	<b>Linfomi e Disturbi Linfoproliferativi Cronici</b> <b>Leucemia linfatica cronica-Linfoma linfocitico</b>	SCHE.A909.0533	Rev. 0
	SCHEDA	28/12/2016	Pagina 1 di 6

# LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO

## INTRODUZIONE

La leucemia linfatica cronica (LLC ) è un disturbo linfoproliferativo cronico che coinvolge i linfociti B coesprimenti CD5 e CD23 e che rientra tra le neoplasie a cellule B-mature della classificazione WHO (Muller-Hermelink HK, 2008). E' più frequente nei maschi che nelle femmine (1,5-2,0/1), ed ha un'incidenza nei paesi occidentali, riferita a 100.000 abitanti, compresa tra 2-6 casi/anno, mentre è rara in Giappone e nei paesi orientali, ove l'incidenza è <1 caso/100.000 abitanti (Redaelli A, 2004) PubMed(Figura 1a). L'età media alla diagnosi è attorno ai 70 anni, e l'incidenza aumenta da 1 caso/anno/100.000 abitanti nella fascia 40-50 anni a 20 casi nella fascia 70-80 anni. Oltre il 40% delle LLC è diagnosticata ad un'età >75 anni, mentre meno del 10% è diagnosticata prima dei 50 anni (Brenner H, 2008)

## DIAGNOSI


La LLC viene oggi diagnosticata nella maggior parte dei casi in occasione di esami del sangue routinari che dimostrano la presenza di  $>5 \times 10^9/l$  linfociti clonali nel sangue periferico. Una minoranza dei casi mostra già alla diagnosi un quadro clinico conclamato con adenopatie e/o splenomegalia, segni di insufficienza midollare secondaria a infiltrazione della malattia, sintomi sistemici e, raramente, localizzazioni extranodali. Una volta esclusa una causa reattiva di linfocitosi (esami virologici, analisi morfologica su sangue periferico), si esegue una analisi citofluorimetrica che permette di porre una diagnosi di certezza in presenza di una espansione clonale di linfociti B CD19+, CD5+, CD23+, con CD22 e/o CD79b debolmente positivo e debole espressione delle immunoglobuline di superficie (slg) associata a restrizione delle catene leggere (rapporto K/  $>3$  o  $<3$ ) e negatività per FMC7. E' utile l'applicazione dello score immunofenotipico di Matutes che, attribuendo 1 punto a CD5+, CD23+, CD22/CD79b+ debole, slg+ debole e FMC7-, identifica in presenza di uno score  $\geq 3$  oltre il 95% dei casi di LLC (Matutes E, 1994PubMed; Moreau EJ, 1997)PubMed, permettendone la distinzione rispetto alle altre malattie linfoproliferative (linfoma mantellare e linfoma della zona marginale).

Tra gli accertamenti da effettuare:

- Anamnesi ed esame obiettivo: palpare attentamente tutte le aree linfonodali superficiali, fegato e milza
- Emocromo con conta differenziale
- Esami ematochimici: LDH, Bilirubina, Immunoglobuline, test di Coombs diretto e indiretto
- Sierologie: HBV, HCV, CMV, HIV: da valutare prima di iniziare trattamento o trapianto allogenico per evitare la riattivazione.
- BOM: non è indicata alla diagnosi ma è consigliata per caratterizzare le eventuali citopenie, per eseguire analisi FISH o genetica molecolare in caso di clone linfocitario su sangue periferico non significativo, oppure prima di iniziare il trattamento nei pazienti giovani.
- Ecografia addome sup + inferiore ed Rx torace 2p
- TC in casi selezionati per spiegare la causa di eventuali sintomi riferiti dal paziente e prima di iniziare la terapia.

## Stadiazione della LLC secondo Rai e Binet

Stage	Definition	Median survival
<b>Binet system</b>		
BinetA	Hb $\geq 10.0$ g/dl, platelets $\geq 100 \times 10^9/l$ , $<3$ lymph node regions	>10 years
BinetB	Hb $\geq 10.0$ g/dl, platelets $\geq 100 \times 10^9/l$ , $\geq 3$ lymph node regions	>8 years
BinetC	Hb $<10.0$ g/dl, platelets $<100 \times 10^9/l$	6.5 years

	<b>Linfomi e Disturbi Linfoproliferativi Cronici</b> <b>Leucemia linfatica cronica-Linfoma linfocitico</b>	SCHE.A909.0533	Rev. 0
	SCHEDA	28/12/2016	Pagina 2 di 6

Stage	Definition	Median survival
<b>Rai system</b>		
Low risk		
Rai 0	Lymphocytosis $>15 \times 10^9/l$	>10 years
Intermediate risk		
Rai I	Lymphocytosis and lymphadenopathy	
Rai II	Lymphocytosis and hepatomegaly and/or splenomegaly with/without lymphadenopathy	>8 years
High risk		
Rai III	Lymphocytosis and Hb $<11.0$ g/dl with/without lymphadenopathy/organomegaly	
Rai IV	Lymphocytosis and platelets $<100 \times 10^9/l$ with/without lymphadenopathy/organomegaly	6.5 years

## TERAPIA DELLA LLC

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

### a) Inizio della terapia

Vi è attualmente unanime consenso sul concetto di non trattare i 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


In accordo quindi con l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) (Hallek et al, 2008) le indicazioni all'avvio del trattamento sono le seguenti:

- evidenza di progressiva insufficienza midollare come manifestazione di anemia o piastrinopenia;
- splenomegalia massiva (6 cm sotto l'arcata costale alla visita), progressiva o sintomatica;
- linfadenopatia massiva (diametro almeno 10 cm), progressiva o sintomatica;
- progressiva linfocitosi con un incremento superiore al 50% in meno di 2 mesi o raddoppiamento linfocitario in un tempo inferiore ai 6 mesi; tale criterio potrà essere utilizzato a partire da una conta linfocitaria superiore a 30.000/ul e naturalmente escludendo fattori che possano contribuire alla linfocitosi (ad esempio infezioni o l'utilizzo di steroide);
- anemia o piastrinopenia autoimmuni scarsamente responsive a terapia steroidea o altra terapia standard;
- sintomi costituzionali correlati alla malattia, quali calo ponderale  $> 10\%$  in un periodo di tempo  $< 6$  mesi, significativa fatigue (ad esempio ECOG PS  $\geq 2$ , sintomatologia condizionante il normale svolgimento dell'attività quotidiana), febbre  $> 38^\circ\text{C}$  per più di 2 settimane senza evidenza di infezioni, sudorazioni notturne per più di un mese senza evidenza di infezioni

### b) Età e condizioni cliniche

Considerando che l'età media di presentazione della malattia riguarda principalmente una popolazione con età  $> 65$  anni, è importante valutare le seguenti condizioni del paziente:

- performance status, mediante l'eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)
- comorbidità: utilizzando come strumento standardizzato di valutazione il Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Parmelee PA, 1995)PubMed, si riesce a misurare il numero e l'entità di ogni singola comorbidità (da lieve a estremamente severo) dando un punteggio cumulativo; in caso di CIRS score  $> 6$ , il paziente presenta un quadro di fragilità e pertanto l'utilizzo di terapie più intensive tipo FCR dovrà essere valutato con attenzione (Extermann M, 1998PubMed; Hallek M, 2010PubMed).;
- funzionalità renale: in presenza di clearance della creatinina  $< 70$  ml/min si dovrà valutare con attenzione l'utilizzo di terapia intensiva tipo FCR

	<b>Linfomi e Disturbi Linfoproliferativi Cronici</b> <b>Leucemia linfatica cronica-Linfoma linfocitico</b>	SCHE.A909.0533	Rev. 0
	SCHEDA	28/12/2016	Pagina 3 di 6

### c) Caratteristiche biologiche

Gli accertamenti biologici da effettuare prima di avviare la terapia sono:

- i) FISH: per escludere del(17p). In assenza di delezione cercare mutazione di TP53 (almeno esoni 4-10, eventualmente 2-11).
- ii) Analisi mutazione dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV) ni pazienti giovani candidati alla terapia con FCR

### TERAPIA DI 1° LINEA, 2° LINEA O LINEE SUCCESSIVE

Sono riassunte nello schema

### VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

La valutazione della risposta considera alcune variabili cliniche, laboratoristiche e strumentali: gli esami ematochimici con emocromo, la valutazione clinica delle adenopatie/epatosplenomegalia, la TC, la biopsia osteomidollare e l'aspirato midollare per l'analisi citofluorimetrica (Hallek, 2008).

Di seguito troviamo le definizioni di risposta:

A) Remissione completa (CR): tutti i criteri sottostanti sono richiesti per almeno 2 mesi dalla fine del trattamento

1. assenza di linfadenopatie (> 15 mm) all'esame obiettivo e alla TC
2. assenza di epatosplenomegalia all'esame obiettivo
3. formula leucocitaria normale con: PMN > 1500 /L; linfociti < 4000; piastrine > 100.000 /L; emoglobina > 11.0 g/dL
4. assenza di sintomi costitutivi
5. la biopsia osteomidollare devono essere normocellulare per età, presentare un infiltrato linfoproliferativo non nodulare inferiore al 30% . In caso di ipocellularità midollare, si potrà ripetere la biopsia dopo 4 settimane

B) Remissione parziale nodulare

Pazienti che soddisfano tutti i criteri per una remissione completa, ma che hanno infiltrato linfoproliferativo nodulare

C) Remissione completa con incompleto recupero midollare

Pazienti che soddisfano tutti i criteri per una remissione completa, ma che hanno una citopenia persistente

D) Remissione parziale (PR): i criteri sottostanti sono richiesti per almeno 2 mesi dalla fine del trattamento

1. riduzione del 50% della linfocitosi periferica rispetto al valore pretrattamento

e/o

- 2 . riduzione del 50% delle linfadenopatie

o


3. riduzione del 50% delle dimensioni della milza e/o dell'epatomegalia in caso ingrandimento pretrattamento

Più almeno uno dei seguenti criteri:

- PMN>1500 o aumento < del 50% rispetto al valore basale
- Piastrine > 100.000 o miglioramento almeno del 50% rispetto al valore basale
- Hb > 11 g/dL o aumento almeno del 50% vs basale indipendente da trasfusioni

E) Progressione di malattia (PD): almeno uno dei seguenti criteri:

1. aumento del 50% dei diametri di almeno 2 linfonodi o comparsa di nuovi
2. aumento del 50% della epato- o spleno-megalia se preesistente o comparsa di organomegalia in precedenza non rilevabile
3. aumento del 50% della linfocitosi purché superiore a 5000 mmc

	<b>Linfomi e Disordini Linfoproliferativi Cronici</b> <b>Leucemia linfatica cronica-Linfoma linfocitico</b>	SCHE.A909.0533	Rev. 0
	SCHEDA	28/12/2016	Pagina 4 di 6

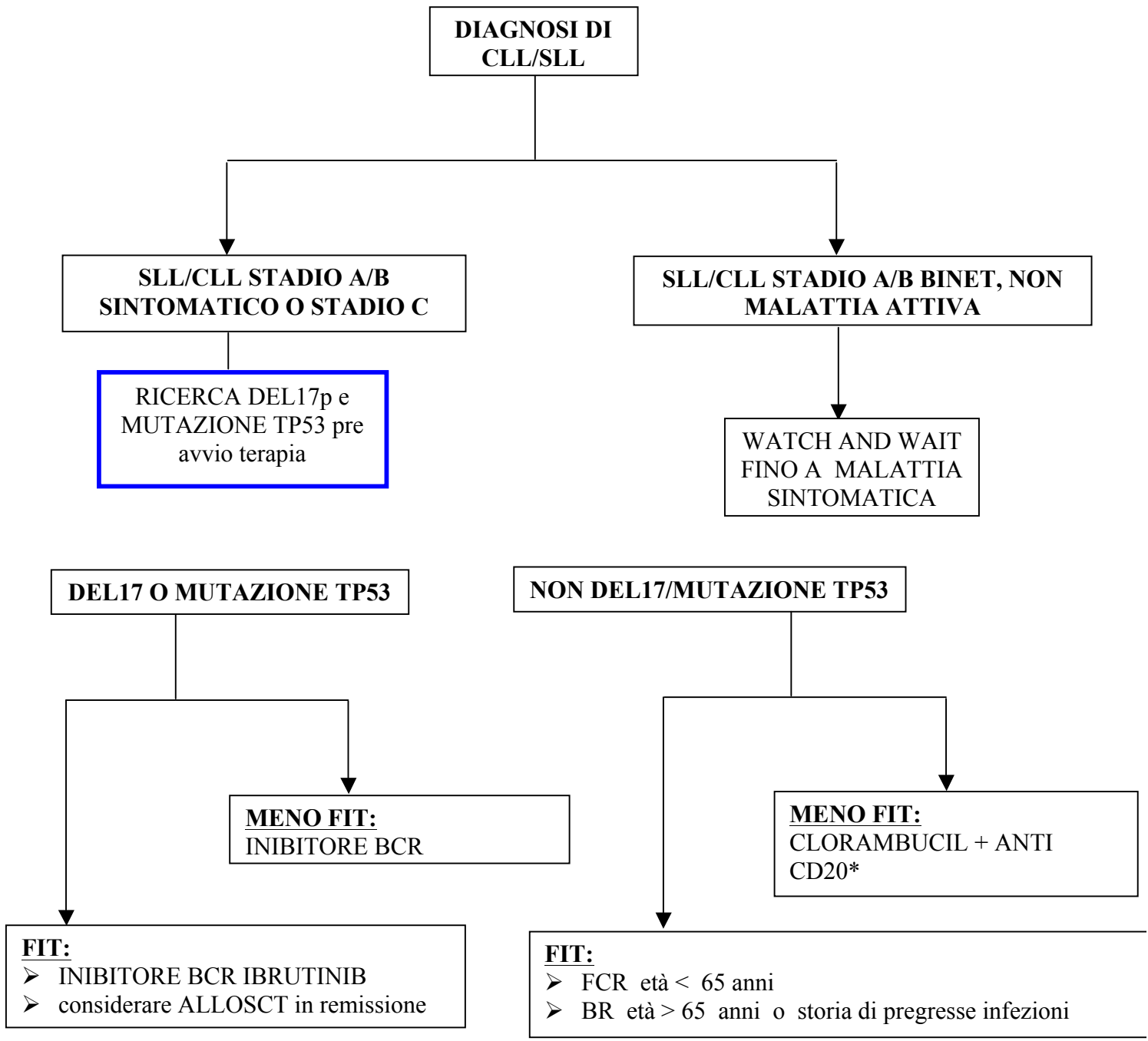
4. trasformazione a linfoma aggressivo
5. peggioramento di una citopenia (flessione di Hb > 2 g/dl, riduzione conta PLT > 100.000/ul o > 50%, riduzione conta neutrofila > 1000/ul o > 50%), escludendo naturalmente una citopenia autoimmune.

F) Malattia stabile: pazienti che non hanno i criteri per una CR, PR o PD


6. trasformazione a linfoma aggressivo
7. peggioramento di una citopenia (flessione di Hb > 2 g/dl, riduzione conta PLT > 100.000/ul o > 50%, riduzione conta neutrofila > 1000/ul o > 50%), escludendo naturalmente una citopenia autoimmune.

F) Malattia stabile: pazienti che non hanno i criteri per una CR, PR o PD

# LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO: I linea



\*Clorambucile e Rituximab, Clorambucile e Obinotuzumab (Goede et al, N Engl J Med 2014), Clorambucile e Ofatumumab (Hillmen et al Blood 2013).

	<b>Linfomi e Disordini Linfoproliferativi Cronici</b> <b>Leucemia linfatica cronica-Linfoma linfocitico</b>	SCHE.A909.0533	Rev. 0
	SCHEDA	28/12/2016	Pagina 6 di 6

# LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO: Il linea

