestione del paziente con leucemia cronica

- Claudiani S, Janssen JJWM, Byrne J, et al. A retrospective observational research study to describe the real-world use of bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in the United Kingdom and the Netherlands. *Eur J Haematol* 2022; 109:90-99
- Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, et al. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol* 2018; 11:143. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0685-2>
- Dashputre AA, Gatwood KS, Gatwood J. Medication adherence, health care utilization, and costs among patients initiating oral oncolytics for multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26:186-196
- Doshi JA, Jahnke J, Raman S, et al. Treatment utilization patterns of newly initiated oral anticancer agents in a national sample of Medicare beneficiaries. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27:1457-1468
- Dunse N, Hibbert I, Doucette S, Christofides A. BTK inhibitors approved in Canada for CLL: Strategies for adverse event management. *Canadian Oncol Nurs J* 2021; 31(Suppl 1). <http://canadianoncologynursingjournal.com/index.php/conj/article/viewFile/1203/1005>
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Oncol* 2020; 32:23-33
- Garcia-Gutierrez V, Hernandez-Boluda JC. Tyrosine kinase inhibitors available for chronic myeloid leukemia: efficacy and safety. *Front Oncol* 2019; 9:603. doi: 10.3389/fonc.2019.00603
- Given BA, Spoelstra SL, Grant M. The challenges of oral agents as antineoplastic treatments. *Seminars Oncol Nurs* 2011; 27:93-103
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
- Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv* 2019; 3:851-861
- Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:269-286
- Kim DW, Saussele S, Williams LA, et al. Outcomes of switching to dasatinib after imatinib-related low-grade adverse events in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: the DASPERSE study. *Ann Hematol* 2018; 97:1357-1367
- Mackler E, Segal EM, Muluneh B, et al. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncology Therapy: Pharmacy Practice Standard. *J Oncol Pract* 2019; 15:e346-e355
- Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Counseling* 2006; 60:301-312
- Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, et al. Tyrosine kinase inhibitors in leukemia and cardiovascular events: From mechanism to patient care. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2020; 40:301-308
- Noens L, van Lierde M-A, DeBock R, et al. Prevalence, determinants and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113:5401-5411
- Schneider SM, Adams DB, Gosselin T. A tailored nurse coaching intervention for oral chemotherapy adherence. *J Adv Pract Oncol* 2014; 5:163-172
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Myeloid Leukemia. Disponibile all'indirizzo: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf). Accesso effettuato ad agosto 2022
- Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. *JAMA* 2023; 329(11):918-932
- Stegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30:1648-1671
- Van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman F. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncology*. 2014; 15:e315-26
- Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH, et al. Prevention of infection: A systematic review of evidence-based practice interventions for management in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2018; 22:1-12



## Glossario dei termini

Termine	Definizione
Biomarcatore	Qualsiasi sostanza, struttura o processo, o suo prodotto, che può essere misurato e che influenza o predice l'insorgenza o l'esito di una malattia. Include variabili cliniche comuni come l'età, la conta ematica, il volume della milza, il coinvolgimento linfonodale e marcatori biologici quali il fenotipo immunologico, caratteristiche molecolari e altri.
Biomarcatore diagnostico	Biomarcatore utile per la diagnosi di una certa malattia, spesso in combinazione con altri biomarcatori.
Biomarcatore predittivo	Biomarcatore che predice la risposta (o l'assenza di risposta) a una specifica terapia.
Biomarcatore prognostico	Biomarcatore che fornisce informazioni sulla probabilità che un dato evento (ad es., progressione della malattia) si verifichi in soggetti non trattati.
Caratterizzazione genomica Profilazione genetica	Metodo di laboratorio usato per la valutazione dei geni e del modo in cui essi interagiscono tra loro e con l'ambiente. Può essere utile per identificare la predisposizione genetica all'insorgenza di alcune malattie, oppure la risposta a un trattamento.
Cellule staminali ematopoietiche	Le cellule staminali che danno origine ad altre cellule ematiche, in un processo chiamato ematopoiesi.
Citochimica	La biochimica delle cellule, specialmente quella delle macromolecole responsabili della struttura e della funzione cellulari; descrive anche un processo di identificazione del contenuto biochimico delle cellule.
Citogenetica	Lo studio della struttura dei cromosomi (DNA). Utilizzato per individuare le anomalie cromosomiche associate a una determinata malattia.
Citometria a flusso	Fornisce informazioni sui marcatori di superficie sulle cellule del sangue o del midollo osseo; è in grado anche di identificare la presenza di un clone canceroso.
FISH (ibridazione in situ a fluorescenza)	Identifica le anomalie nei cromosomi e le mutazioni genetiche.
Gene oncosoppressore	Gene che caratterizza le proteine che sono in grado di sopprimere le cellule tumorali e aiutare a controllare la crescita cellulare. Le mutazioni (modifiche del DNA) nei geni oncosoppressori possono portare all'insorgenza di cancro. È chiamato anche "antigene".
Gene TP53	Proteina regolatrice che è spesso mutata nel cancro.
Genoma/Genomica	Lo studio della sequenza completa del DNA.
Immunofenotipizzazione	La classificazione delle cellule cancerose secondo le sostanze (antigeni) presenti sulla loro superficie. Le cellule leucemiche possono avere diversi antigeni a seconda del tipo di cellula in cui la leucemia ha avuto origine e del grado di maturità della cellula.
Ipogammaglobulinemia	La riduzione dei livelli di immunoglobuline (anticorpi) nel siero. Cause: difetti intrinseci primari/congeniti del sistema immunitario (ad es. immunodeficienza variabile comune) o stati di immunodeficienza secondaria (ad es. correlati a medicinali, neoplasie ematologiche, malattie da perdita di proteine).
Linfoblasto	Linfocita vergine (naïve) modificato, con morfologia cellulare alterata. Si riferisce alle cellule immature, che tipicamente si differenziano per formare linfociti maturi. Nella leucemia linfoblastica acuta (LLA), questo termine si riferisce alle cellule leucemiche maligne, precorritrici dei linfociti che si moltiplicano in modo incontrollabile.
Malattia misurabile (minima) residua (MMR)	Fattore prognostico indipendente e rilevante utilizzato per guidare le decisioni di trattamento. La MMR si riferisce al numero di cellule cancerose che rimangono nell'organismo durante e dopo un trattamento.
Mieloblasto	Cellula staminale unipotente che si differenzia nelle cellule effettrici della serie dei granulociti; si trova nel midollo osseo.
Modello prognostico	Una combinazione di biomarcatori che predicono o sono correlati alla probabilità di un certo esito clinico in coorti di individui.

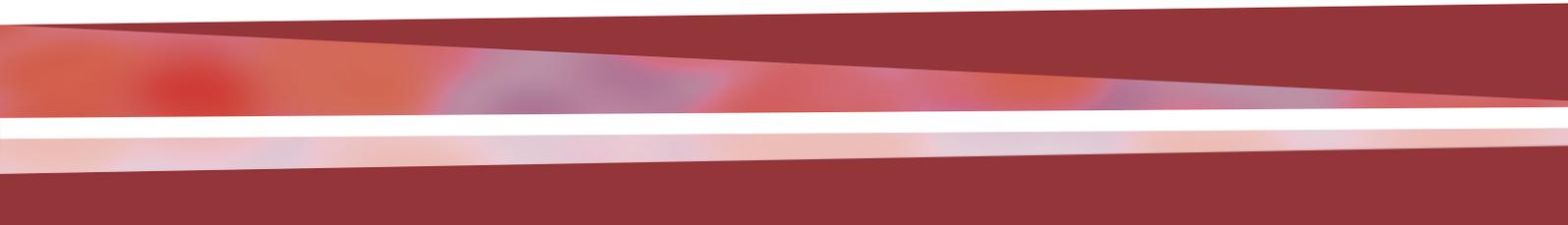
# Leucemia cronica

Termine	Definizione
Off-target (fuori bersaglio)	Effetti collaterali inattesi dovuti a effetti su altri bersagli o alla struttura del farmaco.
On-target (sul bersaglio)	Effetti collaterali del trattamento sui tessuti normali, che si verifica quando il bersaglio che viene inibito nel tumore viene inibito anche nel tessuto normale.
Oncogene	Emerge quando i normali geni presenti nel corpo (protooncogeni) vanno incontro a una mutazione, che ne causa l'attivazione. Questi geni codificano le proteine che controllano la divisione cellulare.
Oncoproteina	Proteina codificata da un oncogene virale che è stato integrato nel genoma di una cellula eucariotica e che è coinvolta nella regolazione o nella sintesi di proteine legate alla crescita cellulare tumorigenica.
Proto-oncogene	Gene coinvolto nella normale crescita cellulare. Le mutazioni in un proto-oncogene possono farlo diventare un oncogene, che può causare la crescita di cellule cancerose.
Remissione libera da trattamento	La capacità di mantenere una risposta molecolare dopo l'interruzione della terapia.
Risposta completa (RC)	La scomparsa di tutti i segni di cancro in risposta al trattamento. Questo non significa sempre che il cancro è stato guarito. Viene anche chiamata remissione completa.
Risposta metabolica completa	Risultato ottenuto con diagnostica per immagini PET-TC con FDG che dimostra la scomparsa dell'attività metabolica tumorale nelle lesioni target e non target, evidenziata dall'abbassamento del valore di assorbimento standardizzato allo stesso livello del tessuto normale circostante.
Risposta molecolare completa (complete molecular response, CMR)	Gene BCR-ABL non rilevato utilizzando il test di reazione a catena della polimerasi (PCR).
Risposta molecolare profonda	Nella LMC, una risposta molecolare profonda è rappresentata da livelli di BCR-ABL < 0,01% rispetto al basale ed è un prerequisito per l'interruzione del TKI.
Risposta molecolare Risposta molecolare maggiore	Analisi del numero di cellule del sangue e del midollo osseo che contengono il gene BCR-ABL; si misura utilizzando un test PCR (reazione a catena della polimerasi). La risposta molecolare si raggiunge quando viene rilevata una diminuzione di 1.000 volte delle cellule con gene BCR-ABL rispetto al basale (pre-trattamento).
Sopravvivenza globale (overall survival, OS)	Il periodo di tempo, a partire dalla data di diagnosi della malattia o dalla data di inizio del trattamento, in cui i pazienti permangono in vita; utilizzata nelle sperimentazioni cliniche per misurare l'efficacia di un trattamento.
Sopravvivenza libera da eventi	Il tempo trascorso dalla randomizzazione a un evento che può includere la progressione della malattia, l'interruzione del trattamento per qualsiasi motivo o il decesso.
Sopravvivenza libera da malattia	Concetto usato per descrivere il periodo di tempo che segue un trattamento efficace, in cui non vi sono segni e sintomi della malattia.
Sopravvivenza libera da progressione	Il tempo intercorrente dalla randomizzazione in una sperimentazione clinica alla progressione della malattia o alla morte per qualsiasi causa.
Trapianto allogenico di cellule ematopoietiche	Procedura in cui le cellule staminali di un donatore geneticamente compatibile, ma non identico, vengono trasfuse al ricevente.
Trapianto di cellule staminali autologhe	Procedura in cui le cellule staminali vengono prelevate, conservate e successivamente infuse alla stessa persona.

# Note

---

A series of horizontal dotted lines for writing notes.





Questo opuscolo è stato realizzato con il supporto di AstraZeneca Switzerland, AbbVie AG, Novartis Pharma Switzerland, Pfizer AG.



Data di redazione: 09.2023.

Copyright© 2023, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati