

Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA)

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

Il presente PDTA, promosso dalla Commissione sulla Leucemia Linfatica Cronica, è stato inoltrato al Prof. G. Semenzato, Coordinatore Tecnico Scientifico della REV, dal Prof. Livio Trentin il 10/10/2018. Revisionato dopo le modifiche suggerite dal Coordinatore il 14/11/2018.

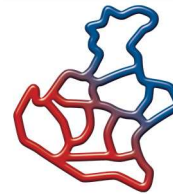
N° rev: 0 (prima emissione)	Data di approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 10/12/2018
	Data di approvazione da parte della regione e formalizzazione con decreto regionale n. 56 del 29/05/2019, pubblicato nel BUR Regione Veneto n. 68S/2019
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione



REGIONE DEL VENETO

RETE EMATOLOGICA VENETA

**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**



**RETE
EMATOLOGICA
VENETA**
SINERGIA PER CONDIVIDERE
ASSISTENZA
FORMAZIONE
RICERCA

CONTENUTI

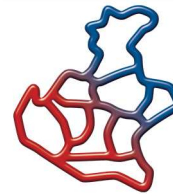
1. Glossario	Pag. 3
2. Gruppo di lavoro	Pag. 3
3. Scopo e destinatari	Pag. 4
4. Razionale	Pag. 4
5. Riferimenti	Pag. 4
6. Diagramma di flusso del PDTA	Pag. 5
6.1 Diagramma di flusso	Pag. 5
6.2 Flow chart trattamento del paziente in prima linea	Pag. 6
6.2 Flow chart trattamento del paziente recidivato	Pag. 6
7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	Pag. 7
7.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale	Pag. 7
7.2 Informazione del paziente	Pag. 7
7.3 Valutazione diagnostica	Pag. 7
7.4 Inquadramento prognostico	Pag. 8
7.5 Valutazione comorbidità	Pag. 10
7.6 Definizione piano terapeutico	Pag. 11
7.6.1 Gestione della malattia in stadio iniziale	
7.6.2 Trattamento iniziale della malattia in stadio avanzato	
7.6.3 Trattamento della malattia recidivata e/o refrattaria	
7.6.4 Trattamento delle complicanze ematologiche autoimmuni	
7.7. Follow-up	Pag. 19
8. Bibliografia	Pag. 20
9. Modalità di diffusione	Pag. 21
10. Monitoraggio del PDTA: indicatori	Pag. 21
11. Verifiche, revisioni e raccolta dati	Pag. 21
12. Allegato A	Pag. 22
13. Allegato B	Pag. 23
14. Allegato C	Pag. 25



REGIONE DEL VENETO

RETE EMATOLOGICA VENETA

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)





RETE
EMATOLOGICA
VENETA
SINERGIA PER CONDIVIDERE
ASSISTENZA
FORMAZIONE
RICERCA

1. Glossario

BR	= bendamustina, rituximab
BCR	= recettore per l'antigene delle cellule B
BCRi	= inibitore del recettore per l'antigene delle cellule B
CHL	= clorambucile
CIRS	= cumulative illness rating scale
ESMO	= european society of medical oncology
FCR	= fludarabina, ciclofosfamide, rituximab
FISH	= fluorescence in situ hybridization
IGHV	= geni che codificano per la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline
LLC	= leucemia linfatica cronica
LTD	= lymphocyte doubling times
MBL	= monoclonal B-cell lymphocytosis
NCCN	= national comprehensive cancer network
SIE	= società italiana di ematologia
SLL	= small lymphocytic lymphoma
TLS	= sindrome da lisi tumorale
WHO	= organizzazione mondiale della sanità

2. Gruppo di lavoro

Partecipanti	Struttura	Ruolo	Contatto
Prof. Livio Trentin	UOC Ematologia e Immunologia clinica AOU Padova	Professore Associato - Coordinatore	livio.trentin@unipd.it
Dott. Giovanni Bertoldero	UO Oncologia ULSS 3 Mirano	Dirigente Medico	giovanni.bertoldero@aulss3.veneto.it
Dott.ssa Francesca Cibien	UOC Ematologia ULSS 2 Treviso	Dirigente medico	francesca.cibien@aulss2.veneto.it
Dott. Marco Danini	UOSD Ematologia ULSS 6 Camposampiero	Dirigente medico	marco.danini@aulss6.veneto.it
Dott.ssa Laura Dorotea	UOC Oncologia ULSS 6 Schiavonia	Dirigente medico	laura.dorotea@aulss6.veneto.it
Dott. Isacco Ferrarini	UOC Ematologia AOUI Verona	Dottorando di ricerca	isakfer@gmail.com
Dott.ssa Monica Facco	UOC Ematologia e Immunologia Clinica AOU Padova	Biologo strutturato	monica.facco@unipd.it
Dott.ssa Nilla Maschio	UOC Ematologia ULSS 2 Castelfranco Veneto	Dirigente medico	Nilla.maschio@aulss2.veneto.it
Dott.ssa Rossella Paolini	UOC Oncologia ULL 5 Rovigo	Dirigente medico	rossella.paolini@aulss5.veneto.it
Dott. Omar Perbellini	UOC Ematologia ULSS 8 Vicenza	Dirigente medico	Omar.perbellini@aulss8.veneto.it
Dott.ssa Rosaria Sancetta	UOC Ematologia ULSS 3 Mestre	Dirigente medico	rosaria.sancetta@aulss3.veneto.it
Dott. Paolo Sarasin	ULSS 3 Mirano	Medico di medicina generale	paolosarasin@libero.it
Dott.ssa Francesca Temporin	UOC Farmacia ospedaliera AOU Padova	Farmacista ospedaliero	Francesca.temporin@aopd.veneto.it
Dott. Dino Veneri	UOC Ematologia AOUI Verona	Dirigente medico	dino.veneri@univr.it
Dott. Andrea Visentin	UOC Ematologia e Immunologia clinica AOU Padova	Assegnista di ricerca	andrea.visentin@aopd.veneto.it

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

3. Scopo e destinatari

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

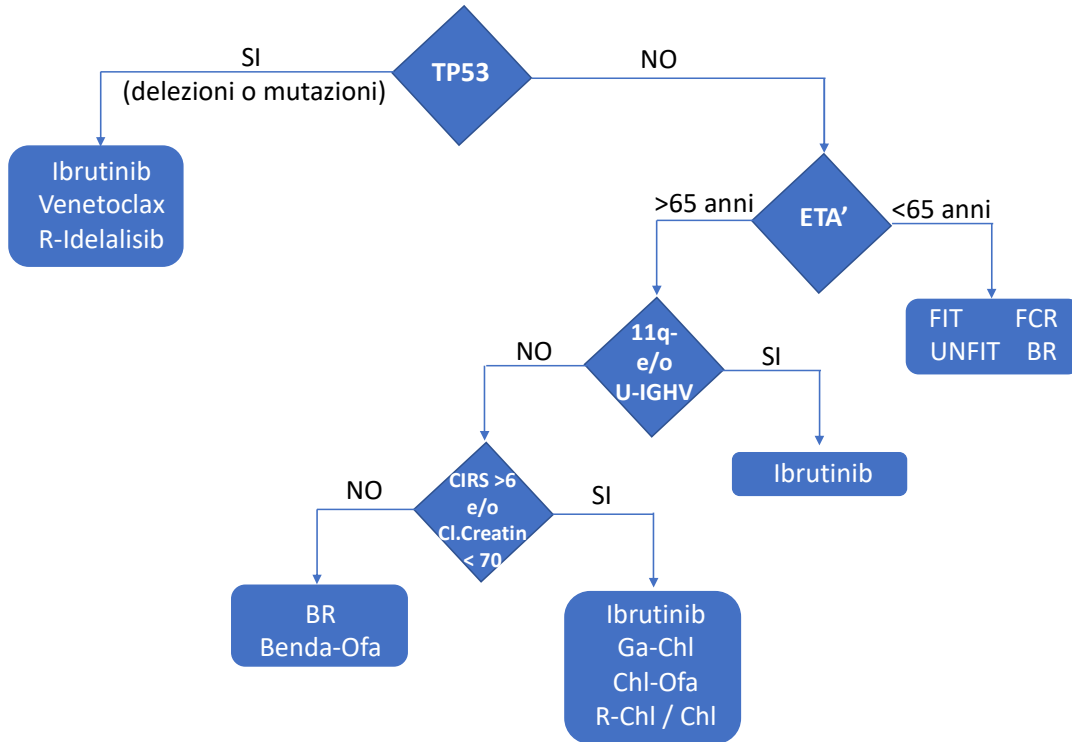
4. Razionale

La LLC è una malattia linfoproliferativa cronica dei linfociti B CD5+ classificata tra le neoplasie a cellule B mature della classificazione WHO 2016 [1]. Essa costituisce il 25% delle leucemie dei paesi occidentali, con un'incidenza annua di circa 2-6 nuovi casi ogni 100.000 abitanti [2]. Tuttavia, valutando le fasce di età, l'incidenza è di 5,2 casi/100.000 abitanti (55-59 anni) e di 30,4 casi/100.000 (80-84 anni). È una malattia dell'età avanzata, con una mediana di età d'insorgenza di 72 anni, mentre solo il 10% dei pazienti ha un'età inferiore a 55 anni.

5. Riferimenti

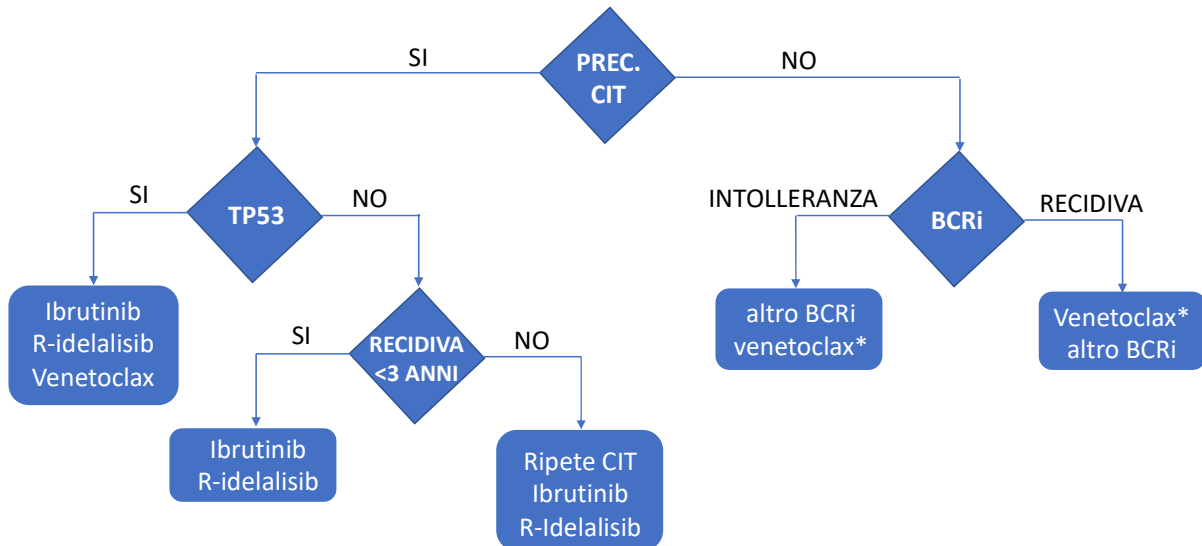
Linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2018 [3], della società europea di oncologia medica (ESMO) sulla leucemia linfatica cronica del 2015 e appendici integrative del 2016 e 2017 [4], della società britannica di ematologia 2018 [5], raccomandazioni della Società Italiana di Ematologia (SIE) del 2017 sul trattamento dei pazienti con età >65 anni [6], raccomandazioni regionali evidence based n. 2, 4 e 12 stilate dal gruppo di lavoro sui farmaci innovativi della Rete Ematologica Veneta.

Trattamento del paziente in prima linea con malattia attiva (Figura 2)


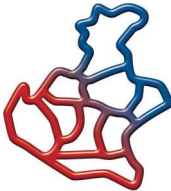


TP53 = anomalie TP53, U-IGHV = Stato non mutato del gene IGHV, 11q- = delezione 11q, Cl. Creatin = clearance creatinina, FCR = fludarabina ciclofosfamide rituximab, BR = bendamustina rituximab, Benda-Ofa = bendamustina ofatumumab, Chl = clorambucile, R-Chl = rituximab clorambucile, Ga-Chl = obinutuzumab clorambucile, Chl-Ofa = clorambucile ofatumumab.

Trattamento del paziente recidivato (Figura 3).



PREC. CIT = precedente chemioimmunoterapia, BCRi = inibitore del recettore per l'antigene delle cellule B. * nei pazienti recidivati senza anomalie di TP53 è possibile prescrivere venetoclax dopo fallimento della chemioimmunoterapia ed un inibitore di BCR. La chemioimmunoterapia può essere considerata nei pazienti a basso rischio genetico che ricadono dopo 3 anni dalla prima chemioterapia (contati come anni dall'inizio trattamento alla recidiva di LLC, non alla progressione). Tutti i pazienti dovrebbero ricevere gli inibitori di BCR o BCL2 dalla terza linea.

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

7.1 Accesso del paziente

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

7.2 Informazione del paziente

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

7.3 Valutazione diagnostica

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

ACCERTAMENTI ALLA PRIMA VISITA e considerati indispensabili:

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

ACCERTAMENTI ALLA SECONDA VALUTAZIONE, RACCOMANDATI:

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

La diagnosi di LLC richiede la presenza di una linfocitosi B monoclonale $>5.000/\mu\text{L}$ esprimente CD5, CD19, CD20dim (bassa/intermedia intensità), CD23, CD43, CD200 e immunoglobuline di superficie a bassa intensità [1,3].

La diagnosi di MBL LLC-like richiede la presenza di linfociti B monoclonali $<5.000/\mu\text{L}$, un profilo all'immunofenotipo simile alla LLC e l'assenza di linfadenomegalie o organomegalia, citopenie o sintomi B costituzionali [1, 3]. Sulla base di un *cut-off* di 500 linfociti B clonali/ μL la MBL è classificata in *high-count* e *low-count*. La prima presenta una conta di cellule B clonali compresa tra 500 e 5.000/ μL , con un rischio di evoluzione in LLC pari ad 1%/anno, richiede un follow-up ematologico periodico e ha delle caratteristiche cliniche e genetico/molecolari molto simili alle LLC in fase iniziale. Mentre, la *low-count* MBL (<500 cellule B clonali/ μL) è caratterizzata da una minima possibilità di progressione a LLC e non richiede un follow-up ematologico [1, 3].

La diagnosi di SLL richiede la presenza di linfadenomegalie, linfociti B monoclonali $<5.000/\mu\text{L}$ e l'assenza di citopenie causate da infiltrazione midollare [1,3]. La diagnosi va confermata dall'esame istologico della biopsia linfonodale dove possibile.

Non è raccomandato eseguire una TC *total-body* alla diagnosi a tutti i pazienti, salvo casi di malattia attiva in fase di progressione già alla diagnosi (tabella 1) [1,3].

Non è indicato eseguire biopsia midollare a tutti i pazienti alla diagnosi o prima del trattamento, ma solo nei casi in cui siano presenti delle citopenie e per quali sia necessario chiarire se siano dovute a infiltrazione midollare di LLC, cause autoimmuni o altre malattie ematologiche quali ad esempio le sindromi mielodisplastiche o le leucemie acute (tabella 1) [1,3].

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

Esame	Indicazione
TC collo-torace-addome con e senza mdc	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
FISH su sangue periferico	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Citogenetica su sangue periferico	
Determinazione TP53	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Stato mutazionale IGHV	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Tipizzazione HLA	LLC/linfoma linfocitico sintomatico <65 anni
Valutazione geriatrica (CIRS)	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Test di gravidanza	Donne età fertile
Biopsia osteomidollare ed agoaspirato	LLC/linfoma linfocitico sintomatico con citopenie

7.4 Inquadramento prognostico

La leucemia linfatica cronica è una malattia estremamente eterogenea poiché in alcuni casi ha un andamento tipicamente indolente senza impatto sulla vita dei pazienti mentre in altri si presenta come una malattia in rapida progressione e che richiede numerosi trattamenti [1,2].

La sopravvivenza globale di un paziente dipende da:

1. Caratteristiche del paziente (età, sesso, comorbidità e Performance Status),
2. Caratteristiche della malattia (dimensioni linfonodi, cinetica cellulare, biologia del tumore).
3. Sensibilità della malattia al trattamento.

Numerosi fattori clinici e biologici possono condizionare la prognosi dei singoli soggetti [1-3]. I fattori che hanno dimostrato un impatto significativamente sfavorevole comprendono lo stadio avanzato, sesso maschile, età >65 anni, scarso performance status (ECOG >1), il numero delle comorbidità (CIRS >6), ridotta funzionalità renale (Cl. Creatinina $<70\text{ml/min}$), tempo di raddoppiamento della conta linfocitaria (LDT) <6 mesi, β_2 -microglobulina $>3,5\text{mg/L}$, lo stato non mutato della regione variabile della catena pesante della immunoglobulina (IGHV), l'espressione di proteine di membrana (CD49d, CD38, etc.), la presenza di delezione o mutazioni del gene TP53 (del17p13) o di ATM (del11q22-23), il cariotipo complesso (definito come la presenza di 3 o più anomalie cromosomiche) o mutazioni di alcuni geni identificate con le nuove metodiche

di sequenziamento (ad esempio NOTCH1, SF3B1, MYD88 e BIRC) [1-3]. Queste variabili sono state oggetto di numerose analisi, validazioni e combinazioni al fine di identificare dei modelli prognostici, quale ad esempio CLL-IPI. Attualmente i principali fattori prognostici e predittivi nella LLC sono lo stato mutazionale di IGHV, mutazioni di TP53 e le delezioni 17p13 e 11q22-23. Tuttavia, nessuna scelta terapeutica deve essere basata sulla presenza di un determinato fattore prognostico al momento della diagnosi.

I due principali sistemi di stadiazione sono quelli di Rai e di Binet [1-3] e sono riportati in Tabella 2. Lo stadio III-IV secondo Rai o C di Binet caratterizzano una malattia in fase attiva che richiede un trattamento.

Tabella 2. Stadiazione clinica Rai e Binet.

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

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

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

Numerosi studi hanno dimostrato che le anomalie (delezione e/o mutazioni) di TP53 e dello stato non mutato di IGHV identificano dei gruppi di pazienti con alta probabilità di recidiva precoce dopo una chemioimmunoterapia [1-3].

Tabella 3. Indicazioni alla richiesta di marcatori biologici.

MARCATORE	ALLA DIAGNOSI	MALATTIA ATTIVA PRIMA DEL TRATTAMENTO
Stato mutazionale IGHV	NON OBBLIGATORIO	INDISPENSABILE
FISH su sangue periferico	NON OBBLIGATORIO	INDISPENSABILE
Mutazione di TP53	NON OBBLIGATORIO	INDISPENSABILE
Beta2-microglobulina	NON OBBLIGATORIO	INDISPENSABILE
CIRS	NON OBBLIGATORIO	RACCOMANDATO
Cariotipo stimolato	NON OBBLIGATORIO	RACCOMANDATO
Mutazioni NOTCH1	NON OBBLIGATORIO	RACCOMANDATO
Espressione CD49d	NON OBBLIGATORIO	SUGGERITO MA NON OBBLIGATORIO
Mutazione/delezione BIRC3	NON OBBLIGATORIO	SUGGERITO MA NON OBBLIGATORIO
Mutazione SF3B1	NON OBBLIGATORIO	SUGGERITO MA NON OBBLIGATORIO
Valutazione malattia residua minima	NON OBBLIGATORIO	SUGGERITO MA NON OBBLIGATORIO

7.5 Valutazione comorbidità

L'indicazione e la scelta del trattamento dovranno considerare la fitness del paziente (valutando l'età, le comorbidità e la clearance della creatinina) (Tabella 4)[1,3-4,6].

Tabella 4. Variabili cliniche.

Età	<65 anni	65-85 anni	>85 anni
Clearance creatinina	>70 ml/min		<70 ml/min
CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)	<6 (senza gravi malattie)		≥ 6

Screening microbiologico

Tutti i pazienti che devono eseguire un trattamento per la LLC (chemioterapia, chemioimmunoterapia o nuovi inibitori orali) in particolare se comprendenti anticorpi monoclonali anti-CD20 devono eseguire uno screening per il virus dell'epatite B (HBV; HBsAg, HBsAb, HBcAb e, in caso di positività di HBsAg e/o HBcAb la ricerca di HBV-DNA), virus dell'epatite C (HCV; anticorpi anti-HCV ed in caso di positività HCV-RNA) e virus dell'immunodeficienza umana (HIV; anticorpi anti-HIV ed in caso di positività HIV-RNA) [3].

In presenza di HBsAg+ o replicazione attiva il paziente dovrà essere indirizzato allo specialista infettivologo o epatologo di riferimento prima di iniziare un trattamento antivirale. I pazienti con pregresso contatto con HBV (HBsAg-, HBcAb+ e HBsAb+) dovranno ricevere una profilassi con lamivudina o altro antivirale indicato dall'epatologo o infettivologo, da almeno 10 giorni prima e fino a 6-12 mesi dal termine del trattamento.

Prima e periodicamente durante il trattamento con idelalisib è consigliato valutare la sierologia e la viremia per CMV.

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

La profilassi per la pneumocistosi con cotrimoxazolo 1 compressa tre volte alla settimana o ½ tutti i giorni è consigliata in tutti i pazienti in terapia con fludarabina, bendamustina, idelalisib e venetoclax. Una profilassi anti-herpetica con aciclovir è consigliata come profilassi antivirale in tutti i pazienti che richiedono un trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 [1,3]. Mentre appare ragionevole profilassare i pazienti con LLC recidivata, non ci sono ancora chiare evidenze se sia necessario utilizzare profilassi antibiotiche o antivirali (anti-herpes e anti-HBV) in pazienti di prima linea trattati con ibrutinib o venetoclax. Altri tipi di profilassi antibiotiche o antimicotiche non devono essere abitualmente effettuate per evitare lo sviluppo di resistenze [3].

L'uso di vaccini inattivati o semisintetici con proteine ricombinanti (quali ad esempio i vaccini anti-influenzale stagionale, anti-pneumococco, anti-meningococco tipo C) o ottenuti con tecniche di biologia molecolare (ad esempio anti-HBV o anti-tetano), non è controindicato neanche durante il trattamento con i nuovi farmaci orali quali ibrutinib, idelalisib o venetoclax. Sono altamente raccomandati nei pazienti con LLC i vaccini anti-influenza, anti-pneumococco e anti-HBV. Presenta una controindicazione relativa l'uso dei vaccini vivi attenuati (ad es. anti-morbillo) data l'immunodeficienza secondaria dei pazienti con LLC. Per i pazienti già trattati è consigliato utilizzare i vaccini almeno dopo 6 mesi dall'ultima infusione di rituximab.

L'ipogammaglobulinemia (IgG <4 g/L) può essere presente sia alla diagnosi che comparire durante il follow-up dei pazienti, prevalentemente dopo trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20. L'ipogammaglobulinemia può in alcuni pazienti essere associata allo sviluppo di gravi e ricorrenti infezioni (batteriche e micotiche) che predispongono allo sviluppo di bronchiectasie, danni cronici peggiorando nettamente la qualità di vita dei pazienti. In caso di ipogammaglobulinemia (IgG <4 g/L) sintomatica per infezioni batteriche è consigliata una terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena o sottocutanee, con dosaggi diversi a secondo del grado di ipogammaglobulinemia [1,3-4]. Le formulazioni sottocutanee

presentano una maggiore efficacia, maneggevolezza, gestione domiciliare in rapporto alla *compliance* del paziente e minori eventi avversi.

7.6 Definizione piano terapeutico

Il decorso della LLC è molto variabile. Alcuni pazienti non hanno sintomi, hanno una malattia stabile e un'aspettativa di vita normale, altri sviluppano presto dei sintomi e hanno una malattia che progredisce rapidamente. Negli ultimi anni oltre ai fattori clinici di rischio clinico (quali per esempio LDT <6 mesi, la presenza di più di 3 sedi linfonodali, la presenza di anemia e/o piastrinopenia secondarie all'infiltrazione midollare di malattia), sono stati individuati fattori biologici di rischio di progressione. Tra questi ultimi i più importanti sono la presenza dello stato non mutato della regione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (U-IGHV), la presenza della delezione del braccio corto del cromosoma 17 (17p-) e del braccio lungo del cromosoma 11 (11q-), la presenza della mutazione di TP53 e la presenza di cariotipo complesso.

È indicato iniziare il trattamento solo in pazienti con malattia attiva e sintomatica in presenza dei segni e sintomi riportati in Tabella 5 [1,3-4].

Tabella 5. Definizione di LLC in fase attiva.

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

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

Va inoltre precisato che:

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

7.6.1 GESTIONE DELLA MALATTIA IN STADIO INIZIALE

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

Precedenti studi hanno dimostrato che il trattamento precoce con farmaci chemioterapici non migliora la sopravvivenza dei pazienti con LLC in stadio iniziale [7], per cui lo standard terapeutico dei pazienti con malattia in fase iniziale è l'osservazione, "*watch and wait strategy*", con controlli clinici e bioumorali ogni 3-12 mesi a seconda della linfocitosi e della presenza di eventuali organomegalie [1,3-4]. Data l'assenza di

studi clinici per i pazienti con SLL localizzato in stadio iniziale, non si possono stilare delle raccomandazioni sul trattamento basate sull'evidenza [3].

7.6.2. TRATTAMENTO INIZIALE DELLA MALATTIA IN STADIO AVANZATO

Stadio A o B di Binet o 0-I-II di Rai con evidenza di malattia attiva; Binet C o Rai III-IV.


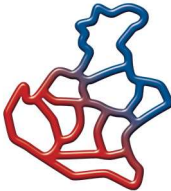
Il trattamento dovrebbe essere iniziato solo in pazienti sintomatici con malattia attiva che presentano le caratteristiche riportate in Tabella 5. La presenza della sola delezione 17p e/o mutazione di TP53 in assenza dei criteri di malattia attiva non costituisce una indicazione al trattamento [1,3].

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA IN PAZIENTI SENZA DELEZIONI E/O MUTAZIONI DI TP53.

In pazienti al di sotto di 65 anni senza numerose e/o significative comorbidità, con buona funzionalità renale senza delezione/mutazione di TP53, lo standard terapeutico di prima linea è lo schema fludarabina-ciclofosfamide-rituximab (FCR, fludarabina 25mg/m² + ciclofosfamide 250mg/m² giorni 1-2-3 e rituximab 375mg/m² giorno 1 del primo ciclo e 500mg/m² giorni 1 dei cicli 2-6). Rispetto ad FC il trattamento FCR ha dimostrato un aumento della sopravvivenza dei pazienti, in particolare per quelli con stato mutato per i geni delle immunoglobuline IGHV [8]. Analisi della letteratura hanno dimostrato che 6 cicli di FCR permettono di raggiungere risposte ematologiche, citofluorimetriche e molecolari maggiori rispetto a trattamenti più brevi (per es. 3-4 cicli) e quindi un controllo più duraturo della malattia [9]. Combinazioni basate su altri analoghi delle purine quali cladribina [10] o pentostatina [11] hanno dimostrato una attività simile, ma non è chiarito se possano sostituire la fludarabina nel regime FCR. Un recente studio di fase 3 ha confermato la superiorità di FCR in prima linea rispetto a bendamustina-rituximab (BR, bendamustine 90mg/m² e rituximab 375mg/m² giorno 1 del primo ciclo e 500mg/m² giorni 1 dei cicli 2-6) soprattutto in pazienti <65 anni [12].

In pazienti con più di 65 anni senza numerose e significative comorbidità, buona funzionalità renale, senza delezioni/mutazioni di TP53, la terapia con BR è una buona opzione terapeutica. In pazienti al di sopra di 65 anni la sopravvivenza libera da progressione dopo FCR o BR è risultata simile a BR, nonostante una minor percentuale di risposte complete, perché, in questo sottogruppo, FCR è gravato da un maggior numero di eventi avversi e infezioni severe [12]. Studi hanno dimostrato che questo schema è più efficace in pazienti M-IGHV e che ricevono almeno una intensità di dose dell'80% (più di 4 cicli di terapia e una dose di bendamustina >70mg/m²) [13]. In uno studio di fase II la combinazione di bendamustina (6 cicli al dosaggio di 90mg/m² in prima linea e 70mg/m² nei pazienti recidivati) e ofatumumab (300mg giorno 1 del ciclo 1 seguito da 1.000mg il giorno 8 e successivamente 2.000mg i giorni 1 dei cicli 2-6) ha dimostrato un tasso di risposte complete del 43% e 11% in pazienti precedentemente mai trattati e in quelli recidivati, rispettivamente [14]. Benché la mediana di tempo alla recidiva con combinazione bendamustina-ofatumumab sembra essere maggiore di BR, non esiste nessuno studio di confronto diretto e non possono essere tratte conclusioni sulla superiorità tra questi due schemi terapeutici.

In pazienti con più di 65 anni con varie e/o significative comorbidità (CIRS >6, vedi allegato A), ridotta funzionalità renale (clearance creatinina <70ml/min) e senza delezioni/mutazioni di TP53, la combinazione clorambucile più anticorpo monoclonale anti-CD20 (obinutuzumab, ofatumumab e rituximab) è lo standard terapeutico e prolunga la sopravvivenza libera da progressione e ritarda il successivo trattamento rispetto alla monoterapia con clorambucile [6,15-17]. In uno studio clinico randomizzato di fase 3 l'associazione di clorambucile e dell'anticorpo ingegnerizzato obinutuzumab (clorambucile 0,5mg/kg giorni 1 e 15 cicli 1-6, obinutuzumab 100mg giorno 1 e 900mg giorno 2 del ciclo 1, seguito da 1.000mg giorni 8 e 15 ciclo 1 e giorno 1 dei cicli 2-6) è risultato superiore alla combinazione con rituximab per il numero delle risposte complete, il tasso di malattie minime residue negative, l'aumento della sopravvivenza libera da progressione e globale, anche se gravato da una percentuale maggiore di eventi avversi [6,15]. Al fine di ridurre il numero e la gravità

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

delle reazioni infusionali da obinutuzumab, ogni trattamento dovrebbe essere premedicato secondo le politiche del centro (per es. soluzione fisiologica 250ml 0.9%, ranitidina 50mg ev, prednisolone 20mg e paracetamolo 1g) o può essere preceduto da un *debulking* con solo clorambucile. Il trattamento di clorambucile 8mg/m² giorni 1-7 per 6-8 cicli, con o senza prednisone, dovrebbe essere riservato solo a pazienti molto anziani con significative compromissioni d'organo e che non possono tollerare il frequente accesso all'ambulatorio ematologico o l'infusione di anticorpi monoclonali.

L'inibitore di BTK ibrutinib si è dimostrato superiore al clorambucile in termini di sopravvivenza libera da progressione e globale in uno studio randomizzato di fase 3 su pazienti di età >65 anni senza anomalie TP53 e indipendentemente dalla comorbidità [18]. Ibrutinib è risultato particolarmente efficace nel sottogruppo di pazienti con delezione 11q e U-IGHV [18]. Secondo le indicazioni AIFA, ibrutinib può essere utilizzato come terapia di prima linea in pazienti con almeno 70 anni o tra i 65-69 anni in presenza di clearance creatinina <70ml/min, ECOG 1-2, anemia <10g/dl o piastrinopenia <100.000/μL.

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA IN PAZIENTI CON DELEZIONI E/O MUTAZIONI DI TP53.

I pazienti sintomatici con malattia attiva (vedi tabella 5) e presenza di delezione 17p e/o mutazione di TP53 dovrebbero essere avviati a una terapia comprendente i nuovi inibitori (ibrutinib, venetoclax, idelalisib) dato che la risposta alla chemio-immunoterapia ha dimostrato risultati non soddisfacenti [1,3].

IBRUTINIB

Ibrutinib alla dose di 420 mg/die è il trattamento di prima scelta per questa classe di pazienti [1,3]. Non vi è indicazione ad iniziare la terapia ad un dosaggio inferiore e dovrebbe essere continuato fino alla progressione di malattia o finché tollerato dal paziente.

È particolarmente importante mantenere una buona *compliance* dei pazienti cercando di risolvere/alleviare gli effetti collaterali non-ematologici eventualmente presenti.

L'utilizzo di ibrutinib richiede una particolare attenzione in pazienti che presentino le seguenti condizioni e dovrebbe essere valutata la possibilità di scegliere un'altra terapia [19-20]:

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

Ibrutinib è metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 CYP3A4. Sono pertanto da tenere in considerazione alcune situazioni in cui potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio:

- a) Funzionalità epatica:
 - nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh), la dose raccomandata è di 280 mg/die,
 - nei pazienti con compromissione epatica moderata (classe B di Child Pugh), la dose raccomandata è di 140 mg/die.
- b) Assunzione farmaci [3,19-20] vedi allegato B:
 - forti e moderati inibitori CYP3A4: dovrebbero essere evitati per quanto possibile; in caso di necessaria assunzione contemporanea, la dose di ibrutinib raccomandata è di 140 mg/die,
 - farmaci inibitori di P-gp: Ibrutinib è un inibitore della P-gp in vitro. Non essendo disponibili dati clinici su questa interazione, non si può escludere che ibrutinib possa inibire la P-gp intestinale dopo una dose terapeutica. Per evitare una potenziale interazione nel tratto gastrointestinale, i substrati di P-gp con indice terapeutico ristretto, come la digossina, devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo l'assunzione di ibrutinib,

- antiaggreganti piastrinici: ibrutinib interferisce con la funzionalità piastrinica; la contemporanea assunzione di un antiaggregante piastrinico non necessita comunque di riduzione del dosaggio di ibrutinib, ma uno stretto monitoraggio del paziente,
 - Anticoagulanti: ibrutinib è controindicato nei pazienti che assumono warfarin ma non vi sono indicazioni chiare su una riduzione di dose di ibrutinib durante l'uso di eparina o dei nuovi anticoagulanti orali.
- c) Interventi chirurgici: l'assunzione di ibrutinib dovrebbe essere sospesa 3-7 giorni prima e dopo un intervento chirurgico invasivo per ridurre il rischio di sanguinamento [3,19-20].

L'insorgenza di reazioni avverse non è dose dipendente e non può essere predetta. Qualora sia necessaria una sospensione o una modifica della terapia questa dovrebbe avvenire secondo la Tabella 6:

Tabella 6. Modiche del dosaggio di ibrutinib.

Evento avverso: tossicità non ematologica di grado ≥ 3 , neutropenia febbrile/infezione di grado ≥ 3 , o tossicità ematologica di grado 4.	Modifiche della dose dopo risoluzione dell'evento avverso:
1° episodio	Riprendere con 420 mg/die
2° episodio	Riprendere con 280 mg/die
3° episodio	Riprendere con 140 mg/die
4° episodio	Interrompere ibrutinib

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

- a) Linfocitosi dopo l'inizio del trattamento: è dovuta a una redistribuzione dei linfociti dai vari distretti anatomici per effetto del farmaco e non è segno di progressione di malattia. Normalmente non è necessario attuare nessun trattamento per una marcata linfocitosi.
- b) Diatesi emorragica:
 - Minore (grado 1-2): non vi sono indicazioni a ridurre il dosaggio di ibrutinib.
 - Maggiore (grado ≥ 3): interrompere assunzione di ibrutinib e trasfusione piastrinica (per emorragie non al SNC) anche in assenza di piastrinopenia. Valutare il passaggio ad altra terapia.
- c) Fibrillazione atriale: se il paziente sviluppa una FA di grado 1-2 è possibile continuare il trattamento con ibrutinib se, invece, di grado ≥ 3 potrebbe essere utile sospendere ibrutinib per gestire l'aritmia con l'aiuto di un cardiologo. La sospensione permette di utilizzare farmaci antiaritmici metabolizzati dal CYP3A4. Dopo l'eventuale risoluzione/stabilizzazione della FA è possibile riprendere la terapia con ibrutinib. Per un eventuale terapia anticoagulante concomitante è necessario fare riferimento alle linee guida per la FA della Società Europea di Cardiologia [21]. Il warfarin è una controindicazione assoluta alla terapia con ibrutinib mentre è possibile il trattamento con anti-aggreganti o i nuovi anticoagulanti. Tuttavia, mancano per ora delle raccomandazioni solide.
- d) Ipertensione: in caso di comparsa di ipertensione o di peggioramento di un quadro preesistente dovrebbe essere portata avanti la terapia con ibrutinib e l'ipertensione trattata secondo le apposite linee guida.

VENETOCLAX

Venetoclax rappresenta un trattamento di seconda scelta nei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica, non precedentemente trattati, con malattia attiva e presenza di del(17p) e/o mutazioni di TP53 e che siano non idonei al trattamento con un inibitore del recettore delle cellule B [3, 22].

Venetoclax causa una rapida riduzione della massa tumorale nelle prime fasi della terapia esponendo il paziente a rischio di sviluppare una sindrome da lisi tumorale (TLS). Inoltre, venetoclax è metabolizzato a

livello epatico. Prima dell'inizio del trattamento è necessario valutare la presenza di patologie concomitanti che aumentino il rischio di TLS o che richiedano l'utilizzo di farmaci inibitori di CYP3A4 e di P-gp.

Particolare attenzione deve essere posta nelle seguenti condizioni [3,6]:

- a) Necessità di trattamento con inibitori di CYP3A4 (l'utilizzo di forti inibitori di CYP3A richiede un adeguamento delle dosi di venetoclax ma non lo controindica),
- b) Ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina <60ml/min),
- c) Disidratazione o intolleranza all'idratazione forzata.

Le condizioni elencate non controindicano in assoluto l'uso di venetoclax, ma un attento monitoraggio.

Accanto alle comorbidità deve essere valutato anche il carico di malattia:

- Conta linfocitaria,
- Linfadenopatie.

In base a tali parametri si identificano pazienti a basso, intermedio o elevato rischio di TLS [3,20] come riportato in Tabella 7:

Tabella 7. Rischio sindrome da lisi tumorale.

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

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

È inoltre indicato [3, 22]:

- a) eseguire terapia a livello ambulatoriale per pazienti a basso o moderato rischio di TLS, mentre per i pazienti ad alto rischio può essere consigliato iniziare trattamento in regime di ricovero,
- b) eseguire un'adeguata idratazione del paziente: i pazienti devono essere istruiti a bere 1,5-2L di acqua al giorno a partire dal giorno -2. La somministrazione di fluidi per via endovenosa è indicata in pazienti ad alto rischio di sindrome da lisi tumorale (TLS) o in pazienti che non riescono a mantenere un livello adeguato di idratazione orale,
- c) farmaci anti-iperuricemici (allopurinolo, febuxostat o rasburicasi): devono essere somministrati 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con venetoclax ai pazienti con livelli elevati di acido urico o a rischio di TLS; la somministrazione può proseguire durante tutta la fase di ramp-up,
- d) esami di laboratorio
 - Pre-dose: esaminare le analisi ematochimiche di tutti i pazienti prima della dose iniziale, per valutare la funzione renale e correggere eventuali anomalie preesistenti. Le analisi ematochimiche devono essere riesaminate prima di ogni successivo incremento della dose durante la fase di ramp-up,
 - Post-dose: Nei pazienti a rischio di TLS le analisi ematochimiche devono essere monitorate da 4 a 8 ore e a 24 ore dopo la prima dose di venetoclax, all'inizio del primo incremento di dose ed eventualmente nei successivi se permane un aumentato rischio di TLS. Anomalie degli elettroliti devono essere corrette prontamente. La dose successiva di venetoclax deve essere somministrata solo dopo aver valutato i risultati delle analisi ematochimiche a 24 ore.

Se un paziente evidenzia cambiamenti nelle analisi ematochimiche che suggeriscono la TLS, la dose di venetoclax prevista per il giorno successivo deve essere sospesa. Se le anomalie si risolvono entro 24–48 ore dall'ultima dose, il trattamento con venetoclax può essere ripreso alla stessa dose. In caso di eventi di TLS clinica o cambiamenti delle analisi ematochimiche che richiedono più di 48 ore per risolversi è consigliato seguire lo schema di aggiustamento della dose riportato nella Tabella 8 [3, 20].

Tabella 8. Modiche del dosaggio di venetoclax.

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

*La dose modificata deve essere continuata per 1 settimana prima di aumentare la dose.

L'utilizzo di farmaci inibitori di CYP3A4 e P-gp è in generale sconsigliato (per i forti inibitori di CYP3A4 è controindicato) durante la fase di ramp-up. Possono essere somministrati in caso di necessità riducendo la dose di venetoclax del 50%. Forti inibitori di CYP3A4 possono essere somministrati dopo la fase di ramp-up riducendo la dose di venetoclax del 75% [3].

Il trattamento con venetoclax deve essere temporaneamente sospeso in caso di [3]:

- a) Qualsiasi tossicità non ematologica di grado 4,
- b) Neutropenia di grado 3 o 4 con infezione o febbre (neutropenia febbrile),
- c) Tossicità ematologiche di grado 4 non legate all'infiltrazione di midollare di LLC, ad eccezione della linfopenia.

Quando la tossicità si è risolta la terapia con venetoclax può essere ripresa alla stessa dose. Se la tossicità si ripresenta e in caso di qualsiasi evento successivo, seguire le linee guida per la riduzione della dose sopra indicate in tabella quando il trattamento con venetoclax viene ripreso dopo la risoluzione.

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

IDELALISIB


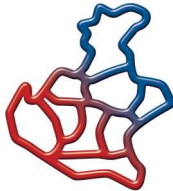
Idelalisib rappresenta un trattamento di terza scelta nei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica, non precedentemente trattati, con malattia attiva e presenza di del(17p) e/o mutazioni di TP53 non idonei ad altre terapie [3, 22].

Lo schema terapeutico prevede [23]:

- Rituximab 375mg/m² ev il giorno 1 della settimana 1 seguito da 500 mg/m² nelle settimane 2-4-6-8-12-16-20,
- Idelalisib 150mg per os due volte al giorno continuativamente fino a progressione di malattia.

Comorbidità che controindicano un trattamento con idelalisib + rituximab:

- a) Infezioni sistemiche batteriche, micotiche o virali in atto,
- b) L'uso di forti inibitori del CYP3A4,
- c) Malattie infiammatorie intestinali,
- d) precedenti reazioni allergiche gravi al rituximab.

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Durante il trattamento con idelalisib bisogna impostare le seguenti profilassi antimicrobiche e fare attenzione alle interazioni farmacologiche [3]:

a) Profilassi antiinfettiva:

- tutti i pazienti devono ricevere una profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* durante il trattamento con idelalisib. La profilassi deve proseguire per un periodo compreso tra 2 e 6 mesi dopo la sospensione del farmaco,
- si raccomanda un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da CMV nei pazienti con sierologia positiva per CMV all'inizio del trattamento con idelalisib o che presentino evidenze di infezione da CMV all'anamnesi. I pazienti con viremia da CMV che non presentano segni clinici di infezione da CMV devono essere altresì monitorati con attenzione. Nei pazienti con evidenza di viremia da CMV e segni clinici di infezione da CMV deve essere valutata l'interruzione di idelalisib,
- indicazioni profilassi per rituximab.

b) Interazioni farmacologiche:

- terapia con induttori di CYP3A4 può comportare una riduzione dell'efficacia di idelalisib e deve essere quindi evitata,
- Il principale metabolita di idelalisib è un potente inibitore di CYP3A4. Si devono evitare trattamenti contemporanei con farmaci substrato di CYP3A4 per evitare reazioni avverse.

Di seguito alcune reazioni avverse associate al trattamento con idelalisib che richiedono un particolare management [3,25]:

a) Diarrea: sono stati descritti due tipi di diarrea:

- il primo tipo di diarrea tende ad essere autolimitante. Questo tipo si verifica generalmente entro le prime 8 settimane ed è tipicamente lieve o moderato (grado 1-2) e reattivo agli agenti antidiarroici comuni. Questa diarrea è auto-limitante e non complicata, e può essere gestita con terapia antidiarroica (ad esempio loperamide, diosmectide) e modificazione della dieta. Tuttavia sono necessarie frequenti rivalutazioni per garantire che la diarrea irrisolta sia gestita in modo più aggressivo,
- il secondo tipo di diarrea, colite immunomediata, tende a manifestarsi relativamente tardi e risponde scarsamente alla terapia antidiarroica o antimicrobica empirica. Per questo tipo di diarrea è indicata la sospensione di idelalisib e la gestione iniziale deve includere test diagnostici per escludere cause infettive (parassiti, CMV, ecc.) e la biopsia colica. Dopo l'esclusione delle cause infettive, si raccomanda l'inizio di una terapia steroidea con budesonide per via orale (3mg 3 volte al giorno) o steroide endovenosa che dovrebbe essere continuata fino alla completa risoluzione della diarrea e correzione della disidratazione e delle disionie,

b) polmonite: se si sospetta una polmonite, il trattamento con idelalisib deve essere interrotto fino a quando viene determinata la causa. Sono stati descritti sia casi di polmoniti infettive che forme interstiziali immunomEDIATE. Queste ultime richiedono un trattamento steroideo.

c) transaminiti: aumenti di ALT o AST oltre il limite superiore della norma si verificano solitamente entro le prime 12 settimane di trattamento. La maggior parte degli incrementi delle transaminasi è reversibile con l'interruzione della terapia. Pertanto si raccomanda di monitorare ALT e AST ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di trattamento, ogni 4 settimane per i successivi 3 mesi di trattamento e successivamente ogni 1-3 mesi.

- In ogni caso di ALT o AST > 3 volte il limite di norma si consiglia monitoraggio settimanale fino alla risoluzione.
- In caso di ALT/AST > 5 volte il limite di norma, si raccomanda di sospendere idelalisib e monitorare ALT/AST almeno una volta alla settimana fino alla normalizzazione; idelalisib può quindi essere ripreso con una dose ridotta di 100mg per 2 volte al giorno.

- Se si verifica un innalzamento ALT/AST > 20 volte il limite di norma, idelalisib deve essere sospeso definitivamente.

7.6.3 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RECIDIVATA e/o REFRATTARIA

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

Nei pazienti in recidiva dopo chemioimmunoterapia, è fondamentale rivalutare alcune caratteristiche cliniche e biologiche per valutare la necessità di un trattamento di seconda linea e per la scelta della terapia più appropriata [1-3]. Tra gli esami laboratoristici sono indicati emocromo, profilo biochimico, beta2-microglobulina e LDH (al momento del trattamento); tra quelli strumentali, ecografia addome e Rx torace oppure TC torace-addome con mezzo di contrasto. La biopsia midollare è indicata solo in caso di citopenie, non a tutti i pazienti recidivati. Inoltre, in caso di sospetta evoluzione in sindrome di Richter, è consigliabile l'esecuzione di PET-TC con 18FDG ed eventuale biopsia delle lesioni maggiormente captanti [1].

I pazienti che presentano una malattia in progressione tale da richiedere un trattamento è necessario rivalutare il paziente e la malattia con sierologie virali, TC collo-torace-addome con mdc, ecocardiografia, ricerca di anomalie di TP53 (delezione e mutazioni). Suggerite ma non obbligatorie risultano anche le analisi su sangue periferico di cariotipo stimolato con CpG e IL-2, citogenetica FISH e mutazione di NOTCH1.


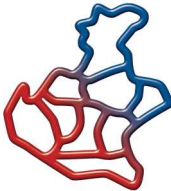
In caso di necessità di trattamento di pazienti in recidiva senza anomalie di TP53 è rilevante considerare la durata della prima remissione, calcolata come tempo dall'inizio del primo ciclo di chemioterapia alla recidiva di malattia non alla successiva necessità di trattamento. Se questa è stata superiore a 3 anni ed il paziente non presenta fattori prognostici sfavorevoli (anomalie TP53, delezione 11q o U-IGHV), le opzioni terapeutiche comprendono un ritrattamento con FCR (fludarabina-ciclofosfamide-rituximab) per pazienti con età <65 anni e fit, oppure l'utilizzo di BR (bendamustina-rituximab) per pazienti con età >65 anni o unfit, clorambucile associato a rituximab [25, 26] o i nuovi farmaci. Se la remissione dopo la prima chemioterapia è stata di durata inferiore a 3 anni dalla precedente chemioimmunoterapia o sono presenti fattori prognostici sfavorevoli (anomalie TP53, U-IGHV o delezione 11q), è consigliabile il passaggio ad inibitori del recettore delle cellule B (BCR), ossia ibrutinib o rituximab + idelalisib, scelti anche in base al profilo di tossicità e alle comorbidità del paziente [1,3,19,26]. Dalla terza linea tutti i pazienti dovrebbero ricevere gli inibitori di BCR o BCL2.

Se un paziente si mostra intollerante ad uno dei due inibitori di BCR, è possibile il passaggio all'altro inibitore o l'uso di venetoclax. Al contrario, in caso di recidiva/progressione di malattia dopo un inibitore di BCR, è raccomandato l'utilizzo di venetoclax [28].

Il consolidamento allotrapiantologico può essere considerato in pazienti con età <65 anni, fit, con anomalie TP53 e che hanno ottenuto una buona risposta in corso di terapia con inibitore di BCR o BCL2 [29]. Dato il potenziale rischio di recidiva rapida di malattia dopo la sospensione degli inibitori orali, i pazienti dovrebbero sospendere il trattamento pochissimi giorni prima della terapia di condizionamento.

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

La sindrome di Richter rappresenta la trasformazione di una LLC in un linfoma aggressivo ad alto grado di malignità che, nella maggior parte dei casi è classificabile come linfoma non Hodgkin B a grandi cellule o linfoma di Hodgkin classici [1,4]. La prevalenza stimata è di circa 5-10% delle LLC. Essa può comparire sia dopo chemioimmunoterapia che durante l'uso dei nuovi farmaci. Nessuno dei nuovi farmaci si associa ad un maggior rischio di sviluppare sindrome di Richter. Il sospetto di evoluzione deve insorgere quando un paziente con LLC presenti linfoadenopatie a rapida crescita associate ad aumento LDH, eventuale ipercalcemia, comparsa di sintomi sistemici B ed elevate ipercaptazioni alla 18FDG PET-TC. Il sospetto clinico

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

deve essere sempre confermato dalla biopsia del linfonodo maggiormente captante 18FDG [1,4-5]. La prognosi dei pazienti con sindrome di Richter è infausta perché gravata da un elevato tasso di chemiorefrattarietà e una scarsa risposta ai trattamenti convenzionali (es. R-CHOP, R-DHAP e R-DA-EPOCH). I pazienti giovani con buon *performance status*, basso numero di comorbidità dovrebbero ricevere un consolidamento con il trapianto di midollo fino al raggiungimento di almeno una risposta metabolica adeguata.

7.6.4. TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE EMATOLOGICHE AUTOIMMUNI IN CORSO DI LLC

Le complicanze autoimmuni in corso di LLC si verificano nel 10-20% dei pazienti e sono nella maggior parte dei casi di natura ematologica [1-3]. La diagnosi di anemia emolitica autoimmune si basa sul calo isolato del livello di emoglobina associato alla positività del test di Coombs diretto e indiretto, ad un aumento dei reticolociti e all'alterazione degli indici di emolisi (bilirubina, LDH e aptoglobina). La trombocitopenia immune (ITP) è meno frequente e si può associare all'anemia emolitica autoimmune configurando la sindrome di Evans; si sospetta al verificarsi di un calo isolato della conta piastrinica in assenza di altre cause apparenti, rappresentando quindi una diagnosi di esclusione. Il trattamento di prima linea dell'anemia emolitica autoimmune e della piastrinopenia autoimmune in paziente affetto dal LLC si avvale dell'utilizzo di prednisone al dosaggio di 1 mg/Kg/die per 3-6 settimane, con successiva graduale riduzione del dosaggio fino a sospensione nell'arco di 3 mesi. In caso di mancata risposta, è consigliata terapia di seconda linea con rituximab al dosaggio di 375 mg/m² alla settimana per 4 dosi o con ciclosporina 5-8 mg/Kg/die per mantenere livelli ematici pari a 100-150 µg/L. Se il paziente è refrattario o recidiva dopo terapia di seconda linea, una terza linea di trattamento può essere rappresentata dalla splenectomia oppure dalla terapia della LLC di base. Nei pazienti con anemia emolitica autoimmune è inoltre fondamentale la supplementazione con acido folico al dosaggio di 5-10 mg/die per supplementare l'eritropoiesi [1,2]. Nel caso vi sia la necessità di ottenere un rapido incremento della conta piastrinica in un paziente affetto da ITP, è consigliato l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa al dosaggio di 0,4 g/Kg/die per 5 giorni [1,2].

7.6 Follow-up

Tabella 9. Follow-up del paziente con LLC.

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

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

8. Bibliografia

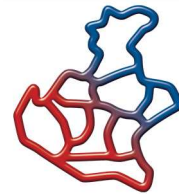
1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131:2745-2760.
2. Scarfo L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104:169-182.
3. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon L., et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 1.2017.
4. ESMO guidelines committee Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017. *Ann Oncol* 2017; 28, 149–152.
5. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018; 182:344-359.
6. Leucemia linfatica cronica B: Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti >65 anni. *SIE* 2017.
7. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1506-14.
8. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127:208-215.
9. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 127:303-309.
10. Robak T, Jamrozak K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol* 2010; 28:1863-9.
11. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109:405-11.
12. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:928-942.
13. Gentile M, Zirlik K, Ciolli S, et al. Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. *Eur J Cancer* 2016; 60:154-65.
14. Flinn IW, Panayiotidis P, Afanasyev B, et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. *Am J Hematol* 2016; 91:900-6.
15. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370:1101-10.
16. Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus Rituximab with or without Maintenance Rituximab as First-Line Treatment for Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. *Am J Hematol* 2014; 89:480-6.
17. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Ofatumumab+chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1. *Lancet* 2015; 385:1873-83.
18. Barr PM, Robak T, Owen C, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103:1502-1510.
19. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood* 2018; 131:379-386.
20. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimizing outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol* 2018; 180:666-679.



REGIONE DEL VENETO

RETE EMATOLOGICA VENETA

**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**



**RETE
EMATOLOGICA
VENETA**
SINERGIA PER CONDIVIDERE
ASSISTENZA
FORMAZIONE
RICERCA

21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. Eur Heart J. 2016; 37:2893-2962
22. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase ii pivotal trial. J Clin Oncol 2018; 36:1973-1980.
23. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naive older patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2015; 126:2686-94.
24. Furman R., Sharman JP., S Coutre SE. et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2014; 370:997-1007.
25. Cuneo A, Barosi G, Danesi R, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment in chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma: A multidisciplinary position paper. Hematol Oncol; 2018 [Epub ahead of print].
26. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood 2011; 117:3016-24.
27. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011; 29:3559-66.
28. Mato AR, Nabban C, Barr PM, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. Blood 2016; 128:2199-2205.
29. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. Blood 2018; 132:31-39.

9. Modalità di diffusione

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

10. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori

Al fine di monitorare l'effettiva applicazione del PDTA sono stati individuati i seguenti indicatori clinici:

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

11. Verifiche, revisioni, raccolta dati

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

Data prevista per la revisione/aggiornamento del PDTA dicembre 2020.

Contatti utili

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

12. ALLEGATO A, Indice di Comorbidità CIRS

(Parmalee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP: Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:130-137)

1) Patologie cardiache (solo cuore)	①	②	③	④	⑤
2) Ipertensione	①	②	③	④	⑤
si valuta la severità, gli organi coinvolti sono considerati separatamente					
3) Patologie vascolari sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico	①	②	③	④	⑤
4) Patologie respiratorie polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe	①	②	③	④	⑤
5) O.O.N.G.L. occhio, orecchio, naso, gola, laringe	①	②	③	④	⑤
6) Apparato GI superiore esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas	①	②	③	④	⑤
7) Apparato GI inferiore intestino, ernie	①	②	③	④	⑤
8) Patologie epatiche solo fegato	①	②	③	④	⑤
9) Patologie renali solo rene	①	②	③	④	⑤
10) Altre patologie genito-urinarie ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali	①	②	③	④	⑤
11) Sistema muscolo-scheletro-cute muscoli, scheletro, tegumenti	①	②	③	④	⑤
12) Patologie sistema nervoso sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza	①	②	③	④	⑤
13) Patologie endocrine-metaboliche include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici	①	②	③	④	⑤
14) Patologie psichiatriche-comportamentali include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi	①	②	③	④	⑤

①: assente; ②: lieve; ③: moderato; ④: grave; ⑤: molto grave

Indice di severità: _____

Indice di comorbidità: _____

Si ottengono due indici:

l'Indice di severità, che risulta dalla media dei punteggi delle prime 13 categorie (escludendo la categoria patologie psichiatriche/comportamentali);

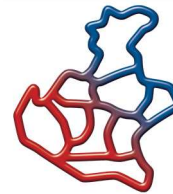
L'Indice di comorbidità, che rappresenta il numero delle categorie nelle quali si ottiene un punteggio superiore o uguale a 3 (escludendo la categoria patologie psichiatriche/comportamentali).



REGIONE DEL VENETO

RETE EMATOLOGICA VENETA

PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)



RETE
EMATOLOGICA
VENETA
SINERGIA PER CONDIVIDERE
ASSISTENZA
FORMAZIONE
RICERCA

13. ALLEGATO B, Modulatori dei citocromi e CYP3A4

Inibitori citocromo P450 adattato da

https://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Pharmacogenomic_Associations_Tables.pdf

Allergy

Chlorpheniramine	CYP2D6
Clemastine	CYP2D6
Diphenhydramine	CYP2D6
Hydroxyzine	CYP2D6

Anesthesiology/Analgesic

Buprenorphine	CYP3A4/5 ^Δ
Celecoxib	CYP2D6
Dexmedetomidine	CYP2D6
Indomethacin	CYP2C19
Methadone	CYP2C19
Phenylbutazone	CYP2C19

Anticoagulant

Ticlopidine	CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6
-------------	---------------------------------

Cardiovascular

Amiodarone	CYP1A2 CYP2C9 [◆] CYP2D6 [□] CYP3A4/5
Diltiazem	CYP3A4/5 [◆]
Dronedarone	CYP2D6 CYP3A4/5 [◆]
Fenofibrate	CYP2C9
Fluvastatin	CYP2C9
Lovastatin	CYP2C9
Midodrine	CYP2D6
Quinidine	CYP2D6 ^Δ
Verapamil	CYP3A4/5 [◆]

Dermatology

Methoxsalen	CYP1A2
-------------	--------

Dietary

Grapefruit Juice	CYP3A4/5 [◆]
Starfruit	CYP3A4/5

Drug of Abuse

Cocaine	CYP2D6
---------	--------

Endocrinology

Cinacalcet	CYP2D6 ^Δ
Mifepristone	CYP3A4/5

Gastroenterology

Aprepitant	CYP3A4/5 [◆]
Cimetidine	CYP1A2 [□] CYP2C19 CYP2D6 [□] CYP3A4/5 [□]
Esomeprazole	CYP2C19
Lansoprazole	CYP2C19
Metoclopramide	CYP2D6
Omeprazole	CYP2C19
Pantoprazole	CYP2C19
Rabeprazole	CYP2C19
Ranitidine	CYP2D6

Infectious Disease

Atazanavir	CYP3A4/5
Boceprevir	CYP3A4/5
Chloramphenicol	CYP2C19 CYP3A4/5
Ciprofloxacin	CYP1A2 ^Δ CYP3A4/5
Clarithromycin	CYP3A4/5 ^Δ
Delavirdine	CYP3A4/5
Efavirenz	CYP2C9 CYP2C19
Erythromycin	CYP3A4/5 [◆]
Fluconazole	CYP2C9 ^Δ CYP3A4/5 [◆]
Fosamprenavir	CYP3A4/5
Indinavir	CYP3A4/5 ^Δ
Isoniazid	CYP2C9 CYP2C19 CYP3A4/5
Itraconazole	CYP3A4/5 ^Δ
Ketoconazole	CYP2C19 CYP3A4/5 ^Δ
Nefazodone	CYP3A4/5 ^Δ
Nelfinavir	CYP3A4/5 ^Δ
Norfloxacin	CYP3A4/5
Quinine Sulfate	CYP2D6 CYP3A4/5
Quinolones	CYP1A2
Ritonavir	CYP2D6 CYP3A4/5 ^Δ
Saquinavir	CYP3A4/5 ^Δ
Sulfamethoxazole	CYP2C9
Telaprevir	CYP3A4/5
Telithromycin	CYP3A4/5 ^Δ
Terbinafine	CYP2D6 [◆]
Voriconazole	CYP2C9 CYP2C19 CYP3A4/5

Neurology

Eslicarbazepine	CYP2C19
Felbamate	CYP2C19
Oxcarbazepine	CYP2C19
Topiramate	CYP2C19

Oncology

Crizotinib	CYP3A4/5
Dasatinib	CYP3A4/5
Doxorubicin	CYP2D6
Imatinib	CYP3A4/5
Lapatinib	CYP3A4/5
Nilotinib	CYP2C9 CYP2D6 CYP3A4/5
Pazopanib	CYP2D6 CYP3A4/5
Teniposide	CYP2C9

Psychiatry

Bupropion	CYP2D6 ^Δ
Chlorpromazine	CYP2D6
Citalopram	CYP2D6
Clomipramine	CYP2D6
Duloxetine	CYP2D6 [◆]
Escitalopram	CYP2D6
Fluoxetine	CYP2C19 CYP2D6 ^Δ
Fluvoxamine	CYP1A2 ^Δ CYP2C9 CYP2C19 CYP3A4/5
Haloperidol	CYP2D6
Paroxetine	CYP2C9 CYP2D6 ^Δ
Sertraline	CYP2C9 CYP2D6 [◆]
Verapamil	CYP3A4/5 [◆]

Pulmonary

Zafirlukast	CYP2C9
-------------	--------

Rheumatology

Probenecid	CYP2C19
------------	---------

Sleep Medicine

Modafinil	CYP2C19
-----------	---------

Legend: The extent of inhibition may not be well defined and/or the degree of inhibition may vary for the drugs listed. Note this is not an exhaustive list of all CYP inhibitors and only the genes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5 are considered. Also note that if a drug inhibits CYP3A4 it is expected to induce CYP3A5 although literature proving this for each drug is not available. ^Δ = Strong Inhibitor, [◆] = Moderate Inhibitors, [□] = Weak Inhibitors

Induttori citocromo P450 adattato da

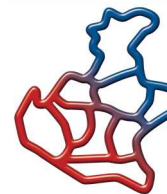
https://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Pharmacogenomic_Associations_Tables.pdf



REGIONE DEL VENETO

RETE EMATOLOGICA VENETA

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)



RETE
EMATOLOGICA
VENETA

SINERGIA PER CONDIVIDERE
ASSISTENZA
FORMAZIONE
RICERCA

Anti-Inflammatory

Glucocorticoids CYP3A4/5

Dietary

Broccoli CYP1A2
Brussel sprouts CYP1A2
Char-grilled meat CYP1A2

Environment

Tobacco CYP1A2

Endocrinology

Insulin CYP1A2
Pioglitazone CYP3A4/5

Gastroenterology

Aprepitant CYP2C9
Omeprazole CYP1A2

Infectious Disease

Efavirenz CYP3A4/5
Fosamprenavir CYP3A4/5
Nafcillin CYP1A2
Nevirapine CYP3A4/5
Rifampin CYP2C9 CYP2C19
CYP2D6 CYP3A4/5

Neurology

Carbamazepine CYP1A2 CYP2C19
CYP3A4/5
Eslicarbazepine CYP3A4/5
Oxcarbazepine CYP3A4/5
Phenobarbital CYP2C9 CYP3A4/5
Phenytoin CYP3A4/5

Nutraceutical

St. John's Wort CYP3A4/5

Oncology

Nilotinib CYP2C9

Sleep Medicine

Modafinil CYP1A2 CYP3A4/5
Secobarbital CYP2C9

Legend: The extent of induction is not well defined for any of these drugs. Note that this is not an exhaustive list of all CYP inducers and only the genes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5 are considered. Also note that if a drug inhibits CYP3A4 it is expected to induce CYP3A5 although literature proving this for each drug is not available.

Farmaci non metabolizzati dal citocromo P450 adattato da

https://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Pharmacogenomic_Associations_Tables.pdf

Allergy

Phenylephrine
Desloratadine

Analgesic/Anesthesiology

Dexmedetomidine
Hydromorphone
Morphine
Naloxone
Propofol

Anti-inflammatory

Beclomethasone

Anticoagulant/Antiplatelet

Dalteparin
Enoxaparin
Heparin
Prasugrel♣

Cardiovascular

Atenolol
Chlorthalidone
Colesevelam
Digoxin
Enalapril
Ezetimibe
Fenofibric acid
Furosemide
Hydralazine
Hydrochlorothiazide
Lisinopril
Nitroglycerin
Rosuvastatin
Telmisartan
Fosinopril
Sotalol

Endocrinology

Ibandronate
Levothyroxine
Metformin
Propylthiouracil
Raloxifene
Vasopressin
Exenatide

Gastroenterology

Certolizumab Pegol

Hematology

Azacitidine
Darbepoetin alfa
Decitabine
Epoetin alfa

Immunosuppressives

Mycophenolate

Infectious Disease

Abacavir**
Atazanavir**
Ceftriaxone
Flucytosine
Levofloxacin
Meropenem
Moxifloxacin
Piperacillin
Vancomycin
Zanamivir

Neurology

Gabapentin
Lamotragine
Levetiracetam
Oxcarbazepine**
Pramipexole
Rivastigmine
Vigabatrin

Oncology

Afatinib⊥
Afutuzumab⊥
Alemtuzumab⊥
Asparaginase
Bevacizumab⊥
Carboplatin
Cetuximab⊥
Ibritumomab⊥
Lenalidomide
Obinutuzumab
Ofatumumab⊥
Oxaliplatin
Panitumumab⊥
Pemetrexed
Pertuzumab⊥
Rituximab⊥
Temozolomide
Thalidomide
Trastuzumab⊥
Vorinostat
Bleomycin
Chlorambucil
Fulvestrant♣

Ophthalmology

Verteporfin

Other

Carglumic acid
Risedronate

Psychiatry

Lorazepam
Varenicline

Pulmonary

Montelukast

Rheumatology

Allopurinol**
Etanercept
Belimumab

Sleep Medicine

Zaleplon

Legend: Drugs not metabolized by CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5. This is not an exhaustive list for all of the alternate drugs in the pharmacopeia but focuses on commonly used drugs. Note that other genes (and factors) may contribute to the metabolism of the listed drugs. In addition, other CYPs and other genes not described here may also be relevant but are out of scope for this document. **This drug is listed on the Additional Pharmacogenomic Genes & Associated Drugs table. ⊥ Genetic or tumor testing maybe needed to establish the indication for use of this drug. ♣ Although a CYP gene is involved in the metabolism of this drug, per the FDA label genetic variation within the gene does not impact or has minimal impact on metabolism.

15. ALLEGATO C. Indicazioni ministeriali all'uso dei nuovi farmaci (al 4.02.2019)

IBRUTINIB	LLC in prima linea con anomalie TP53 (delezioni o mutazioni)
	LLC in prima linea >70anni o >65 anni in presenza di anemia, piastrinopenia, ECOG 1 o Clearance creatinina >70ml/min
	LLC recidivata
IDELALISIB	LLC in prima linea con anomalie TP53 (delezioni o mutazioni)
	LLC recidivata
VENETOCLAX	LLC in prima linea con anomalie TP53 (delezioni o mutazioni) quando non sono indicati gli inibitori del BCR
	LLC recidivata dopo chemioimmunoterapia e inibitore del BCR
OBINUTUZUMAB	LLC in prima linea in associazione con clorambucile in pazienti non candidati ad una terapia a base di fludarabina
OFATUMUMAB	LLC in prima linea in associazione con clorambucile o bendamustina in pazienti non candidati ad una terapia a base di fludarabina
	LLC recidivata dopo fludarabina e alemtuzumab