



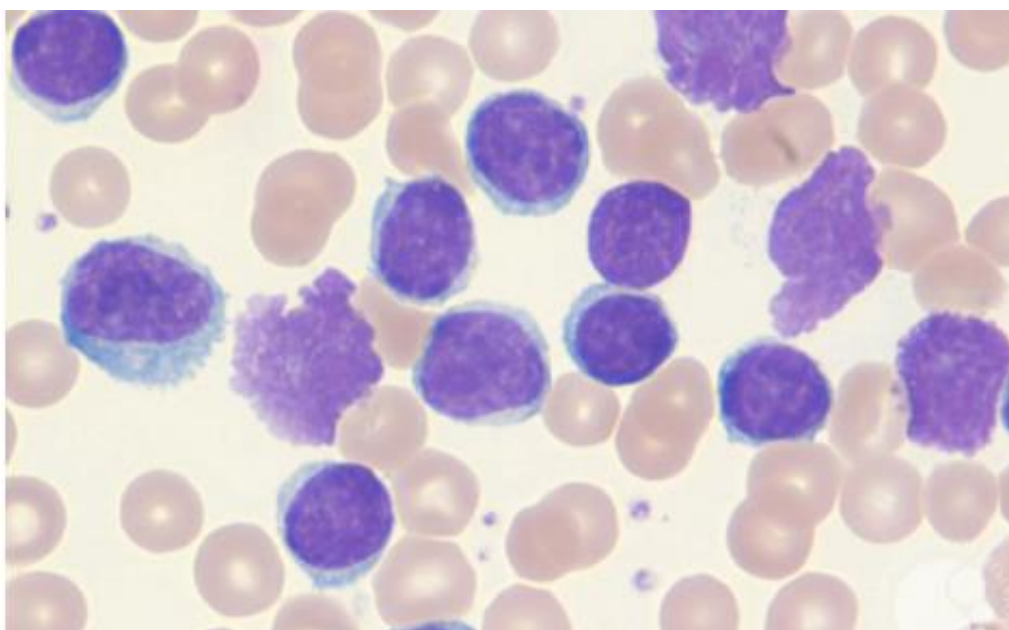
ARNAS G. Brotzu
Azienda di Rilievo Nazionale
ed Alta Specializzazione

**PDTA
LEUCEMIA LINFATICA CRONICA
(LLC)**

PDTA_AZ_013

SC QUALITÀ, PERCORSI
ASSISTENZIALI E GESTIONE
DEL RISCHIO

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)**

REDAZIONE

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

STESURA / REVISIONE - VERIFICA – APPROVAZIONE

GRUPPO DI LAVORO – STESURA

Struttura	Nominativo	Ruolo
SC Ematologia e CTMO	Roberta Murru	Dirigente Medico
SC Ematologia e CTMO	Cristiano Serici	Study Coordinator Ufficio Ricerca Clinica
SC Ematologia e CTMO	Valeria Oggianu	Dirigente Medico
SC Ematologia e CTMO	Sara Oppi	Dirigente Medico
SC Ematologia e CTMO	Brunella Mola	Dirigente Medico
SC Ematologia e CTMO	Monica Atzori	Coordinatrice Infermieristica
SC Ematologia e CTMO – Laboratorio Immunofenotipizzazione	Marianna Greco	Dirigente Biologo
Direzione Sanitaria	Giorgio Accardi	Dirigente Medico – Infettivologo
SC Anatomia Patologica	Sonia Nemolato	Dirigente Medico
SC Cardiologia Oncologica	Marco Orrù	Dirigente Medico
SC Farmacia	Gisella Carrucciu	Dirigente Medico
SC Radiologia Oncologica	Stefano Marini	Direttore
SSD Accoglienza e Presa in Carico Paziente	Francesca Coghe	Responsabile
SSD Accoglienza e Presa in Carico Paziente	Maria Efisia Mascia	Infermiera – IFO CAS
UOC Ematologia e CTMO – Ospedale San Francesco Nuoro – Laboratorio Specialistico	Giovanna Piras	Dirigente Biologo

REFERENTE CLINICO – FACILITATORE – REFERENTE QUALITÀ

Struttura	Nominativo	Ruolo
SC Ematologia e CTMO	Roberta Murru	Dirigente Medico – Referente Clinico
SC Qualità, Percorsi Assistenziali e Gestione del Rischio	Carla Ghiani	Direttore – Referente Qualità

VERIFICA

Struttura	Nominativo	Ruolo	Firma
Direzione Sanitaria	Giorgio La Nasa	Direttore	
SC Anatomia Patologica	Daniela Onnis	Direttore	
SC Cardiologia Oncologica	Alessandro Podda	Direttore f.f.	
SC Ematologia e CTMO	Giovanni Caocci	Direttore	
SC Farmacia	Giustina Sanna	Direttore f.f.	
SC Qualità, Percorsi Assistenziali e Gestione del Rischio	Carla Ghiani	Direttore	
SC Professioni Sanitarie Infermieristiche e Ostetriche	Bruna Dettori	Direttore	
SC Radiologia Oncologica	Stefano Marini	Direttore	
SSD Accoglienza e Presa in Carico Paziente	Francesca Coghe	Responsabile	

APPROVAZIONE

Ruolo	Nominativo
Commissario Straordinario ARNAS G. Brotzu	Maurizio Marcias
Direttore Sanitario ARNAS G. Brotzu	Giorgio La Nasa

STATO DELLE PUBBLICAZIONI (STESURA / REVISIONE)

Stato	Deliberazione	Data
-	-	-

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

ELENCO ALLEGATI

Allegato N.	Descrizione
All_001_PDPA_AZ_013	Scale di valutazione
All_002_PDPA_AZ_013	Eventi avversi delle terapie biologiche
All_003_PDPA_AZ_013	Colorazione dello striscio di sangue periferico e di citologici allestiti da midollo osseo con il metodo May Grünwald - Giemsa
All_004_PDPA_AZ_013	Vaccinazioni per paziente CLL
All_005_PDPA_AZ_013	Erogazione delle terapie antitumorali per il trattamento della LLC
All_006_PDPA_AZ_013	Modello Audit Clinico
All_007_PDPA_AZ_013	Consulenze pre-terapia
All_008_PDPA_AZ_013	Consulenze post-terapia
All_009_PDPA_AZ_013	Percorso Centro Accoglienza e Servizi (C.A.S.) - Ematologia LLC
All_010_PDPA_AZ_013	Supporto ai pazienti

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

DEFINIZIONI / TERMINOLOGIA

PDTA	Con il termine di Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) si intendono l'insieme sequenziale (da qui percorso) di azioni /interventi che una Organizzazione Sanitaria introduce (allineate/i alle raccomandazioni delle linee guida correnti) al fine di garantire al paziente le migliori possibilità di Diagnosi, Cura e Assistenza rispetto al bisogno di salute presentato.
Linea Guida	Raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti [e manager] nel decidere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche [Institute of Medicine].
Protocollo	Documento che coinvolge, di solito, una o poche funzioni specifiche di una struttura e che descrive modalità tipicamente clinico-sanitarie di un processo. Il protocollo è a carattere prevalentemente operativo e nell'interpretazione giuridica, il contenuto di un protocollo è vincolante per i professionisti (es. protocolli clinici specialistici).
Processo	Insieme di attività che, impiegando risorse, trasformano input in output. All'interno di un'organizzazione i processi interagiscono tra loro, in quanto gli output di uno sono solitamente input di altro/i.
Procedura	Documento coinvolgente più strutture o più funzioni nella conduzione di un processo che ne disciplina i passi fondamentali, le responsabilità ed i collegamenti con altri processi. La procedura è a carattere prevalentemente gestionale.
Istruzione operativa	Documento che illustra nel dettaglio le specifiche azioni che l'operatore sanitario deve obbligatoriamente attuare in una determinata situazione. Possono essere parte applicativa di una procedura. Di solito riguardano una sequenza di azioni semplice e breve.
Strumenti operativi di verifica e supporto	Documenti utilizzati quali strumenti per la verifica delle attività clinico-assistenziali svolte (moduli, schede, planning, ecc.). Tali documenti vengono allegati ai loro documenti di riferimento (protocolli, procedure, istruzioni operative).
Snodi decisionali	Sono quesiti clinici o organizzativi che orientano la scelta del ragionamento clinico o del percorso organizzativo, secondo criteri predefiniti e validati, fra due alternative e sono pertanto formulate quali quesiti la cui risposta è mutualmente esclusiva (SI/NO).

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

ABBREVIAZIONI / ACRONIMI

Codice	Descrittivo
ADI	Assistenza Domiciliare Integrata
AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Nazionali
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIHA	AutoImmune Haemolytic Anemia
AIOM	Associazione Italiana Oncologia Medica
AIRTUM	Associazione Italiana Registro Tumori
ALC	Absolute Lymphocyte Count (conta linfocitaria totale)
BTKi	Bruton Tyrosine Kynase Inhibitor (inibitore della tirosin kinasi di Bruton)
cBTKi	Covalent Bruton Tyrosine Kynase Inhibitor (inibitore covalente della tirosin kinasi di Bruton)
CAS	Centro Accoglienza Servizi
CIT	Chemio-immunoterapia
CK	Complex Karyotype
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
DDI	Drug-Drug interactions
DOR	Duration of Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Acido Etilendiamminotetracetico
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FL	Follicular Lymphoma (Linfoma Follicolare)
GVHD	Graft Versus Host Disease
HCL	Hairy Cell Leukemia (Leucemia a Cellule Capellute)
HR	High resolution
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
LDH	Lattico Deidrogenasi
LLC	Leucemia Linfatica Cronica
LN	Linfonodi
LNH	Linfomi non Hodgkin
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Linfoma Mantellare)
MDC	Mezzo Di Contrasto
MDS	Sindromi Mielodisplastiche
MDT	Team Multidisciplinare
MRD	Measurable Residual Disease (Malattia Minima Residua)
MUD	Matched Unrelated Donor
MZL	Marginal Zone Lymphoma (Linfoma della zona marginale)
ncNTKi	Non Covalent Bruton Tyrosine Kynase Inhibitor (inibitore non covalente della tirosin kinasi di Bruton)
NPP	Named Patient Program (programma di utilizzo del farmaco nominale/uso compassionevole)
ORR	Overall Response Rate
ORR	Overall Response Rate (risposte globali)
OS	Overall Survival (sopravvivenza globale)
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Aziendale
PET-FDG	Positron Emission Tomography - fluorodeoxyglucose
PFS	Progression Free Survival (sopravvivenza libera da progressione)
PI3Ki	Phosphoinositide 3 Kinase inhibitor
PRCA	Pure Red Cell Aplasia (aplasia della serie eritroide)

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

Codice	Descrittivo
SLL	Small Lymphocytic Leukemia (Linfoma a piccoli linfociti)
SR	Sindrome di Richter
TLS	Tumor Lysis Syndrome (sindrome della lisi tumorale)
ULN	Upper Limit of Normal (al di sopra del range di normalità)
WB RMN	Whole Body RMN (RMN total body)

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

SOMMARIO

1. PREMESSA.....	8
2. SCOPO E CAMPO E DI APPLICAZIONE.....	8
3. OBIETTIVI	8
4. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE, DI ENTRATA E DI USCITA DAL PDTA.....	9
5. EPIDEMIOLOGIA DELLA PATOLOGIA / FENOMENO	9
6. ANALISI DEL CONTESTO DI RIFERIMENTO	10
7. DESCRIZIONE DEI PROCESSI E FLUSSO DELLE ATTIVITÀ	12
7.1 ACCESSO AL PERCORSO.....	13
7.2 DIAGNOSI E STADIAZIONE	15
7.2.1 Ricovero del Paziente	17
7.2.2 Accertamenti Ematochimici per Diagnosi e Stadiazione	18
7.2.3 Analisi citofluorimetrica	19
7.2.4 Accertamenti radiologici	21
7.2.5 Agobiopsie.....	22
7.2.6 Esame istologico su biopsia di midollo o agobiopsia linfonodale o di altri organi/distretti	24
7.2.7 Conferma diagnostica	25
7.2.8 Il percorso con il Centro Accoglienza e Servizi (C.A.S.).....	25
7.2.9 I servizi di supporto psicologico	26
7.2.10 Valutazione in fase di monitoraggio	26
7.2.11 Indicazione per avvio al trattamento	26
7.2.12 Work up in caso di indicazione al trattamento	27
7.2.13 Indagini molecolari e di citogenetica molecolare per avvio al trattamento.....	27
7.3 TERAPIA.....	29
7.3.1 Terapia della LLC: I linea.....	30
7.3.2 Terapia della LLC: pazienti recidivati refrattari.....	34
7.3.3 Trapianto allogenico	36
7.3.4 Sindrome di Richter	36
7.3.5 Ingresso in trial clinici	38
7.4 FOLLOW-UP.....	39
7.4.1 Paziente non in trattamento attivo – W&W.....	39
7.4.2 Osservazione dopo la terapia a tempo finito	40
7.4.3 Follow-up per pazienti che hanno avviato una terapia e valutazione della risposta	41
8. CONTROLLO DEI PROCESSI AFFIDATI ALL'ESTERNO (OUTSOURCING)	42
9. SISTEMA DI VALUTAZIONE	43
9.1 INDICATORI DI MONITORAGGIO.....	43
9.2 AUDIT CLINICO	44
10. FORMAZIONE, COMUNICAZIONE E DIFFUSIONE DEL PDTA.....	44
11. BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO	45

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

1. PREMESSA

La costituzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali è da tempo riconosciuta utile per la corretta gestione delle diverse patologie. In particolare, in campo oncologico la conoscenza e condivisione del PDTA di ogni singolo tumore è strumento indispensabile per assicurare ai cittadini efficienza ed equità delle cure, evitare disagi e ritardi che potrebbero ridurre l'efficacia e peggiorare gli esiti attesi, ottimizzare l'allocatione delle risorse disponibili e rendere così sostenibili i costi sanitari.

Il requisito principale dei PDTA oncologici è la gestione multidisciplinare del paziente, con il coinvolgimento di tutte le figure professionali (mediche e non) che devono prendere in carico il singolo paziente, dalla fase della diagnosi e terapia, alle successive fasi del follow-up, sino all'assistenza nelle fasi terminali della malattia.

La revisione del presente documento viene fatta annualmente, salvo la disponibilità di nuove tecniche diagnostiche, innovazioni terapeutiche o necessità organizzative aziendali che ne richiedano la modifica o la revisione in tempi più brevi.

Le richieste di modifica possono essere effettuate dal Responsabile di ogni Unità Operativa coinvolta nel gruppo di lavoro o dal Coordinatore del gruppo di lavoro.

Alla scadenza del primo anno dalla data di emissione, la revisione del documento viene effettuata dal Coordinatore insieme al gruppo di lavoro.

2. SCOPO E CAMPO E DI APPLICAZIONE

Lo scopo del presente Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è quello di uniformare l'iter organizzativo multidisciplinare relativo alla cura e al trattamento del paziente affetto Leucemia Linfatica Cronica (LLC) all'interno dell'ARNAS G. Brotzu. Il documento quindi si configura come un Operative Pathway.

Con Il PDTA si definiscono le responsabilità di ciascuna figura professionale e gli standard clinici e organizzativi da seguire nelle erogazione delle prestazioni assistenziali. Il PDTA rappresenta, pertanto, uno strumento di garanzia nei confronti del paziente, in grado di assicurare la possibilità di effettuazione e ottenimento delle prestazioni sanitarie previste in una determinata sequenza logica e temporale.

Le indicazioni presenti sono basate sui contenuti delle pubblicazioni scientifiche più autorevoli disponibili al momento della stesura. I risultati di studi futuri potrebbero determinare percorsi diversi da quelli attuali e comportare aggiornamenti del PDTA. Tuttavia, come sempre accade nei percorsi, il giudizio definitivo dell'Operatore deve essere basato sulle circostanze rilevanti per ogni singolo caso e il percorso va condiviso con il paziente e adeguato in accordo ai suoi specifici bisogni. I destinatari del presente documento sono tutti i professionisti aziendali coinvolti nella gestione del paziente affetto da LLC.

I risultati attesi sono:

- Strutturazione di un percorso efficace di diagnosi, cura e assistenza dei pazienti con Leucemia Linfatica Cronica all'interno della struttura ospedaliera
- Standardizzare la gestione del paziente affetto da LLC
- Implementazione della multidisciplinarietà attraverso l'integrazione delle diverse competenze specialistiche necessarie alla gestione del paziente con LLC, attraverso il dialogo tra operatori ospedalieri e medici di medicina generale
- Miglioramento degli indicatori di performance
- Ottimizzazione dei tempi di diagnosi e trattamento
- Garantire la migliore assistenza sanitaria al paziente, e indirettamente al suo/suoi caregiver, in tutte le fasi della malattia

3. OBIETTIVI

Di seguito sono riportati gli obiettivi che si intende raggiungere attraverso la definizione e l'applicazione del presente PDTA. Il raggiungimento di questi obiettivi, che sono in linea con la mission della struttura ospedaliera, viene verificato mediante la valutazione delle performance della struttura nonché mediante il monitoraggio degli indicatori definiti per il presente PDTA e dettagliati nel paragrafo 9.1.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

Elementi di attenzione del percorso	Obiettivo da raggiungere con il PDTA	Indicatore per monitorare l'obiettivo	Target
Necessità di ottimizzare le risorse disponibili	Garantire la migliore assistenza al paziente e al suo/suoi caregiver in tutte le fasi della malattia	% di pazienti gestiti secondo quanto definito dal PDTA	≥90%
Necessità di avere lo stato biologico entro 30 giorni dal momento che concorre a scegliere la terapia più opportuna per il paziente	Garantire le corrette tempistiche di attraversamento del percorso paziente ed in particolare per la fase di avvio al trattamento opportuno	% di referti relativi allo stato biologico ricevuti entro 30 giorni dalla richiesta	≥75%
Assenza di un percorso formalizzato e condiviso con la Cardiologia Oncologica	Formalizzazione di un percorso condiviso con la Cardiologia Oncologica per il rispetto delle tempistiche e la presa in carico per l'esecuzione degli esami	% di pazienti che rimangono in carico alla Cardiologia ospedaliera, con problematiche di natura cardiologica	< 25%
Il CAS risulta attualmente attivo per i pazienti Oncologici, con la possibilità di essere implementato anche per i pazienti Onco-ematologici	Definizione di un percorso che favorisca l'ingresso del paziente avviato a terapia nel percorso del CAS	% pazienti inviati al CAS rispetto ai totale dei pazienti inviati a trattamento	≥75%
Assenza di un percorso formalizzato per la presa in carico del paziente sul territorio	Formalizzazione di un percorso integrato ospedale e territorio per la gestione del paziente fragile o non candidabili a terapia	% pazienti che ha avuto accesso al percorso formalizzato (ADI, Hospice e RSA e Ospedali di comunità) rispetto a quelli eleggibili	≥50%

4. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE, DI ENTRATA E DI USCITA DAL PDTA

Sono inclusi nel percorso definito dal presente PDTA tutti i pazienti di qualsiasi genere, età o etnia con sospetto clinico o diagnosi certa di LLC, che giungano presso l'ARNAS G. Brotzu da qualsiasi area geografica. Sono esclusi dal percorso definito dal presente PDTA i pazienti pediatrici.

Criteri di entrata nel PDTA:

- Pazienti con sospetto clinico o diagnosi certa di LLC, da avviare a monitoraggio clinico, trattamento per pratica clinica o nell'ambito di trial clinici sperimentali in uso presso la SC. Sono altresì inclusi i pazienti sottoposti a trapianto allogenico; i pazienti che sviluppano la Sindrome di Richter;
- Pazienti sottoposti a trapianto allogenico affetti da LLC;
- Pazienti che sviluppano la Sindrome di Richter.

Criteri di uscita dal PDTA:

- Pazienti il cui iter diagnostico abbia escluso il sospetto clinico di LLC;
- Pazienti che esprimono la volontà di essere seguiti presso un'altra struttura ospedaliera;
- Pazienti deceduti.

5. EPIDEMIOLOGIA DELLA PATOLOGIA / FENOMENO

La LLC è una patologia linfoproliferativa cronica indolente determinata dall'accumulo di linfociti B di piccole dimensioni, morfologicamente maturi, nel sangue periferico e negli organi linfoidi (midollo osseo, linfonodi, milza), meno frequentemente con localizzazione extra-nodale.

Per porre diagnosi di LLC occorre che tali linfociti siano "clonali" e in numero superiore a 5.000/mmc. La clonalità viene confermata dall'esame immunofenotipico eseguito mediante metodiche citofluorimetriche, che rivelano un profilo antigenico caratteristico (CD5+, CD19+, CD23+, CD20dim, CD200+ e immunoglobuline kappa o lambda di superficie a bassa intensità) [1]. Il linfoma a piccoli linfociti (SLL, Small Lymphocytic Lymphoma) rappresenta invece la controparte in cui la cellula malata è la stessa (il linfocita), ma la localizzazione è a livello dei linfonodi e potenzialmente anche del midollo osseo, ma non vi è un aumento dei linfociti circolanti nel sangue periferico. È contraddistinto dalla presenza di adenopatie e splenomegalia, anche voluminose, e linfociti clonali periferici < 5.000/mmc, con un profilo immunofenotipico identico alla LLC, in assenza di citopenie causate da infiltrazione midollare. La LLC può essere talora preceduta da una condizione predisponente nota come linfocitosi B monoclonale

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

(Monoclonal B-cell Lymphocytosis – MBL), caratterizzata da linfocitosi assoluta lieve e isolata (linfociti B clonali < 5.000/mm³), presente in circa il 2% della popolazione generale. Tale condizione preclinica è correlata ad un incremento del rischio di evoluzione a LLC pari a 1-2% annuo.

La LLC è la forma di leucemia più frequente tra gli adulti nei Paesi occidentali (30% di tutte le leucemie) con un'incidenza annuale pari a 2-6 individui ogni 100.000 abitanti, e costituisce circa il 7% dei Linfomi Non Hodgkin (LNH). Oltre il 40% dei casi è diagnosticato oltre i 75 anni e solo il 15% entro i 50 anni d'età, con un'età media alla diagnosi di circa 70 anni e una prevalenza negli individui di sesso maschile [2]. I familiari di primo grado di pazienti affetti da LLC hanno un rischio da 2 a 7 volte più alto di sviluppare a loro volta la patologia.

Il decorso della malattia è in genere indolente, tuttavia una parte dei pazienti richiede trattamento.

L'incidenza della LLC in Sardegna è stata valutata in uno studio retrospettivo, utilizzando un database regionale validato che includeva 1700 casi di LLC diagnosticati nel periodo 1974-2003. Il tasso di incidenza standardizzato per la popolazione sarda (popolazione europea standard) nel periodo di studio analizzato è stato di 5.1/100.000, con un incremento annuale coerente per sesso ed età pari al 5,8%, maggiormente evidente nelle aree urbane.

Il medesimo studio ha definito un maggiore incidenza nelle aree urbane. Tali risultati suggeriscono che un più facile accesso alle strutture sanitarie e il miglioramento e/o la precocità nell'efficacia diagnostica potrebbero aver generato la tendenza ad una maggiore incidenza osservata, senza escludere, peraltro, l'eventuale effetto di fattori ambientali. [6] [7] [8].

Nel grafico di seguito è definita l'incidenza della LLC presso la SC Ematologia, nell'arco temporale compreso tra il 2004 e il 2024 (nuove diagnosi/anno dal 2004 al 2020, tutti gli stadi; nuove diagnosi/anno dal 2021 al 2024, esclusi gli stadi A Binet/0-I Rai).

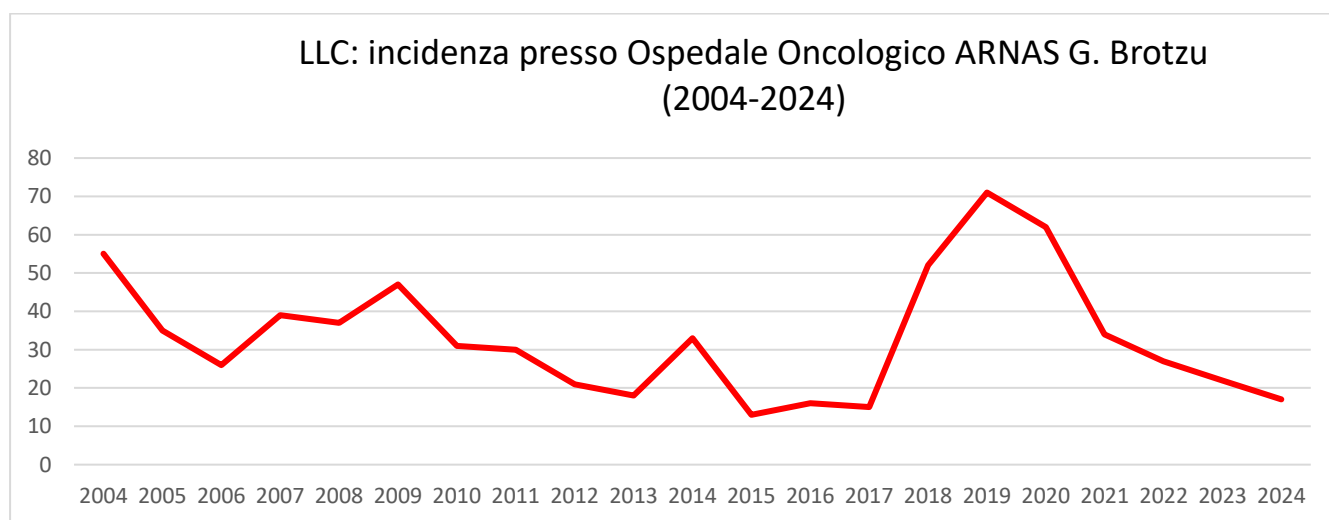


Figura 1: Incidenza presso Ospedale Oncologico ARNAS G. Brotzu, Cagliari (2004-2024)

6. ANALISI DEL CONTESTO DI RIFERIMENTO

L'Azienda Ospedaliera Brotzu, riconosciuta tale con Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 1996, ospita al suo interno l'Ospedale San Michele, Ospedale di Alta Specializzazione e di Rilievo Nazionale (ARNAS).

Il 1° luglio 2015 è nata ufficialmente la nuova "Azienda Ospedaliera G. Brotzu" costituita inizialmente da tre Presidi (Ospedale San Michele, Ospedale Oncologico A. Businco, Ospedale Microcitemico A. Cao).

L'obiettivo di questa nuova organizzazione è stato quello di attuare una maggiore razionalizzazione delle risorse; di garantire un'assistenza sanitaria di alto livello ai cittadini; di avviare un cammino ambizioso per la valorizzazione e sviluppo delle attività di ricerca sanitaria, allo scopo di ottenere il riconoscimento del nuovo polo ospedaliero-universitario, o di parte dei suoi presidi, quale Istituto di ricovero e cura di carattere scientifico (IRCCS). Con la Legge Regionale n. 24 dell'11 settembre 2020, l'Azienda Ospedaliera G. Brotzu ha modificato la sua denominazione in ARNAS (Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione) G. Brotzu.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

Gli obiettivi dell'Azienda Ospedaliera sono rappresentati dalla possibilità e capacità di fornire ai cittadini prestazioni sanitarie di alta qualità; di definire il rispetto della dignità e della privacy, oltre a un ambiente gradevole; cortesia e umanità; umanizzazione dei rapporti tra il personale e gli utenti.

Questi i principali compiti dell'Azienda Ospedaliera Brotzu.

Inaugurata nel 1982, l'azienda è intitolata al Prof. Giuseppe Brotzu (1885 – 1976), insigne scienziato sardo, il cui nome è legato alla scoperta delle cefalosporine.

La SC di Ematologia e Centro Trapianti di Midollo Osseo (CTMO) rappresenta un centro di eccellenza per la cura delle patologie ematologiche e oncoematologiche. È inserita all'interno dei principali Gruppi Collaborativi Nazionali ed Internazionali e conduce, con tali Gruppi, protocolli e trials terapeutici sperimentali terapeutici e osservazionali di rilevanza internazionale.

In particolare: FIL (Fondazione Italiana Linfomi); GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto); GITMO (Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo); EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplant); ERIC (European Research Initiative on CLL).

Nei reparti di degenza viene svolta l'attività di Ematologia clinica e l'effettuazione di terapie complesse oltre all'attività di trapianto autologo e allogenico, su pazienti affetti da patologie oncoematologiche o da patologie ematologiche non oncologiche acquisite.

L'Unità Operativa è dotata di Laboratori autonomi di Citomorfologia, di Citofluorimetria a Flusso, di Biologia Molecolare e di Separazione Cellulare e Criocongelamento Programmato.

La struttura è inoltre sede della Scuola di Specializzazione di Ematologia attualmente diretta dal Prof. Giovanni Caocci.

Principali patologie trattate:

- Patologie oncoematologiche del sangue e degli organi emolinfoproliferativi
- Patologie non oncologiche del sangue e degli organi emopoietici
- Patologie Rare di interesse ematologico

Posti Letto a disposizione per degenza ordinaria n. 31 totali di cui:

- N. 09 di Degenza Ordinaria (Ala C) a Bassa Carica Microbica
- N. 14 di Degenza Ordinaria (Ala D)
- N. 08 Camere Sterili - appartenenti al Centro Trapianti

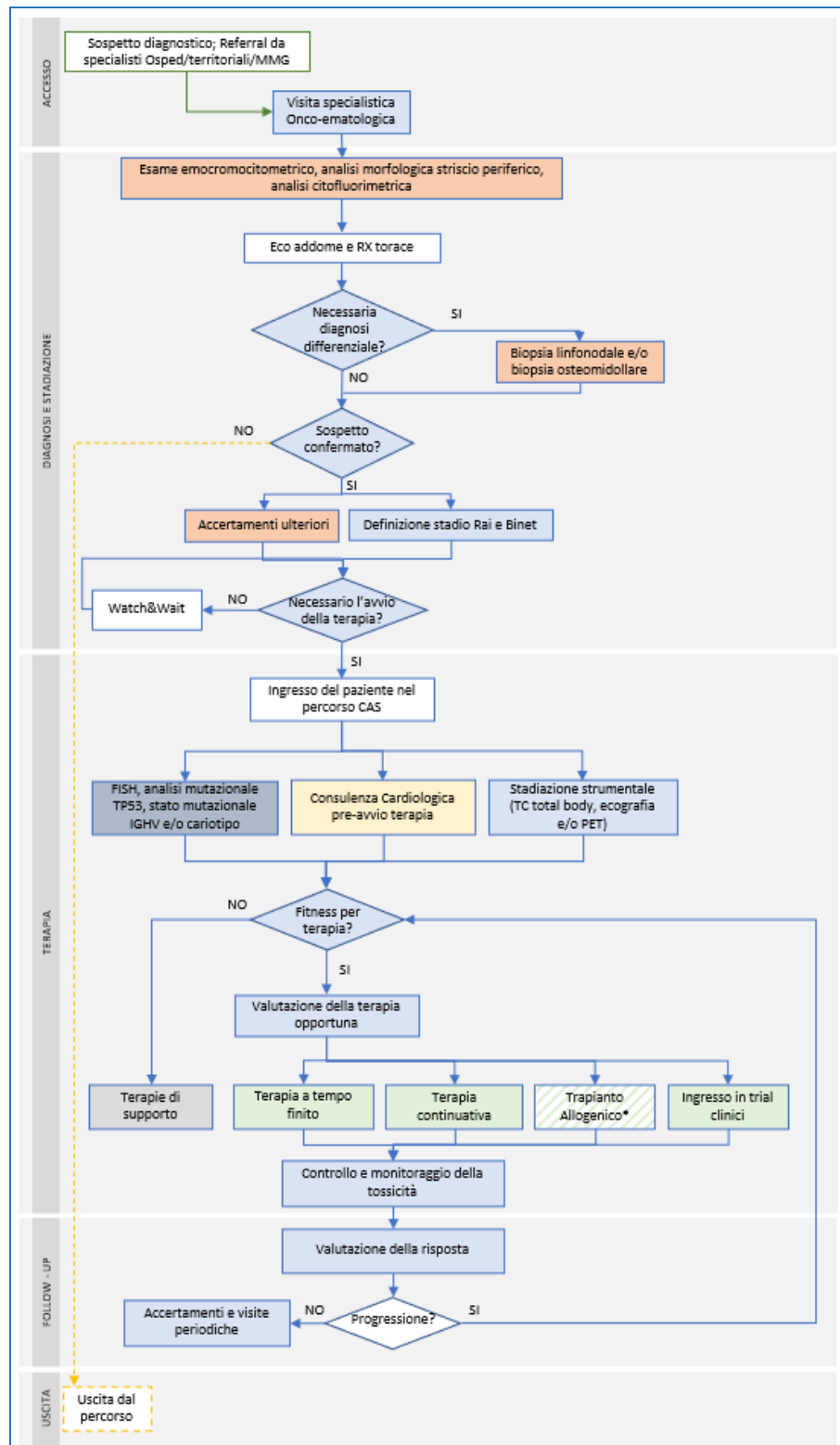
Ai quali si sommano i Posti di Day Hospital (Ala B) n. 20.



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

7. DESCRIZIONE DEI PROCESSI E FLUSSO DELLE ATTIVITÀ

Flow Chart 1 - Percorso diagnostico iniziale paziente con sospetta sindrome linfoproliferativa cronica B/LLC



Flow Chart 1: Percorso diagnostico iniziale del paziente con sospetta sindrome linfoproliferativa cronica B/LLC

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

Legenda  Percorso CLL  Percorso di referral  Referral	 Ambulatorio onco-ematologia  DH Infusionale o amb.  Ambulatori specialistici  Hospice, ADI, RSA, Ospedali di Comunità  Lab. Analisi / Anatomia Patologica / Radiologia  Lab. Biologia Molecolare dell' Ospedale "San Francesco", ASL Nuoro
--	---

Nota: Intensificazione in caso di paziente recidivato o refrattario alle terapie target e candidato a trapianto allogenico

7.1 ACCESSO AL PERCORSO

Informazione del paziente e consensi informati

Tutti i pazienti affetti da LLC che afferiscono alla SC Ematologia e CTMO e vengono presi in carico presso i nostri ambulatori dedicati devono essere correttamente informati in merito al trattamento dei dati personali.

Deve essere condiviso e acquisito consenso informato (i diversi consensi sono consultabili all'interno del drive aziendale condiviso, presso la cartella "Ematologia" >> "Ambulatorio ABD" >> "Consensi informati"), con informativa sulla propria diagnosi, la prognosi, le indicazioni al trattamento e/o alla sola osservazione, efficacia ed effetti collaterali delle terapie per i pazienti che hanno indicazione a trattamento; possibili interazioni farmacologiche; norme comportamentali generali (es.: modalità di accesso in Ospedale; comunicazioni per mail o per via telefonica; accesso in PS nel caso di eventi avversi durante il trattamento e/o acuzie; stile di vita sano in relazione al maggior rischio di seconde neoplasie; valutazione dermatologica in caso di comparsa di lesioni cutanee in relazione all'elevato rischio di neoplasie cutanee; vaccinazione anti-influenzale stagionale, vaccinazione per VZ, anti-Pneumococco).

Inoltre, è mandatoria la condivisione e acquisizione del consenso informato verbale e scritto al trattamento, di qualunque natura sia (trattamento attivo, terapia di supporto e/o trasfusionale), in tutti i pazienti candidati a trattamenti (prima linea; linee successive in caso di relapse; best supportive care).

Per ogni terapia sono disponibili consensi specifici disponibili nella cartella "condivisa" degli ambulatori dedicati, sul server aziendale. Il consenso informato deve essere acquisito sempre prima dell'inizio della terapia, possibilmente attraverso colloqui multipli esplicativi; inoltre, il paziente deve ricevere copia del consenso datata e firmata.

Il paziente può revocare il proprio consenso alla terapia in qualunque momento.

Il paziente giunge all'osservazione dell'ematologo, inviato il più delle volte dal medico di medicina generale, più frequentemente per il riscontro di una linfocitosi asintomatica ad un emocromo eseguito nell'ambito di accertamenti di routine o per altra patologia concomitante. L'accesso alla prima visita ematologica (Codice 89.7) all'ambulatorio CUP ematologia, dedicato alle prime visite, può avvenire con:

- Prenotazione tramite il CUP aziendale a seguito di prescrizione del MMG
- Consulenza intra-ospedaliera
- Consulenza ematologica specialistica su richiesta di altri Ospedali della Regione (PS e reparti specialistici)
- Accesso tramite il Pronto Soccorso dell'ARNAS Brotzu
- Accesso tramite il Pronto Soccorso di altri presidi ospedalieri della regione Sardegna

L'ambulatorio CUP dell'Ematologia è attivo dal Lunedì al Venerdì per la normale programmazione delle visite, con priorità programmata differibile, breve e urgente.

Meno frequentemente il paziente si presenta all'esordio con segni e sintomi quali:

- Linfadenopatia diffusa
- Splenomegalia
- Anemia o Piastrinopenia
- Sintomi B (dimagrimento > 10% del peso corporeo negli ultimi 6 mesi, sudorazioni notturne, febbre serotina)
- Manifestazioni autoimmuni:
 - Ematologiche:
 - AIHA (anemia emolitica immune acquisita) che si manifesta come un'anemia associata a rialzo degli indici di emolisi (LDH, Bilirubina) e riscontro di Test di Coombs diretto positivo

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

- ITP (trombocitopenia autoimmune): riduzione del numero delle piastrine a livelli inferiori a 30.000 in meno di 2 settimane (se valore piastrinico più alto o riduzione più graduale considerare l'ipersplenismo). Si ricorda che, al fine di escludere pseudo piastrinopenie si dovrà ripetere emocromo a caldo e freddo in EDTA e in Citrato.
- o NON Ematologiche:
 - Pemfigo paraneoplastico
 - Pioderma gangrenoso
 - Angioedema
 - Sindrome di Churg-Strauss
 - Tiroidite autoimmune
 - Glomerulonefrite
 - LES
 - Sindrome di Raynaud
 - Polineuropatia
 - Artrite reumatoide
 - Sindrome di Sjogren
 - Vasculite
 - Colite ulcerativa
- Infezioni:
 - o Infezioni causate da depressione dell'immunità umorale
 - o Infezioni e riattivazioni virali da Herpes virus quali Citomegalovirus, Varicella Zoster virus o Herpes Simplex virus
 - o Infezioni da funghi (più frequentemente nelle fasi avanzate della malattia)
 - o Ipogammaglobulinemia (più frequente) o lieve ipergammaglobulinemia monoclonale

La LLC può avere un decorso clinico molto eterogeneo e con ampie differenze interindividuali, potendo variare da una condizione di totale assenza di sintomi e stabilità del quadro clinico-laboratoristico perdurante per anni senza necessità di intervento terapeutico, ad altra condizione caratterizzata da lenta evolutività versus quadri clinici rapidamente evolutivi, sino alla possibile trasformazione in Sindrome di Richter (SR), ovvero linfoma aggressivo (prevalentemente linfoma diffuso a grandi cellule B; più raramente linfoma di Hodgkin, leucemia prolinfocitica).

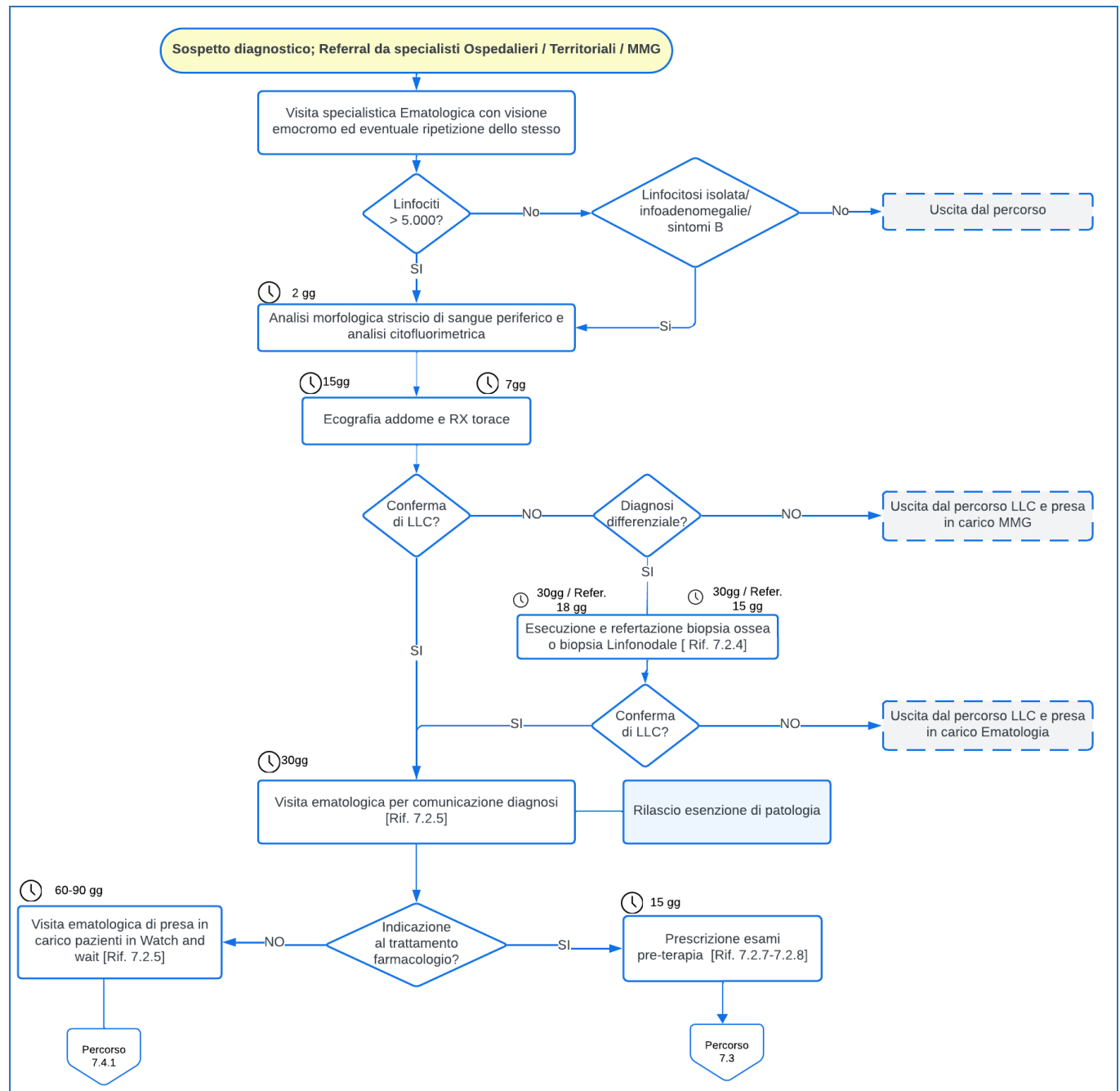


PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

7.2 DIAGNOSI E STADIAZIONE

Nella Flow Chart 02 è riportato il percorso del paziente con sospetta LLC dal momento del suo primo accesso all'ambulatorio di oncoematologia alla valutazione dell'eleggibilità alla terapia.

Negli approfondimenti successivi si riporta il dettaglio delle attività, dei professionisti coinvolti e delle tempistiche richieste.



La diagnostica della leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti (LLC/SLL, Small Lymphocytic Leukemia) si basa sulla valutazione di:

- **Esame emocromocitometrico:** linfociti clonali in numero superiore a $5 \times 10^9/L$.
- **Analisi morfologica dello striscio di sangue periferico:** la morfologia tipica mostra piccoli linfociti maturi a cromatina addensata; ombre di Gumprecht, che rappresentano linfociti deteriorati e rotti durante la preparazione dello striscio a causa di una loro intrinseca fragilità, determinata dalla riduzione della proteina del citoscheletro

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

vimentina. Linfociti atipici e più grandi o prolinfociti possono essere osservati ma non devono superare il 15% della conta linfocitaria totale secondo le più recenti indicazioni della WHO. La classificazione 2022 dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) continua a considerare il linfoma a piccole cellule (SLL) e la leucemia linfatica cronica (LLC) un'unica entità, mentre la leucemia prolinfocitica a cellule B (B-PLL) non è più riconosciuta a causa della sua eterogeneità (classificazione WHO). I casi precedentemente etichettati come B-PLL sono ora classificati come: (i) linfoma a cellule del mantello in presenza di fusione IGH/CCND1; (ii) leucemia linfatica cronica con progressione prolinfocitaria se la conta dei prolinfociti è >15%; o (iii) linfoma/leucemia splenica a cellule B con nucleoli prominenti se non altrimenti classificabile.

- **Analisi citofluorimetrica:** l'immunofenotipo viene determinato mediante citofluorimetria a flusso con un pannello caratterizzato dall'utilizzo dei seguenti marcatori (CD, cluster di differenziazione): CD19, CD5, CD23, CD20 kappa e lambda. Questo pannello può essere espanso in pazienti selezionati, con utilizzo anche del CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 e ROR1, specie in caso di diagnostica differenziale con altre patologie linfoproliferative croniche B (Linee Guida iwCLL), [4] [9]. La definizione di linfoma a piccoli linfociti/SLL richiede la presenza di linfadenopatia e l'assenza di citopenie. Inoltre, il numero di linfociti B clonali nel sangue periferico deve essere necessariamente <5 x 10⁹/L. La diagnosi deve essere confermata con valutazione istopatologica di biopsia linfonodale o di eventuali lesioni extranodali.
- La biopsia linfonodale e/o la biopsia osteomidollare può essere di supporto se l'immunofenotipo non è conclusivo per la diagnosi di LLC (Linee Guida iwCLL).

TIMING PER LE PRESTAZIONI DI DIAGNOSI E STADIAZIONE

ESAME/PRESTAZIONE	TIMING
Esame emocromocitometrico	2 ore
Esame striscio periferico	48 ore
Analisi citofluorimetrica	48 ore
Ecografia addome	15 giorni
Rx collo/torace/addome/pelvi mdc	7 giorni
Refertazione agobiopsia linfonodale	10 giorni
Refertazione linfadenectomia	15 giorni
Refertazione biopsia di midollo osseo	18 giorni

MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ: R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

ATTIVITÀ	EMATOLOGO	RADIOLOGO INTERVENTISTA	BIOLOGO OSP. BROTZU	ANATOMO PATOLOGO	BIOLOGO OSP. NUORO	CHIRURGO	INFERMIERE
Emocromo citometrico	C		R				C
Striscio di sangue periferico	R		R				C
Analisi citofluorimetrica	C		R				C
Biopsia ossea	R			I			C
Analisi morfologica di citologico su aspirato midollare	R		C				
Ecografia addome	I	R					
Rx torace	C	R					
TC collo/torace/addome/pelvi con mdc	I	R					
Biopsia linfonodale	I					R	C
Agobiopsia linfonodale (eco o TC-guidata)	C	R					C

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

ATTIVITÀ	EMATOLOGO	RADIOLOGO INTERVENTISTA	BIOLOGO OSP. BROTZU	ANATOMO PATOLOGO	BIOLOGO OSP. NUORO	CHIRURGO	INFERMIERE
Esame istologico su biopsia osteomidollare	C			R			
Esame istologico su biopsia tissutale/agobiopsia linfonodale o di lesioni extranodali	C			R			
Analisi stato mutazionale IGHV	C		C		R		C
Analisi FISH; analisi mutazionale TP53	C		C		R		C

7.2.1 Ricovero del Paziente

La modalità di accesso ospedaliero secondo ricovero ordinario (d'urgenza, programmato) avviene in tutti i casi in cui la diagnosi di LLC e/o il trattamento e/o la gestione delle possibili complicanze secondarie a terapia non sono gestibili ambulatorialmente o in regime di day hospital, a motivo della severità del quadro clinico, sia all'esordio che in caso di progressione o trasformazione in sindrome di Richter; del burden di comorbidità; delle possibili difficoltà logistico-organizzative del paziente (lontananza del domicilio; assenza di caregiver).

Il ricovero può essere programmato se si accede direttamente al reparto dopo valutazione specialistica ematologica e/o dopo primo accesso nell'ambulatorio dedicato; può avvenire per trasferimento concordato da altro reparto presso altra struttura ospedaliera dopo effettuazione di consulenza ematologica con definizione diagnostica e indicazione alla presa in carico del paziente; può seguire procedure di emergenza-urgenza nel caso in cui il paziente acceda attraverso il pronto soccorso dell'AOB o di altri ospedali regionali.

In ogni caso la richiesta di valutazione ematologica è sempre predisposta da un medico del servizio sanitario (specialista ematologo; altro specialista; medico di famiglia; medico di continuità assistenziale; medico del pronto soccorso).

Nel caso di paziente degente secondo ricovero ordinario la definizione dell'iter diagnostico-terapeutico viene stabilita dopo valutazione collegiale (team di reparto, ambulatorio LLC dedicato), in aderenza a quanto espresso nel presente PDTA ma sempre secondo un processo di continuo aggiornamento clinico e scientifico, al fine di offrire il gold standard diagnostico-terapeutico in quel dato momento.

La modalità di ricovero definita day hospital o assistenza a ciclo diurno consiste in un ricovero o cicli di ricovero programmati, ciascuno di durata inferiore ad una giornata, caratterizzato dalla possibilità di poter usufruire di prestazioni multiprofessionali e multidisciplinari secondo la programmazione del reparto/ambulatorio di appartenenza, in regime di ricovero senza pernottamento.

L'accesso a questa forma di assistenza avviene su indicazione del medico specialista ospedaliero che valuta, concordandola con il paziente, l'opportunità di un ricovero in day hospital piuttosto che in degenza ordinaria, programmando la data dell'accesso.

Tale modalità di intervento diagnostico-terapeutico si addice a condizioni cliniche caratterizzate dalla ciclicità della prestazione.

La scelta di optare per il ricovero in day hospital dopo monitoraggio in regime ambulatoriale (watch & wait; paziente in follow up al termine della terapia), escludendo le condizioni sopra esposte, si applica in caso di:

- Necessità di completamento dell'iter diagnostico pre-terapia (valutazioni cliniche ravvicinate per rapida progressione di malattia, fase accelerata, trasformazione in SR; comparsa di manifestazioni autoimmuni ematologiche e/o extraematologiche; supporto trasfusionale; completamento delle indagini diagnostiche pre-terapia)
- Avvio a terapia
- Gestione delle eventuali complicanze insorte in corso di terapia

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

In tutti i casi si rimanda al paragrafo 7.2.5 (Conferma diagnostica) e al paragrafo 7.3 (Terapia) per le indicazioni di tipo diagnostico e terapeutico.

All'atto della dimissione (ricovero ordinario, ricovero in regime di day hospital) verrà rilasciata la lettera di dimissione con le indicazioni sulla diagnosi alla dimissione, le motivazioni del ricovero, gli interventi diagnostico-terapeutici effettuati, la condizione del paziente alla dimissione e l'aggiornamento sullo stato clinico, la terapia domiciliare, la programmazione dei controlli successivi.

Una eventuale dimissione contro il parere dei sanitari potrà avvenire soltanto dopo acquisizione di dichiarazione sottoscritta, datata e firmata dal paziente, dal medico e da eventuali testimoni in caso di paziente con impedimento materiale alla firma (capace di comprendere l'informativa e manifestare il consenso ma impossibilitato ad apporre materialmente la propria firma nel caso di condizione di analfabetismo o funzionalmente incapace ad utilizzare le mani). Tale dichiarazione solleva l'ospedale ed il personale sanitario da ogni responsabilità.

7.2.2 Accertamenti Ematochimici per Diagnosi e Stadiazione

L'esame emocromocitometrico viene eseguito su sangue venoso periferico raccolto in provetta in EDTA e analizzato utilizzando l'analizzatore XR-1500 della Sysmex® in uso nel Laboratorio Specialistico di Ematologia in cui è locato anche il modulo di back-up.

La richiesta di esame dello striscio periferico viene caricata sul sistema informatico del laboratorio, inserendo il quesito clinico. Il sangue venoso per l'esame dello striscio periferico viene raccolto sempre in una provetta in EDTA (tappo viola) e deve raggiungere il laboratorio entro 2 ore dal prelievo. L'analizzatore XR-1500 è una soluzione che combina un analizzatore per ematologia a singola unità Serie XR top di gamma con l'unità per la preparazione dei vetrini SP-50. Entrambi i moduli sono interconnessi in continuo tramite un unico campionatore, creando in tal modo una stazione di lavoro integrata e compatta che consente la processazione completamente automatizzata dei campioni e garantisce sempre una qualità elevata della colorazione dei vetrini con gli strisci ematici: un requisito indispensabile per l'affidabilità dei risultati della microscopia cellulare.

Grazie alle regole caricate a bordo strumento, l'XR-1500 avvia automaticamente la creazione di strisci di sangue periferico.

Per un'automazione ancora più avanzata la stazione è dotata di dell'analizzatore di immagini digitali DI-60, che effettua anche l'analisi digitale della morfologia cellulare. Una volta analizzato il campione questo viene validato e firmato sul sistema informatico del laboratorio dal Dirigente Biologo.

Di seguito il pannello integrale per emocromo, ematochimica, ed eventuale citologia da periferico effettuato alla diagnosi di LLC in paziente da avviare a monitoraggio clinico, in assenza di indicazione a terapia [Tab.1].

	<i>Tutti i pazienti</i>	<i>Casi selezionati</i>
Emocromo con formula	*	
Citologia da periferico		*
Reticolociti		*
Elettroliti sierici (Na, K, Ca, Cl)	*	
Creatinina	*	
Uricemia	*	
Glicemia	*	
LDH	*	
Dosaggio IgG, IgA, IgM	*	

Tab.1: Pannello integrale per emocromo, ematochimica, ed eventuale citologia da periferico effettuato alla diagnosi di LLC in paziente da avviare a monitoraggio clinico, in assenza di indicazione a terapia.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

Di seguito il pannello integrale per emocromo, ematochimica, marker virali effettuato in occasione del primo ricovero in day hospital se il paziente deve essere avviato a terapia e/o ulteriori accertamenti diagnostici.

	<i>Tutti i pazienti</i>	<i>Casi selezionati</i>
Emocromo con formula	*	
Citologia da periferico		*
Reticolociti		*
aptoglobina		*
Test Coombs diretto	*	
Test di Coombs indiretto	*	
Emogruppo	*	
Vitamina B12	*	
Acido Folico	*	
Ferritina	*	
Sideremia	*	
LDH	*	
Proteina C Reattiva	*	
Transferrina	*	
B2 microglobulina	*	
AST/ALT	*	
Elettroforesi siero-proteica	*	
Immunofissazione sierica		*
Immunofissazione urinaria		*
Dosaggio IgG, IgA, IgM	*	
Bilirubina totale e frazionata	*	
Creatinina	*	
Uricemia	*	
Esame urine completo	*	
Proteinuria (albuminuria) delle 24 ore		*
Marker HEPA A, B, C	*	
HIV sierologia	*	
HBV-DNA		**
HCV-DNA		***
Test di gravidanza		*

Tab.2. Pannello integrale per emocromo, ematochimica, marker virali effettuato in occasione del primo ricovero in day hospital se il paziente deve essere avviato a terapia e/o ulteriori accertamenti diagnostici.

in portatore occulto HBV e/o paziente HBsAg+; *in paziente con Ab anti-HCV+

7.2.3 Analisi citofluorimetrica

Descrizione delle modalità di recezione del campione, procedure specifiche, strumentazione adottata e modalità e strumenti di refertazione.

La citometria a flusso è una metodologia che permette la caratterizzazione sia a livello qualitativo sia quantitativo di una sospensione cellulare o di particelle. La tecnologia attuale permette l'analisi contemporanea di molteplici



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

parametri sia fisici (dimensione e complessità cellulare) sia biochimici/molecolari, a seconda dell'antigene cellulare scelto). Il principio si basa sull'impiego di una sorgente luminosa che emette a lunghezza d'onda variabile intercettando perpendicolarmente le singole cellule che fluiscono in un flusso costante e lineare: i raggi direttamente deviati dalla cellula ("scatter") forniscono le informazioni fisiche, le fluorescenze di emissione forniscono le informazioni legate al target cellulare che si è deciso di studiare, tipicamente marcato con un anticorpo specifico legato ad un fluoroforo. Il campione viene eseguito su sangue venoso periferico o su prelievo di sangue midollare e raccolto in provetta in EDTA giunge all'attenzione del laboratorio dopo essere stato ricevuto in accettazione, e viene inserito nel sistema informatico del laboratorio. In particolare, le preazioni fornite dal medico dovranno indicare: nome, cognome e data di nascita di chi deve sottoporsi all'esame, codice fiscale sospetto clinico e valori ematici. Il campione viene registrato in laboratorio e analizzato dopo adeguata preparazione con il citometro a flusso BD FACSLytic™. La valutazione delle malattie linfoproliferative croniche viene svolta con l'utilizzo del pannello (BD OneFlow™ LST e OneFlow™ B-CLPD T1) sul citometro a flusso BD FACSLytic™. Questo pannello di reagenti per le malattie linfoproliferative croniche è destinato all'uso diagnostico in vitro per l'immunofenotipizzazione mediante citometria a flusso qualitativa di popolazioni di linfociti maturi. Questi reagenti sono utilizzati come ausilio nella diagnosi differenziale di pazienti ematologicamente anormali che hanno, o sospettano di avere una sindrome linfoproliferativa cronica B, T o a cellule NK. Nella Fig. 1 è indicata la strategia di analisi al citofluorimetro del tubo LST (lymphoid screening tube). Una volta analizzato il campione questo viene refertato e firmato sul sistema informatico del laboratorio dal Dirigente Biologo.

Approfondimento descrittivo sulla Colorazione

Lo striscio di sangue periferico viene analizzato dal sistema SP-50 che svolge autonomamente l'allestimento del vetrino ematologico provvedendo a processare la fase di striscio e di colorazione in completa automazione. Per un maggiore dettaglio sulla colorazione dello striscio di sangue periferico con il metodo May Grünwald – Giemsa si rimanda all'Allegato 03.

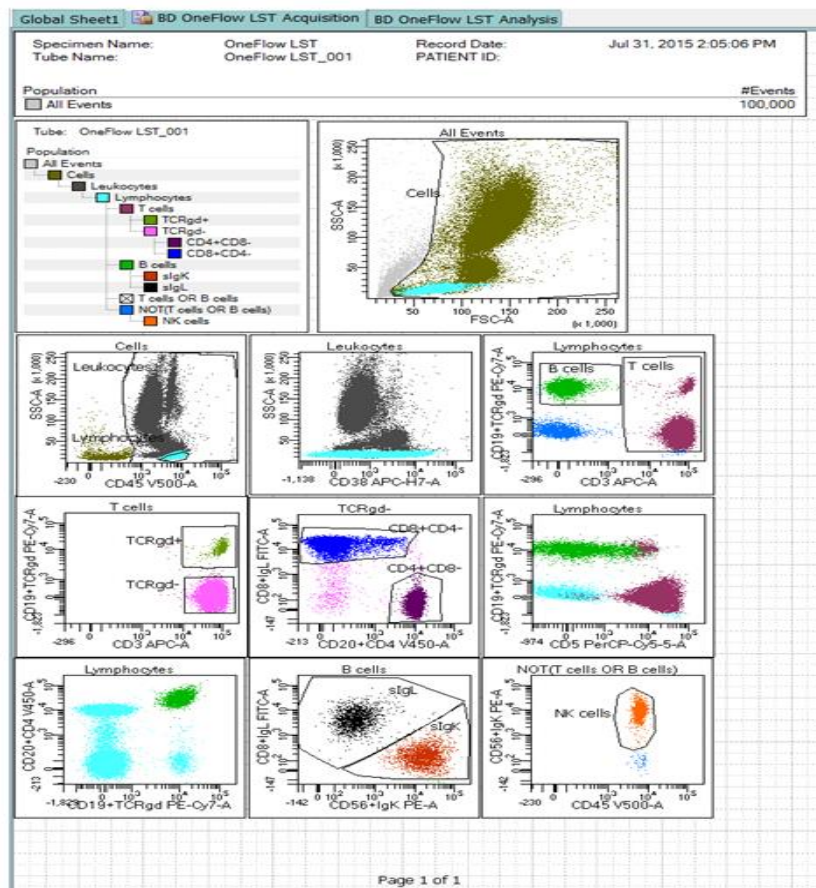


Figura 2: Strategia di gating: analisi citofluorimetrica

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

7.2.4 Accertamenti radiologici

Sono indicati dopo prima valutazione ematologica, pre-trattamento, in corso di trattamento e al termine della terapia per la valutazione della risposta ottenuta.

In riferimento alla prima valutazione ematologica, in occasione della quale si procederà con raccolta anamnestica (patologica remota, prossima, familiare, farmacologica), a seguito di esame obiettivo e valutazione degli esami radiologici disponibili verrà definita l'indicazione ad ulteriori accertamenti radiologici, descritti di seguito.

ECOGRAFIA

L'ecografia è la prima tecnica di immagine nella valutazione di linfonodi superficiali. Deve essere utilizzata in prima battuta in caso di lesione palpabile o non palpabile.

È indicata, inoltre, nella valutazione iniziale di pazienti con stadio di malattia limitato (stadio A Binet/I Rai; B Binet, II Rai).

Linfonodi di dimensioni aumentate sono spesso visualizzati incidentalmente allo studio ecografico eseguito per altri accertamenti. Il referto di un'ecografia linfonodale deve riportare: forma, morfologia, ecogenicità, dimensioni, numero, presenza dell'ilo, vascolarizzazione.

TC COLLO-TORACE-ADDOME-PELVI CON MDC

La TC collo-torace-addome-pelvi senza e con mdc (mezzo di contrasto) è indicata nella valutazione pre-terapia dei pazienti affetti da LLC, da avviare a farmaci target, in particolare anti-bcl-2 (venetoclax), sia in monoterapia che nell'ambito di terapia di associazione, e inibitori di Bruton kinasi, sia in monoterapia che nell'ambito di terapia di associazione.

È indicata, inoltre, laddove siano presenti masse bulky addominali difficilmente valutabili con metodica ecografica, e/o masse bulky del collo e del torace, nel work up diagnostico alla diagnosi.

In riferimento a quanto riportato nelle iwCLL guidelines, si definiva l'esecuzione di TC "not *generally indicated* – NGI" e inserita tra le valutazioni addizionali pre-trattamento.

L'aggiornamento e la molteplicità degli approcci terapeutici, in associazione alla necessità di una accurata valutazione pre-terapia della categoria di rischio per TLS (*tumor lysis syndrome*), come indicato anche nella scheda AIFA (Venclyxto®; Caratteristiche del paziente e aspetti rilevanti all'eleggibilità), suggeriscono l'utilizzo della metodica TC.

La TC di stadiazione deve essere multifasica (scansione prima e dopo somministrazione di mdc in fase arteriosa, portale e tardiva), comprendente COLLO, TORACE, ADDOME e PELVI ed eventualmente CRANIO o altri distretti se clinicamente indicato. Il radiologo deve segnalare sia i reperti riguardanti la malattia che quelli collaterali o incidentali, per evitare difficoltà interpretative nei controlli.

Il referto radiologico deve contenere i seguenti elementi:

- Descrizione delle linfadenopatie: le localizzazioni linfonodali, il criterio morfologico-dimensionale (cut-off asse lungo > 15 mm. La classificazione di Lugano precisa una sola misura unidimensionale), la sede, il numero, le dimensioni, la morfologia, la tendenza a conglomerarsi
- Scelta delle lesioni TARGET più significative e meglio misurabili a discrezione del radiologo che esegue il primo esame TC
- Descrizione della valutazione della milza: la classificazione di Lugano propone la sola misura verticale della milza, che si considera patologica per diametri > 13 cm. Si valutano anche le eventuali lesioni focali (che devono avere un diametro > 1 cm), l'infiltrazione diffusa (multinodulare o massa)
- Valutazione di lesioni focali extranodali e/o nell'ambito di altri organi (es: fegato, rene, pancreas, tessuti molli)
- Valutazione del parenchima polmonare per localizzazioni di malattia e/o di eventuali lesioni flogistiche
- Identificazione di localizzazioni ossee (focali litiche/miste/addensanti)

Nei casi di compromissione severa della funzione renale (es: IRC, insufficienza renale cronica) o in caso di pregressa reazione allergica severa al mdc iodato, la TC può essere sostituita dalla RM Addome Pelvi con eventuale mdc, TC Torace HR (High Resolution) e dall'ecografia delle stazioni linfonodali superficiali.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

7.2.5 Agobiopsie

AGOBIOPSIA LINFONODALE ECO / TC GUIDATA

La biopsia con ago tranciante eco/TC guidata è considerata alternativa alla biopsia incisionale o escissionale in caso di:

- Linfonodi/masse difficilmente aggredibili chirurgicamente (ad esempio linfonodi profondi, masse mediastiniche)
- Diagnosi differenziale con noduli/masse metastatiche di tumori solidi
- Soggetti con rilevanti comorbidità
- Necessità di ridurre l'invasività della procedura diagnostica per i linfonodi superficiali.

La biopsia linfonodale eco/TC guidata è indicata ogni qual volta le caratteristiche ecografiche dei linfonodi non siano compatibili con un quadro di reattività (ovvero caratteristiche di patologia infiammatoria benigna, infettiva e non) o in caso di positività alla PET se questa è stata eseguita nel work up diagnostico-differenziale (es: diagnosi differenziale con linfomi non Hodgkin).

Il paziente da sottoporre a biopsia linfonodale dovrà effettuare, precedentemente alla procedura diagnostica, un prelievo ematico per valutazione dell'emocromo e dell'assetto emocoagulativo (PT, PTT; titolazione di ATIII se clinicamente indicato) ed avere sospeso eventuali terapie antiaggreganti o anticoagulanti secondo linee guida.

A seconda del sospetto clinico il medico richiedente la procedura dovrà esplicitare l'eventuale indicazione a effettuare prelievi anche a scopo microbiologico per l'invio in Microbiologia.

La prassi locale prevede l'utilizzo di aghi automatici o semiautomatici di 14/16/18 G (*Gauge*), con un numero minimo di 3 passaggi per linfonodo.

Il prelievo va fatto sul linfonodo di maggiori dimensioni o su masse/lesioni profonde sospette.

La PET/CT può indirizzare la biopsia sul linfonodo / lesione coinvolti o su area patologica dal processo patologico, soprattutto nel caso di lesioni linfonodali a rapida evolutività e/o a rapido accrescimento, con esecuzione della biopsia sulle aree caratterizzate da SUV (*standardized uptake value*) elevato, in particolare per indirizzare il sospetto di trasformazione istologica in linfoma aggressivo/sindrome di Richter.

Un SUV max >13 correla con un'istologia aggressiva, mentre un SUV max <6 è più comune nelle localizzazioni a basso grado. Tale correlazione non è tuttavia assoluta, poichè molte lesioni ricadono nel range intermedio (SUV max 6-13), fatto che non consente un giudizio definitivo [29],[30].

La PET è di estremo aiuto nella localizzazione di aree patologiche, essendo possibile una "fusion" percettiva di imaging TC/PET e di guida TC nella ricerca di target patologici metabolicamente attivi.

Ove possibile, si deve sempre preferire l'agobiopsia eco-guidata a quella TC guidata in quanto più facile, contraddistinta da *minor time consuming*, da minore impegno di tecnologia complessa, dal coinvolgimento di un minor numero di figure professionali (medico, infermiere, TSRM), e senza utilizzo di radiazioni ionizzanti.

La guida TC va riservata alle aree/linfadenopatie sospette o francamente patologiche non visibili o non chiaramente visibili all'ecografia.

Per quanto riguarda il target ecografico di linfadenopatie patologiche, i criteri ecografici da valutare sono:

- Le dimensioni
- L'indice di rotondità: se uguale ad 1 (linfonodo rotondo) è suggestivo per patologia neoplastica, mentre se superiore ad 1 (linfonodo allungato) è suggestivo per patologia benigna
- La presenza o assenza del centro germinativo
- L'ecostruttura
- Il pattern vascolare (la presenza di singolo peduncolo vascolare all'ilo con regolare ramificazione verso la periferia è indice di benignità)
- L'eventuale valutazione con ecografia con mezzo di contrasto se ritenuta necessaria.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

AGOBIOPSIA MEDIASTINICA ECO / TC GUIDATA

I pazienti con sospetto di malattia linfoproliferativa e con massa mediastinica, sono molto spesso aggredibili a scopo diagnostico per via trans-toracica sotto guida TC o ecografica. La lesione da campionare è raggiungibile per via ecografica quando ha una sufficiente area di contatto con la parete toracica tale da permettere una finestra acustica per l'esecuzione della manovra sotto visione diretta visualizzando *in-plane* sia la lesione target che l'ago, evitando il polmone, i vasi mammari interni e i grossi vasi mediastinici. Nei casi dove non ci sia una finestra acustica adeguata ma un accesso percutaneo sicuro viene utilizzata la guida TC.

Nei pazienti ben selezionati, la resa diagnostica della biopsia percutanea è paragonabile a quella della biopsia escissionale, con rischi di complicanze minimi (pneumotorace/emotorace) e rari (emomediastino).

I prelievi sono eseguiti mediante utilizzo di aghi automatici e semiautomatici (14/16G/18G). La procedura viene effettuata in anestesia locale ed eventuale blanda sedazione in sala angiografica o TC. Il paziente da sottoporre a biopsia mediastinica dovrà effettuare, precedentemente alla procedura diagnostica, un prelievo ematico per valutazione dell'emocromo e dell'assetto emocoagulativo (PT, PTT; titolazione di ATIII se clinicamente indicato).

Prima della manovra è necessaria la sospensione di terapia anticoagulante/antiaggregante secondo linee-guida, valori di INR < 1,5 e piastrine > 50.000/mm³.

I pazienti devono aver effettuato almeno una TC del torace, preferibilmente con mdc preliminare.

Recidive o localizzazioni primitive a livello della parete toracica sono approcciabili con la medesima modalità.

Dopo la procedura, eseguita con mini-accesso di circa 2-3 mm, i pazienti eseguono controllo radiologico del torace a 2/3 ore circa dalla procedura e possono tornare al proprio domicilio, salvo complicanze peri-procedurali o al successivo controllo radiologico.

AGOBIOPSIA EPATICA/SPLENICA ECO / TC GUIDATA

Devono eseguire agobiopsia epatica / splenica i pazienti con splenomegalia o con formazioni nodulari spleniche o epatiche sospette per malattie linfoproliferativa in cui non siano disponibili altri approcci diagnostici, in cui il rapporto rischio/beneficio della procedura sia valutato positivamente.

Il paziente da sottoporre a biopsia mediastinica dovrà effettuare, precedentemente alla procedura diagnostica, un prelievo ematico per valutazione dell'emocromo e dell'assetto emocoagulativo (PT, PTT; titolazione di ATIII se clinicamente indicato) ed avere sospeso eventuali terapie antiaggreganti o anticoagulanti secondo linee guida.

Prima della manovra è necessaria la sospensione di terapia anticoagulante/antiaggregante secondo linee-guida, valori di INR < 1,5 e piastrine > 50.000/mm³.

Per le procedure eseguibili sotto guida ecografica, previa disinfezione della cute si esplora l'organo di interesse utilizzando la sonda *convex*; una volta localizzata la lesione è possibile utilizzare sul sito di ingresso del ghiaccio spray o fare un'iniezione sottocutanea di anestetico locale per ridurre l'eventuale sintomatologia dolorosa al paziente. L'accesso percutaneo può essere fatto sia in sede intercostale che in sede sottocostale.

Vengono eseguiti più passaggi mediante aghi automatici o semiautomatici da 18 G o da 20 G fino a raggiungere se possibile un prelievo quantitativamente adeguato. La *detection* delle lesioni è possibile in B-mode oppure mediante l'ausilio del mezzo di contrasto o di tecnica *fusion*.

Per le procedure che necessitano della guida TC, previa disinfezione della cute, si individua il punto di accesso cutaneo tramite acquisizione TC e previo posizionamento di cannula coassiale, dopo aver verificato il corretto posizionamento con la scansione TC, si eseguono i prelievi.

Al termine della procedura, viene fatto un controllo immediato con la stessa metodica utilizzata per la biopsia, per valutare la comparsa di complicanze, e almeno un controllo emocromo dopo 3/4 ore dalla procedura.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

7.2.6 Esame istologico su biopsia di midollo o agobiopsia linfonodale o di altri organi/distretti

Come da linee-guida iwCLL, non è indicato eseguire la biopsia midollare e/o aspirato midollare in tutti i pazienti alla diagnosi o prima del trattamento in caso di diagnosi di certezza. Si pone l'indicazione alla sua esecuzione in caso di diagnosi differenziale nei confronti di altre patologie linfoproliferative; in caso di citopenie per le quali è necessario chiarire la natura alla diagnosi o pre-trattamento (infiltrazione midollare; manifestazioni autoimmuni; patologie concomitanti di tipo mielodisplastico, mieloproliferativo o mielofisico) (iwCLL Guidelines).

La biopsia linfonodale non è genericamente richiesta. Tuttavia, si pone l'indicazione alla sua esecuzione nel caso in cui la diagnosi di certezza non sia definita dalla citofluorimetria. Laddove di definiscano difficoltà tecniche per una biopsia incisionale e/o escissionale si procederà - se clinicamente indicato e dopo giudizio di fattibilità da parte del Radiologo - con agobiopsia eco o TC- guidata (linfonodi addominali o toracici, massa *bulky*) (NCCN Guidelines).

TRATTAMENTO DEL CAMPIONE

Il campione, giunto in Anatomia Patologica, viene accettato con controllo dei dati anagrafici, sede di prelievo e lateralità. I prelievi giungono in formalina al 10% in contenitore idoneo; se non idoneo si effettua la non conformità.

Una volta effettuati i controlli viene assegnato un numero progressivo con codice a barre che ne permette il tracciamento durante le successive fasi di processazione. I campioni accettati vengono portati in sala riduzione dove viene effettuata dal medico la descrizione macroscopica; vengono successivamente campionati in biocassette con barcode attraverso un sistema di tracciamento.

Le biopsie osteo-midollari vengono successivamente decalcificate in EDTA (tre ore) e poi avviate alla processazione.

Le agobiopsie vengono misurate ed avviate ai tempi di processazione brevi. I linfonodi vengono campionati e, se non adeguatamente fissati, si lasciano in formalina per le successive 12 ore e poi avviati alla processazione normale. Il materiale viene poi incluso ed affettato al microtomo (3 micron di spessore) e colorato in ematossilina-eosina. Successivamente vengono preparate le sezioni di immunoistochimica ed istochimica dopo che il medico/anatomo-patologo ha visionato il caso. Se necessario e indicato si eseguono colorazioni in ISH (come l'EBER) o la FISH (bcl2, bcl6, c-MYC) qualora il patologo ed il collega ematologo lo ritengano opportuno.

REFERTAZIONE

La refertazione delle agobiopsie avviene in tempi abbastanza brevi, circa 7-10 giorni, correlate di pannello di immunoistochimica secondo le linee guida della classificazione WHO delle patologie linfoproliferative e osteo-midollari.

La refertazione della biopsia osteomidollare avviene con una tempistica variabile tra 15-18 giorni, in base all'urgenza, ed è correlata di pannello immunoistochimico e colorazione istochimiche, quali Impregnazione Argentica e Tricromica di Masson. La refertazione delle linfadenectomie segue una tempistica di circa due settimane comprensiva di pannello immunoistochimico, comprensivo della determinazione per la p53 e, qualora necessario, di metodica ISH per l'EBV o FISH per la ricerca delle traslocazioni dei geni Bcl2, Bcl6 e c-MYC per i linfomi di alto grado/diffusi a grandi cellule B.

I casi complessi o di maggiore interesse, vengono discussi collegialmente anche a livello inter-ospedaliero, coinvolgendo se ritenuto necessario Centri di riferimento nazionale per *second opinion*. Le informazioni clinico-anamnestiche, laboratoristiche e strumentali, compresa la citofluorimetria e la citogenetica vengono condivise, con tempistiche varie, tra i colleghi clinici e patologi, a voce o tramite trasmissione dei referti, mediante collaborazione stretta e continua.

Spesso i campioni giungono con foglio di richiesta per esame istopatologico privi di notizie clinico-laboratoristiche o di sospetto diagnostico che, nei giorni successivi, grazie alla collaborazione dei colleghi, si arricchisce, prima di giungere alla stesura del referto anatomo-patologico. In altre situazioni capita di che il referto venga aggiornato successivamente, in accordo ai nuovi dati clinico-laboratoristici e strumentali comunicati. Le revisioni vengono chieste dai colleghi ematologi o dal paziente, solitamente previa comunicazione con i colleghi della Anatomia Patologica che ha emesso il referto, ed inviate presso Centro di Riferimento Nazionale. Il referto istopatologico viene poi comunicato alla nostra Anatomia Patologica tramite mail ufficiale o tramite colloquio con il collega ematologo di riferimento.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

7.2.7 Conferma diagnostica

In seguito a diagnosi di certezza di LLC (dati emocromocitometrici, immunofenotipo; eventuale biopsia osteomidollare e/o linfonodale e/o lesione estranodale), si procede con comunicazione delle risultanze diagnostiche al paziente, solitamente in occasione di visita programmata precedentemente concordata o riprogrammata a mezzo telefonico o mail, con condivisione dei risultati ottenuti.

Qualora il paziente non necessiti di trattamento (stadio limitato di malattia e/o malattia non sintomatica), afferisce, in un arco temporale compreso tra 60-90 giorni, all'ambulatorio dedicato per patologie linfoproliferative indolenti.

Tale tempistica viene definita secondo giudizio clinico, a seconda delle caratteristiche della malattia all'esordio (linfocitosi, eventuali modiche citopenie; eventuali linfadenopatie) e delle caratteristiche cliniche del paziente (performance status, comorbidità). Si rimanda al capitolo 7.4.1 per la tempistica del monitoraggio.

Viceversa, i pazienti che necessitano di trattamento (stadio avanzato e/o malattia sintomatica e/o malattia rapidamente progressiva), afferiscono all'ambulatorio dedicato per patologie linfoproliferative indolenti con tempistica rapida (range: 1-30 giorni dalla diagnosi), con successivo avvio delle procedure di accertamento molecolare a carattere prognostico (FISH, analisi mutazionale TP53, stato mutazionale IGHV), necessarie per la programmazione terapeutica.

7.2.8 Il percorso con il Centro Accoglienza e Servizi (C.A.S.)

Il CAS (Centro Accoglienza Servizi) dell'ARNAS G. Brotzu è un modello organizzativo che nasce a gennaio dell'anno 2021, ma operativo fattivamente da ottobre 2021; si occupa di accogliere il paziente con sospetto o con prima diagnosi di patologia oncologica e/o ematologica e di accompagnarlo lungo tutto il percorso: dall'organizzazione e prenotazione degli esami necessari alla conferma diagnostica ed alla stadiazione della malattia, fino alla visita con lo specialista o all'affidamento al GIC (Gruppo Interdisciplinare di Cura).

È un servizio fondamentale in ambito oncologico in quanto fornisce tutte le informazioni che possono essere utili sui servizi erogati e su come accedervi; permette ai pazienti di ricevere, da un lato, gli accertamenti in tempi rapidi e dall'altro, agli specialisti che intervengono in itinere, di avere tutte le informazioni necessarie per scegliere il trattamento più idoneo.

Il CAS riveste funzioni di accoglienza al paziente, informazione e orientamento sui servizi erogati, sulle modalità di accesso, attività di prenotazione, attivazione del Gruppo Interdisciplinare di Cure (CIG) di riferimento, screening e supporto psico-sociale, in un'ottica di presa in carico globale.

Svolge, inoltre, le seguenti attività di tipo amministrativo-gestionale: creazione e aggiornamento scheda oncologica, predisposizione documentazione clinica per il GIC (che si riunisce tutte le settimane per la discussione dei casi clinici), programmazione prestazioni diagnostiche preliminari e definitive.

Il CAS si occupa di:

- Supportare il paziente informandolo e inviando alle Aziende Sanitarie della Regione Sardegna tutta la documentazione consegnata dallo specialista necessaria per il rilascio dell'esenzione per patologia, evitando così al paziente stesso di doversi recare in persona presso gli uffici competenti (a tale scopo sono stati presi contatti con i vari uffici esenzioni delle ASL e/o Distretti del territorio regionale);
- Compilare la scheda infermieristica;
- Consegnare al paziente un modulo esplicativo riguardante la programmazione di tutti gli esami pianificati ed eventuali indicazioni sulla preparazione agli stessi;
- Compilare il modulo delega per il ritiro dei referti;
- Compilare il modulo delega ritiro esenzione per patologia 048;
- Pianificare e programmare tutti gli appuntamenti ed inoltrare il modulo riassuntivo a tutti i servizi aziendali interessati;
- Accedere attraverso le agende esclusive agli appuntamenti presso le diverse strutture e/o servizi (Chirurgia Senologica, Oncologia Medica, Chirurgia Oncologica, Chirurgia Toracica, Endoscopia digestiva); per tutte le altre strutture e/o servizi la modalità di prenotazione avviene attraverso mail o telefonicamente, nelle more del completamento organizzativo;

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

- Attraverso l'uso di appositi strumenti (scheda di rilevazione dei bisogni psico-sociali, termometro del distress), effettuare un primo screening per rilevare la presenza di bisogni psico-sociali che necessitano di una consulenza con lo psicologo e/o con l'assistente sociale.

Si allega al PDTA la scheda "Percorso CAS – Ematologia LLC" che viene compilata dal personale medico dell'ematologia per avviare i pazienti al Percorso del CAS (Allegato 09).

7.2.9 I servizi di supporto psicologico

Per i pazienti che ne avessero bisogno o che esprimono tale richiesta, è prevista la possibilità di essere inviati al servizio di supporto psicologico aziendale. Per maggiori dettagli relativamente al supporto Psicologico e alla collaborazione con le Associazioni pazienti si rimanda all'Allegato 10.

7.2.10 Valutazione in fase di monitoraggio

PRIMA VALUTAZIONE:

- Anamnesi familiare, patologica prossima, farmacologica e, se clinicamente indicata, valutazione geriatrica. Si esegue valutazione delle comorbidità e quantificazione con scale apposite (Valutazione CIRS, CIRS-G, (Allegato 01))
- Valutazione stadio di malattia (Rai, Binet)
- Valutazione della presenza di sintomi B (sintomi sistemici)
- Valutazione del performance status secondo ECOG (Allegato 01) e presenza di altri segni e/o sintomi (es.: manifestazioni autoimmuni, infezioni concomitanti)
- Esame fisico con misura dei diametri dei linfonodi e della milza e del fegato
- Emocromo con formula leucocitaria

VALUTAZIONI SUCCESSIVE:

- Aggiornamento sull'anamnesi farmacologica e personale
- Valutazione della presenza di sintomi B (sintomi sistemici)
- Valutazione del performance status secondo ECOG e presenza di altri segni e/o sintomi (es.: manifestazioni autoimmuni, infezioni concomitanti)
- Esame fisico con misura dei diametri dei linfonodi e della milza e del fegato
- Emocromo con formula leucocitaria
- Ecografia collo-ascelle-inguine-addome e/o TC se clinicamente indicato
- Valutazione delle caratteristiche biologiche prognostiche; stadio di malattia (Rai, Binet); indice prognostico (CLL-IPI) [10] [11] [12] (Allegato 01)
- Valutazione dell'indicazione al trattamento

7.2.11 Indicazione per avvio al trattamento

Le indicazioni al trattamento secondo linee-guida internazionali (iwCLL guidelines) prevedono il riscontro di:

- Sintomi correlati alla malattia significativi (da soli raramente danno indicazione al trattamento):
 - Fatigue (severa) (ECOG PS ≥ 2)
 - Sudorazioni Notturne
 - Calo di peso $\geq 10\%$ in periodo uguale o inferiore a 6 mesi
 - Febbre non infettiva (TC $\geq 38^\circ$ C per almeno 2 settimane e senza evidenza di infezione in atto o recente)
- Linfocitosi progressiva con incremento $\geq 50\%$ della conta in un periodo di due mesi (raramente rappresenta unica indicazione al trattamento)
- Anemia o trombocitopenia progressive (i livelli di cut off sono Hb < 10 g/dL o PLT $< 100.000/mm^3$). Se insorgenza di anemia andrà prima eseguita appropriata diagnostica differenziale dell'anemia ed escluse tutte le eventuali cause non correlate a LLC. Per quanto riguarda una condizione di piastrinopenia, deve essere tenuto in considerazione che alcuni pazienti possono avere una conta piastrinica inferiore a $100.000/mm^3$ e compresa tra $70.000-100.000/mm^3$, con condizione di stabilità nel corso del tempo. Tale condizione suggerisce un accurato monitoraggio in assenza di indicazione a terapia
- Complicanze autoimmuni includenti anemia, trombocitopenia e, più raramente, neutropenia, non responsive alla terapia steroidea

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

- Malattia bulky progressiva:
 - Linfonodi > 10 cm o linfadenopatia progressiva o sintomatica
 - Splenomegalia progressiva o sintomatica (> 6 cm dall'arco costale)
 - Coinvolgimento extranodale (cute, rene, pleura, polmone, colonna vertebrale) [13][38].

7.2.12 Work up in caso di indicazione al trattamento

- Si rimanda alla Tab. 2 per la tipologia di accertamenti ematochimici/sierologici suggeriti
- Esami biologici con valenza prognostica, in particolare:
 - Stato mutazionale IGHV (IGHV mutato versus non mutato); eventuale identificazione delle sequenze VDJ o DJ clone-specifiche, utilizzabili nel contesto di trial clinici sperimentali per il monitoraggio della MRD – measurable residual disease ma non indicato nella pratica clinica); identificazione di IGHV subset #8 (incremento di 24 volte del rischio di trasformazione in sindrome di Richter);
 - FISH con ricerca della delezione 17p (*del17p*), delezione 11q (*del11q*), trisomia del 12 (*tris12*), delezione del 13q (*del13q*) versus FISH negativa;
 - Analisi mutazionale TP53 (TP53^{MUT} versus TP53^{WT});
- Ricerca di ulteriori mutazioni geniche, al momento effettuate soltanto nell'ambito di trial clinici e/o progetti di ricerca centro-specifici [es.: mutazione somatica di NOTCH1 (incrementa di 11 volte il rischio di trasformazione in Richter); SF3B1; BIRC3; mutazioni di BTK (C481, L528, T474); mutazioni di PLCG2; mutazioni di BCL2 (G101V and D103Y)];
- Esame citogenetico per la ricerca del cariotipo complesso (CK, complex Karyotype; non mandatorio, suggerito in caso di plurime recidive, refrattarietà a trattamenti con target agents e/o programmazione di procedura trapiantologica allogenica);
- Ecografia addome e stazioni linfonodali superficiali e/o TC total body con mdc;
- PET-FDG: da effettuare nel sospetto clinico di Sindrome di Richter [vedi capitolo 7.3.4]. In caso di captazioni con SUV ≥5 andrà eseguita la biopsia del linfonodo con SUV più elevato. A parità di SUV andrà scelto il linfonodo più facilmente aggredibile chirurgicamente per una biopsia escisionale in toto o attraverso biopsia tru-cut eco/TAC guidata;
- Visita Cardiologica, ECG ed Ecocardiografia (Allegato 07);
- Valutazione completa del performance status secondo ECOG; scale geriatriche CIRS, CIRS-G, ADL e IADL (Allegato 01);
- Valutazione dello stadio di malattia (Rai, Binet); indice prognostico (CLL-IPI);
- Valutazione del rischio di TLS/sindrome da lisi tumorale in caso sia indicata terapia con anti-bcl2 in combinazione (MoAb anti CD20; BTKi) o come monoterapia (Allegato 02);
- Valutazione per screening in trial clinico (fase II, fase III, osservazionale non interventistico) qualora disponibile presso il centro al momento della valutazione clinica;
- Counselling psicologico se clinicamente indicato e/o richiesto dal paziente.

7.2.13 Indagini molecolari e di citogenetica molecolare per avvio al trattamento

La disponibilità delle metodiche di citogenetica e biologia molecolare ha permesso di identificare marcatori prognostici specifici per la condizione di LLC, contraddistinti da valenza prognostica. In particolare:

- Lo stato mutazionale dei geni che codificano per le catene pesanti delle immunoglobuline (*IGHV*)
- La presenza della delezione del braccio corto del cromosoma 17 [*del(17p)*]
- La presenza della delezione del braccio lungo del cromosoma 11 [*del(11q)*]
- Mutazione/mutazioni del gene TP53.

Tutte queste caratteristiche hanno permesso una ottimale stratificazione prognostica dei pazienti e rappresentano uno strumento essenziale definito in maniera incontrovertibile sia dalle linee-guida internazionali iwCLL che dalle linee-guida ESMO, in grado di indirizzare e definire il miglior approccio terapeutico.

Nel recente passato, l'integrazione di variabili genetiche, biologiche e cliniche ha portato alla definizione del CLL-IPI (*International Prognostic Index*).

Ulteriori fattori impattanti sulla prognosi dei pazienti con LLC sono stati identificati nella presenza di delezioni a carico

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

del cromosoma 13 (*13q-*), trisomia del cromosoma 12 (*tris12*), cariotipo complesso (CK) e di mutazioni del gene NOTCH1 [6] [7] [8].

Lo stato mutazionale IGHV viene valutato pre-terapia di prima linea e non ha un'indicazione ad essere ripetuto nel corso della malattia poiché tale caratteristica biologica è stabile e non varia nel tempo.

Le mutazioni del gene *TP53* e/o la delezione del braccio corto del cromosoma 17 (*del17p*) sono aberrazioni genetiche prognosticamente sfavorevoli, possono essere presenti all'esordio (2-5% dei casi) e molto più comune nei casi di malattia recidivata o refrattaria (20-30% dei casi) [28].

È indicata la rivalutazione dello stato mutazionale di *TP53* e la ricerca della *del17p* in caso di necessità di trattamento per progressione e/o refrattarietà. Queste analisi vengono eseguite presso il Laboratorio Specialistico della SC Ematologia, CTMO e Laboratorio Specialistico, Ospedale "San Francesco", ASL Nuoro.

MODALITÀ PER L'INVIO DEL CAMPIONE

Vengono prelevati circa 6 ml di sangue periferico in provetta sterile tipo Vacutainer EDTA (K2/K3) (tappo violetto); l'etichetta deve riportare nome e cognome del paziente, data di nascita, sesso, data del prelievo, identificativo (eventualmente anche mediante barcode) e tipo di materiale biologico.

Tali campioni vengono inviati tramite corriere al Laboratorio Specialistico della SC Ematologia, CTMO e Laboratorio (ASL Nuoro), possibilmente il lunedì di ogni settimana, salvo ulteriori necessità o urgenti.

Le provette, fino al momento del trasporto, vengono conservate a 15°C-25°C (temperatura ambiente).

Il campione giunge al Laboratorio Specialistico (Nuoro) entro 24 h dalla spedizione. Al momento dell'arrivo dei campioni gli operatori verificano i criteri di accettabilità e la modulistica allegata, accettano formalmente il campione/campioni e avviano le procedure laboratoristiche per gli esami richiesti.

ESTRAZIONE DEL DNA

Per l'estrazione del DNA, la quantificazione e la conservazione dell'acido nucleico si procede secondo le procedure definite dal Laboratorio Specialistico utilizzato il sistema Maxwell® CSC Genomic DNA Kit.

ANALISI DELLO STATO MUTAZIONALE IGHV

Si valuta la percentuale di omologia del riarrangiamento VDJ con la sequenza wild type nel gene IGHV. La metodica utilizzata è la PCR (*Polimerase Chain Reaction*) e successiva determinazione del riarrangiamento VDJ delle catene pesanti delle immunoglobuline tramite sequenziamento Sanger. Per la definizione dello stato mutazionale si confronta la percentuale di omologia con la sequenza *wild type* sulla piattaforma online IMGT [IMGT/V-QUEST](http://imgt.org/IMGT/V-QUEST) [1] [2] [4]. Lo stato mutazionale è considerato un fattore prognostico indipendente. Una percentuale di omologia con la linea germinale inferiore al 98% essenzialmente è associata ad una prognosi favorevole [3]. L'analisi del gene IGHV e la refertazione è eseguita in accordo con le più recenti "ERIC recommendations for *TP53* analysis".

ANALISI MUTAZIONALE TP53

Lo stato mutazionale dell'intera regione codificante del gene *TP53* viene analizzato mediante sequenziamento massivo parallelo su piattaforma Ion Torrent Gene Studio S5 utilizzando il pannello commerciale Ampliseq *TP53* secondo la procedura definita dal Laboratorio Specialistico. Le mutazioni clonali e subclonali di *TP53* identificate vengono caratterizzate utilizzando i database dedicati IARC *TP53* database (<http://p53.iarc.fr>) and Seshat database (<https://p53.fr/tp53-database/seshat>). L'analisi del gene *TP53* e la refertazione è eseguita in accordo con le più recenti Linee Guida ERIC [6].

RICERCA DI ANOMALIE CITOGENETICHE IN FISH

Mediante la FISH (*fluorescence in situ hybridization*) su nuclei interfascici di linfociti vengono ricercate le seguenti alterazioni citogenetiche: la delezione P53 nel braccio corto del cromosoma 17 del (17) (*p13*); la delezione ATM nel braccio lungo del cromosoma 11 del (11) (*q22.3*), la trisomia del cromosoma 12 e la delezione interstiziale sul cromosoma 13. La presenza o meno di alterazioni citogenetiche è un indicatore utile nell'inquadramento prognostico e nella scelta terapeutica. L'esame FISH e la refertazione è eseguita secondo le più recenti Guidelines for Cytogenetic Analysis of Acquired Disorders [5].

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

TIMING PER LE PRESTAZIONI DI AVVIO TERAPIA

ESAME/PRESTAZIONE	TIMING
Stato mutazionale IGHV	15 giorni lavorativi
FISH su sangue periferico	7 giorni lavorativi
Ricerca Mutazioni TP53	15 giorni lavorativi

In allegato al presente documento è riportato il dettaglio delle consulenze eseguite, internamente alla struttura ospedaliera, dai pazienti pre-trattamento (Allegato 07) e post-trattamento (Allegato 08).

7.3 TERAPIA

La terapia della LLC viene definita nell'ambito di un articolato processo decisionale, che deve tener presente tutti i seguenti aspetti:

- timing del trattamento;
- età e condizioni cliniche generali del paziente;
- caratteristiche cliniche della malattia;
- caratteristiche biologiche;
- evidenze scientifiche derivanti dai risultati dei trial clinici.

Il trattamento della LLC può prevedere il ricorso a terapie farmacologiche in formulazioni sia orali sia iniettabili, per cui a seguito della prescrizione del medico ematologo si ha il coinvolgimento diretto della Farmacia Ospedaliera. Per il dettaglio relativo alle modalità di erogazione delle terapie antitumorali si rimanda all'Allegato 05.

STADIO A O B DI BINET O 0-I-II DI RAI SENZA EVIDENZA DI MALATTIA ATTIVA

Studi randomizzati hanno dimostrato in passato 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, ovvero la *"watch and wait strategy"*, con controlli clinici e bioumorali ogni 3-12 mesi a seconda della linfocitosi, di eventuali modiche alterazioni emocromocitometriche progressive a carico dell'emoglobina (lieve ma progressiva deflessione dell'emoglobina, in assenza di cause carenziali), della conta piastrinica ed eventuali episodi sporadici di neutropenia non giustificati da eventi infettivi intercorrenti, e della presenza di eventuali organomegalie (fegato, milza, linfonodi in progressivo incremento dimensionale [1,3-4].

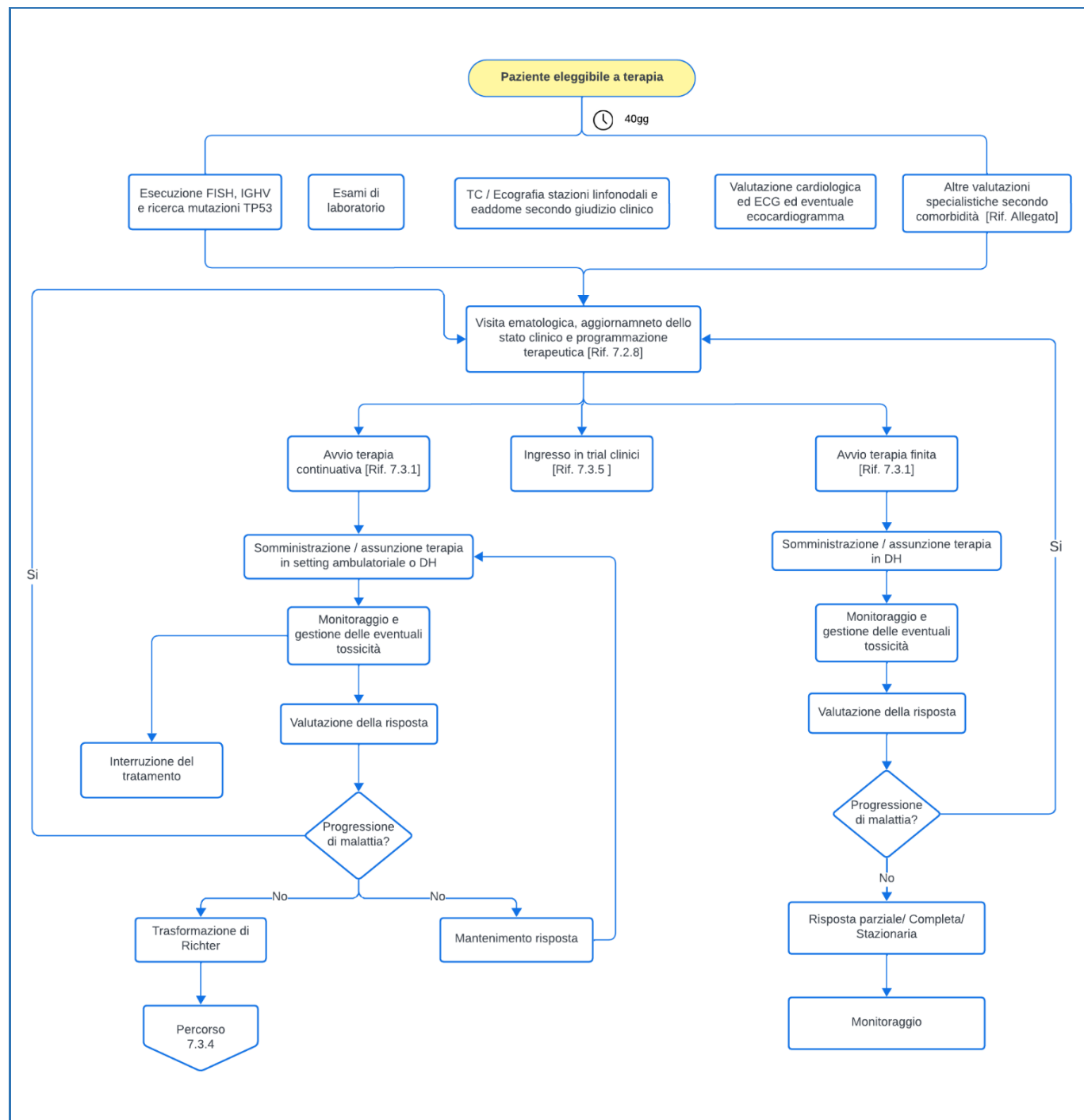
Più recentemente, lo studio CLL12 ha arruolato pazienti asintomatici e ad alto rischio di progressione, paragonando la classica vigile attesa alla terapia orale con ibrutinib. Lo studio ha dimostrato una più lunga sopravvivenza libera da eventi nei pazienti che ricevevano ibrutinib, un numero di eventi avversi paragonabile nei due bracci del protocollo, e una percentuale di fibrillazione atriale significativamente più alta nel braccio interventistico, in assenza di differenze sulla sopravvivenza globale [31].

Pertanto, vi è attualmente consenso unanime sull'atteggiamento osservazionale nei confronti dei pazienti asintomatici, in stadio iniziale o intermedio, che non presentano adenopatie massive, indipendentemente dalla presenza alla diagnosi di uno o più fattori di rischio biologico laddove indicati (es.: studio clinico osservazionale; progetto di ricerca centro-specifico).



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Nella Flow Chart 03 è riportato il percorso del paziente con LLC dal momento della conferma all'eleggibilità al trattamento alla terapia e negli approfondimenti successivi si riporta il dettaglio delle attività, degli specialisti coinvolti e delle tempistiche di esecuzione degli accertamenti indicati.



Flow Chart 3: Eleggibilità a terapia e modalità di scelta terapeutica.

7.3.1 Terapia della LLC: I linea

Nella scelta della terapia di prima linea in pazienti affetti da LLC è necessario considerare diversi fattori, fondamentali nella definizione del processo decisionale:

- Fitness/performance status;
- Caratteristiche biologiche della malattia;
- Comorbidità del paziente (burden di comorbidità; severità delle patologie);



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

- Polifarmacoterapia;
- Presenza/assenza di caregiver;
- Profilo di rischio per eventi avversi classe-specifici [es.: insufficienza renale e possibilità di peggioramento della funzione renale per sindrome da lisi tumorale (TLS, *tumor lysis syndrome*) nel caso di utilizzo di anti-bcl2 in monoterapia o in combinazione con MoAb anti CD20 o con BTKi]; rischio cardiovascolare nel caso di BTKi; rischio emorragico per concomitante terapia anticoagulante nel caso di BTKi];
- Modalità di somministrazione dei farmaci (endovena per le terapie di combinazione che includono anticorpi monoclonali anti-CD20 versus terapie esclusivamente orali);
- Aspetti di farmaco-economia.

Secondo quanto espresso e suggerito dalle linee-guida ESMO per CLL recentemente aggiornate (2024), in caso di indicazione terapeutica per malattia sintomatica richiedente trattamento la scelta terapeutica deve essere basata sulle caratteristiche biologiche e cliniche.

L'efficacia e la tollerabilità dei regimi chemio-immunoterapici, comunemente impiegati nel passato, è oggi ormai largamente superata dai moderni trattamenti con agenti biologici.

La preferenza per una terapia continuativa è riservata, allo stato attuale, a pazienti affetti da LLC con presenza di *del17p* e/o con presenza di mutazione di TP53 e/o in pazienti per i quali è controindicata una terapia a tempo definito per presenza di comorbidità. Si sottolinea il fatto che i pazienti con *del17p* e/o con presenza di mutazione di TP53 costituiscono meno del 10% dei pazienti da avviare a terapia di prima linea.

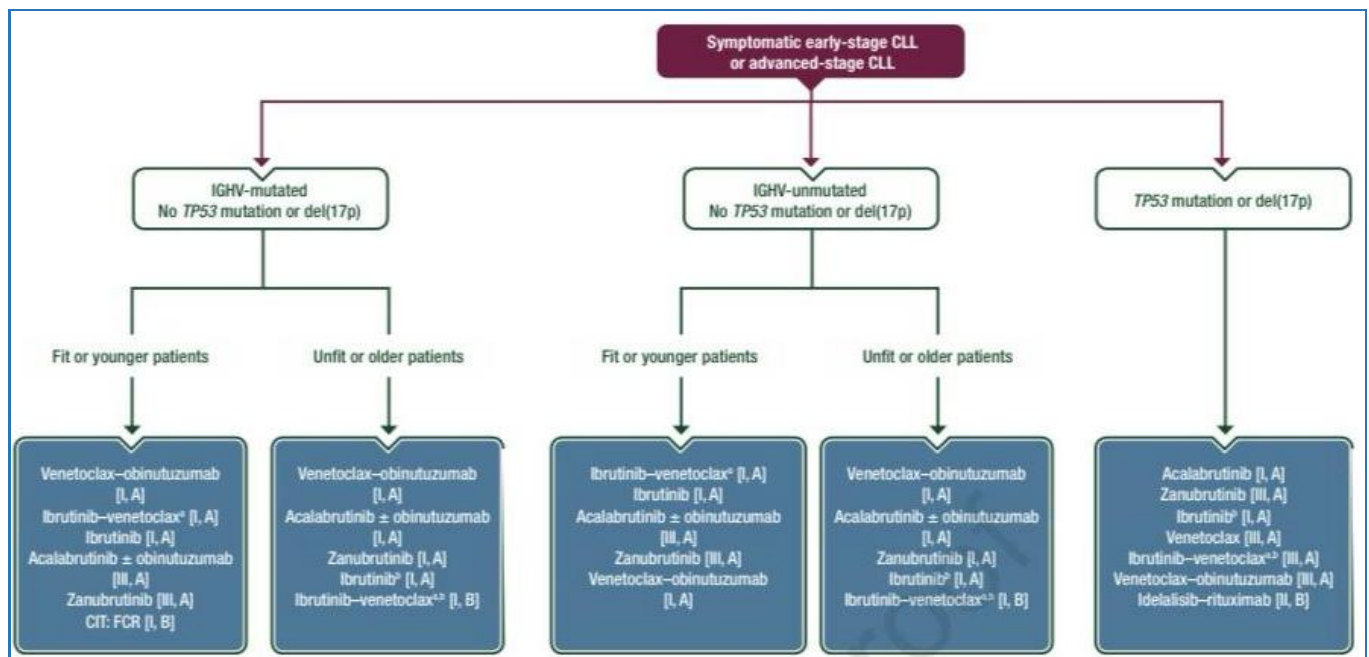


Figura 3: Linee-Guida ESMO: LLC: algoritmo terapeutico nella LLC in prima linea

Le linee-guida ESMO definiscono un livello di evidenza IA per la terapia continuativa con acalabrutinib e ibrutinib, mentre viene definito un livello di raccomandazione IIIA per zanubrutinib (terapia continuativa) e venetoclax.

Le opzioni terapeutiche di combinazione, a durata fissa (venetoclax-obinutuzumab, venetoclax-ibrutinib) e l'associazione idelalisib-rituximab, quest'ultima raramente utilizzata per tossicità infettiva ed extra-ematologica severa, sono identificate sia con raccomandazione IA che IB.

L'ordine con cui sono espresse le varie possibilità terapeutiche per ciascun sottogruppo è basato esclusivamente sull'opinione degli esperti del panel, concordi nel definire la terapia time-limited scientificamente valida a parità di risultato e outcomes rispetto alla terapia continuativa.

La chemio-immunoterapia (FCR, fludarabina-ciclofosfamide-rituximab) (livello di evidenza IB) ha un'indicazione estremamente limitata (pazienti fit; assenza di comorbidità; assenza di caratteristiche biologiche sfavorevoli), poiché

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

il confronto con le target therapies, nell'ambito di studi randomizzati, ha dimostrato la indubbia superiorità di queste ultime in termini di sopravvivenza libera da progressione.

Le linee-guida ESMO, peraltro, definiscono ancora un possibile ruolo della chemio-immunoterapia anche in alcune nazioni con risorse economiche limitate, insufficienti a sostenere il costo di target therapies su larga scala.

Nel caso in cui siano attivi trial clinici interventistici di fase II/III presso il centro all'atto della valutazione del paziente pre-terapia, verrà proposta e discussa la possibilità di screening preliminare e successiva randomizzazione, laddove fattibile e clinicamente indicato. Nel caso in cui non vengano soddisfatti i criteri di inclusione e/o il paziente non accetti la proposta di screening per studio clinico interventistico verranno seguite le indicazioni terapeutiche come da pratica clinica.

TERAPIA A TEMPO FINITO

Allo stato attuale sono disponibili due schemi terapeutici di associazione a tempo finito in prima linea. Si tratta dell'associazione venetoclax-obinutuzumab e venetoclax-ibrutinib [15] [16].

La schedula venetoclax-obinutuzumab è utilizzata ad oggi preferenzialmente in pazienti con le seguenti caratteristiche: stato mutazionale IGHV mutato; assenza di malattia linfonodale bulky; assenza di caratteristiche biologiche sfavorevoli (del17p; TP53^{MUT}). Tali caratteristiche sono state definite sulla base dei risultati dello studio CLL14 [32].

La schedula ibrutinib-venetoclax è in grado di migliorare la PFS e di indurre remissioni profonde, anche in pazienti ad alto rischio o anziani, previa accurata valutazione dello stato cardiologico e di eventuali comorbidità presenti.

Qualora siano definite le caratteristiche cliniche e biologiche sopradescritte ma sussistano particolari condizioni socio-familiari (paziente non autonomo, assenza di caregiver) e correlate a comorbidità (es.: insufficienza renale) o assenza di compliance a terapia endovenosa si considererà la fattibilità dell'associazione venetoclax-ibrutinib.

VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB - TERAPIA A TEMPO DEFINITO, DURATA 12 MESI

Il venetoclax è un farmaco appartenente alla classe degli anti-BCL2 (anti-apoptotico), in formulazione orale, sottoposto a monitoraggio AIFA, con prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialistici autorizzati.

Sono disponibili compresse rivestite da 10 mg, 50 mg e 100 mg. La dose raccomandata di 400 mg/die si raggiunge dopo un periodo di ramp-up della durata di 5 settimane, con progressivo incremento settimanale della dose di farmaco qualora confermata l'assenza di eventi avversi, in particolare TLS.

La schedula di trattamento è la seguente: 20 mg/die per 7 giorni→50 mg/die per 7 giorni→100 mg/die per 7 giorni→200 mg/die per 7 giorni→400 mg/die per 7 giorni.

Una volta raggiunta la dose di 400 mg il programma prosegue per 12 mesi totali.

Il farmaco dovrà essere assunto una volta al giorno, prima o dopo un pasto.

Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale anti-CD20 (MoAb anti-CD20), in formulazione endovenosa, ad erogazione esclusivamente ospedaliera, sottoposto a monitoraggio AIFA.

La durata della terapia infusionale dello schema di associazione è di sei cicli q28, con dosaggio flat di 1000 mg.

Il primo ciclo è articolato in tre somministrazioni (g1, g8, g15), con possibilità di attuare uno split della prima dose (g+1: 100 mg in 4 ore, infusione lenta; g+2: 900 mg, se non reazioni infusionali), allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio di lisi tumorale (vedi Fig 4) [14].

Dal ciclo 2 al ciclo 6 la somministrazione avviene in g+1.

Il venetoclax viene inserito a partire dal g+22 del primo ciclo.



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

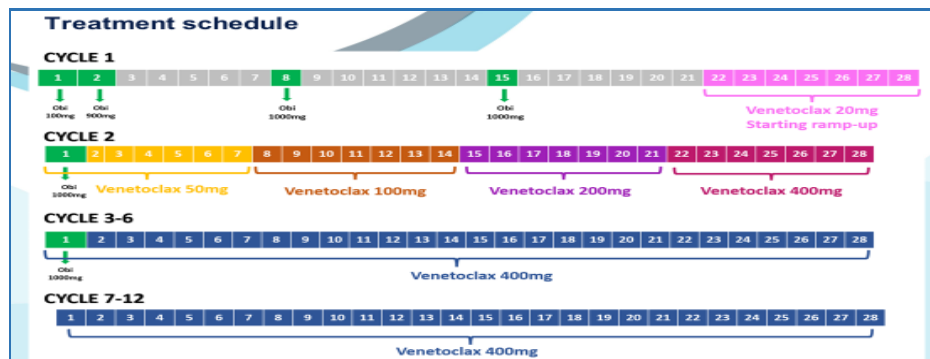


Figura 4

IBRUTINIB-VENETOCLAX - TERAPIA A TEMPO DEFINITO, DURATA 15 MESI

Lo schema di trattamento prevede tre cicli iniziali di ibrutinib ("lead in"), al dosaggio di 420 mg/die in monoterapia, q28; fa seguito l'introduzione del venetoclax con la stessa modalità di ramp-up precedentemente indicata (cinque settimane), per continuare al dosaggio di 400 mg/die per 12 cicli totali, in concomitanza con ibrutinib [15] (vedi Figura 5). La durata totale di tale schema è di 15 mesi.

I regimi di durata definita contenenti venetoclax non annullano il significato prognostico negativo dello stato mutazionale del gene immunoglobulinico in quanto i pazienti con IGHV non mutato hanno una PFS più breve rispetto ai pazienti con IGHV mutato.

CYCLES 1-3				
Drug	Days	Dose	Route	Administration details
IBRUTINIB*	1-28	420mg ONCE DAILY	PO	Take at approximately the same time each day. Swallow tablets whole with water; available as 420mg, 280mg, 140mg.
CYCLE FREQUENCY: every 28 days				

CYCLE 4				
Drug	Days	Dose	Route	Administration details
IBRUTINIB	1-28	420mg ONCE DAILY	PO	Take at approximately the same time each day. Swallow tablets whole with water; available as 420mg, 280mg, 140mg.
VENETOCLAX*	1-7	20mg ONCE DAILY	PO	Take in the morning, with food. Swallow tablets whole with water; available as 10mg, 50mg, 100mg.
	8-14	50mg ONCE DAILY		
	15-21	100mg ONCE DAILY		
	22-28	200mg ONCE DAILY		
CYCLE FREQUENCY: every 28 days				

*Refer to Table 1 below for TLS risk assessment, management and monitoring.

CYCLES 5-15				
Drug	Days	Dose	Route	Administration details
IBRUTINIB	1-28	420mg ONCE DAILY	PO	Take at approximately the same time each day. Swallow tablets whole with water; available as 420mg, 280mg, 140mg.
VENETOCLAX*	1-28	400mg ONCE DAILY	PO	Take in the morning, with food. Swallow tablets whole with water; available as 10mg, 50mg, 100mg.
CYCLE FREQUENCY: every 28 days				
TREATMENT DURATION: until disease progression or unacceptable toxicity up to max. 15 cycles				

Figura 5: Scheda di trattamento dello schema ibrutinib + venetoclax (I + V)

TERAPIA A TEMPO CONTINUATIVO

Trattasi di terapie continuative sino a progressione o tossicità tollerata.

INIBITORI DI BRUTON KINASI (BTKI) COVALENTI ORALI

IBRUTINIB (I generazione) [17]

ACALABRUTINIB (II generazione) [18]

ZANUBRUTINIB (II generazione) [19]

Trattasi di formulazioni orali, a prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialistici autorizzati e sono sottoposti

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

a monitoraggio AIFA. Indicati soprattutto in pazienti contraddistinti da caratteristiche prognostiche sfavorevoli (*del17p* e/o mutazione di *TP53*):

- 1) **IBRUTINIB**: inibitore orale della tirosin kinasi di Bruton di prima generazione, prescrivibile in monoterapia dalla prima linea oppure in associazione a Venetoclax nello schema a tempo finito. La dose raccomandata è 420 mg ogni 24 h ed è disponibile in compresse rivestite da 420 mg, 280 mg e 140 mg, così da rimodulare il dosaggio in caso di comparsa di tossicità.
- 2) **ACALABRUTINIB**: inibitore orale della tirosin kinasi di Bruton di seconda generazione, prescrivibile in monoterapia in pazienti con LLC treatment-naïve, precedentemente non trattati. Dose raccomandata: 100 mg, 1 cp ogni 12 ore.
- 3) **ZANUBRUTINIB**: inibitore orale della tirosin kinasi di Bruton di seconda generazione, prescrivibile in monoterapia; la dose raccomandata è 160 mg ogni 12 ore. Sono disponibili capsule rigide da 80 mg (dose/die: due capsule da 80 mg ogni 12 ore).

INIBITORI DI PI3K ORALI

IDELALISIB: inibitore orale dell'isoforma delta della fosfoinositol-kinasi 3 (PI3Kδ), a prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialistici, sottoposto a monitoraggio AIFA, in combinazione con RITUXIMAB per il trattamento della LLC non precedentemente trattata, in presenza della delezione *17p* e/o della mutazione *TP53* in pazienti definiti non idonei ad altre terapie. Trattasi generalmente di pazienti non eleggibili a terapia con BTKi.

La dose raccomandata è pari a 150 mg, una cp ogni 12 ore. Il RITUXIMAB è somministrato alla dose di 375 mg/mq il primo giorno della prima settimana di trattamento; successivamente la dose è di 500 mg/mq ogni 2 settimane per 3 dosi; successivamente ogni 4 settimane per un totale di 8 dosi. La durata del trattamento con IDELALISIB in monoterapia, al termine della somministrazione di RITUXIMAB, è fino a progressione o tossicità tollerata [20].

Per gli effetti collaterali dei trattamenti e la loro gestione si rimanda all'Allegato 02.

7.3.2 Terapia della LLC: pazienti recidivati refrattari

La chemio-immunoterapia (CIT) non ha più alcun ruolo nella LLC recidivata o refrattaria, anche in presenza di una risposta prolungata alla terapia di prima linea.

Di fatto, gli inibitori di BTK e i regimi contenenti VENETOCLAX, rappresentano oggi il trattamento di scelta nei pazienti recidivati e/o refrattari.

Per i pazienti che recidivano dopo una precedente linea chemio-immunoterapia, può essere presa in considerazione sia una terapia con inibitori di BTK (terapia continuativa sino a progressione o tossicità tollerata) che una terapia con RITUXIMAB-VENETOCLAX (terapia a tempo finito della durata di due anni complessivi).

La scelta dipende dalla presenza di comorbidità, dal performance status, dalla preferenza espressa dal paziente, dalla presenza o meno di caregiver e dalle caratteristiche biologiche acquisite alla recidiva (es.: mutazione di *TP53*).

Si sottolinea come, ad oggi, i dati riportati in letteratura siano sicuramente più consistenti per numerosità ed efficacia per l'utilizzo di inibitori orali di BTK in prima battuta, alla recidiva e, successivamente, di un regime venetoclax-based (Linee Guida ESMO 2024) [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27].

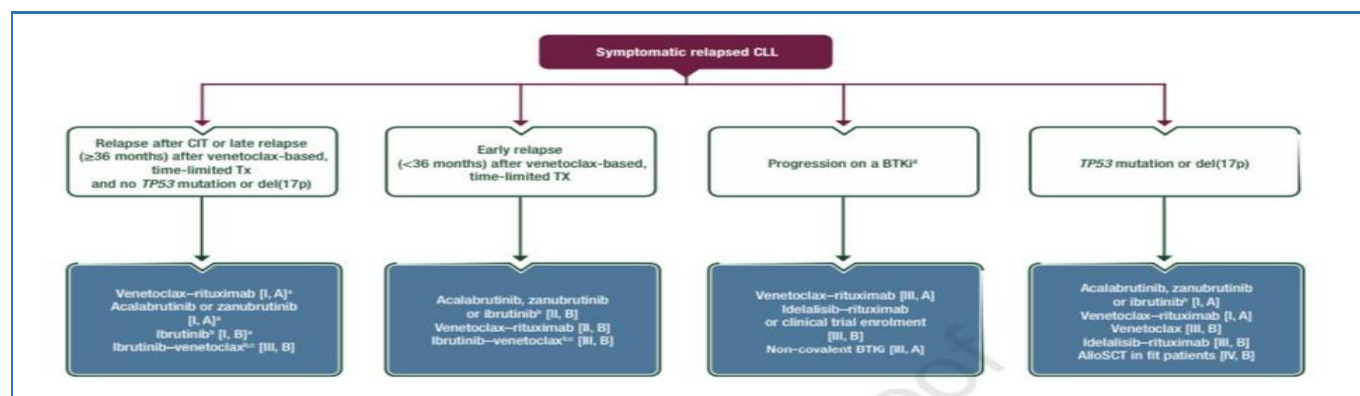


Figura 6

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

PROGRESSIONE DOPO VENETOCLAX

Per i pazienti che hanno ricevuto una precedente linea di terapia VENETOCLAX-BASED, a tempo finito (es.: VENETOCLAX + OBINUTUZUMAB; IBRUTINIB-VENETOCLAX), al momento sono riportati in letteratura dati limitati sull'eventuale ritrattamento, ammesso in Italia da AIFA soltanto dopo associazione IBRUTINIB + VENETOCLAX.

Nello specifico, dal 07/03/2024 è consentito in scheda di eleggibilità il trattamento con VENETOCLAX ai pazienti sottoposti a precedente terapia con IBRUTINIB in associazione a VENETOCLAX in prima linea, qualora abbiano risposto alla terapia in combinazione e non abbiano presentato tossicità dovuta ai farmaci.

Le linee-guida ESMO fanno comunque riferimento ad un tempo libero alla progressione > 36 mesi.

Negli altri casi vi è indicazione all'utilizzo di un BTKi continuativo, in particolare IBRUTINIB e ZANUBRUTINIB secondo prescrivibilità AIFA, ma non è possibile l'utilizzo di ACALABRUTINIB.

In caso di recidiva precoce (< 36 mesi) dopo terapia VENETOCLAX-BASED si conferma l'indicazione all'utilizzo di un BTKi continuativo, in particolare IBRUTINIB e ZANUBRUTINIB ma non è possibile l'utilizzo di ACALABRUTINIB.

I pazienti che ricadono dopo VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB possono, al momento, essere sottoposti esclusivamente a terapia continuativa con BTKi (IBRUTINIB; ZANUBRUTINIB).

PROGRESSIONE DOPO BTKI

Per i pazienti che progrediscono dopo BTKi, una terapia a tempo finito con RITUXIMAB-VENETOCLAX per 2 anni è la scelta raccomandata o in alternativa VENETOCLAX in monoterapia a durata continuativa.

Nei pazienti che hanno ricevuto una precedente linea di terapia basata su BTKi, in caso in cui questa sia stata interrotta per tossicità o intolleranza e non per progressione, può essere preso in considerazione lo switch della molecola nell'ambito della stessa categoria di BTKi (IBRUTINIB→ZANUBRUTINIB; IBRUTINIB→ACALABRUTINIB).

VENETOCLAX-RITUXIMAB

È una terapia a durata fissa (24 mesi totali) e le modalità di somministrazione del VENETOCLAX e del RITUXIMAB sono quelle riportate nello studio Murano, trial di fase 3, randomizzato multicentrico, che ha dimostrato un evidente vantaggio di sopravvivenza nei pazienti con LLC recidivata/refrattaria trattati con VENETOCLAX-RITUXIMAB rispetto a quelli trattati con RITUXIMAB-BENDAMUSTINA [25].

Lo schema di trattamento prevede la somministrazione iniziale del VENETOCLAX con ramp-up settimanale precedentemente descritto (5 settimane), al fine di ridurre il rischio di TLS.

Dopo aver completato il ramp-up i pazienti continuano a ricevere VENETOCLAX 400 mg/die per 24 mesi. Il RITUXIMAB viene iniziato al termine del ramp-up di VENETOCLAX, a partire dalla sesta settimana, al dosaggio di 375 mg/m² in g+1 del primo ciclo e di 500 mg/m²/die in g+1 dal ciclo 2 al ciclo 6, q28 (Figura 7).

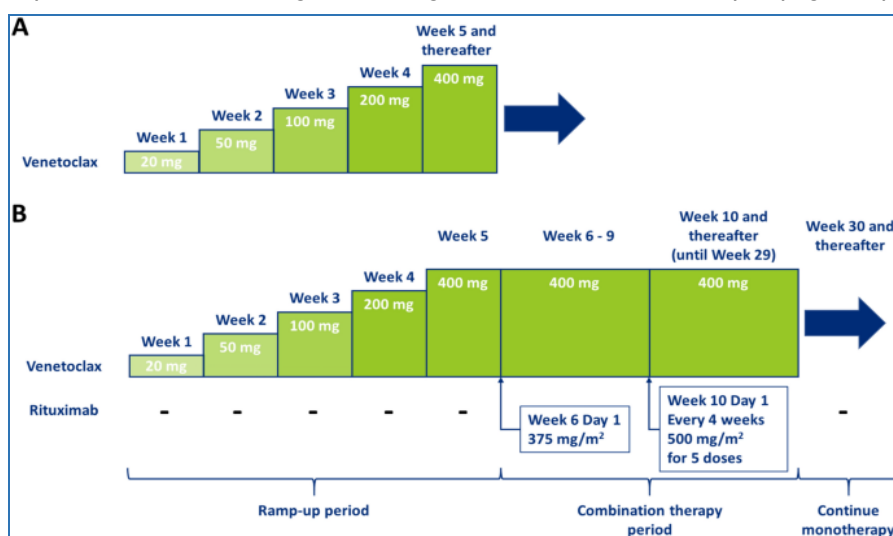


Figura 7

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

PAZIENTI PRECEDENTEMENTE ESPOSTI SIA A BTKi CHE BCL2i (DOUBLE-EXPOSED, DOUBLE-REFRACTORY)

Per la scelta della terapia nei pazienti pluriricaduti e/o refrattari vanno tenuti in considerazione gli stessi aspetti discussi per i pazienti in prima linea (durata del trattamento, modalità di somministrazione, compliance, effetti collaterali associati ai farmaci, comorbidità e performance status del paziente).

PIRTOBRUTINIB rappresenta la terapia di scelta nei pazienti refrattari a BTKi e a VENETOCLAX.

Disponibile oggi in Italia nell'ambito di un uso nominale, questo inibitore BTK non covalente supera la resistenza agli inibitori covalenti (IBRUTINIB, ACALABRUTINIB e ZANUBRUTINIB) determinato dalle mutazioni di BTK. I dati di efficacia aggiornati al 2023 hanno documentato una risposta in circa l'80% dei pazienti e una PFS mediana di 19.4 mesi nei pazienti resistenti ai BTKi e di 15.9 mesi nei pazienti doppio refrattari [34].

Si segnala anche il possibile utilizzo dell'inibitore di PI3K IDELALISIB, associato a RITUXIMAB [28].

Infine, laddove possibile, sarebbe preferibile e auspicabile l'inserimento dei pazienti con queste caratteristiche in trials clinici randomizzati.

Il trapianto allogenico può essere preso in considerazione in pazienti fit, con scarso burden di comorbidità al raggiungimento della miglior risposta ematologica.

7.3.3 Trapianto allogenico

Il trapianto di midollo osseo allogenico ha dimostrato di poter indurre risposte cliniche prolungate con progressiva negativizzazione del residuo leucemico in una parte dei casi grazie all'effetto immunomediato [36]. La sopravvivenza a 5 anni è di circa il 50% e la *non-relapse mortality* del 20% circa. La tossicità si manifesta con *graft versus host disease* (GVHD) acuta di grado ≥ 2 nel 50% circa dei casi e con GVHD cronica estesa nel 50% circa dei casi, sia nei pazienti trapiantati da familiare HLA identico che da donatori non familiari MUD, con durata mediana della GVHD di 25 mesi [36].

L'opzione trapiantologica deve essere presa in considerazione e discussa nei pazienti resistenti o recidivati che hanno risposto a ibrutinib o idelalisib o venetoclax in alternativa alla prosecuzione della terapia, specialmente in caso di presenza di *del17p*/mutazioni di *TP53* [37]. Inoltre, candidati ad un approccio trapiantologico sono i pazienti giovani e in buone condizioni che non abbiano risposto o che siano progrediti dopo terapia con inibitori del BCR *signaling* o con VENETOCLAX [37].

7.3.4 Sindrome di Richter

SEGNI E SINTOMI SUGGERITIVI DI POSSIBILE TRASFORMAZIONE IN SINDROME DI RICHTER

La trasformazione in sindrome di Richter (SR) avviene in una percentuale di pazienti affetti da LLC compresa tra il 2% e il 15% durante il corso della loro malattia, in particolare dopo molteplici linee di terapia [38, 39].

Uno studio pubblicato nel 2021 da parte del *German CLL Study Group* (GCLLSG) mette in evidenza che nel 92% dei casi la trasformazione in SR avviene con l'insorgenza di un linfoma non Hodgkin a grandi cellule B (DLBCL), mentre soltanto nell'8% dei casi viene definito un linfoma di Hodgkin (HD) [40].

La sopravvivenza globale mediana della SR è scarsa, ed è compresa tra gli 8 e i 10 mesi. La condizione di DLBCL clonalmente correlato alla LLC costituisce il fattore prognostico più significativo, con una sopravvivenza globale significativamente più breve rispetto alla SR non clonalmente correlata (mediana di 14,2 mesi vs 62,5 mesi; $p=0.017$) [40, 41].

Oltre alla relazione clonale, altre caratteristiche cliniche e molecolari si sono dimostrate prognosticamente rilevanti per la sopravvivenza dei pazienti con SR. In particolare, il cariotipo complesso costituisce un ulteriore fattore prognostico sfavorevole significativo, associato a una sopravvivenza libera da progressione e a una sopravvivenza globale ad un anno marcatamente inferiori, rispettivamente dell'11% e del 18%, rispetto al 57% e al 71% nei pazienti senza cariotipo complesso [42].

I trattamenti pregressi della CLL sembrano giocare un ruolo importante nella sopravvivenza della SR. In uno studio retrospettivo su larga scala, la sopravvivenza globale mediana è risultata di 7.8 mesi nei pazienti con pregresso

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

trattamento per CLL, rispetto a 46.3 mesi nei pazienti con CLL treatment-naive, con successivo sviluppo della SR.

Una ipotesi scientifica proposta per spiegare la minore sopravvivenza nei pazienti precedentemente trattati è basata sulla cosiddetta evoluzione clonale della malattia, con sviluppo di mutazioni nei geni *driver* in risposta alla terapia.

La diagnosi di SR deve essere confermata mediante l'esame istologico di un linfonodo (biopsia escissionale o incisionale).

È fortemente suggerita l'effettuazione della biopsia nella sede a maggiore SUV alla PET, esame raccomandato in caso di sospetto clinico di SR prima di procedere con la biopsia del linfonodo [31].

Come precedentemente segnalato, la prognosi della SR è generalmente severa, specie nei casi di trasformazione in DLBCL clonalmente correlato alla CLL e/o nei pazienti precedentemente esposti alle terapie per la CLL.

Per tali ragioni, è particolarmente importante lo studio di correlazione tra le sequenze IGHV della LLC con quelle del DLBCL, laddove applicabile (disponibilità del materiale biotico; disponibilità della sequenza IGHV; expertise del centro).

Segni e Sintomi della SR:

- Sintomi B
- Linfonodi con rapido incremento volumetrico
- Linfonodi > 3 cm all'esame obiettivo
- Segni e sintomi di coinvolgimento extranodale (es.: SNC, testicoli, polmoni)

Parametri strumentali e di Laboratorio:

- LDH elevato, con ulteriore rapido incremento
- Ipercalcemia
- Timidina kinasi sierica > 10 U/L
- SUV ≥5 alla PET (5)

TRATTAMENTO SINDROME DI RICHTER

Come precedentemente espresso, la trasformazione in SR è definita come l'evoluzione della LLC o del SLL in un linfoma aggressivo, più comunemente il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*). Questa complicanza, rara e aggressiva, è contraddistinta da una prognosi sfavorevole e da una sopravvivenza limitata. La relazione clonale con la CLL/SLL sottostante, osservata in circa l'80% dei casi, rappresenta uno dei principali fattori che influenzano la prognosi.

Storicamente il trattamento era basato su un approccio chemio-immunoterapico, ma le frequenti mutazioni nei geni coinvolti nella sopravvivenza e proliferazione cellulare, in particolare TP53, NOTCH1, MYC, CDKN2A, sono in grado di conferire resistenza ai trattamenti standard, con *outcome* estremamente sfavorevoli.

Negli ultimi anni i progressi nella comprensione dei meccanismi biologici alla base della SR hanno permesso di identificare lesioni genetiche e molecolari potenzialmente aggredibili con nuovi agenti target.

Ciò nonostante, il regime R-CHOP rimane il più frequentemente utilizzato al di fuori degli studi clinici, a causa dell'assenza di una maggiore efficacia terapeutica con regimi più intensivi.

Uno studio di fase II che ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del regime R-CHOP nella SR ha mostrato una PFS di 10 mesi e una OS di 21 mesi [44].

Con il regime chemioterapico EPOCH-R, la PFS e la OS sono state rispettivamente di 3.5 mesi e 5.9 mesi.

Estremamente importante il dato relativo all'efficacia del trattamento ABVD nel caso di linfoma di Hodgkin secondario a trasformazione di LLC, con una sopravvivenza globale mediana pari a 13.2 anni, secondo quanto riportato da un recente studio [43].

I pazienti che rispondono alla chemio-immunoterapia dovrebbero essere indirizzati a procedura trapiantologica allogenica se candidabili per età e comorbidità, soprattutto se la malattia è chemiosensibile. Il trapianto allogenico sembra essere efficace nella SR indipendentemente dalla presenza di *del17p* e/o *TP53* o dall'esposizione a terapie target [45].

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

Tuttavia, in questo setting di pazienti, il trapianto allogenico è gravato da una incidenza di malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD, *graft versus host disease*), pari al 52% a due anni.

In generale, a causa dell'elevata incidenza di complicanze post-trapianto e della assenza di idoneità trapiantologica nella maggior parte dei pazienti con SR (età, comorbidità, assenza di risposta a terapie convenzionali), i risultati appaiono comunque estremamente insoddisfacenti.

Sono attualmente in fase di sperimentazione clinica nuovi approcci terapeutici, come il trattamento con agenti target in combinazione con CIT, i ncBTKi, gli inibitori della PI3K, gli inibitori dei checkpoint immunitari, i bispecific T-cell engagers (BiTE), e la terapia con cellule CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell), con il potenziale obiettivo di modificare nettamente il panorama e l'approccio terapeutico della SR [46, 47, 48, 49, 52, 53].

L'utilizzo di cBTKi (ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib) in monoterapia nella SR non ha in passato riportato risposte durevoli. Una revisione retrospettiva su quattro pazienti con SR trattati con ibrutinib ha riportato una ORR superiore al 70% ma con una durata mediana della risposta (DOR) di soli 6.1 mesi. Uno studio di fase I/II sulla monoterapia con acalabrutinib in 25 pazienti con SR ha mostrato un ORR del 40% con una DOR mediana di 6.2 mesi [47].

Un cBTKi che ha dimostrato una risposta significativa nei pazienti con SR è lo zanubrutinib. Il trial CLL-RT1 ha incluso un braccio in cui 13 pazienti con SR sono stati trattati con zanubrutinib in monoterapia. E' stata osservata una ORR pari al 61.5%, una DOR mediana di 25.4 mesi e una OS mediana di 29.3 mesi [48].

Si segnala, peraltro, che per tutti i cBTKi non vi è approvazione dell'AIFA all'utilizzo nella pratica clinica in caso di diagnosi accertata di SR.

Per quanto riguarda i ncBTKi segnaliamo i risultati relativi ad un braccio di trattamento dello studio di fase I/II BRUIN, nel quale 50 pazienti con SR hanno ricevuto pirtobrutinib in monoterapia, con ottenimento di una ORR del 54%. La durata mediana della risposta è stata di 8.6 mesi, mentre la sopravvivenza globale mediana è risultata di 13.1 mesi [49, 50].

Attualmente tale programma terapeutico è praticabile secondo uso terapeutico compassionevole/NPP (*Named Patient Program*), condotto ai sensi del Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", dopo approvazione del CE locale.

Per quanto riguarda il venetoclax, sebbene sia parte integrante dei trattamenti di prima linea standard nella LLC, nella SR ha mostrato un beneficio terapeutico limitato sia quando utilizzato in monoterapia che in associazione a CIT (R-CHOP, EPOCH-R), con una incidenza elevata di tossicità ematologica.

Segnaliamo, infine, gli interessanti risultati relativi allo studio multicentrico di fase II "MOLTO" (*Atezolizumab, venetoclax, and obinutuzumab combination in Richter transformation diffuse large B-cell lymphoma*).

Tale studio ha recentemente dimostrato la fattibilità di una combinazione totalmente chemo-free attiva e sicura nel setting dei pazienti con SR, con ottenimento di una ORR pari al 67.9%, l'assenza di eventi correlati a TLS e una ridotta incidenza di eventi immuni (21.4%), in assenza di discontinuazione al trattamento [51].

7.3.5 Ingresso in trial clinici

La partecipazione a studi clinici interventistici (fase II/III) viene valutata dallo specialista ematologo/gruppo di lavoro linfoproliferative qualora si identifichi la possibilità di accedere a trial investigazionali e con arruolamento attivo al momento dell'osservazione clinica e della programmazione terapeutica, sia che si tratti di pazienti treatment-naive che di pazienti con malattia recidivata o refrattaria.

La SC Ematologia e CTMO, centro di riferimento ematologico, ha aderito e aderisce tutt'ora a numerosi trials clinici di fase II e III, internazionali e nazionali, fatto che si concretizza nella possibilità di offrire molteplici e innovative proposte terapeutiche nell'ambito della patologie oncoematologiche.

La possibilità di accesso a regimi investigazionali verrà valutata e proposta laddove fattibile, in particolare se:

- Disponibilità di trial clinico con screening e arruolamento attivi;
- Compliance del paziente a studio clinico interventistico;
- Valutazione del miglior regime terapeutico proponibile nel singolo caso, tenuto conto di quanto fattibile per pratica

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

clinica e nell'ambito di studio interventistico, in grado di offrire la possibilità di accedere a trattamenti innovativi e sperimentali.

La crescente complessità di questi studi ha reso necessaria l'introduzione dello *study coordinator*, una figura chiave che si occupa di compiti non clinici, senza contatto diretto con il paziente, coordinando tutte le attività richieste dal protocollo.

Lo *study coordinator*, inoltre, svolge attività di supporto dei medici ed infermieri affinché lo studio venga eseguito come richiesto dal protocollo gestendo le varie attività in accordo con la buona pratica clinica: uno standard internazionale di qualità etica e scientifica per la progettazione, la conduzione, la registrazione e la rendicontazione delle sperimentazioni che prevedono la partecipazione dei pazienti.

La conformità a questo standard fornisce al pubblico la garanzia che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti della sperimentazione siano protetti, in linea con i principi che hanno origine nella Dichiarazione di Helsinki e che i dati della sperimentazione clinica siano credibili [54, 55, 56, 57].

RUOLI E MANSIONI DELLO STUDY COORDINATOR

Lo study coordinator è coinvolto in tutte le fasi dello studio clinico, dall'avvio alla chiusura.

Tra i suoi principali compiti:

- **Fase iniziale:** collabora alla selezione e attivazione del centro, interfacciandosi con promotori, con le CRO (Contract Research Organization), Comitati Etici e uffici di ricerca per la compilazione e verifica della modulistica necessaria
- **Arruolamento dei pazienti:** supporta il medico nella fase di screening, fornendo documenti fondamentali come il consenso informato e le informazioni sulla privacy
- **Gestione dei dati:** utilizza piattaforme dedicate (*Clinical Research Form - CRF*) per caricare i dati clinici, verificati dal promotore, e funge da intermediario tra monitor, medico, farmacia e uffici di ricerca
- **Campioni biologici:** coordina il processamento, la preparazione e la spedizione dei campioni
- **Gestione dei farmaci:** si occupa della contabilità dei farmaci forniti dalle aziende farmaceutiche, garantendo la corretta ricezione e distribuzione

USO COMPASSIONevole DEL FARMACO (NPP, NAMED PATIENT PROGRAM)

In assenza di protocolli clinici attivi compatibili con la situazione del paziente, il medico può richiedere l'uso compassionevole del farmaco, ultima opzione terapeutica [58]. In questi casi, lo study coordinator svolge un ruolo cruciale, interfacciandosi con lo sponsor, la CRO/Clinical Research Unit, il Comitato Etico e l'azienda ospedaliera per ottenere le necessarie approvazioni e gestire la logistica del farmaco.

7.4 FOLLOW-UP

7.4.1 Paziente non in trattamento attivo – W&W

I pazienti affetti da Leucemia linfatica cronica accedono tramite prenotazione AMBULATORIALE/CUPWEB.

I pazienti vengono visitati ad intervalli di 3-6 mesi durante il primo anno dalla diagnosi a seconda del carico e della dinamica della malattia, mediante gli esami raccomandati riportati nella tabella seguente.

ATTIVITÀ	PAZIENTI COINVOLTI	TEMPISTICHE
Anamnesi, esame fisico e performance status (con attenzione ai sintomi B, linfadenopatie e splenomegalia) Durante l'esame fisico devono essere valutati: - I diametri bidimensionali dei linfonodi palpabili più grandi nei siti superficiali cervicale, ascellare e inguinale - Dimensioni del fegato e della milza al di sotto dei rispettivi margini costali, come valutato tramite palpazione	Tutti i pazienti con CLL non in trattamento attivo	Ogni 3/6 mesi secondo giudizio clinico

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

ATTIVITÀ	PAZIENTI COINVOLTI	TEMPISTICHE
Emocromo completo e differenziale Va effettuata una conta completa delle cellule del sangue (conta dei globuli bianchi, Hb, ematocrito, reticolociti e conta delle piastrine) e una conta differenziale dei leucociti, inclusi sia la percentuale che il numero assoluto di linfociti	Tutti i pazienti con CLL non in trattamento attivo	Ogni 3 mesi il primo anno e ogni 6 mesi dal secondo anno
Esami di biochimica compresivi di IGM, IGG, IGA, creatinina, bilirubina, lattato deidrogenasi, aptoglobina, transaminasi, fosfatasi alcalina, $\beta 2$ – microglobulina più valutazione dei livelli di immunoglobuline sieriche	Tutti i pazienti con CLL non in trattamento attivo	Annualmente
Ecografia addome collo ascelle ed inguine per valutare i diametri della milza e dei linfonodi	Tutti i pazienti con CLL non in trattamento attivo	Annualmente
Citogenetica (FISH) e genetica molecolare per la mutazione TP53 o del(17p) (solo in caso d avvio di terapia o i nuovo trattamento)	Per i pazienti che necessitano di trattamenti per progressione	Al bisogno
Stato mutazionale IGHV	Per pazienti che mostrano segni di progressione (incremento di volume della milza o della linfocitosi) anche se non hanno ancora i criteri stringenti di trattamento	Pre-terapia (un'unica volta)
Aspirato midollare e biopsia per la valutazione di eventuali cause di citopenie (ad esempio, tossicità ematologiche da pregresse terapie, progressione della malattia)	Per i pazienti con citopenia	Secondo indicazione clinica

MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ: R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

ATTIVITÀ	EMATOLOGO	RADIOLOGO	BIOLOGO OSP. BROTZU	BIOLOGO OSP. NUORO	ANATOMO PATOLOGO
Anamnesi, esame fisico e performance status	R				
Emocromo completo e differenziale	C		R		
Esami di biochimica compresivi di IGM, IGG, IGA	C		R		
Ecografia addome collo ascelle ed inguine	C	R			
Citogenetica (FISH) e genetica molecolare per la mutazione TP53 o del(17p)	C			R	
Stato mutazionale	C			R	
Aspirato midollare e biopsia	R				I
Esame istologico su biopsia	C				R

7.4.2 Osservazione dopo la terapia a tempo finito

ATTIVITÀ	TEMPISTICHE
Visita ematologica con visione dell'emocromo e biochimica	Ogni 3-12 mesi a seconda della prognosi della malattia
Emocromocitometrico, biochimica	Ogni 12 mesi dal secondo anno

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

ATTIVITÀ	TEMPISTICHE
IgM, IgG, IgA	Ogni 6 mesi o se clinicamente indicato
Ecografia addome collo ascelle ed inguine	Ogni 6/12 mesi a seconda della prognosi della malattia

MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ: R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

ATTIVITÀ	EMATOLOGO	RADIOLOGO	TECNICO LABORATORIO
Visita ematologica con visione dell'emocromo e biochimica	R		
Emocromocitometrico, biochimica	C		R
IgM, IgG, IgA	C		R
Ecografia addome collo ascelle ed inguine	C	R	

Al momento, non è chiaro se le remissioni di lunga durata osservate dopo i trattamenti siano equivalenti a una guarigione funzionale in una determinata percentuale di pazienti. Pertanto, si predilige l'osservazione e il follow-up per tutto il corso della malattia/lungosopravvivenza del paziente.

Al termine del trattamento, nel caso di terapia a durata fissa, ogni paziente deve essere possibilmente assegnato ad una classe di risposta tra: risposta completa (CR, *complete remission*), parziale (PR, *partial remission*), stazionarietà (SD, *stable disease*) o progressione di malattia (PD, *progression disease*).

In caso di terapia continuativa (es.: inibitore di Bruton kinasi, anti-bcl-2), la valutazione TC può essere effettuata con tempistiche dettate dal giudizio clinico, specie in caso di masse bulky e/o extranodali, per la verifica dell'efficacia del trattamento. In alternativa può essere effettuata una valutazione ecografica.

Nel follow up del paziente affetto da LLC l'esecuzione di TC è indicata soltanto in presenza di progressione e/o trasformazione.

TC COLLO-TORACE-ADDOME-PELVI CON MDC

È sconsigliato il monitoraggio intensivo del paziente con TC con MDC nella fase del follow-up. La frequenza dell'esame TC è definita in base all'istologia del paziente, al suo profilo di rischio, alla presenza di sintomi e al tempo trascorso dalla fine della terapia. In alternativa alla TC può essere utilizzato un esame ecografico.

ECOGRAFIA ADDOME

Suggesta nel caso di trattamento continuativo, eventualmente dopo 6-12 mesi dall'inizio del trattamento, per la verifica della risposta della efficacia del trattamento, con valutazione dimensionale di linfonodi e milza.

RM ENCEFALO MDC

La rivalutazione della risposta alla terapia in pazienti con localizzazione encefalica, orbitaria o paravertebrale, può essere condotto mediante RM con mezzo di contrasto, sia al termine del trattamento (in caso di terapie a durata fissa), sia in corso di terapia continuativa, per la verifica della risposta della efficacia del trattamento. Ulteriori accertamenti radiologici verranno prescritti secondo giudizio clinico.

7.4.3 Follow-up per pazienti che hanno avviato una terapia e valutazione della risposta

Per i pazienti in trattamento attivo, si deve prestare particolare attenzione alla comparsa di citopenia e complicanze acute e tardive legate ai trattamenti, per esempio infezioni, e/o alla sorveglianza per seconde neoplasie. Si raccomanda sempre l'adesione alle vaccinazioni previste dal piano sanitario nazionale (presente nell'Allegato 04) e alla campagna di screening oncologici.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

L'accesso all'ambulatorio è previsto ogni 3 mesi il primo anno, ogni 6 mesi il secondo anno e annualmente dal terzo anno, salvo ulteriori indicazioni cliniche.

RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA NEI PAZIENTI CON LLC

TEST DIAGNOSTICO	PRATICA CLINICA	SPERIMENTAZIONE CLINICA
Anamnesi, esame fisico	Sempre	Sempre
CBC e conta differenziale	Sempre	Sempre
Aspirato e biopsia del midollo	A citopenia di causa incerta	A fine trattamento se in remissione clinica o citopenia di causa incerta
Valutazione della malattia residua minima in citofluorimetria dal sangue periferico	Alla scomparsa della linfocitosi	Richiesta anche su midollo osseo se rilevata negatività su svp
Ecografia dell'addome	Sempre	Sempre
Valutazione cardiologica	Secondo indicazioni Allegato 08	Secondo indicazioni Allegato 08
TC del torace, dell'addome e del bacino	Non obbligatoria	Consigliato se precedentemente anormale e altrimenti con CR e PR

La valutazione della risposta viene effettuata tramite:

- La valutazione dell'emocromo e della conta differenziale con valutazione dei linfociti del sangue periferico $<4.000/\text{mm}^3$, piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ed HB ≥ 11.0 g/dL, stabili, in assenza di indicazione a supporto trasfusionale
- Esame fisico in cui devono essere valutati:
 - I diametri bidimensionali di linfonodi clinicamente evidenti e/o palpabili nelle stazioni linfonodali superficiali esplorabili (laterocervicale, sovraclaveare, ascellare, inguinale)
 - Le dimensioni del fegato e della milza, tramite palpazione
- Indagini radiologiche:
 - TC total body con MDC
 - Ecografia addome e stazioni linfonodali superficiali
- Valutazione della MRD (measurable residual disease, malattia residua misurabile): attualmente effettuata soltanto nell'ambito di trial clinici; non indicata nella pratica clinica. Nel caso in cui venga valutata si procederà dapprima con valutazione su campione di sangue venoso periferico e successivamente, se raggiunto il target di non rilevabilità (10^{-4}), su campione di sangue midollare. Deve sempre essere segnalato il metodo utilizzato (citofluorimetrie, RT-PCR, NGS) e il materiale biologico analizzato (sangue periferico; sangue midollare). Il rilevamento di MRD mediante citometria a flusso multicolore o RT-PCR ha un forte impatto prognostico. I pazienti con MRD non rilevabile dopo la terapia mostrano una durata della risposta e una sopravvivenza più lunghe.

8. CONTROLLO DEI PROCESSI AFFIDATI ALL'ESTERNO (OUTSOURCING)

Attualmente lo stato mutazionale del gene TP53, la delezione del braccio corto del cromosoma 17 e lo stato mutazionale IGHV non vengono eseguite presso l'ARNAS Brotzu di Cagliari ma affidate ed eseguite presso il Laboratorio Specialistico della SC Ematologia, CTMO e Laboratorio Specialistico, Ospedale "San Francesco", ASL Nuoro.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

9. SISTEMA DI VALUTAZIONE

9.1 INDICATORI DI MONITORAGGIO

Al fine di monitorare l'andamento del presente PDTA, il gruppo di lavoro ha individuato i seguenti obiettivi ed indicatori.

TIPOLOGIA DI INDICATORI	INDICATORE	FONTE DEI DATI	FREQUENZA RILEVAZIONE	RESPONSABILE RILEVAZIONE	TARGET AL 31/12/2026
OBIETTIVI PDTA	% di pazienti gestiti secondo quanto definito dal PDTA	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≥90%
	% di pazienti che rimangono in carico alla Cardiologia ospedaliera, con problematiche di natura cardiologica	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	<25%
	% pazienti inviati al CAS rispetto ai totale dei pazienti inviati a trattamento	Database CAS	Annuale	Referente CAS	≥75%
	% pazienti che ha avuto accesso al percorso formalizzato (ADI, Hospice e RSA e Ospedali di comunità) rispetto a quelli eleggibili	SSD Accoglienza e presa in carico paziente	Annuale	Referente SSD Accoglienza e presa in carico paziente	≥50%
ESITO	% di pazienti trattati in cui si sono verificate reazioni di grado 3/4 a terapie target	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≤20%
	% di pazienti sottoposti a trattamenti in cui si sono verificate infezioni severe di grado 3/4	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≤20%
	% pazienti con riscontro di complicanze infettivologiche presi in carico	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≥90%
PROCESSO	Tempo intercorrente tra la necessità di iniziare il trattamento e l'inizio del trattamento	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≤1,5 mesi
	% di analisi citofluorimetriche refertate entro 7 giorni lavorativi	Laboratorio Specialistico Ematologia Cagliari	Annuale	Referente Laboratorio Specialistico Ematologia Cagliari	≥90%
	% di referti relativi allo stato biologico ricevuti entro 30 giorni dalla richiesta	Laboratorio Specialistico Ematologia Nuoro	Annuale	Referente Laboratorio Specialistico Ematologia Nuoro	≥75%
	% di biopsie di midollo osseo refertate entro 15 giorni lavorativi	Anatomia Patologica	Annuale	Referente Anatomia Patologica	≥90%

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

TIPOLOGIA DI INDICATORI	INDICATORE	FONTE DEI DATI	FREQUENZA RILEVAZIONE	RESPONSABILE RILEVAZIONE	TARGET AL 31/12/2026
	% di biopsie linfonodali refertate entro 15 giorni lavorativi	Anatomia Patologica	Annuale	Referente Anatomia Patologica	≥90%
APPROPRIATEZZA	% di pazienti che hanno eseguito TC total body alla diagnosi	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≤15%
	% di pazienti non eleggibili a trial clinici che vengono sottoposti a terapia a tempo finito	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≥50%*
	% di pazienti eleggibili a trial clinici che vengono sottoposti a terapia a tempo finito	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≥50%*
	% di pazienti non eleggibili a trial clinici che vengono sottoposti a terapia continuativa	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≥50%*
	% di pazienti eleggibili a trial clinici che vengono sottoposti a terapia continuativa	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	≥50%*
	% di pazienti che devono ricevere un trattamento che hanno eseguito la ricerca delle anomalie di TP53 e dello stato mutazionale IGHV e della FISH	Database ambulatorio	Annuale	Dirigenti medici ambulatorio	100%

*La percentuale varia a seconda della disponibilità del momento di trial clinici con screening e arruolamento attivi

9.2 AUDIT CLINICO

Il riferimento metodologico per la conduzione degli audit clinici legati al presente PDTA è quello dettagliato nelle Linee Guida del Ministero della Salute (2011). In allegato al presente PDTA (Allegato 06) è disponibile un esempio di modello utilizzato per la gestione degli audit clinici.

10. FORMAZIONE, COMUNICAZIONE E DIFFUSIONE DEL PDTA

Il Documento viene validato dal Coordinatore del Gruppo di Lavoro, previa approvazione dei membri del Gruppo di Lavoro, e viene poi sottoposto ai Direttori dei Dipartimenti coinvolti nel gruppo di lavoro del PDTA. Una volta approvato dalla Direzione Sanitaria, il PDTA viene trasmesso ai Direttori di tutti i Dipartimenti e Unità Operative, Coordinatori Infermieristici di reparto e Servizi a cui spetterà la diffusione e formazione ai propri collaboratori, con modalità definite dai singoli Responsabili.

La conservazione del PDTA in modalità cartacea viene fatta ad opera del Coordinatore del gruppo di lavoro e del PDTA. Il PDTA approvato e validato sarà disponibile e consultabile on line sull'intranet aziendale.

Poiché obiettivo principale del PDTA è rappresentare strumento utile per i pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica e per i loro familiari, nonché per i Medici che sul territorio dovessero porre il sospetto o la diagnosi di Leucemia Linfatica Cronica, il PDTA sarà reso consultabile liberamente nel sito aziendale e sarà promossa la sua diffusione, in accordo con la Direzione Sanitaria, attraverso l'Ordine dei Medici, le Associazioni dei Pazienti, e altre Organizzazioni o altri mezzi di informazione che si riterranno opportuni.

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013 SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE		

11. BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

LINEE GUIDA

- ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia; Annals of Oncology 2024, Volume 35, Issue 9, 762 – 768
- ESMO Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up; Annals of Oncology 2021, Volume 32, Issue 1
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11)
- IwCLL Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018;131(25): 2745-2760
- NCCN Clinical Practice Guidelines; Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; Version 1.2025 — October 1, 2024
- ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC); European Heart Journal - Cardiovascular Imaging; 2022
- Raccomandazioni ERIC [IGVH_Technical-Report-Guidelines.pdf](#)
- Raccomandazioni ERIC [Manual-for-TP53-Mutation-Analysis.pdf](#)
- National Cancer Institute, Cancer Stat Facts: Leukemia Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>

N.	AUTORI	TITOLO ARTICOLO	ANNO	PUBBLICATORE
1	Agathangelidis A, et al	Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL	2022	Leukemia; 36(8): 1961-1968
2	Langerak AW, et al	Immunoglobulin sequence analysis and prognostication in CLL: guidelines from the ERIC review board for reliable interpretation of problematic cases	2011	Leukemia; 25, 979–984
3	Kharfan-Dabaja MA, et al	Clinical and Therapeutic Implications of the Mutational Status of IGHV in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia	2008	Cancer; 113 (5): 897-906
4	Rawstron A et al	Reproducible Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia by Flow Cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation Project	2018	Cytometry Part B (Clinical Cytometry); 94B:121–128
5	Rack KA, et al	European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms	2019	Leukemia; 33:1851-1867
6	AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica	I Numeri del cancro in Italia 2023	2023	AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica
7	Ou Y, at al	<u>Regional, and National Levels From 1990 to 2019, and Projections Until 2030: A Population-Based Epidemiologic Study</u>	2022	Front Oncol; 10:12:840616
8	Broccia, G, at al	Epidemiology of Chronic Lymphocytic Leukemia in Sardinia, Italy (1974-2003)	2023	Exp Hematol; 125-126:37-44

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

N.	AUTORI	TITOLO ARTICOLO	ANNO	PUBBLICATORE
9	Campo E, et al	The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee	2022	Blood; 140 (11): 1229-1253)
10	Rai KR, et al	Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia	1975	Blood; 46: 219-234
11	Binet JL, et al	A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis	1981	Cancer; 48:198-204
12	International CLL-IPI working group	An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL- IPI): a meta-analysis of individual patient data	2016	Lancet Oncol; 17(6):779-790
13	Hallek M, et al	Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures	2021	Am J Hematol 1;96(12):1679-1705
14	Hallek M. et al	Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy	2025	Am J Hematol; jan 28:10.1002/ajh.27546. Online ahead of print
15	Eichhorst B et al	First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia	2023	N Engl J Med; 388:1739-175
16	Tam CS et al	Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort	2022	Blood; 139:3278-3289
17	Shanafelt, TD et al	Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial	2022	Blood. 2022; 140:112-120
18	Sharman J et al	Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: five-year follow-up of ELEVATE-TN	2022	J Clin Oncol; 40:7539
19	Tam CS et al	Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial	2022	Lancet Oncol; 23:1031-1043
20	Thompson P et al	Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with first-line idelalisib plus rituximab after cessation of treatment for toxicity	2016	Cancer.Aug 15;122(16):2505-11
21	Mato AR et al	Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) previously treated with both a covalent BTK and BCL2 inhibitor in the United States: a real-world database study Clin Lymphoma Myeloma	2023	Leukemia; 23:57-67
22	Munir T. et al	Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma	2019	Am J Hematol; 94:1353-1363
23	Ghia P et al	Acalabrutinib versus investigator's choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final ASCEND trial results	2022	Hemasphere; 6, e801
24	Thompson P et al	Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with first-line idelalisib plus rituximab after cessation of treatment for toxicity	2016	Cancer; 122(16):2505-11

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

N.	AUTORI	TITOLO ARTICOLO	ANNO	PUBBLICATORE
25	Kater, A. et al	S201: Final 7-year follow up and retreatment substudy analysis of MURANO: venetoclax-rituximab (VenR)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL)	2023	Hemasphere; 7, e492813f
26	Shadman M et al	Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study	2023	Lancet Haematol; 10: e35-e45
27	Awan FT et al	Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib	2019	Blood Adv; 14;3(9):1553-1562
28	Yin S et al	Efficacy and safety of new-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis	2024	Ann Hematol; 103(7):2231-2244
29	Furman R et al	Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia	2014	N Engl J Med; 370: 997-1007
30	Schöder H et al	Intensity of 18 Fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma	2005	J Clin Oncol; 23: 4643-4651
31	Mauro FR et al	Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. Leukemia 2015; 29(6):1360-5)	2015	Leukemia; 29(6): 1360-5
32	Langerbeins P et al	Ibrutinib in Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia: The Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase III CLL12 Trial	2025	J Clin Oncol; 43(4): 392-402
33	Al-Sawaf O et al	Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study	2024	Blood; 144(18): 1924-1935
34	Tam C et al	BTK inhibitors in CLL: second-generation drugs and beyond	2024	Blood Adv; 14;8(9): 2300-2309
35	Dreger P et al	Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial	2010	Blood; 7;116(14): 2438-47
36	Sorrer ML et al	Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning	2008	J Clin Oncol; 26: 4912-20
37	Dreger P et al	Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?	2014	Blood; 124: 3841-9
38	Dreger P et al	High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies	2018	Blood; 30;132(9): 892-902
39	Rossi D et al	Richter syndrome: pathogenesis and management	2016	Semin Oncol; Apr;43(2): 311-9

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

N.	AUTORI	TITOLO ARTICOLO	ANNO	PUBBLICATORE
40	Al Sawaf O et al	Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL): a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials	2021	Leukemia; 35(1):169–76
41	Parry EM et al	Evolutionary history of transformation from chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome	2023	Nat Med; 29(1):158–69
42	Rogers KA et al	A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EPOCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor	2018	Br J Haematol 2018; 180(2):259–66
43	Stephens DM et al	Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: outcomes from a large multicenter collaboration	2021	Haematologica; 106(11):2845–52
44	Langerbeins P et al	Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation	2014	Am J Hematol; 89(12): E239–43
45	Kim HT et al	Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in patients with Richter's transformation	2021	Haematologica; 106(12):3219–22
46	Tsang M et al	The efficacy of ibrutinib in the treatment of Richter syndrome	2015	Blood; 125(10): 1676–8
47	Eyre TA et al	Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1–2 study	2021	Lancet Haematol; 8(12): e912–e21
48	Al-Sawaf O et al	The CLL-RT1 trial: a multicenter phase-2 trial of zanubrutinib, a BTK inhibitor, plus tislelizumab, a PD-1 inhibitor, for patients with Richter transformation	2021	Hematol Oncol; 39(S2)
49	Mato AR et al	Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study	2021	Lancet; 397(10277):892–901
50	Wierda WG et al	Efficacy of pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in Richter transformation: results from the phase 1/2 BRUIN study	2022	Blood; 140(Supplement 1):846–9
51	Tedeschi A et al	Atezolizumab, venetoclax, and obinutuzumab combination in Richter transformation diffuse large B-cell lymphoma (MOLTO): a multicentre, single-arm, phase 2 trial	2024	Lancet Oncol.; 25(10):1298-1309
52	Bajwa A et al	Treatment of Richter's Transformation with Novel Therapies	2024	Current Hematologic Malignancy Reports; 19:45–55
53	Yurkovski IL et al	Accelerated Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation in the Era of Novel Agents	2024	Acta Haematol; 147(1):73-83
54	Parlamento Europeo e del Consiglio	Regolamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE	2014	G.U. dell'Unione Europea 57° Anno, 27 maggio 2014

 ARNAS G. Brotzu Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione	PDTA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)	PDTA_AZ_013
		SC QUALITÀ, PERCORSI ASSISTENZIALI E GESTIONE DEL RISCHIO
<i>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</i>		

N.	AUTORI	TITOLO ARTICOLO	ANNO	PUBBLICATORE
55	Parlamento Italiano	Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3. (19G00059)	2019	G.U. Serie Generale n° 136, 12 giugno 2019
56	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	ICH Harmonised Guideline Good Clinical Practice (GCP) E6(R3)	2023	
57	World Medical Association	Dichiarazione di Helsinki. Principi Etici per Ricerca Biomedica che coinvolge gli esseri umani	1964	
58	Ministero della Salute - Italia	DM 7/9/2017 – Disciplina dell'uso terapeutico di Medicinale sottoposto a sperimentazione clinica anche noto come uso compassionevole	2017	G.U. Serie Generale n° 256, 2 novembre 2017