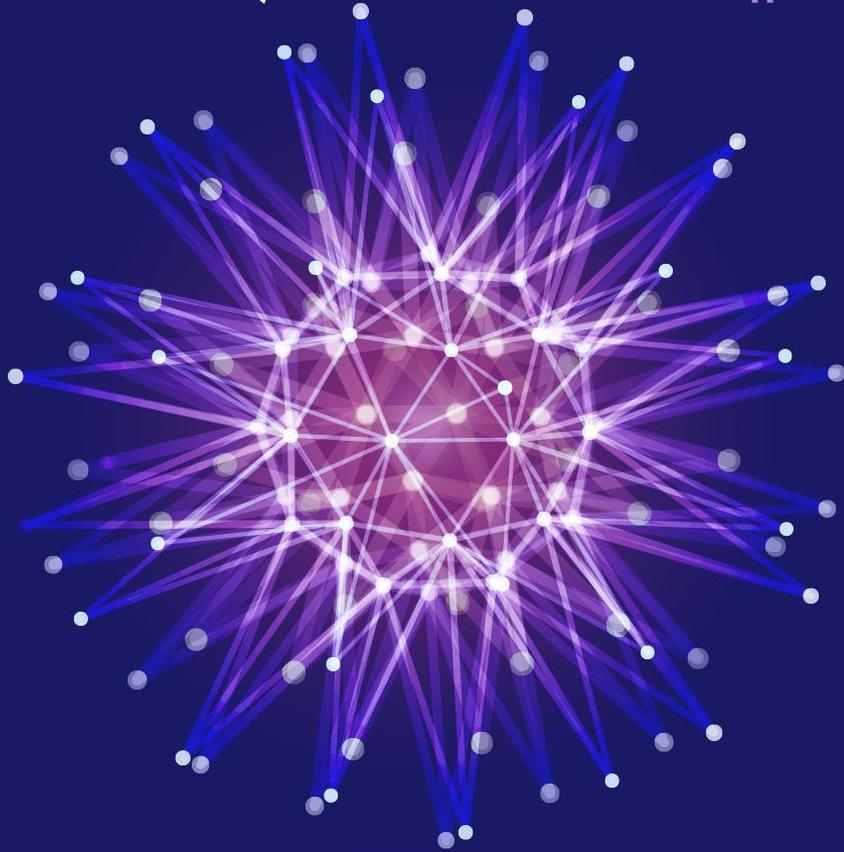


**LEUCEMIA LINFATICA CRONICA MALATTIA SEMPRE PIÙ
CRONICIZZATA: QUALI NUOVI PERCORSI DI CURA?**

27/11/2020



Claudio Zanon

Direzione Scientifica Area Progetti e Formazione



Paolo Guzzonato

Direzione Scientifica Area Progetti e Formazione

Dati epidemiologici LLC

La **leucemia linfatica cronica (LLC)** è una neoplasia ematologica che consiste in un accumulo di linfociti nel sangue, nel midollo osseo e negli organi linfatici (linfonodi e milza) in cui uno di questi linfociti (solitamente linfocita B) produce un clone maligno che non risponde più agli stimoli fisiologici e le cui cellule diventano immortali, continuando a riprodursi e accumularsi.

- **Rappresenta circa il 30%** di tutte le leucemie nel mondo occidentale ed è la più frequente **nell'adulto-anziano** (età media alla diagnosi è attorno ai **70 anni**, con <15% dei casi diagnosticato prima dei 60 anni).
- In Italia le stime parlano di circa **2.750 nuovi casi/anno** (1.600 uomini e 1.150 donne) con incidenza (5/100.000 persone/anno) in aumento con l'aumentare dell'età.

Sede	Uomini	Donne	Totale
Linfoma di Hodgkin	39,205	31,246	70,451
Linfoma non-Hodgkin	73,570	67,681	141,251
Mieloma	17,853	18,002	35,855
Leucemie	45,198	39,682	84,880

TABELLA 23. Numero di persone che vivevano nel 2018 dopo una diagnosi di tumore per sesso[^]

DATI REGIONALI E LEUCEMIE

	Maschi				Femmine			
	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
Linfoma di Hodgkin	74	80	81	82	79	80	85	87
Linfoma non-Hodgkin	51	53	59	63	57	58	61	67
Mieloma	32	43	46	51	37	44	47	51
Leucemie	32	43	46	48	33	44	45	47
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	39	46	51	54	55	58	60	63

TABELLA 19. Confronto nel tempo della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 e 2005-2009 (pool AIRTUM). Valori %



	Italia ¹	Totale Europa
	Linfoma di Hodgkin	84
Linfoma non-Hodgkin	65	59
Mieloma	51	39
Leucemia linfatica acuta	39	39
Leucemia linfatica cronica	74	70
Leucemia mieloide acuta	20	17
Leucemia mieloide cronica	56	53

TABELLA 21. Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009) e in Europa (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2000-2007). Valori %

		Tutti i tumori (M)	Tutti i tumori (F)	Leucemie
		NORD	Liguria	51%
	Lombardia	54%	63%	49%
	Piemonte	53%	63%	47%
	Valle d'Aosta	61%	64%	45%
	Emilia Romagna	56%	65%	49%
	Friuli Venezia Giulia	53%	61%	45%
	Trentino Alto Adige	53%	63%	44%
	Veneto	55%	64%	49%
CENTRO	Lazio*			
	Marche*			
	Toscana	56%	65%	37%
	Umbria	54%	63%	44%
SUD E ISOLE	Abruzzo*			
	Basilicata	55%	62%	49%
	Calabria	54%	63%	52%
	Campania	50%	59%	45%
	Molise*			
	Puglia	52%	61%	53%
	Sardegna	49%	60%	45%
	Sicilia	52%	60%	48%

TABELLA 28. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) casi incidenti 2005-2009 (pool AIRTUM) per le 13 Regioni presentate nel rapporto AIRTUM 2016

* dato regionale non disponibile.

CARATTERISTICHE LLC

- La LLC come molti tumori, può essere provocata da **fattori ambientali** che interagiscono con **caratteristiche genetiche** dell'individuo (nei parenti di 1° grado di pazienti con LLC l'incidenza è > rispetto alla popolazione normale).
- **Nel 66% dei casi la diagnosi** avviene in uno stadio asintomatico a seguito di:
 - Un esame del sangue eseguito per un'altra ragione
 - Un ingrossamento di un linfonodo (collo, ascelle o inguine).
- LLC ha un **decorso variabile**:
 - Alcuni pazienti possono **mantenersi stabili per più di 10 anni**
 - Altri possono **andare incontro a un rapido** aggravamento dipendente anche dalla stadiazione.
- Come malattia a **crescita lenta**, dopo la corretta stadiazione, in molti casi il trattamento inizia solo quando questa diventa sintomatica, adottando la tecnica del "**wait and watch**" (si aspetta effettuando controlli periodici su evoluzione)



TERAPIA LLC

FARMACI CONSOLIDATI

Una volta deciso che occorre trattare la malattia, oggi vi è un **ampio spettro di terapie** LLC. La scelta viene fatta in **basea: età del paziente, malattie concomitanti e caratteristiche della LLC.**

- **1°L di trattamento** è la cosiddetta chemio-immunoterapia (anticorpo monoclonale anti CD20 + chemioterapia).
- Il **rituximab** è l'anticorpo monoclonale più utilizzato
- altri anticorpi antiCD20, quali ofatumomab e obinotuzumab, utilizzabili in combinazione con chemioterapia.

NUOVI FARMACI

Farmaci recenti approvati in 1°L sono Ibrutinib e venetoclax (quest'ultimo in caso di controindicazioni o non risposta a ibrutinib o ibrutinib + chemio-immuno).
Per Linee successive è possibile utilizzare idelalisib.

- Agiscono su un bersaglio preciso (> efficacia e < tossicità),
- hanno **completamente cambiato la prognosi** e la fattibilità delle terapie in LLC.
- Si attende per questo un loro più ampio e **precoce utilizzo.**
- **Le aree critiche** su cui lavorare riguardo a queste terapie risiedono in 2 aspetti:
 - ✓ **terapia cronica** da assumere a vita
 - ✓ **dati nel lungo termine**

AIFA APPROVA LA NUOVA ASSOCIAZIONE

- Il 13 dicembre 2019 Aifa ha approvato la **rimborsabilità in Italia di Venetoclax più rituximab** per il trattamento dei pazienti con LLC **recidivante/refrattaria (LLC r/r), che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.**
- Grazie ai risultati dello studio clinico Murano (follow-up 48 mesi) **EMA aveva approvato già ad ottobre 2018** la nuova combinazione per la **riduzione della MRD** (Malattia Minima Residua) che si traduce in un prolungamento della PFS in **tutte le categorie di pazienti**, anche quelli con caratteristiche biologiche sfavorevoli.
- La nuova combinazione ha un **regime fisso di trattamento per 24 mesi e senza chemioterapia** quindi con costo definito e potenziale per generare risparmi.

QUESITI PER IL PANEL

Organizzazione

- Quale è la **situazione epidemiologica regionale** della LLC?
- Quali centri di riferimento e quale assistenza nei confronti di **pazienti anziani spesso plurifattoriali**?
- I **percorsi diagnostici** H/T sono snelli? Vi sono necessità organizzative diverse da mettere in campo dopo l'esperienza pandemica?
- Come sta cambiando l'approccio terapeutico nei confronti dei pazienti anziani grazie alle **nuove terapie**? Vi è un **PDTA regionale condiviso nella rete** ed eventualmente è stato rivisto alla luce dei cambiamenti in terapia?

Sostenibilità in LLC

- **Come conciliare** miglior cura, innovazione, evidenze scientifiche e sostenibilità?
- Il vista **economico** sull'uso delle nuove terapie che stanno cambiando la prognosi e la storia di questa patologia? Esistono dei **budget regionali programmati**?
- Innovazione e cambiamento organizzativo dei servizi: cosa chiedere oggi ai decisori?



IL PRESENTE CORRE VELOCE

«Non può esserci vera innovazione
se il sistema non è in grado di riceverla»

Prof.A. Liberati