

Deliberazione del Commissario Straordinario

n. 286 del registro

OGGETTO: Approvazione "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da Leucemia Linfatica Cronica (CLL)"

L'anno 2021, il giorno nove del mese di Luglio in Bari, nella sede dell'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II",

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Visto il D.Lgs 30.12.1992 n.502 e successive integrazioni e modificazioni;

Visto il D.Lgs 16.10.2003 n.288 così come modificato dalla sentenza della Corte Costituzionale n.270 del 23.6.2005;

Vista la DGR n. 1263 del 07.08.2020 di nomina del CIV e successiva rettifica con DGR n. 1562 del 17.09.2020;

Vista la deliberazione di Giunta Regionale n.375 del 08.03.2021;

Sulla base dell'istruttoria e su proposta dalla Direzione Sanitaria;

HA ADOTTATO

Il seguente provvedimento

Premesso che

- la "mission" dell'Istituto consiste nella prevenzione, diagnosi, terapia medica, chirurgica e riabilitativa dei tumori perseguendo in questi campi l'eccellenza attraverso lo sviluppo della ricerca oncologica di base, traslazionale e clinica e il miglioramento dell'organizzazione dell'attività di cura e assistenza
- con Deliberazione n. 206 del 05/03/2020 questo Istituto ha approvato il nuovo "Regolamento aziendale per l'espletamento dell'attività assistenziale e scientifica dei Team Multi Disciplinari (TMD) nell'IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari" al fine di definire in via prioritaria Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) condivisi, attraverso la scelta di Linee Guida accreditate, per favorire la presa in carico globale del paziente in tutte le fasi della malattia, dalla diagnosi alla stadiazione, al trattamento chirurgico, farmacologico, radioterapico, fino al follow-up, alla riabilitazione ed eventualmente al trattamento palliativo;

Considerato

- che il paziente con Leucemia Linfatica Cronica (CLL) necessita di un approccio diagnostico e terapeutico multidisciplinare;
- che la definizione di un PDTA della Leucemia Linfatica Cronica (CLL) garantisce la centralità dei pazienti affetti da tale patologia e la personalizzazione del percorso assistenziale (dalla presa in carico al follow-up), attraverso interventi professionali multidisciplinari coordinati a vari livelli sulla base delle risorse disponibili e delle linee guida aziendali, nazionali ed internazionali;

Preso atto

- del documento "*Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da Leucemia Linfatica Cronica (CLL)*", elaborato da un Gruppo di Lavoro aziendale multidisciplinare, Promotore dell'attività dr. Attilio Guarini: Dirigente Medico, Ematologo, Direttore di Dipartimento di Area Medica e Coordinatore del gruppo di lavoro e Responsabile Scientifico dr. Giacomo Loseto, Dirigente Medico, Ematologo, Coordinatore del TEAM dei linfomi e delle Patologie Linfoproliferative Croniche con lo scopo di fornire un prezioso strumento operativo per tutti i

professionisti coinvolti garantendo una uniformità di approccio terapeutico completa, appropriata ed efficace presa in carico, omogenea in tutto il territorio pugliese; La gestione del paziente attraverso un team multidisciplinare è comunque ritenuta il modo migliore per ottenere il massimo risultato in questo tipo di tumori cronici

- che, eventuali successive modifiche e/o aggiornamenti al suddetto PDTA, qualora non incidano sull'assetto organizzativo dell'Azienda, potranno essere emanati con Disposizioni del Direttore Sanitario;

Rilevato

- che con nota acquisita al protocollo con n. 9275 del 04/05/2021 il Direttore della S.C. di Ematologia informava la Direzione Strategica che nella stesura del presente PDTA sono stati coinvolti tutti i referenti di patologie afferenti alla Rete Ematologica Pugliese e che nello stesso PDTA sono compresi le valorizzazione economica al netto dei costi dei farmaci orali e i relativi indicatori di monitoraggio;
- che la Direzione Strategica sulla base della nota ricevuta dal Direttore della S.C. di Ematologia chiedeva alla S.S.D. Clinical Risk Management e Formazione un parere riguardante la valutazione del rischio e nel contempo sulla stessa nota chiedeva alla S.C. Struttura Burocratico Legale, Privacy e Affari Generali un approfondimento riguardante la protezione dei dati "Privacy"
- che la S.S.D. Clinical Risk Management e Formazione con nota protocollo n. 13296 del 22/06/2021 riscontrava la nota del Direttore Sanitario su menzionata relazionando dettagliata valutazione del presente PDTA esprimendo parere favorevole all'adozione dello stesso che qui brevemente si riporta "*Da quanto suddetto, si considera, per quanto di competenza il PDTA per la Leucemia Linfatica Cronica **compiutamente rispondente ai criteri di un PDTA** in quanto esso descrive il percorso che il paziente deve affrontare, dal sospetto diagnostico di Leucemia Linfatica Cronica alla diagnosi, al trattamento e al successivo follow-up secondo le migliori evidenze scientifiche, pertanto si suggerisce la sua adozione nel nostro Ente, preso atto anche della conformità in materia di protezione dei dati personali*".
- che la S.C. Struttura Burocratico Legale, Privacy e Affari Generali con nota protocollo n. 13751 del 29/06/2021 riscontrava la nota del Direttore Sanitario su menzionata producendo il documento di "Valutazione d'impatto sulla Protezione dei Dati Personali" ai sensi dell'art.35 del regolamento UE 2016/679.

Acquisito il parere favorevole del Direttore Sanitario,

DELIBERA

In conformità con la premessa narrativa che qui si intende trascritta:

1. di approvare l'allegato documento "*Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da Leucemia Linfatica Cronica (CLL)*" - Vers. 3_2021 - parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. la presente deliberazione sarà pubblicata sul sito Web dell'Istituto e contestualmente trasmessa al Collegio Sindacale, ai Direttori di Dipartimento e ai Coordinatori dei Team per opportuna conoscenza nonché a tutte le strutture sanitarie dell'Istituto;
3. i sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa regionale e nazionale e che il presente provvedimento, predisposto ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte del Commissario Straordinario, è conforme alle risultanze istruttorie

Il Responsabile del procedimento
Collaboratore Amm.vo Prof.le Ricerca Sanitaria ITC
Roberto Bonaduce



Il Direttore Sanitario
Dott. Pietro Milella

PIETRO
MILELLA

Firmato digitalmente
da PIETRO MILELLA
Data: 2021.07.01
16:46:02 +02'00'

Letto, approvato e sottoscritto

**IL DIRETTORE SANITARIO
DOTT. PIETRO MILELLA**

PIETRO MILELLA
Firmato digitalmente
da PIETRO MILELLA
Data: 2021.07.01
16:46:51 +02'00'

**IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
AVV. ALESSANDRO DELLE DONNE**

ALESSANDRO
DELLE DONNE
Firmato digitalmente da
ALESSANDRO DELLE DONNE
Data: 2021.07.09 12:22:26
+02'00'

Per copia conforme all'origine per uso amministrativo composta da n° _____ pagine e n° _____ fogli

Il Segretario

Bari, li _____

ANNOTAZIONE CONTABILE

Il Dirigente

ATTESTATO DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE

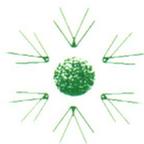
si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato sul sito web dell'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"

dal 13/07/2021 al /

Bari, li 13/07/2021

Il Segretario

ALBERTO
LATROFA
Firmato
digitalmente da
ALBERTO LATROFA
Data: 2021.07.13
10:35:52 +02'00'



ISTITUTO TUMORI “GIOVANNI PAOLO II”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

PDTA Leucemia Linfatica Cronica

**PDTA Socio-Sanitario
Leucemia Linfatica Cronica
Istituto Oncologico IRCCS
“Giovanni Paolo II”
Bari**

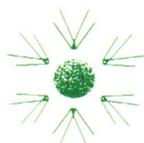


Vers. 3_2021

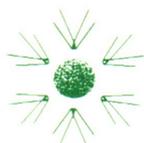
**ATTILIO
GUARINI**

Firmato digitalmente da
ATTILIO GUARINI
Data: 2021.07.09 11:02:07
+02'00'

**GIACOMO
LOSETO** Firmato digitalmente
da GIACOMO LOSETO 1
Data: 2021.07.09
10:26:03 +02'00'



Gruppo di lavoro ‘PDTA-Socio Sanitario della Leucemia Linfatica Cronica’	3
1. Introduzione	7
2. Obiettivi	7
3. La Leucemia Linfatica Cronica (LLC)	7
4. Il PDTA Socio-Sanitario della Leucemia Linfatica Cronica.....	9
4.1 Pazienti eleggibili.....	9
4.2 Percorso sanitario	9
4.3 Percorso sociale	62
5. Indicatori di monitoraggio	62
6. Valorizzazione economica del PDTA	65
BIBLIOGRAFIA.....	67
APPENDICE	68
MODULO RICHIESTA VACCINAZIONE	69
MODULO RICHIESTA ESAME CITOFLUORIMETRICO	71
Attività: STADIAZIONE.....	72
MODULO RICHIESTA ESAME BIOLOGIA MOLECOLARE E FISH	74
CRITERI DI ELEGGIBILITA' AL TRATTAMENTO	76
Attività: ESECUZIONE ESAMI CITOGENETICA (FISH)	78
Attività: ESECUZIONE TAC CON MDC	80
Attività: VALUTAZIONE DEL PERFORMANCE STATUS e FITNESS STATUS	81
PROTOCOLLI TERAPEUTICI DI PRIMA LINEA.....	85
PROTOCOLLI TERAPEUTICI SECONDA LINEA.....	93
GESTIONE COMPLICANZE DA TRATTAMENTI FARMACOLOGICI	99
CONSIDERAZIONI GENERALI SULLA PROFILASSI.....	120
STRATEGIE DI PROFILASSI/PREVENZIONE DELLE INFEZIONI.....	121
POSSIBILI SCHEMI DI PROFILASSI ANTINFETTIVA	131
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA ANTIRVIRALI USATI PER LA TERAPIA ANTI-HCV E ANTINEOPLASTICI USATI PER LLC.....	132
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC.	133
VALUTAZIONE E SUPPORTO PSICOLOGICO.....	134



Attività: VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA.....	136
Attività: INDICAZIONE AL TRAPIANTO ALLOGENICO	137
Attività: CITOPENIE AUTOIMMUNI	140
Attività: TRASFORMAZIONE IN SINDROME DI RICHTER	141
Attività: GESTIONE DEL PZ CON LLC DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19	143
RIFERIMENTI FARMACIE TERRITORIALI ASL BARI	144

Gruppo di lavoro

‘PDTA-Socio Sanitario della Leucemia Linfatica Cronica’

Promotore dell’Attività:

Attilio Guarini: Dirigente Medico, Ematologo, Direttore di Dipartimento di Area Medica

Coordinatore del gruppo di lavoro e Responsabile Scientifico:

Giacomo Loseto, Dirigente Medico, Ematologo, Coordinatore del TEAM dei linfomi e delle Patologie Linfoproliferative Croniche

Componenti dell’IRCCS Oncologico di Bari:

Angela Calabrese: Dirigente Medico, Radiologa

Cettina Calabro’: Dirigente Farmacista, Vice-Coordinatore del TEAM

Felice Clemente: Biologo Contrattista, Data Entry della U.O. di Ematologia

Marica Colaninno: Infermiera ambulatorio di Ematologia

Claudia Cormio: Psiconcologa

Raffaele De Luca: Dirigente Medico, Chirurgo

Annunziata Ferrante: Dirigente Medico, Radiologa

Simona Ferraiuolo: Dirigente Farmacista

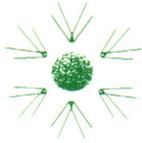
Vito Garrisi: Dirigente Biologo, Biologo laboratorista

Maria Rita Laforgia: Dirigente Farmacista

Marta Lassandro: Infermiera ambulatorio di Ematologia

Francesco Macina: Dirigente Medico, Radiologo Interventista

Anna Milella: Dirigente Medico, Radioterapista



Carla Minoia: Dirigente Medico, Ematologa

Antonio Negri: Dirigente Biologo, Citofluorimetrista

Stefano Oliva: Dirigente Medico, Responsabile della U.O. Dipartimentale di Cardiologia

Crescenza Pasciolla: Dirigente Medico, Ematologa

Fabio Pavone: Biologo Contrattista, Data Manager della U.O. di Ematologia

Antonia Pece: Dirigente Medico, Responsabile del Risk Management e della Formazione, Referente della Direzione Sanitaria

Giovanni Perla: Dirigente Biologo, Citogenetista

Francesca Romito: Dirigente Psicologo, Psiconcologa

Anna Scattone: Dirigente Medico, Anatomopatologa

Laura Schirosi: Dirigente Biologo, Biologa Molecolare

Stefania Tommasi: Dirigente Biologo, Biologa Molecolare, Responsabile della U.O. Semplice Dipartimentale di Diagnostica Molecolare e Farmacogenetica

Roberta Villoni: Dirigente Medico, Cardiologa

Componenti esterni:

Davide Fiore Bavaro: Dirigente Medico, Infettivologo presso Policlinico di Bari

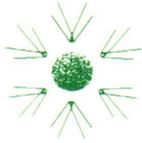
Lucia Diella: Medico in formazione specialistica, Clinica di malattie infettive presso Policlinico di Bari

Ignazio Grattagliano: SIMG, Medico di Medicina Generale

Silvio Tafuri: Dirigente Medico, Epidemiologo, Professore Associato presso l'Università degli Studi di Bari

Referente associazione dei pazienti:

Mario Tarricone: AIL Nazionale - Sezione di Lecce



Supporto scientifico per la stesura del documento a cura della **Prof. Daniela d'Angela** (Università di “Tor Vergata” e C.R.E.A. Sanità).

**Componenti del gruppo di lavoro degli altri Centri
Rete Ematologica Pugliese**

IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza” di San Giovanni Rotondo

Giovanni Rossi: Dirigente Medico, Ematologo e Referente del laboratorio di Citofluorimetria

Ospedale “Di Miccoli” di Barletta:

Gaetano De Santis: Dirigente Medico, Ematologo

Miccolis Rosaria: Dirigente Medico, Ematologo

Policlinico di Bari

Annamaria Giordano: Dirigente Medico, Ematologia

Francesco Albano: Professore Associato di Ematologia dell'Università di Bari e Responsabile del laboratorio di Ematologia

Anna Mestice: Dirigente Biologo, Citofluorimetrista

Ospedale “A. Perrino di Brindisi”

Alessandro Spina: Dirigente Medico, Ematologo

Coppi Maria Rosaria: Dirigente Biologo, Citofluorimetrista

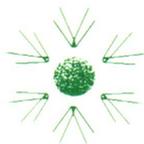
Ospedale “S. G. Moscati” di Taranto

Alessandro Maggi: Dirigente Medico, Ematologo

Ospedale “Vito Fazzi” di Lecce

Nicola Di Renzo: Dirigente Medico, Direttore U.O. Complessa di Ematologia

Matera Rossella: Dirigente Biologo, Citofluorimetrista



Scardino Stefania: Dirigente Medico, Ematologa

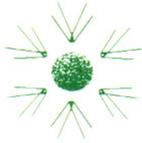
Seripa Davide: Dirigente Biologo, Biologo Molecolare

Vadrucci Stefania: Dirigente Medico, Anatomopatologa

Azienda Ospedaliera “Pia Fondazione Panico” di Tricase

Antonino Greco: Dirigente Medico, Ematologo

Morciano Maria Rosaria: Dirigente Biologo, Citofluorimetrista



1. Introduzione

Il presente documento è stato redatto dal Gruppo di lavoro “PDTA-SS Leucemia Linfatica Cronica”, coordinato dal dr. G. Loseto, avvalendosi del supporto scientifico della Prof. d’Angela, docente dell’Università di “Tor Vergata”, Presidente e Direttore di ricerca del C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità).

2. Obiettivi

Il documento si pone l’obiettivo di definire le linee di indirizzo sul percorso diagnostico-terapeutico assistenziale del paziente con CLL, al fine di garantire una sua completa, appropriata ed efficace presa in carico, omogenea in tutto il territorio pugliese.

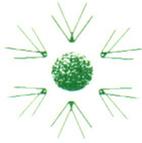
La gestione del paziente attraverso un team multidisciplinare è comunque ritenuta il modo migliore per ottenere il massimo risultato in questo tipo di tumori cronici.

3. La Leucemia Linfatica Cronica (LLC)

La leucemia linfatica cronica (CLL) è la più diffusa tra le leucemie (circa un terzo dei casi totali) e si stima che colpisca ogni anno in Italia 2-6 persone ogni 100.000. Si tratta di una patologia che colpisce più frequentemente i maschi. Solo il 15% dei pazienti ha meno di 60 anni alla diagnosi.

La CLL è un tumore caratterizzato dall’accumulo di linfociti B maturi nel sangue e negli organi linfoidei (midollo osseo, linfonodi, milza) dei pazienti.

Il primo criterio necessario ma non sufficiente per porre la diagnosi di CLL è rappresentato dal riscontro di linfocitosi assoluta ($>5.000/\mu\text{L}$).



Oltre alla linfocitosi, per la diagnosi di CLL sono necessari anche l'esame morfologico del sangue periferico e l'inquadramento citofluorimetrico con profilo caratteristico (CD5, CD19, CD20dim, CD23, CD200 e immunoglobuline di superficie a bassa intensità').

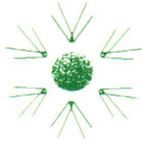
La leucemia linfatica cronica può avere un andamento clinico piuttosto eterogeneo: alcuni pazienti non presentano sintomi e rimangono stabili per anni senza alcuna terapia, altri invece sviluppano precocemente i sintomi e hanno una malattia progressiva.

La diagnosi di Linfoma linfocitico richiede il riscontro di linfadenomegalie, di linfociti B monoclonali inferiori a 5.000/ μ L e l'assenza di citopenie causate da infiltrazione midollare. La diagnosi va confermata dall'esame istologico del linfonodo. Per la diagnostica istopatologica del linfoma linfocitico si rimanda al PDTA aziendale dei linfomi.

In caso di linfociti nel sangue periferico inferiori a 5.000 μ L e con profilo immunofenotipico simile a quello della CLL, in assenza di linfadenopatie, di organomegalia, di citopenie e di sintomi costituzionali, viene posta la diagnosi di Linfocitosi B monoclonale (MBL). La MBL può essere rilevata fino al 5% dei soggetti con emocromo normale e la frequenza aumenta con l'età. La progressione da MBL a CLL si verifica in almeno 1-2% per anno.

E' importante sottolineare che il quadro di MBL non coincide con una forma di leucemia o di linfoma e non conferisce il riconoscimento di un'iscrizione ticket per patologia neoplastica.

I soggetti con MBL sembrano condividere con i pazienti affetti da CLL il rischio di tumori secondari, in particolare della pelle, e dovrebbero essere incoraggiati a partecipare ai programmi di screening appropriati (ad esempio, per i carcinomi della pelle o del colon).



4. Il PDTA Socio-Sanitario della Leucemia Linfatica Cronica

Nel 2014 presso l'IRCCS Oncologico di Bari è stato istituito il TEAM multidisciplinare per i linfomi e le patologie linfoproliferative che attua un approccio multispecialistico per la diagnosi e la cura dei pazienti con CLL.

Nel contesto di tale TEAM è nata l'esigenza di definire un PDTA di patologia dell'IRCCS, in grado di comprendere anche il primo contratto pre-ospedaliero (MMG) e gli aspetti sociali.

Alla stesura del PDTA di patologia hanno partecipato tutte le figure professionali coinvolte nel percorso della CLL (ematologo, anatomo-patologo, cardio-oncologo, radiologo, psicologo, infettivologo, medico igienista, biologo, citogenetista, farmacista, infermiere) dell'IRCCS e di altri Centri della Rete Ematologica Pugliese, un rappresentante della Direzione Sanitaria dell'IRCCS, un rappresentante della Medicina Generale (SIMG), con il fine di elaborare il PDTA dell'IRCCS e di porre le basi per la stesura del PDTA regionale.

Il documento finale è stato condiviso ed approvato anche dal rappresentante regionale dell'AIL.

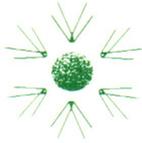
4.1 Pazienti eleggibili

Il percorso di seguito riportato riguarda tutti i pazienti con sospetto ed eventuale conferma di diagnosi di CLL, eleggibili o meno alla terapia, fino alla loro rivalutazione post-terapia.

4.2 Percorso sanitario

Per la stesura del percorso è stato adottato lo standard sviluppato dal C.R.E.A. Sanità.

Il percorso del paziente dal sospetto diagnostico al follow-up terapeutico è di seguito schematizzato ed articolato in 4 sub-percorsi, schematizzati con dei flowchart:



- T: Percorso dal primo contatto con il MMG alla prima visita specialistica
- A: Percorso dal primo contatto dello specialista all'esecuzione delle indagini pre-terapia
- B: Percorso pazienti con diagnosi di CLL con e senza mutazione della p53 e/o del(17p), eleggibili alla terapia
- C: Percorso pazienti con diagnosi di CLL, con o senza mutazione della p53 e/o del(17p), refrattaria e/o in recidiva.

Per ogni attività del percorso, presente nei flowchart, viene riportata una scheda sintetica nella quale sono contenute le seguenti informazioni:

- Tipologia di professionista che esegue l'attività (“Professionista”)
- Struttura nella quale può essere eseguita la prestazione ed il regime di erogazione – ricovero ordinario, day service, ambulatoriale (“Luogo e regime di erogazione”)
- Come deve essere effettuata la specifica attività e con quale tecnologia (“Modalità e tecnologie”)
- La durata dell'attività e l'eventuale vincolo temporale di svolgimento rispetto ad altre attività (“Tempi”)
- L'eventuale documentazione che deve essere associata a tale attività (“Modulistica/Documentazione informatizzata”)
- La propedeuticità rispetto ad altre attività (“Propedeuticità”).

I contenuti delle singole schede, escluse alcune specifiche proprie della realtà aziendale IRCCS Oncologico di Bari (indicate nella fonte), sono stati definiti dal Gruppo di Lavoro Leucemia Linfatica Cronica della Rete Ematologica Puglia, nel corso dell'evento formativo sul tema, tenutosi nel periodo Ottobre-Dicembre 2021

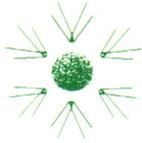
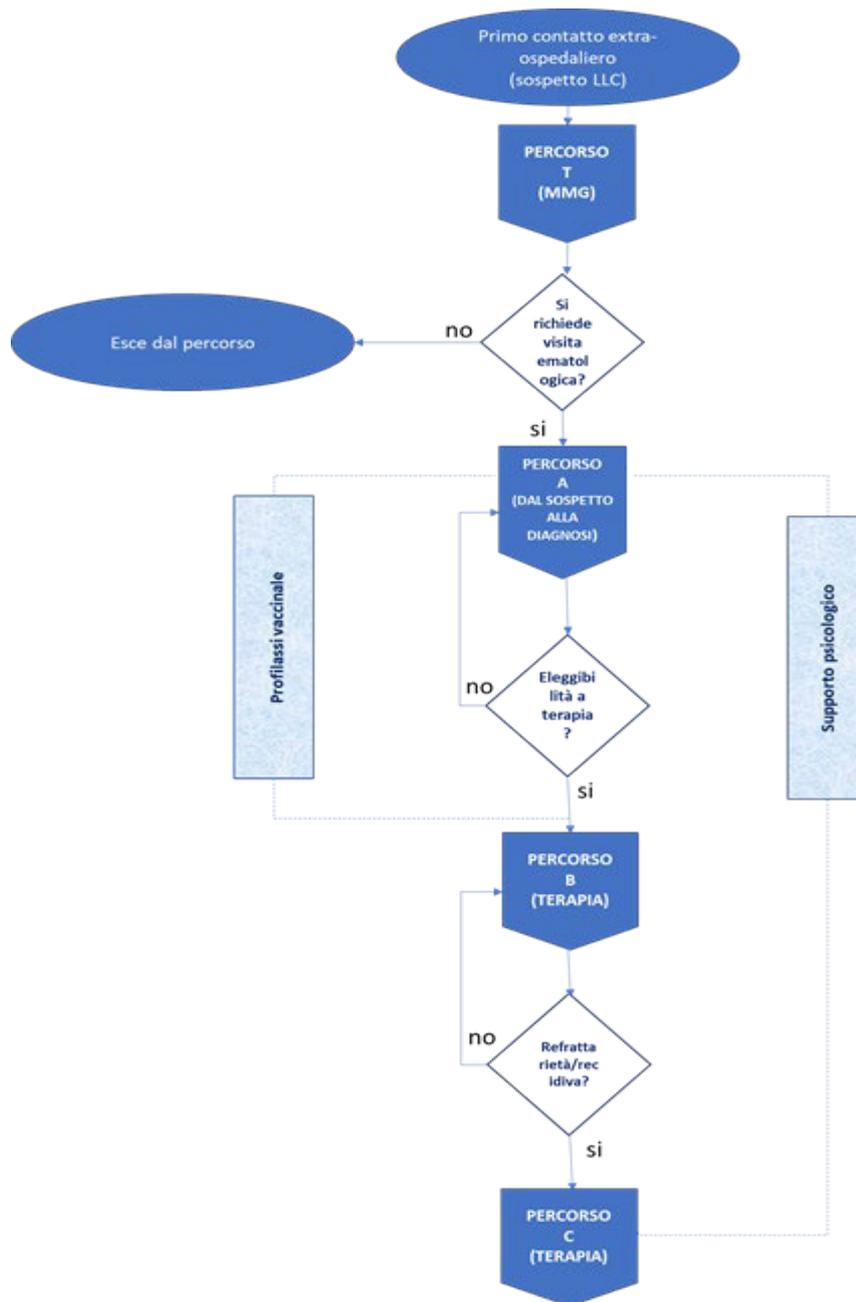
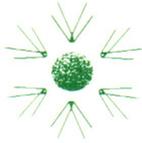
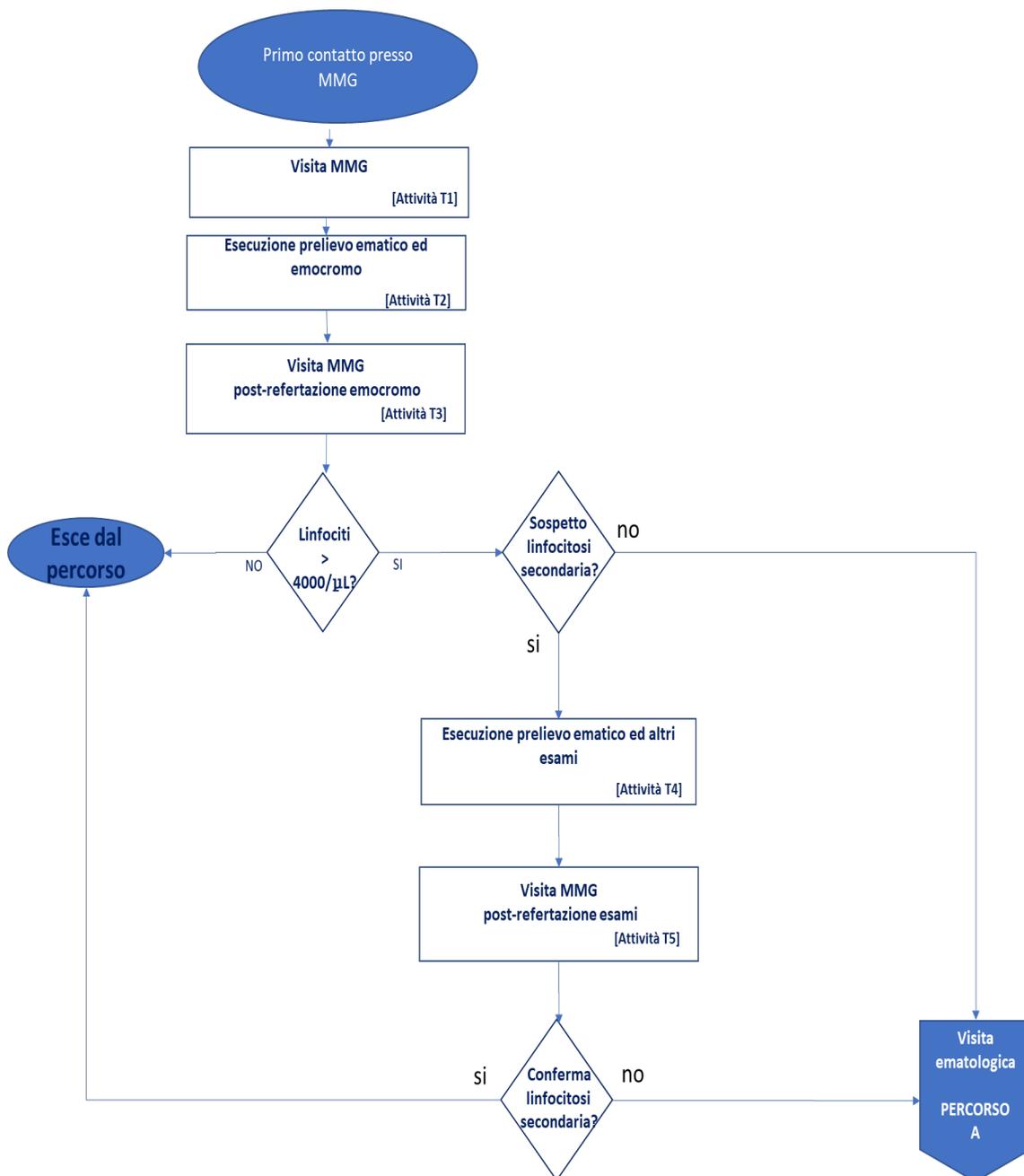


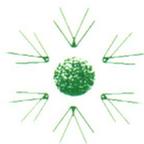
Figura 1 – Flowchart PDTA-SS LLC



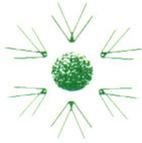


**Figura 2 - Flow chart Percorso T:
dal primo contatto extra-ospedaliero alla prescrizione della visita
ematologica**

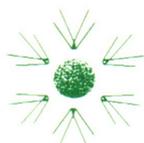




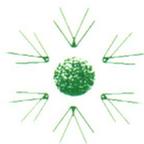
Attività n. T1: Visita MMG	
Professionista	MMG
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Ambulatorio MMG• Prestazione: Prima visita
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Anamnesi: Infezioni, sintomi sistemici• Esame obiettivo: valutazione delle stazioni linfonodali superficiali e dell'organomegalia• Aggiornamento sul software gestionale della cartella clinica• Prescrizione emocromo
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: 30 minuti
Modulistica/Documentazione e informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Cartella informatizzata• Impegnativa per emocromo
Attività propedeutica per:	<ul style="list-style-type: none">• Esecuzione emocromo



Attività n. T2: Esecuzione prelievo ematico ed emocromo	
Professionista	Infermiere/Tecnico laboratorio/Patologo clinico
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Laboratorio analisi, pubblico o privato accreditato• Prestazione: Prelievo venoso ed emocromo
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Accettazione amministrativa del paziente (impegnativa cartacea o informatizzata)• Registrazione dei dati del paziente sul software gestionale del laboratorio• Esecuzione del prelievo ematico e predisposizione della provetta per l'analisi• Esecuzione emocromo
Tempi	Durata: 30 minuti
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Impegnativa per emocromo• Referto dell'emocromo cartaceo e/o informatizzato
Attività propedeutica per:	Visita con MMG

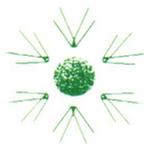


Attività n. T3: Visita MMG post-refertazione emocromo	
Professionista	MMG
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Ambulatorio MMG• Prestazione: visita
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">➤ Visualizzazione referto emocromo➤ Aggiornamento sul software gestionale della cartella clinica➤ Anamnesi: Infezioni, sintomi sistemici➤ Esame obiettivo: valutazione delle stazioni linfonodali superficiali e dell'organomegalia➤ A giudizio del clinico, sulla base dell'esame obiettivo e del risultato dell'emocromo, è possibile prescrivere un emocromo di controllo e le indagini per escludere le forme secondarie di linfocitosi o richiedere direttamente la visita ematologica➤ Esami di laboratorio per escludere le forme secondarie:➤ Sierologia virale (EBV, CMV, Toxo, HSV, HBV, HCV, HIV)➤ Anticorpi anti-nucleo ed anti-DNA➤ Creatinina, azotemia, GOT, GPT, gammaGT, Fosfatasi alcalina, bilirubina totale e diretta➤ LDH➤ Elettroforesi➤ Prescrizione di altre indagini di laboratorio per escludere le forme secondarie di linfocitosi (se ritenuta opportuna)➤ Prescrizione della visita ematologica (se ritenuta opportuna)
	Fonte: GdL LCC REP Puglia e FIMMG
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: 30 minuti

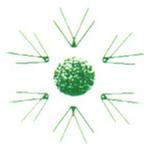


Modulistica/Documentazione e informatizzata	<ul style="list-style-type: none"> • Cartella informatizzata del paziente • Prescrizione emocromo (se ritenuta opportuna) • Impegnative per indagini di laboratorio al fine di escludere le forme secondarie di linfocitosi (se ritenuta opportuna) • Impegnativa per visita ematologica (se ritenuta opportuna)
Propedeutica per:	<p>Fonte: GdL LCC REP Puglia e FIMMG</p> <p>Eventuale ripetizione dell'emocromo e di altre indagini di laboratorio o richiesta di prima visita ematologica</p>

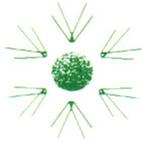
Attività n. T4: Esecuzione prelievo ematico ed esami di laboratorio	
Professionista	Infermiere/Tecnico laboratorio/Patologo Clinico
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none"> • Luogo: Laboratorio analisi, pubblico o privato accreditato • Prestazione: Prelievo venoso ed esami prescritti (vd. Attività T3)
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none"> • Accettazione amministrativa del paziente (impegnativa cartacea o informatizzata) • Registrazione dei dati del paziente sul software gestionale del laboratorio • Esecuzione prelievo ematico e predisposizione delle provette per le indagini • Esecuzione degli esami
Tempi	Durata: 2 giorni (inclusa esecuzione esami)
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none"> • Impegnative per esami • Referti esami cartacei e/o informatizzati
Attività propedeutica per:	Visita con MMG



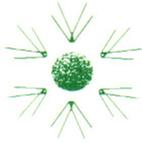
Attività n. T5: Visita MMG post-refertazione esami	
Professionista	MMG
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Ambulatorio MMG Prestazione: Visita
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Anamnesi: Infezioni, sintomi sistemici• Esame obiettivo: valutazione delle stazioni linfonodali superficialie e/o dell'organomegalia• Visualizzazione referti esami di laboratorio• Se è esclusa una linfocitosi secondaria: prescrizione visita ematologica
	Fonte: GdL LCC REP Puglia e MMG
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: 30 minuti
Modulistica/Documentazione e informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Compilazione Scheda paziente• Prescrizione visita ematologica (se ritenuta necessaria in seguito all'esito degli esami e dell'esame obiettivo)
Propedeutica per:	Eventuale visita ematologica nel sospetto CLL o di patologia linfoproliferativa



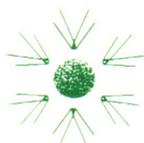
Attività n. A1: Prima visita ematologica	
Professionista	Ematologo
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Ambulatorio specialistico ospedaliero• Prestazione: Prima visita ematologica• Regime di erogazione: Ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Compilazione della scheda ambulatoriale: anamnesi completa ed acquisizione delle indagini eseguite in precedenza• Esame obiettivo e compilazione della scheda ambulatoriale nella parte relativa al diario ed all'esame obiettivo• Prescrizione emocromo sul SIST (impegnativa informatizzata) o impegnativa cartacea (se SIST temporaneamente non funzionante)
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: 30 minuti
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Scheda ambulatoriale cartacea• Impegnativa di emocromo informatizzata (o cartacea)
	Fonte: GdL LCC IRCCS Puglia
Propedeutica per:	Esecuzione emocromo



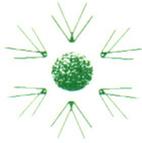
Attività n. A2: Esecuzione prelievo ematico ed invio provette	
Professionista	Operatore del CUP/ Infermiere dell'ambulatorio/Personale ausiliario
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Ambulatorio specialistico• Prestazione: Prelievo venoso• Regime: ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Accettazione amministrativa della ricetta per emocromo (cartacea o informatizzata) da parte dell'operatore del CUP centralizzato in caso di utenti non esenti dal pagamento del ticket o da parte dell'operatore del CUP decentrato nel caso di utente esente• Registrazione dei dati del paziente sul software gestionale del laboratorio (infermiera dell'ambulatorio)• Preparazione provette per invio al laboratorio con apposizione del barcode (infermiera dell'ambulatorio)• Esecuzione di prelievo ematico da vena periferica (infermiera dell'ambulatorio)• Invio delle provette in laboratorio mediante posta pneumatica (personale ausiliario) <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Puglia</p>
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: 10 minuti• Tempi: entro 15 minuti dalla prescrizione dell'ematologo
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Impegnativa registrata di accompagnamento alla provetta
Attività propedeutica per:	Esecuzione emocromo



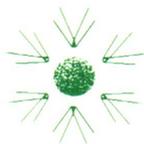
Attività n. A3: Esecuzione esami di laboratorio e refertazione	
Professionista	Patologo clinico e Tecnico di laboratorio
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Laboratorio Analisi• Prestazione: emocromo• Regime: ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Esecuzione emocromo con contaglobuli da parte del tecnico• Validazione del risultato da parte del patologo clinico
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata 25 minuti• Esecuzione entro 30 minuti dal prelievo
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Modulistica/Documentazione e informatizzata	Referto cartaceo/informatizzato sul software del laboratorio
Attività propedeutica per:	Visita ematologica post-refertazione emocromo



Attività n. A4: Osservazione ematologica post-refertazione	
Professionista	Ematologo
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Ambulatorio• Prestazione: visita ematologica di controllo• Regime: Ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Visualizzazione del referto dell'emocromo• Aggiornamento del diario sulla scheda ambulatoriale cartacea• Erogazione delle tre impegnative per tipizzazione linfocitaria (valutazione citofluorimetrica) e per l'esame morfologico del sangue periferico• Compilazione della scheda di sospetto clinico per l'analisi citofluorimetrica sul fileserver dell'ematologia• Lettera di dimissione ambulatoriale• Prenotazione della visita successiva sull'agenda Workplan <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari</p>
Tempi	<p>Durata: 20 minuti</p> <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari</p>
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Scheda ambulatoriale del paziente• Tre Impegnative per tipizzazione linfocitaria• Un'impegnativa per esame morfologico del sangue periferico• Scheda di sospetto clinico per la valutazione citofluorimetrica• Lettera di dimissione ambulatoriale• Coupon di prenotazione per la visita successiva <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari</p>
Attività propedeutica per:	<ul style="list-style-type: none">• Esecuzione striscio sangue periferico• Tipizzazione linfocitaria

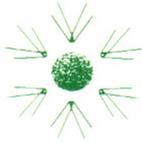


Attività n. A5: Esecuzione striscio sangue periferico e prelievo per tipizzazione linfocitaria	
Professionista	Operatore del CUP/Infermiere dell'ambulatorio/Personale ausiliario
	Fonte: GdL LCC REP Puglia
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Sala prelievi dell'ambulatorio• Prestazione: Striscio di sangue periferico e prelievo per la tipizzazione linfocitaria• Regime: ambulatoriale
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Registrazione delle impegnative da parte dell'operatore del CUP centralizzato (in caso di utente pagante) o decentrato (in caso di utente esente)• L'infermiere:<ul style="list-style-type: none">-preleva una goccia di sangue dalla falange distale con pungidito; appone la goccia di sangue alla base del primo vetrino. Dispone il secondo vetrino a 30° ed effettua lo striscio; numero minimo: 2 campioni;-effettua il prelievo ematico da vena periferica (una provetta di EDTA)• Il personale ausiliario trasporta la provetta e gli strisci presso il laboratorio annesso all'Ematologia
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Tempi	Durata: 10 minuti
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Modulistica/Documentazione	<ul style="list-style-type: none">• Impegnative informatizzate (o cartacee) registrate

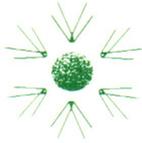


informatizzata	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Attività propedeutica per:	<ul style="list-style-type: none">• Esame morfologico del sangue periferico• Esecuzione tipizzazione linfocitaria

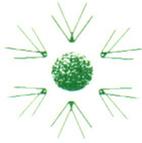
Attività n. A6 Esame morfologico del sangue periferico	
Professionista	Patologo clinico, Ematologo
	Fonte: GdL LCC REP Puglia
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Laboratorio annesso all'Ematologia
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Esecuzione esame con coloratore automatico• Refertazione dello striscio
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Tempi	Durata: 6 minuti
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Modulistica/Documentazione informatizzata	Referto cartaceo
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Attività propedeutica per:	Analisi citofluorimetrica (tipizzazione linfocitaria)



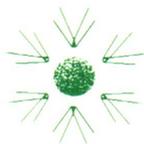
Attività n. A7: Esecuzione tipizzazione linfocitaria	
Professionista	Biologo citofluorimetrista
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: ambulatorio• Prestazione: tipizzazione linfocitaria• Regime: ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Visualizzazione della scheda di sospetto clinico per l'analisi citofluorimetrica compilata dall'ematologo sul fileserver• Esecuzione seguenti marcatori: SmlG K e λ CD22 o CD79β CD19 CD20 CD5 FMC7 CD200 CD23• Redazione del referto cartaceo• Scansione del referto di tipizzazione ed inserimento sul fileserver dell'Ematologia <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari</p>
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: 2 ore• Tempi: entro 24 ore dalla ricezione dello striscio
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Scheda di sospetto clinico compilata dall'ematologo sul fileserver• Referto cartaceo di tipizzazione linfocitaria• Referto scansionato sul fileserver dell'Ematologia <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari</p>
Attività propedeutica	Visita ematologica post refertazione esame



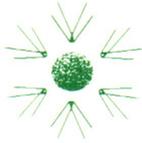
per:	citofluorimetrico
Attività n. A8: Visita ematologica post refertazione e stadiazione	
Professionista	Ematologo
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: ambulatorio• Prestazione: visita di controllo• Regime: ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Consegna del referto esame morfologico del sangue periferico al paziente• Visualizzazione referto della tipizzazione linfocitaria sul fileserver e consegna dello stesso al paziente• Comunicazione della diagnosi al paziente• Aggiornamento della scheda ambulatoriale• Inserimento del paziente nel database di patologia• Redazione lettera di dimissione ambulatoriale• Compilazione del certificato di esenzione ticket 048• Stadiazione secondo Rai e Binet (cfr. STADIAZIONE)• Prescrizione delle vaccinazioni e consegna modulo delle vaccinazioni (modulo per vaccinazioni)• Erogazione delle impegnative per le indagini di follow-up o per la definizione prognostica della malattia (in caso di inizio terapia)• Erogazione dell'impegnativa per la visita di controllo• Inserimento dei dati anagrafici sull'agenda workplan per la prenotazione della visita di follow-up <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari</p>
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: 40 minuti• Tempi: entro 15 giorni dalla refertazione della tipizzazione linfocitaria <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari</p>



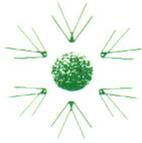
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Referto esame morfologico del sangue periferico• Referto tipizzazione linfocitaria• Scheda ambulatoriale• Lettera di dimissione ambulatoriale per il MMG• Certificato di patologia per esenzione ticket '048'• Modulo delle vaccinazioni• Impegnative per le indagini di inizio terapia o di follow-up e per la visita di controllo• Coupon di prenotazione per la visita successiva
Attività propedeutica per:	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari Osservazione ed esecuzione indagini di follow-up



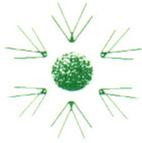
Attività n. A1S: Richiesta esenzione	
Professionista	Impiegato del Distretto Socio-sanitario
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Distretto Socio-Sanitario di appartenenza del paziente• Prestazione: consegna del modulo di esenzione 048
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Inserimento dell'esenzione ticket sulla piattaforma regionale• Consegna della documentazione cartacea che attesta l'esenzione ticket
Tempi	Durata: 15 minuti
Modulistica/Documentazione informatizzata	Certificato di esenzione rilasciato dall'ematologo Consegna della documentazione attestante l'esenzione ticket 048
Attività propedeutica per:	Effettuazioni, a titolo gratuito, di prestazioni specialistiche e di indagini strumentali/laboratoristiche per lo studio della leucemia linfatica cronica



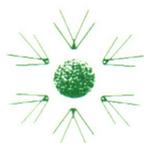
Attività n. A9: Osservazione ed esecuzione indagini di follow-up	
Professionista	Ematologo
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Ambulatorio• Prestazione: Visita medica e visualizzazione delle indagini di follow-up o di valutazione prognostica• Regime: ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Aggiornamento della scheda ambulatoriale in cui si riportano: anamnesi patologica prossima, esame obiettivo, le indagini di laboratorio o strumentali• Esame obiettivo con palpazione dei linfonodi superficiali, del fegato e della milza (da eseguire ogni 3-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche ed alla cinetica della malattia)• Controllo ogni 3-12 mesi delle seguenti indagini di laboratorio: emocromo e reticolociti, glicemia, creatinina, urea, urato, proteine totali, albumina, Na, K, calcio, glicemia, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT, β2-microglobulina, LDH, IgG, IgA, IgM, elettroforesi sieroproteica• Richiesta di esecuzione di ecografia addome (1 volta/anno o in rapporto alle esigenze cliniche)• Valutazione delle condizioni cliniche del paziente e delle indagini di laboratorio al fine di stabilire se sussistono i criteri per l'inizio della terapia (cfr. Criteri di eleggibilità alla terapia) o se, viceversa, è possibile proseguire il solo follow-up• In caso di anemia, richiesta di esecuzione di indagini supplementari da eseguire in aggiunta a quelle sopra riportate: ferro, ferritina, transferrina, vitamina B12, folati, eritropoietina, aptoglobina, test di Coombs diretto ed indiretto. In caso di riscontro di anemia sideropenica: sangue occulto delle feci su tre determinazioni ed eventuali indagini endoscopiche (colonscopia e gastroscopia)• In caso di citopenie non certamente riconducibili alla leucemia linfatica cronica, è possibile eseguire l'esame morfologico del sangue midollare e la biopsia osteomidollare (per esempio per escludere quadri concomitanti di mielodisplasia)



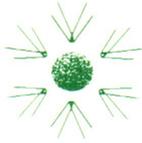
	Fonte: GdL LCC REP Puglia
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• In caso di infezioni respiratorie che richiedono la terapia antibiotica per via endovenosa o l'ospedalizzazione o in caso di pazienti con un basso livello di IgG che hanno manifestato esperienze di infezioni maggiori o infezioni minori ricorrenti nonostante l'ottimizzazione della profilassi antibiotica, c'è indicazione alla profilassi con immunoglobuline. Si procede come riportato di seguito:<ul style="list-style-type: none">○ determinare il livello sierico di IgG e, se i valori risultano inferiori a 5 g/L, infondere Ig per via endovenosa alla dose di 0.3-0.5 g/Kg;○ i pazienti devono essere rivalutati regolarmente al fine di stabilire la necessità di proseguire con l'infusione di immunoglobuline.○ aggiustare la dose in maniera tale da mantenere i valori al di sopra di 5 g/L;
Durata	Durata: 20-30 minuti
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Scheda ambulatoriale• Impegnative per le indagini di laboratorio e per l'eventuale ecografia dell'addome• Coupon di prenotazione per la visita successiva• Impegnative per la biopsia osteomidollare, per l'agoaspirato midollare e per la tipizzazione linfocitaria (in caso di citopenie non giustificabili)• Impegnative per le indagini endoscopiche da eseguire in caso di anemia sideropenica• Impegnativa per l'infusione delle immunoglobuline nei casi indicati• Nei casi in cui siano evidenziati i criteri per l'inizio della terapia: impegnative per gli studi biologici (FISH, p53, Studio dell'ipermutazione somatica della regione variabile delle catene pesanti delle Ig (IGHV), per l'esecuzione della TAC e della valutazione cardiologica (se necessaria)
Attività propedeutica	Visita ematologica per la scelta della terapia o Osservazione ed esecuzione delle indagini di



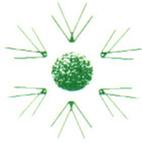
per:	follow-up
-------------	-----------



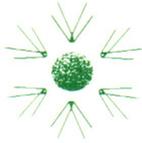
Attività n. A10: Prescrizione indagini pre-terapia	
Professionista	Ematologo/Persaonle Ufficio CUP
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Ambulatorio ematologia Prestazione: prescrizioni Regime: ambulatorio
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Prescrizione prelievo venoso• Prescrizione esami di patologia clinica• Prescrizione TC (collo, torace, addome e pelvi)• Prescrizione visita cardiologica (specie per i pz eleggibili alla terapia con Ibrutinib)• Prescrizione studio mutazionale della p53• Prescrizione studio stato mutazionale IGHV• Prescrizione studio della FISH• Valutazione del Performance Status e Fitness Status (cfr. scheda dettaglio attività)• Prescrizione valutazione psiconcologica, se ritenuta opportuna ed accettata dal paziente (cfr. scheda dettaglio attività)
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Tempi	Durata: 30 minuti



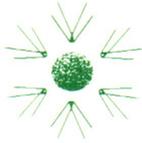
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Impegnative per singola prestazione• Moduli di prenotazione rilasciati dall'Ufficio CUP per le seguenti prestazioni:<ul style="list-style-type: none">• esami di patologia clinica• visita cardiologica/ECG/Ecocardiogramma• TC collo-torace-addome e pelvi• Indicazioni circa l'ora ed il giorno indicati dall'Ematologo per le seguenti attività:<ul style="list-style-type: none">-prelievo per lo studio mutazionale della p53-prelievo per lo studio dello stato mutazionale IGHV-prelievo per lo studio della FISH-valutazione psicologica o delle fragilità
Attività propedeutica per:	Esecuzioni indagini e visite prescritte



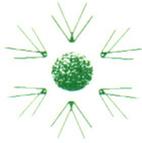
Attività n. A11: Esecuzione vaccinazioni	
Professionista	Infermiere presso Ambulatorio di vaccinazione ospedaliera <ul style="list-style-type: none">• Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari, UOC Igiene, telefono 080559238, mail vaccinazioni@policlinico.ba.it• ASL Brindisi, Dipartimento di Prevenzione, Ambulatorio Vaccinale P.O. Perrino, telefono 3384631693 (attivo anche whatsapp) Fonte: GdL LCC REP Puglia
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo: Ambulatorio di vaccinazione ospedaliera• Regime: ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Visualizzazione della diagnosi e della richiesta di vaccinazioni rilasciata dal MMG o dall'Ematologo• Prestazione:<ul style="list-style-type: none">○ Vaccinazioni anti-pneumococciche (13 valente coniugata e dopo 8 settimane 23-valente polisaccaridica)○ Vaccinazione anti-influenzale (ogni anno nel periodo compreso tra ottobre e dicembre, utilizzare prodotto adiuvato o potenziato)○ Vaccinazione anti-HBV (utilizzare prodotto adiuvato), previo screening○ Richiamo decennale di vaccinazione anti-dTaP• Rilascio di certificazione vaccinale
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: non indicata• Tempi: dopo la diagnosi e comunque prima dell'inizio della terapia per CLL
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Lettera di dimissione ambulatoriale e modulo delle vaccinazioni allegate• Certificato di vaccinazione
Attività propedeutica per:	Inizio terapia



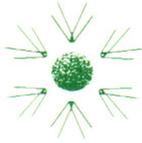
Attività n. A12: Visita cardiologica ed esecuzione ECG ed ecocardiogramma (in caso di terapia con Ibrutinib o in rapporto alle esigenze cliniche)	
Professionista	Cardiologo ed Infermiere
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Ambulatorio Cardiologia Prestazione: <ul style="list-style-type: none">• Visita cardiologica• ECG• Ecocardiogramma Regime: ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Registrazione delle impegnative• Inserimento dei dati anagrafici sul software gestionale della cardiologia• Esecuzione visita• Esecuzione ECG• Esecuzione ecocardiogramma
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Tempi	Durata: <ul style="list-style-type: none">• ECG: 10 minuti• Ecocardiogramma: 20 minuti• Visita cardiologica: 15 minuti• Tutte le attività precedenti: 20-40 minuti
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari



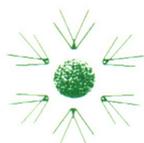
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Impegnativa cartacea/informatizzata con indicazione al tipo di trattamento ematologico o ai sintomi sviluppati con eventuale sospetto cardiologico• Copia del referto di visita (se eseguita)• Copia del referto di ECG (se eseguito)• Copia del referto di ecocardiogramma (se eseguito)
Attività propedeutica per:	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari Visita ematologica per la scelta della terapia



Attività n. A13: Esecuzione prelievo ematico e invio campioni	
Professionista	Personale CUP/ Infermiere ambulatorio di ematologia/Personale ausiliario
Luogo e regime di erogazione	Luogo: ambulatorio Prestazione: Prelievo ematico Regime: ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Registrazione delle impegnative presso il CUP decentrato• Esecuzione del prelievo di sangue periferico (infermiere) o, in rari casi, prelievo midollare (medico ed infermiere):<ul style="list-style-type: none">• 2 provette di EDTA (per studio p53 e studio dello stato mutazioneIGHV)• 1 provetta di litio eparina (per FISH)• provette per le indagini di patologia clinica• trasporto delle provette ai laboratori dedicati da parte del personale ausiliario o invio delle provette al laboratorio centrale tramite posta pneumatica
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Tempi	Durata: 10 minuti
Modulistica/Documentazione informatizzata	Impegnativa cartacea o informatizzata per ogni attività
Attività propedeutica per:	Esecuzione delle singole indagini di laboratorio (indagini di patologia clinica, studio della p53, studio dello stato mutazionale, studio della FISH)

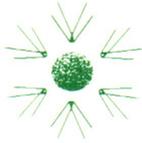


Attività n. A14: Esecuzione esami patologia clinica	
Professionista	Biologo/Tecnico di laboratorio analisi ospedaliero
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Laboratorio analisi ospedaliero o laboratori accreditati (per prestazioni non eseguibili presso l'IRCCS Oncologico di Bari) Regime: ambulatoriale
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Modalità e tecnologie	<p>Prestazioni:</p> <ul style="list-style-type: none">• Emocromo e reticolociti, glicemia, creatinina, urea, urato, proteine totali, albumina, Na, K, Calcio, Fosforo, gammaGT, Fosfatasi alcalina, esame urine, glicemia, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT, β2-microglobulina, LDH, IgG, IgA, IgM, elettroforesi sieroproteica; sierologia per HIV, HCV; HBsAg, HBsAb, HBcAb IgM e IgG;• test di Coombs diretto ed indiretto (eseguiti presso il Centro Trasfusionale dell'Ospedale San Paolo di Bari o presso laboratori accreditati scelti dal paziente)• HBV-DNA in caso di positività della sierologia per HBV in pazienti non vaccinati (eseguita presso il Centro Trasfusionale dell'Ospedale San Paolo di Bari o presso laboratori accreditati scelti dal paziente)• Quantiferon (codice 90773 x 1 : test di stimolazione linfocitaria (per mitogeno) e codice 79001 x 1) se evidenza di calcificazioni polmonari o linfonodi calcifici a livello mediastinico o anamnesi familiare o personale per pregressa TBC): presso il Centro Unico Prelievi del Policlinico di Bari o presso i laboratori accreditati scelti dal paziente• Dosaggio G6PDH (in caso di paziente con rischio di sindrome da lisi tumorale)• Dosaggio di CMV-DNA (eseguito presso Policlinico di Bari o presso il laboratorio accreditato scelto dal paziente prima dell'inizio della terapia con idelalisib)• beta-HCG in caso di paziente in età fertile da avviare al trattamento



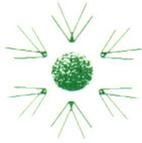
Tempi	Durata: variabile Tempi: da 3 ore a 10 giorni
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none"> • Impegnative • Moduli di prenotazione rilasciati dall'ufficio CUP
Attività propedeutica per:	Visita ematologica per la scelta della terapia

Attività n. A15: Esecuzione esame mutazioni di p53	
Professionista	Biologo
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Laboratorio di Diagnostica Molecolare e Farmacogenetica Prestazione: studio mutazionale della TP53 Regime: ambulatoriale o in day service
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none"> • Visualizzazione della scheda compilata dall'ematologo sul fileserv di Ematologia • Acquisizioni dell'impegnative per l'esecuzione dell'esame: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Estrazione DNA o RNA (cod. 91365) x1 ➢ Analisi di mutazione con amplificazione (PCR) ed elettroforesi (cod 91293) x 1 ➢ Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento (cod. 91303) x 2 • Esecuzione esame in NGS (Next Generation Sequencing) • Redazione e stampa del referto • Scansione del referto ed inserimento sul fileserv di Ematologia
Tempi	<ul style="list-style-type: none"> • Durata: 10-15 gg lavorativi • Tempi: esecuzione entro 2 ore dall'esecuzione del prelievo in provetta con EDTA (emocromo). <ul style="list-style-type: none"> ○ I centri esterni possono richiedere il prelievo in provette stabilizzanti il DNA (si fornirà il codice delle provette da acquistare a specifica richiesta)

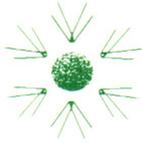


	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none"> • Impegnativa registrata • Scheda per l'esecuzione di indagini molecolari sul fileserver • Referto cartaceo ed informatizzato
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Attività propedeutica per:	Visita ematologica per la scelta della terapia

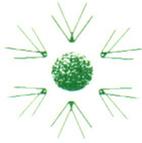
Attività n. A16: Esecuzione esame ipermutazione somatica della regione variabile delle catene pesanti delle Ig (IGHV)	
Professionista	Biologo
Luogo e regime di erogazione	<p>Luogo: Laboratorio Diagnostica Molecolare e Farmacogenetica (IRCCS Giovanni Paolo II Bari)</p> <p>Prestazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estrazione di DNA o RNA (cod. 91.365) • Analisi di mutazione con amplificazione (PCR) e elettroforesi (cod. 91.293) x 2 • Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento (cod. 91.303) x 2 <p>Regime: ambulatoriale o di day service</p>
Modalità e tecnologie	<p>Fonte: GdL LLC IRCCS Oncologico di Bari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visualizzazione dell'impegnativa registrata • Visualizzazione della scheda compilata dall'ematologo sul fileserver dell'Ematologia • Estrazione DNA, PCR, elettroforesi capillare in fluorescenza, sequenziamento ed analisi con software dedicati (dettagli procedurali in appendice) • Redazione e stampa del referto • Scansione del referto ed inserimento in apposita cartella sul fileserver dell'Ematologia
	Fonte: GdL LLC IRCCS Oncologico di Bari



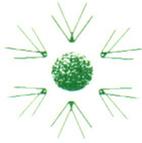
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Durata: Dall'estrazione alla refertazione 10-15 giorni• Tempi: Arrivo del campione nella stessa giornata del prelievo
Modulistica/Documentazione informatizzata	Fonte: GdL LLC IRCCS Oncologico di Bari <ul style="list-style-type: none">• Scheda per esecuzioni di indagini molecolari compilato sul fileserver dell'Ematologia• Impegnativa con i seguenti codici:<ul style="list-style-type: none">○ Estrazione di DNA o RNA (cod. 91.365) x 1○ Analisi di mutazione con amplificazione (PCR) e elettroforesi (cod. 91.293) x 2○ Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento (cod. 91.303) x 2• Referto secondo linee guida ERIC cartaceo ed informatizzato
Attività propedeutica per:	Fonte: GdL LLC IRCCS Oncologico di Bari Visita ematologica per la scelta della terapia



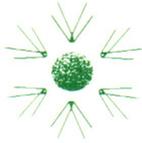
Attività n. A17: Esecuzione esami citogenetica (FISH)	
Professionista	Citogenetista
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Laboratorio di citogenetica IRCCS Giovanni Paolo II Bari Prestazione: ambulatoriale o in day service Regime: ambulatoriale o di day service
	Fonte: GdL IRCCS Oncologico di Bari
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Visualizzazione dell'impegnativa registrata con codice 91373 x 2 (cod 93152)• Visualizzazione della scheda compilata dall'ematologo in formato cartaceo con la diagnosi ed il numero di linfociti• Esecuzione esame (dettagli in appendice)• Redazione e stampa del referto
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Tempi	Durata: 10-15 giorni
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari



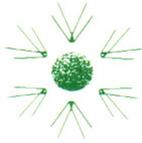
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Scheda compilata dall'ematologo in formato cartaceo• Impegnativa• Referto secondo linee guida ISCN (International System for Chromosome Nomenclature) cartaceo
Attività propedeutica per:	Fonte: GdL IRCCS Oncologico di Bari Visita ematologica per la scelta della terapia



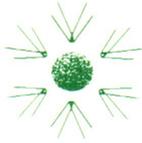
Attività n. A18: Esecuzione esami di radiodiagnostica	
Professionista	Infermiere, Tecnico, Radiologo Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Luogo e regime di erogazione	Luogo: UO di Radiodiagnostica Prestazione: ambulatoriale Regime: ambulatoriale Fonte: GdL IRCCS Oncologico di Bari
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Presa visione dell'impegnativa, della prenotazione e delle indagini di laboratorio pre-TAC (infermiere/medico)• Inserimento dei dati anagrafici del paziente sul RIS (infermiere)• Acquisizione di eventuali indagini radiologiche precedenti (referti e CD)• Conferma dell'assunzione dei farmaci per la preparazione antiallergica (nei pazienti con storia di allergie) (infermiere/medico)• Firma del consenso informato all'esecuzione della TAC (medico/infermiere)• Anamnesi per escludere sospette gravidanze in donne in età fertile; in caso di dubbio, esecuzione del prelievo per βHCG (medico/infermiere)• Verifica esami eleggibilità al mezzo di contrasto (cfr. scheda dettaglio attività)• Posizionamento di un accesso venoso per l'infusione del mezzo di contrasto (infermiere)• Esecuzione della TAC (tecnico/medico)• Osservazione post-indagine per escludere reazioni allergiche (infermiere)• Refertazione sul PACS (radiologo)• Consegna del referto cartaceo e del CD delle immagini da parte del personale infermieristico o amministrativo Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari



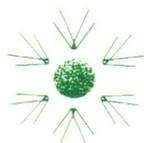
Tempi	Tempi: variabile da 10 a 30 giorni dalla richiesta dell'ematologo a seconda delle necessità cliniche
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Impegnativa registrata• Modulo di consenso informato• Referto cartaceo ed informatizzato
	Fonte: GdL IRCCS Oncologico di Bari
Attività propedeutica per:	Visita ematologica per la scelta della terapia



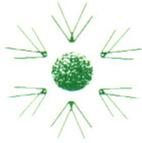
Attività n. 19: Visita ematologica per la scelta della terapia	
Professionista	Ematologo
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Ambulatorio Prestazione: Visita ematologica Regime: Ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Visualizzazione referto visita cardiologica• Visualizzazione referti esami di patologia clinica• Visualizzazione referti p53• Visualizzazione referto IGHV• Visualizzazione referto FISH• Valutazione del Performance status e fitness status (cfr. scheda dettaglio attività)• Colloquio con il paziente per discutere delle possibili opzioni terapeutiche, degli outcome e degli effetti collaterali• Lettera di dimissione con indicazione fornite al MMG circa la terapia scelta• Consegna di una copia del consenso informato relativo alla terapia scelta per consentire la lettura dello stesso a domicilio• Erogazione delle impegnative per la visita successiva e/o per l'infusione della chemioterapia sul sistema SIST• Inserimento dei dati anagrafici sull'agenda workplan e stampa del coupon di prenotazione
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Tempi	Durata: 30 minuti Tempi: entro 15 giorni dalla visita precedente
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari



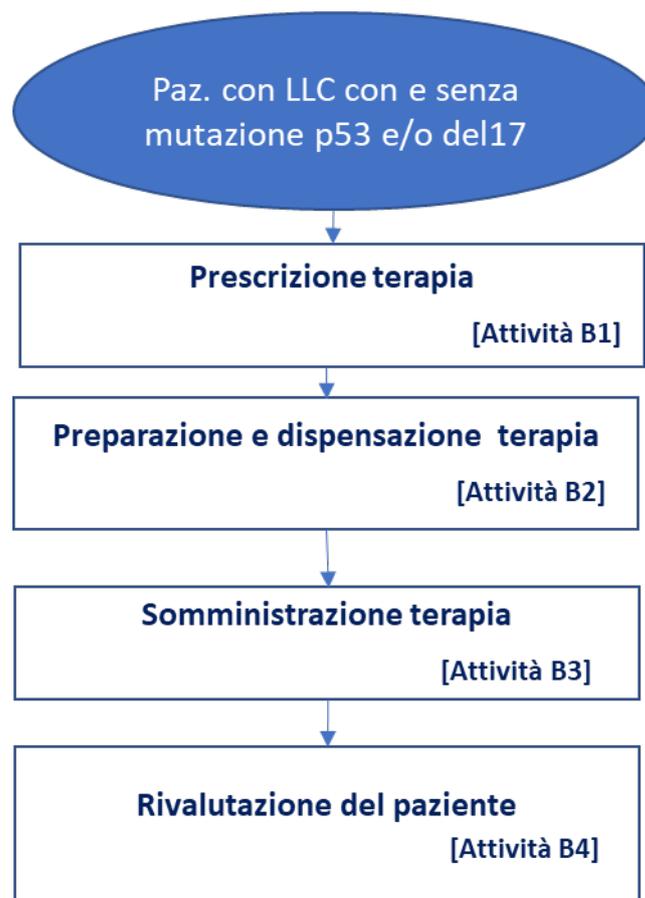
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Referto Cartaceo della visita cardiologica, dell'ECG e dell'ecocardiogramma• Referti delle indagini di patologia clinica• Visualizzazione dei referti dello studio della p53, dello stato mutazionale e della FISH• Lettera di dimissione• Copia del consenso informato• Impegnative per la visita successiva e/o per l'infusione della chemioterapia• Coupon di prenotazione della visita successiva
	Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari
Attività propedeutica per:	Percorso B

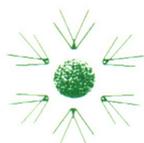


Attività n. A22: Valutazione e supporto psiconcologico	
Professionista	Psiconcologo
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Ambulatorio di psiconcologia Prestazione: visita psicologica Regime: ambulatorio
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Registrazione delle impegnative:<ul style="list-style-type: none">○ Cod 89.7 prima visita psicologica○ Cod 94.09 colloquio psicologico○ Cod 9.43 psicoterapia individuale○ Cod 94.42 psicoterapia familiare• Compilazione della cartella cartacea• Colloquio approfondito con il paziente• Analisi della domanda psicologica• Programmazione dell'intervento psicologico/psicoterapeutico• Firma del consenso informato all'intervento psicologico• Inserimento dei dati anagrafici nell'agenda cartacea per l'appuntamento successivo• Valutazione del possibile intervento psichiatrico in corso di trattamento (prenotazione presso i CSM del territorio di residenza del paziente) <p>Fonte: GdL LCC IRCCS Oncologico di Bari</p>
Tempi	Durata: 60 minuti per ogni visita Il periodo di trattamento variabile in base alla problematica
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Impegnative cartacee/informatizzate• Cartella cartacea• Consenso informato• Agenda cartacea
Attività propedeutica per:	Nessuna

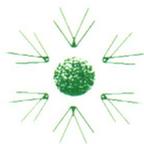


**Figura 2 Flowchart Percorso B:
Percorso pazienti diagnosi LLC con e senza mutazione P53
e/o del(17p)**



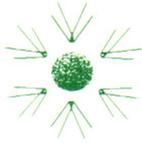


Attività n. B1: Prescrizione terapia	
Professionista	Ematologo
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Ambulatorio specialistico ospedaliero Prestazione: Visita ematologica Regime di erogazione: Ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• compilazione scheda Ambulatoriale• colloquio approfondito nel corso del quale vengono fornite informazioni circa di eventuali eventi avversi e interazioni farmacologiche• firma del consenso informato• prescrizione sul sistema EDOTTO dei nuovi farmaci (ibritunib, idelalisib e venetoclax o dei piani terapeutici per i fattori di crescita)• inserimento dati su registro AIFA per i farmaci che richiedono un monitoraggio• compilazione schema di terapia dei farmaci infusionali (rituximab, obinutuzumab, bendamustina, fludarabina, ciclofosfamide) sul software dell'UMaCA• Prescrizione della terapia secondo quanto segue: <p><u>In caso di mutazione della p53 e/o del(17p)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Terapie di seguito riportate:<ul style="list-style-type: none">○ Ibrutinib○ Rituximab-Idelalisib (in caso di non eleggibilità ad ibrutinib)○ Venetoclax (nei pazienti non idonei a ricevere uno dei due inibitori indicati in precedenza)

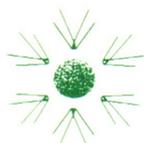


Senza mutazione P53 e/o del(17p)

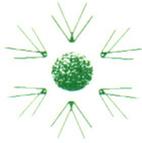
- Terapie indicate (in ordine alfabetico), dettaglio protocollo in appendice:
 - **Ibrutinib** (prescrivibile nei pazienti di età >70 anni e nei pazienti di età >65 anni in presenza di almeno una delle seguenti condizioni: emoglobina < 10 gr/dl o piastrine < 100000 µL; ECOG 1 o 2; clearance creatinina < 70ml/min; anemia emolitica autoimmune o piastrinopenia autoimmune).
 - **Obinutuzumab-Clorambucile** (da considerare in pazienti di età > 65 anni, in caso di IGHV mutato, in assenza di del(11q) e con CIRS > 6 e clearance creatinina < 70ml/min, previa discussione con il paziente)
 - **Rituximab-Bendamustina** (da considerare in pazienti di età > 65 anni, in caso di IGHV mutato, in assenza di del(11q) e con CIRS < 6 e clearance creatinina > 70, previa discussione con il paziente). Terapia di scelta nei pazienti under 65 UNFIT.
 - **Rituximab – Clorambucile** (da considerare in pazienti over 65, in presenza di IGHV mutato, in assenza di del(11q) e con CIRS > 6 e clearance creatinina < 70ml/min, nei casi non idonei alla terapia con Obinutuzumab-Clorambucil, previa discussione con il paziente)
 - **Rituximab-Fludarina-Ciclofosfamide** (terapia di scelta nei pazienti di età < 65 anni, FIT)
- Valutazione profilassi delle infezioni (cfr. [scheda con dettagli](#))
- Valutazione interazioni farmacologiche in caso di profilassi per HCV e tubercolosi (dettagli nella scheda 'Interazioni farmacologiche in caso di profilassi per HCV e tubercolosi' in appendice)



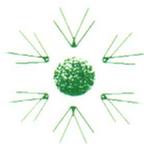
Tempi	Durata: cfr. dettagli protocolli
Modulistica/Documentazione informatizzata	Fonte: GdL LCC REP Puglia <ul style="list-style-type: none">• compilazione scheda Ambulatoriale• consenso informato• sistema EDOTTO• registro AIFA• schema di terapia infusione sul software di U.Ma.C.A.
Propedeutica per:	preparazione e dispensazione della terapia



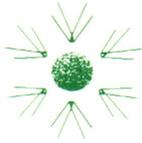
Attività n. B2: Preparazione e dispensazione terapia	
Professionista	<ul style="list-style-type: none">• Farmacista/infermiere/tecnico (per terapie infusionali)• Farmacista territoriale (per le terapie orali: ibrutinib, idelalisib, venetoclax)• Farmacisti convenzionati: per il clorambucil
Luogo e regime di erogazione	<ul style="list-style-type: none">• Luogo:<ul style="list-style-type: none">✓ Unità Farmaci Antiblastici/ U.Ma.CA. (per terapie infusionali)✓ Farmacia territoriale di residenza del paziente (per terapie orali)
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Terapie endovenose: Il farmacista in accettazione:<ul style="list-style-type: none">✓ valuta l'appropriatezza prescrittiva, la correttezza dei dosaggi prescritti ed il rispetto dei tempi di riciclo✓ stampa etichetta con dati anagrafici del paziente, dei dosaggi dei farmaci e del diluente e la data di preparazione e di stabilità✓ valida la prescrizione e la consegna al collega che opera in laboratorio U.Ma.C.A.✓ prepara con il personale amministrativo i FILE F per il rimborso regionale che vengono firmati successivamente dal medico prescrittore• Terapie orale Il farmacista che opera presso le farmacie del territorio:<ul style="list-style-type: none">✓ visiona i piani terapeutici prescritti dall'ematologo sul sistema EDOTTO e su AIFA✓ valida la prescrizione✓ consegna il farmaco al paziente secondo prescrizione medica
Tempi	<ul style="list-style-type: none">• Per le preparazioni infusionali:<ul style="list-style-type: none">✓ Allestimento in 20 minuti✓ Entro 30 minuti dall'invio dello schema di terapia• Per i farmaci orali:<ul style="list-style-type: none">✓ Prima dell'inizio del trattamento



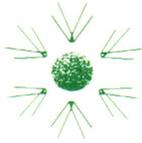
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• Terapie endovenose:<ul style="list-style-type: none">✓ schema di terapia✓ stampa etichetta<ul style="list-style-type: none">✓ FILE F• Terapie orale <p>✓ piani terapeutici prescritti dall'ematologo sul sistema EDOTTO e su AIFA</p>
Propedeutica per:	Inizio somministrazione



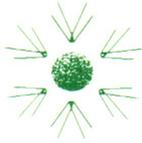
Attività n. B3: Somministrazione terapia	
Professionista	Infermiere (in caso di terapia infusionale) Medico (in caso di terapia orale)
Luogo e regime di erogazione	Luogo: <ul style="list-style-type: none">• Ambulatorio ospedaliero (per terapia infusionale): infusione della terapia prescritta dal medico presso l'ambulatorio di infusione• Domicilio del paziente Regime di erogazione: Ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Infusione e/o assunzione della terapia
Tempi	Durata: vedi dettagli protocollo per tempi di assunzione
Modulistica/Documentazione informatizzata	Foglio di prescrizione prodotto software U.Ma.C.A
Propedeutica per:	Rivalutazione del paziente



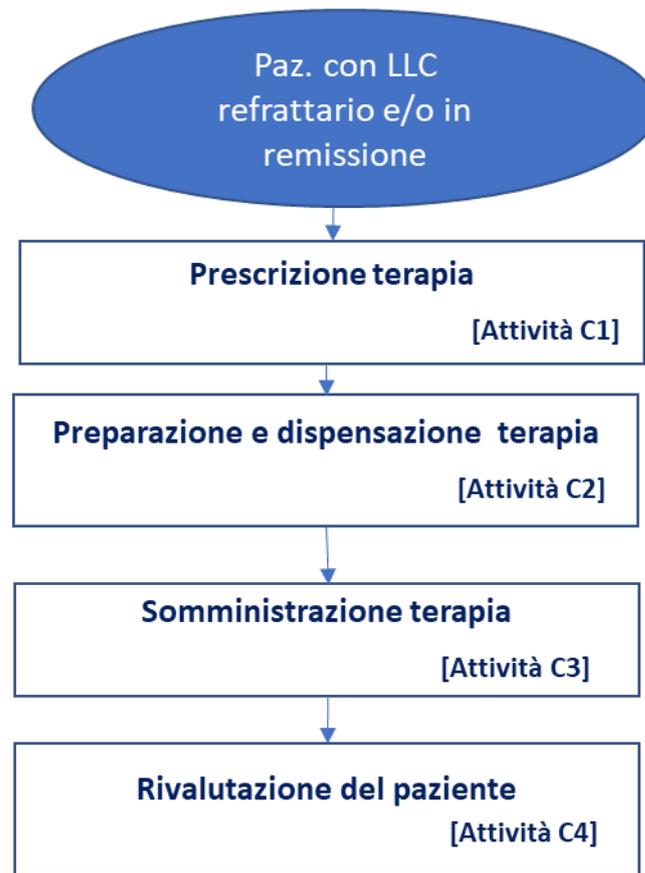
Attività n. B4: Rivalutazione del paziente	
Professionista	Ematologo
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Ambulatorio specialistico ospedaliero Prestazione: visita di controllo Regime di erogazione: Ambulatoriale
Modalità e tecnologie	<ul style="list-style-type: none">• Compilazione della scheda ambulatoriale circa eventuali reazioni infusionali• Compilazione della scheda di farmacovigilanza per la registrazione degli eventi avversi ai farmaci• Aggiornamento dei piani terapeutici su EDOTTO e su AIFA dei farmaci orali• Dimissione ambulatoriale riportante le modalità di assunzione del farmaco orale anti-tumorale e di terapie di supporto• Erogazione delle impegnative per la visita successiva e per le indagini di laboratorio di controllo (cfr. schemi dei farmaci)• Compilazione di certificazione di malattia per scopi pensionistici (se richiesta dal paziente)• Compilazione del certificato di presenza per “terapia salvavita” (se richiesto dal paziente)• Piani terapeutici su EDOTTO per i fattori di crescita (se necessari)• Valutazione della risposta (cfr. scheda dettaglio attività)
Tempi	Durata: vd dettaglio esami in appendice

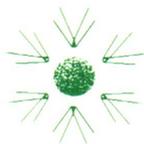


Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• lettera di dimissione• impegnative per visita successiva e per le indagini di laboratorio• certificato di presenza• certificato di malattia• piani terapeutici• scheda segnalazione di eventi avversi di farmacovigilanza
Propedeutica per:	Procedere con la terapia in corso o passare a quella di seconda linea (CFR. PERCORSO C)

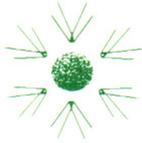


**Figura 5 - Flowchart Percorso C:
Percorso pazienti diagnosi LLC con o senza mutazione p53 e/o del(17p) refrattari alla terapia di prima linea o in remissione**



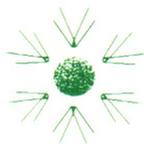


Attività n. C1: Prescrizione terapia	
Professionista	Ematologo
Luogo e regime di erogazione	Luogo: Ambulatorio specialistico ospedaliero Prestazione: Visita ematologica Regime di erogazione: Ambulatoriale



Modalità e tecnologie

- compilazione scheda Ambulatoriale
- colloquio approfondito con il paziente con spiegazione di eventuali eventi avversi e interazioni farmacologiche
- firma del consenso informato
- prescrizione sul sistema EDOTTO dei nuovi farmaci (ibrutinib, idelalisib e venetoclax o dei piani terapeutici per la lamivudina ed i fattori di crescita)
- inserimento dati su registro AIFA per i farmaci che richiedono un monitoraggio
- compilazione schema di terapia dei farmaci infusionali (rituximab, bendamustina) sul software dell'UMaCA
- lettera di dimissione (se terapia orale)
- Terapie indicate (in ordine alfabetico), dettaglio protocolli in appendice:
 - **Ibrutinib**
 - **Rituximab-Idelalisib**
 - **Rituximab-Venetoclax**
 - **Venetoclax**
 - **Trapianto allogenico** (da considerare solo per paz. con mutazione p53 e/o del(17p); condizioni di eleggibilità indicate in appendice)
 - **Rituximab – Bendamustina**, da considerare solo per pazienti con remissione oltre i 36 mesi dalla prima linea di terapia
- Valutazione profilassi delle infezioni (cfr. [scheda dettagli attività](#))
- Valutazione delle interazioni farmacologiche in caso di profilassi per HCV e tubercolosi (cfr. [dettagli nella scheda 'Interazioni farmacologiche in caso di profilassi per HCV e tubercolosi'](#))

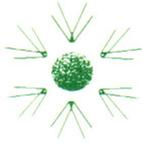


Tempi	Durata: 30 minuti
Modulistica/Documentazione informatizzata	<ul style="list-style-type: none">• compilazione scheda Ambulatoriale• consenso informato• sistema EDOTTO• registro AIFA• schema di terapia infusione su software di U.Ma.C.A.
Propedeutica per:	Allestimento e/o inizio terapia

Attività n. C2: Preparazione e dispensazione terapia (vd Attività B2)

Attività n. C3: Somministrazione terapia (vd. Attività B3)

Attività n. C4: Rivalutazione del paziente (vd. Attività B4)



4.3 Percorso sociale

Il paziente con diagnosi confermata di Leucemia Linfatica Cronica ha diritto a:

- Esenzione “048” (rilasciata dal Distretto Socio-Sanitario di appartenenza del paziente, previa presentazione del certificato rilasciato dallo specialista che ha effettuato la diagnosi)
- Eventuale indennità di accompagnamento e/o riconoscimento pensione di invalidità previa certificazione dello stato della patologia da parte dell'ematologo
- Assenza giustificata dal luogo di lavoro per attività terapeutica o per esami specialistici (durata valutata dall'ematologo in funzione dello stato del paziente).

5. Indicatori di monitoraggio

Per il percorso definito sono stati individuati i seguenti indicatori:

Indicatore 1

QUOTA REFERTI ESAME DI MUTAZIONE TP53 RICEVUTI ENTRO 15 GG DALL'INVIO DEL CAMPIONE

Numeratore: Numero di referti TP53 pervenuti entro 15 gg dall'invio della richiesta da parte dell'ematologo

Denominatore: Numero di referti TP53

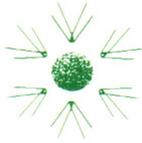
Unità di misura: %

Valore iniziale: 88,0% (primo semestre 2021)

Obiettivo: +10 punti percentuali (dicembre 2021)

Frequenza di rilevazione: trimestrale

Fonte: sistema informativo unità operativa



Indicatore 2

QUOTA REFERTI ESAME FISH RICEVUTI ENTRO 15 GG DALL'INVIO DEL CAMPIONE

Numeratore: Numero di referti esame FISH pervenuti entro 15 gg dall'invio della richiesta da parte dell'ematologo

Denominatore: Numero di referti FISH

Unità di misura: %

Valore iniziale: 15,8% (primo semestre 2021)

Obiettivo: 30% (dicembre 2021)

Frequenza di rilevazione: trimestrale

Fonte: sistema informativo unità operativa

Nota: Il 44,7% dei referti di FISH è per pazienti provenienti da province diverse da Bari

Indicatore 3

QUOTA REFERTI ESAME IGHV RICEVUTI ENTRO 15 GG DALL'INVIO DEL CAMPIONE

Numeratore: Numero di referti esame IGHV pervenuti entro 15 gg dall'invio della richiesta da parte dell'ematologo

Denominatore: Numero di referti IGHV

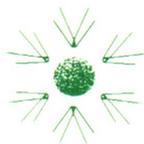
Unità di misura: %

Valore iniziale: 95,7% (primo semestre 2021)

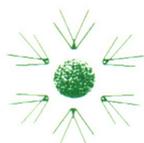
Obiettivo: 100% (dicembre 2021)

Frequenza di rilevazione: trimestrale

Fonte: sistema informativo unità operativa



Nota: Il 67,4% dei referti di IGHV è per pazienti provenienti da province diverse da Bari



6. Valorizzazione economica del PDTA

Nel presente paragrafo si riporta la valorizzazione del percorso definito, relativamente all'assistenza ospedaliera, nell'ottica del finanziamento previsto, ovvero valorizzando le diverse prestazioni con la remunerazione prevista dal monenclatore tariffario regionale. In merito alle terapie infusionali è stato adottato un costo medio per allestimento pari a € 17¹.

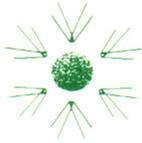
Alla luce del percorso definito, per un paziente dal sospetto diagnostico (prima visita ematologica) all'esecuzione della terapia di prima linea, comprensiva degli esami di valutazione della risposta il “finanziamento” previsto, al netto del farmaco, oscilla tra € 2.193,7 e € 2.864,7, a seconda della tipologia di terapia prescritta (al netto del costo dei farmaci).

Nel caso di paziente non eleggibile alla terapia il finanziamento, previsto dal primo contatto ospedaliero (visita ematologica) alla sua osservazione nel tempo, è pari a € 532,4.

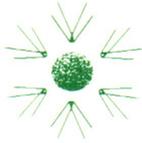
In caso di paziente con recidiva o refrattarietà, il finanziamento per la rivalutazione del paziente e l'esecuzione della terapia di seconda linea, sempre comprensiva degli esami di valutazione della risposta, oscilla da € 1.272,0 a € 1.731,0, a seconda della tipologia di terapia prescritta (al netto del costo dei farmaci).

ATTIVITA'	€
Dalla prima visita ematologica alla diagnosi	266,0
Dalla prima visita ematologica all'osservazione (pz non eleggibile alla terapia)	532,4
Dalla prima visita ematologica all'osservazione (pz anemico, non eleggibile alla terapia)	552,5
Dalla diagnosi alla prescrizione della terapia	1.698,1
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia I linea R-B	436,6

¹ D.d'Angela, A. D'Arpino, R. Di Turi, F.Spandonaro, *Il dimensionamento ottimale delle Unità Farmaci Antitumorali in condizioni di efficienza gestionale*, HTA Focus Volume 4, n. 2 (2017); 57-66

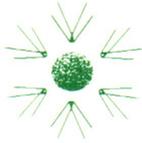


ATTIVITA'	€
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia I linea R-F-C	900,6
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia I linea -R - C	288,6
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia I linea O - C	229,1
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia I linea R - I	675,7
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia I linea IBR	298,3
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia I linea VENET	261,3
Dalla rivalutazione del pz alla prescrizione della terapia di II linea (recidiva o refrattarietà)	1.130,3
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia II linea IBR	261,3
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia II linea R-I	600,7
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia II linea R-V	141,7
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia II linea VEN	261,3
Dalla somministrazione alla rivalutazione del pz terapia II linea R-B	436,6



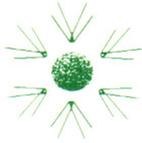
BIBLIOGRAFIA

- All www.ait.it › patologie-e-terapie › patologie-ematologiche-Leucemia Linfatica Cronica
- B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):23-33
- Criado, A. Rodríguez-Caballero, M. L. Gutiérrez and The Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL: Low-count monoclonal B-cell lymphocytosis persists after seven years of follow up and is associated with a poorer outcome. *Haematologica* 2018 Jul;103(7):1198-1208



APPENDICE

- *Modulo richiesta vaccinazione*
- *Modulo richiesta esame citofluorimetrico*
- *Stadiazione*
- *Modulo richiesta esame biologia molecolare e fish*
- *Esami valutazione ipermutazione*
- *Criteri di eleggibilita' al trattamento*
- *Esami di fish*
- *Esecuzione TAC con mdc*
- *Valutazione performance status e fitness status*
- *Schemi terapeutici di prima linea*
- *Schemi terapeutici di seconda linea*
- *Gestione complicanze da trattamenti farmacologici*
- *Strategie di profilassi/prevenzione delle infezioni*
- *Schemi di profilassi antinfettiva*
- *Interazioni farmacologiche tra antivirali usati per la terapia di hcv e antineoplastici usati per la llc*
- *Esami per la valutazione della risposta alla terapia*
- *Test per valutazione psicologica*
- *Condizioni di eleggibilita' al trapianto allogenico*
- *Indicazioni sulla gestione del paziente durante la pandemia da COVID-19*
- *Riferimenti farmacie del territorio per ritiro terapie orali*
- *Riferimenti servizi psico-oncologici del territorio pugliese*



MODULO RICHIESTA VACCINAZIONE

Al Medico di Medicina Generale del Paziente

Oggetto: programma di vaccinazione in paziente affetto da Leucemia Linfatica Cronica

Gentile collega,

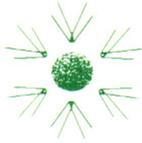
a seguito della diagnosi di Leucemia Linfatica Cronica posta al tuo assistito, al fine di ridurre il rischio infettivo connesso alla malattia di base e alla terapia, risulta necessario che lo stesso sia sottoposto a programma di vaccinazione e, in generale, ad assessment del rischio infettivo.

Il programma di vaccinazione, sulla base delle vigenti Linee Guida, prevede prioritariamente:

- la vaccinazione anti-pneumococcica 13 valente coniugata seguita, a distanza non inferiore ad 8 settimane, dalla vaccinazione anti-pneumococcica 23 valente saccaridica
- la vaccinazione anti-influenzale stagionale, da eseguirsi ogni anno nel periodo tra ottobre e dicembre utilizzando il prodotto quadrivalente adiuvato o potenziato
- richiamo decennale di vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse

Risulta inoltre indicato il seguente programma di depistage sierologico:

- anti-HBs
- Anti-HBc (IgM e IgG)
- HBsAg



- IgG anti-Morbillo
- IgG anti-Rosolia
- IgG anti-Varicella
- IgG anti-Parotite

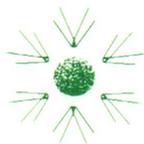
In caso di suscettibilità all'epatite B, è indicata la vaccinazione con prodotto adiuvato, mentre in caso di suscettibilità a morbillo, parotite, rosolia e varicella il paziente dovrà essere avvertito della necessità di ricevere, in caso di esposizione a soggetti affetti dalle succitate malattie, idonea immunoprofilassi passiva.

Il tuo assistito potrà rivolgersi presso l'Ambulatorio di Vaccinazione Ospedaliero e al momento dell'accesso dovrà portare con sé:

- Documentazione sanitaria relativa alla patologia di base e alla terapia in corso
- Certificato vaccinale
- Risultati del depistage sierologico

In accordo tra l'Ambulatorio di Vaccinazione Ospedaliero e lo specialista Ematologo verrà redatto un programma di vaccinazione personalizzato, che sarà opportuno completare nel più breve tempo possibile.

Restando a disposizione per ogni necessità di chiarimento, si porgono distinti saluti.



MODULO RICHIESTA ESAME CITOFLUORIMETRICO

**LABORATORIO DI DIAGNOSTICA EMATOLOGICA E TERAPIA CELLULARE
RICHIESTA ANALISI IMMUNOFENOTIPICA**

Data richiesta: Nuovo caso Caso già studiato

Anagrafica:

Cognome:

Nome:

Data di nascita:

Provenienza: Reparto Ambulatorio Consulenza:.....

Medico referente:.....

Materiale inviato:

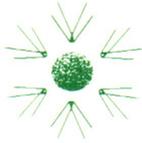
- Sangue periferico Aspirato midollare
 Liquido cefalorachidiano Liquido pleurico
 Liquido Ascitico
 Altro

Notizie cliniche:

- Splenomegalia Pancitopenia Leucopenia Neutropenia Anemia Piastrinopenia
 Linfadenopatia Leucocitosi Linfocitosi Assoluta Componente Monoclonale:.....
 Linfocitosi relativa HIV+ HCV+ Pat. Autoimmune
 Diagnosi accertata:.....
 Note:.....

QUESITO DIAGNOSTICO:

- SLP Staging LNH-B Staging LNH-T MM MM-MRD MGUS MDS L.A.
 L.A.-MRD SLP-MRD



Attività: STADIAZIONE

Secondo Rai modificato (definibile con emocromo ed esame obiettivo)

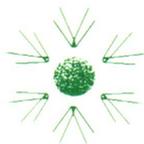
- Rai 0: linfocitosi senza adenopatie ed organomegalie (basso rischio)
- Rai I: linfocitosi e linfadenopatie (rischio intermedio)
- Rai II: linfocitosi con splenomegalia o epatomegalia con o senza linfadenopatie (rischio intermedio)
- Rai III: anemia (Hb: <10 gr/dl) con o senza linfadenopatie/organomegalia (alto rischio)
- Rai IV: piastrinopenia (PLT<100000 μ L) con o senza linfadenopatie/organomegalia (alto rischio)

Secondo Binet

- Stadio A: Hb>10 g/dL e piastrine > 100000 μ L e meno di 3 aree coinvolte (*)
- Stadio B: Hb>10 g/dL e piastrine > 100000 μ L e 3 o più aree coinvolte (*)
- Stadio C: Hb<10 g/dL e/o piastrine < 100000 μ L

(*) Come contare le aree coinvolte:

- i linfonodi del collo e le stazioni dell'anello linfatico del Waldeyer, anche se con coinvolgimento di più sedi, si contano come una sola sede
- le ascelle (anche se coinvolte entrambe) come un'unica sede coinvolta
- gli inguini (anche se coinvolti entrambi) e/o le stazioni femorali superficiali come un'unica sede coinvolta
- milza palpabile
- fegato aumentato di volume



CLL-IPI

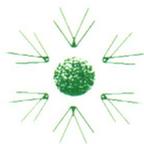
Tiene conto di:

- stadio Binet B/C o Rai I-IV
- età (>65 anni)
- livelli sierici di beta2-microglobulina > 3.5 mg/dl
- stato mutazionale IGHV non mutato
- del (17p) e/o p53 mutata

Consultare <https://www.mdcalc.com/international-prognostic-index-chronic-lymphocytic-leukemia-cll-ipi> per conoscere la percentuale di sopravvivenza a 5 anni.

Bibliografia

B Eichhorst, T Robak, E Montserrat and ESMO Guidelines Committee: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.



MODULO RICHIESTA ESAME BIOLOGIA MOLECOLARE E FISH

RICHIESTA ANALISI MOLECOLARE e FISH

Data richiesta:

Anagrafica paziente:

Cognome:

Nome:

Data di nascita:

Nuovo caso Caso già studiato

Provenienza:

Reparto N. SDO

Ambulatorio

Consulenza:

Materiale inviato:

Sangue periferico Sangue da aspirato midollare

Notizie cliniche:

Splenomegalia Pancitopenia Leucopenia Leucocitosi Poliglobulia

Anemia Piastrinosi Piastrinopenia Pregressa MDS

Conta WBC/mcL:(obbligatorio per motivi tecnici)

ALTERAZIONE MOLECOLARE DA TESTARE

BCR/ABL JAK-2 CAL-R MPL

PML/RARalpha FLT-3 NPM-1 p53 IGHV (ipermutazione somatica)

FISH

QUESITO DIAGNOSTICO:

NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRONICA

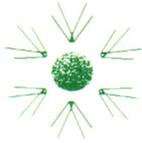
LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE (M3-PROMIELOCITICA)

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

Firma del medico richiedente



ESAMI VALUTAZIONE IPERMUTAZIONE

Attività n. A16: Determinazione dello stato di ipermutazione somatica (SHM) nei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV)

Lo stato mutazionale dei geni IGHV è uno dei marcatori prognostici più robusti nella LLC, facilmente identificabile alla diagnosi.

Ancora più importante, rimane stabile nel tempo, contrastando così tutti gli altri marcatori prognostici consolidati, che sono influenzati o riflettono l'evoluzione della malattia.

I pazienti con LLC possono essere classificati in due categorie principali con comportamento e risultati notevolmente diversi in base alla presenza o meno di SHM nei geni IGHV.

In particolare, i pazienti “non mutati” sperimentano una malattia significativamente più aggressiva rispetto a quelli con un carico SHM significativo.

Per eseguire lo studio si possono usare tecnologie basate sul sequenziamento tipo Sanger o quelle di nuova generazione (Next Generation Sequencing).

Per eseguire la determinazione, se il paziente ha un elevato numero di linfociti, è sufficiente una provetta di emocromo con EDTA come anticoagulante (tappo viola).

I dettagli metodologici e tecnici, in base alle modalità operative e alle tecnologie presenti in ogni laboratorio, come pure quelli relativi alla refertazione sono indicati nelle linee guida ERIC (**European Research Initiative on CLL**) di seguito riportate:

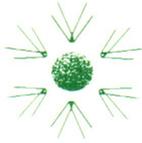
BIBLIOGRAFIA

1. Immunoglobulin Gene Sequence Analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia: Updated ERIC recommendations (*Rosenquist, Leukemia 2017*)
2. ERIC recommendations for IGHV gene mutational analysis in CLL for problematic cases (*Langerak, Leukemia 2011*)
3. ERIC recommendations for IGHV gene mutational analysis in CLL (*Ghia, Leukemia 2007*)

e reperibili ai seguenti siti:

<http://www.ericll.org/ignetwork/>

<http://www.ericll.org/guidance-toolsig/>



Attività condizionale (B):

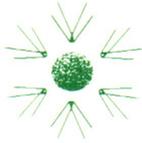
CRITERI DI ELEGGIBILITA' AL TRATTAMENTO

Eleggibilità alla terapia di prima linea

- I pazienti asintomatici con Rai 0 o con Binet A dovrebbero essere monitorati senza essere sottoposti a terapia
- I pazienti asintomatici con Rai I-II o con Binet B hanno indicazione al trattamento ma possono essere monitorati fino all'evidenza di progressione di malattia o alla comparsa di sintomi
- I pazienti con Rai III-IV o con Binet C devono essere trattati.

Per l'inizio della terapia deve essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

- Progressiva anemia e piastrinopenia; i cutoff di riferimento sono: Hb < 10 gr/dl e PLT < 100000 μ L. I pz con valori di piastrine stabilmente al di sotto di 100000 μ L non devono essere automaticamente sottoposti a terapia.
- Splenomegalia massiva o progressiva (\geq 6 cm dall'arcata costale)
- Masse linfonodali di 10 cm o con linfadenopatie progressive o sintomatiche
- Progressiva linfocitosi con incremento \geq 50% entro 2 mesi o raddoppiamento della conta linfocitaria nel corso di 6 mesi (valori estrapolati dopo valutazione ogni 2 o 3 mesi). I pz con < 30000 μ L è richiesto un lungo periodo di osservazione confermare il raddoppiamento.
- Prima di valutare il peggioramento della linfocitosi occorre escludere una concomitante infezione o l'assunzione di steroide.
- Anemia e piastrinopenia autoimmune resistente o scarsamente responsiva alla terapia steroidea
- Localizzazione extranodali sintomatiche o con compromissione funzionale (cute, rene, colonna, polmone)
- Sintomi correlati alla malattia: perdita di peso \geq 10% nei 6 mesi precedenti; fatigue (ECOG 2, con impossibilità a svolgere le attività lavorative e/o le attività della vita quotidiana; febbre con TC > 38° C per 2 o più settimane senza evidenza di infezione; sudorazione

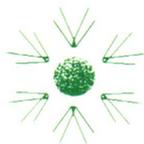


notturna senza evidenza di infezioni.

N.B. L'ipogammaglobulinemia e la conta assoluta di leucociti non possono essere utilizzati come indicatori per l'inizio del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. B Eichhorst, T Robak, E Montserrat and ESMO Guidelines Committee: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.



Attività: ESECUZIONE ESAMI CITOGENETICA (FISH)

FASI OPERATIVE:

- 1) Prelievo di sangue venoso in Litio eparina (2ml)
- 2) Incubazione 30' a 37°C in 10 ml finali di soluzione ipotonica (KCl 0,075M) in provetta sterile monouso 15 ml fondo conico con tappo a vite
- 3) Prefissaggio con 1 ml di Fissativo di Carnoy(CH₃COOH+CH₃OH 1:3)
- 4) Centrifugazione 2000 rpm per 10' (T ambiente)
- 5) Decantare il sovrantante , staccare il pellet dal fondo su vortex
- 6) Risospendere in 5 ml di fissativo di Carnoy

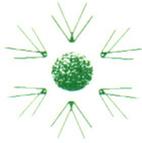
Ripetere i passaggi da 4 a 6 fino ad ottenere una sospensione limpida
(in genere 2,3 volte)

Collocare al centro di un vetrino portaoggetti asciutto 15ul di sospensione cellulare, lasciare asciugare all'aria in orizzontale.

Preparare un numero di vetrini pari al numero delle sonde da utilizzare

METODICA ALTERNATIVA SEMPLIFICATA

- 1) Prelievo di sangue venoso in Eparina o EDTA (2ml)
- 2) Preparare un numero di strisci di sangue periferico pari al numero delle sonde da utilizzare
- 3) Asciugare all'aria
- 4) Fissare in CH₃OH assoluto per 3'



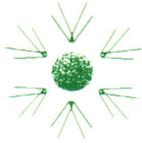
5) Asciugare all'aria

SUCCESSIVAMENTE (da questo punto i passaggi sono uguali per entrambe le metodiche).

- 1) Applicare la sonda sul vetrino
- 2) Eseguire l'ibridizzazione con tempi e temperature come da istruzioni allegate alla/e sonda/e (possono differire da un produttore all'altro. La metodica richiede generalmente una incubazione variabile da due ore ad overnight)
- 3) Lavaggi di stringenza
- 4) Controcolorazione in DAPI
- 5) Lettura e refertazione

BIBLIOGRAFIA

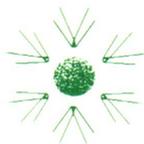
- 1) Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol.* 2016 Mar;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282. PMID: 26690614.
- 2) Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Oct 3;8(10):93. doi: 10.1038/s41408-018-0131-2. PMID: 30283014; PMCID: PMC6170426.
- 3) Senouci A, Smol T, Tricot S, Bakala J, Moulessehoul S, Quilichini B, Penther D, Herbaux C, Daudignon A. Cytogenetic landscape in 1012 newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2019 Dec;103(6):607-613. doi: 10.1111/ejh.13329. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31512291.
- 4) Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ, Neuberg D, Ghia E, Heerema NA, Dal Cin P, Dell Aquila M, Sreekantaiah C, Greaves AW, Kipps TJ, Kay NE. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *Br J Haematol.* 2016 Apr;173(1):105-13. doi: 10.1111/bjh.13933. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26848054; PMCID: PMC4963001.



Attività:

ESECUZIONE TAC CON MDC

- Prelievo ematico: creatinina con eGFR e glicemia (1 mese antecedente la data dell'esame) per la valutazione preliminare del rischio di nefrotossicità relativo all'utilizzo di mezzo di contrasto.
- Nel caso in cui il paziente sia in terapia ipoglicemizzante con biguanidi (es. metformina) previo accordo con il diabetologo curante, la terapia dovrà essere sospesa 48 ore prima e dopo l'esecuzione dell'esame, oppure, sostituita con altri farmaci ipoglicemizzanti.
- Nei casi di nota ipersensibilità verso alimenti e/o farmaci, è possibile ridurre il rischio di reazione allergica al mezzo di contrasto adottando i protocolli di desensibilizzazione con cortisone come di seguito riportato, qualora non sia possibile sostituire l'esame con altra indagine diagnostica, che non richieda la somministrazione di mdc.
- Terapia desensibilizzante: prednisone 50 mg per via orale 13 ore, 7 ore ed 1 ora prima dell'esame; cetirizina 10 mg per via orale un'ora prima dell'esame
- Il paziente deve digiunare da almeno 6 ore prima dell'esame.



Attività:

VALUTAZIONE DEL PERFORMANCE STATUS e FITNESS STATUS

Il performance status, il fitness status e le comorbidità, con particolare riferimento alle terapie concomitanti, devono essere valutati in tutti i pazienti affetti da CLL da avviare a terapia anti-tumorale, sia essa la chemioimmunoterapia che la terapia a bersaglio molecolare con nuovi farmaci (1).

Le scale da impiegare per tali valutazioni sono:

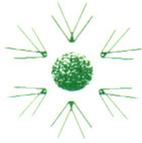
- a) la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) per la definizione del Performance Status (2);
- b) la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) per la definizione del fitness status (3).

Tali valutazioni dovranno essere aggiornate nel caso in cui ci siano alterazioni cliniche di rilievo ed anche prima di intraprendere linee di terapia successive alla prima.

FASI OPERATIVE:

A) Valutazione dell'ECOG PS (da riportare nel diario clinico):

0	Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività di predisposizione senza restrizioni)
1	Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)
2	Sintomatico, <50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)
3	Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)
4	Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna



	cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)
5	Morte

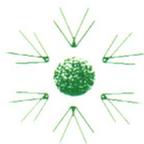
B) Valutazione del fitness status con scala CIRS (da riportare nel diario clinico) ed età:

Si specifica che nel conteggio del CIRS non va considerata la patologia CLL. Si specifica inoltre che se ci sono due patologie riguardanti lo stesso organo/apparato andrà considerata quella a maggiore impatto clinico sul paziente.

Ad ognuno dei 14 organi/apparati riportati nella tabella seguente, andrà assegnato un punteggio da 0 a 4 in relazione alla gravità della patologia e della compromissione della funzionalità d'organo e del trattamento instaurato, come riportato nella seconda tabella.

Il paziente sarà definito in base al CIRS ed all'età come:

- FIT qualora il punteggio della scala CIRS sia <6;
- UNFIT per punteggio > 6;
- FRAIL per età > 80 anni con qualunque CIRS.



CIRS

Occorre considerare che malattie o organi danneggiati, indotti da CLL, non sono inclusi in questa scala di valutazione. L'obiettivo di questa scala è valutare le altre comorbidità nel paziente con CLL. Se ci sono due o più compromissioni in un sistema organico, dovrebbe essere valutata la compromissione con il grado più severo.

Sistema Organico	se compromissione presente, specificare la compromissione col più alto grado di severità	Score
Cardiaco_____		<input type="checkbox"/>
Iperensione_____		<input type="checkbox"/>
Sistema vascolare_____		<input type="checkbox"/>
Apparato respiratorio_____		<input type="checkbox"/>
Occhi, Orecchie, Naso, Gola e Laringe_____		<input type="checkbox"/>
Apparato gastrointestinale superiore_____		<input type="checkbox"/>
Apparato gastrointestinale Inferiore_____		<input type="checkbox"/>
Fegato_____		<input type="checkbox"/>
Sistema renale_____		<input type="checkbox"/>
Apparato genitourinario_____		<input type="checkbox"/>
Apparato muscolo scheletrico_____		<input type="checkbox"/>
Sistema endocrino/metabolico_____		<input type="checkbox"/>
Sistema neurologico_____		<input type="checkbox"/>
Malattie psichiatriche_____		<input type="checkbox"/>

Score

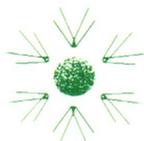
0 nessun problema: non compromissione d'organo

1 lieve: malattia o menomazione che non richiede alcuna terapia; prognosi eccellente; paziente con normale attività

2 moderata: malattia o menomazione che richiede terapia; buona prognosi; attività del paziente compromessa

3 severa: malattia o menomazione che richiede una terapia urgente; restrizione marcata delle attività del paziente; prognosi incerta

4 estremamente severa: malattia o menomazione che mettono in pericolo la vita del paziente; emergenza terapeutica; prognosi sfavorevole



Si ottengono due punteggi:

Indice di severità: _____

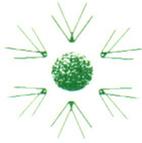
Indice di comorbidità: _____

L'indice di severità è dato dalla media dei punteggi delle prime 13 categorie (escludendo le categorie psichiche/comportamentali);

L'indice di comorbidità è dato dal numero delle categorie nelle quali si ottiene un punteggio superiore o uguale a 3 (escludendo le categorie psichiche/comportamentali)

BIBLIOGRAFIA

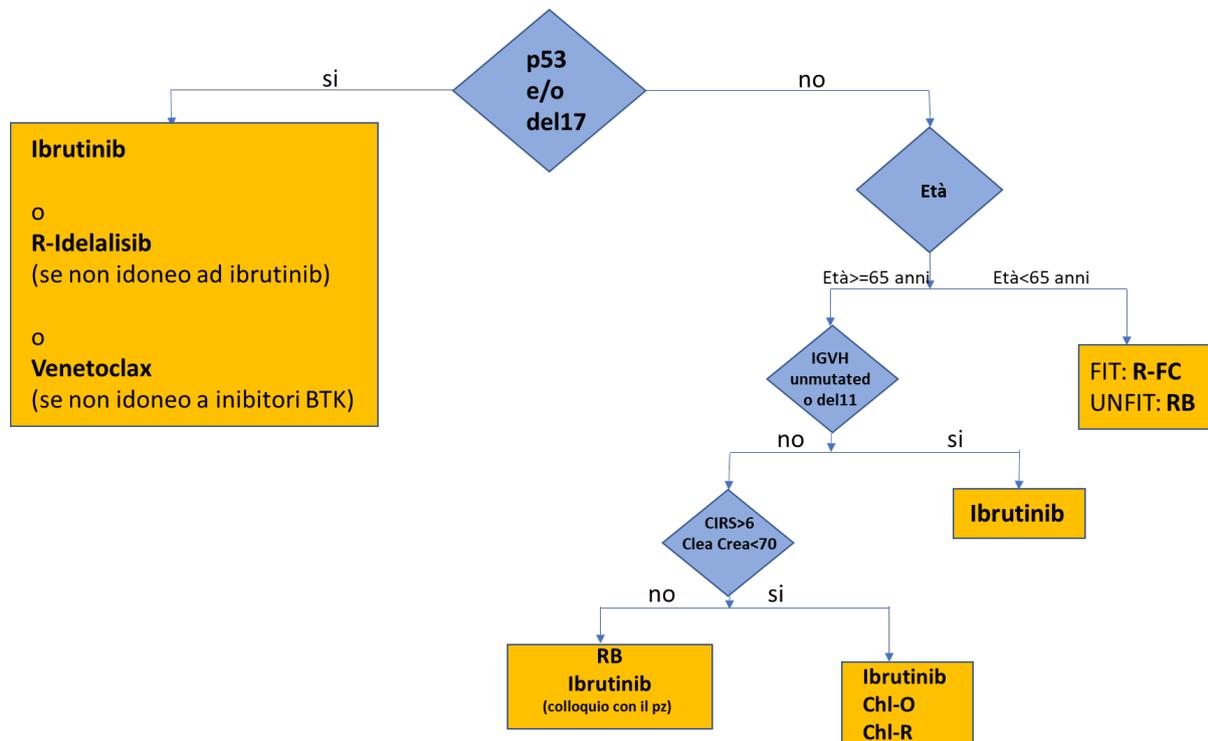
- 1) Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1266-1287. doi: 10.1002/ajh.25595.
- 2) Nenova I, Mateva N, Ananoshtev N, Grudeva-Popova J. The prognostic value of clinical and laboratory parameters in patients with chronic lymphocytic leukemia. Hematology. 2005 Feb;10(1):47-51. doi: 10.1080/10245330410001701567.

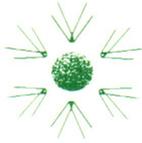


Attività n. B1: Prescrizione terapia

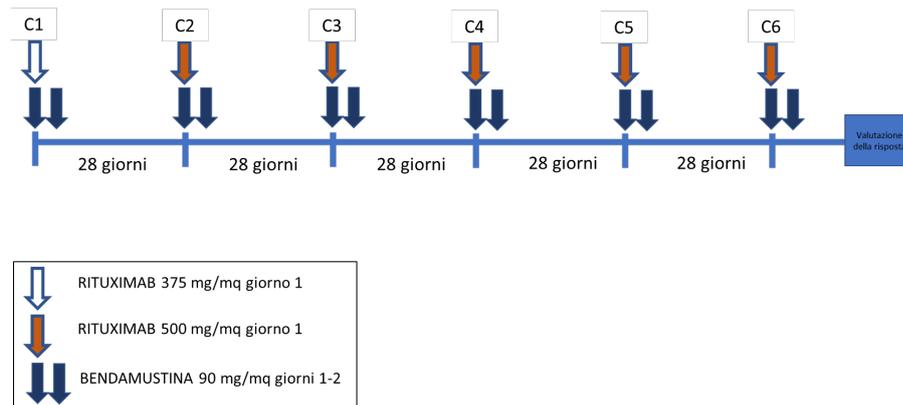
PROTOCOLLI TERAPEUTICI DI PRIMA LINEA

ALGORITMO PRESCRITTIVO (seguono protocolli singole terapie)

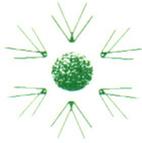




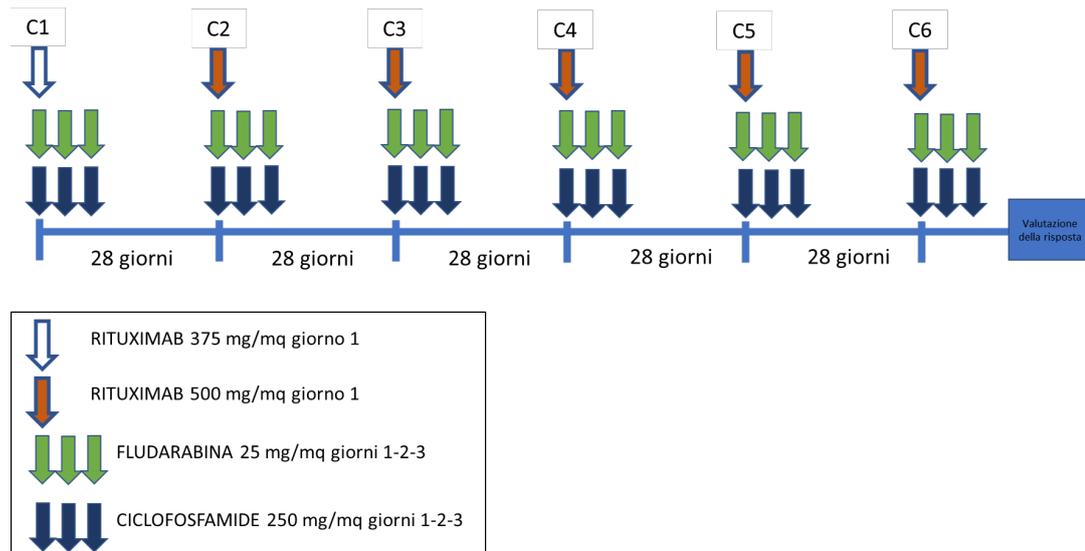
○ Rituximab-Bendamustina



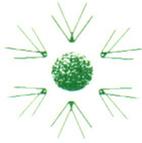
- Consenso informato scaricabile sul sito dell'oncologico
- Controllo dopo ogni ciclo a distanza di 7-10 giorni dalla terapia: emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche.
- Controllo al termine dei 6 cicli di terapia: emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT, elettroforesi sieroproteica, glicemia, proteine totali, albumina, IgG, IgA, IgM, LDH, beta2microglobulina; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche.
- Le indagini radiologiche (per esempio TAC collo-torace-addome e pelvi con mdc) possono essere ripetute dopo il quarto ciclo ed a distanza di 30-60 giorni dalla fine del sesto ciclo in caso di massa bulky all'esordio o in rapporto alle esigenze cliniche
- Per le profilassi di tipo infettivo cfr. [scheda](#) in appendice
- Per l'uso del G-CSF si rimanda alle raccomandazioni specifiche per la profilassi primaria e secondaria
- E' opportuno evitare la concomitante assunzione di allopurinolo con la bendamustina per il rischio di insorgenza di reazioni allergiche cutanee.



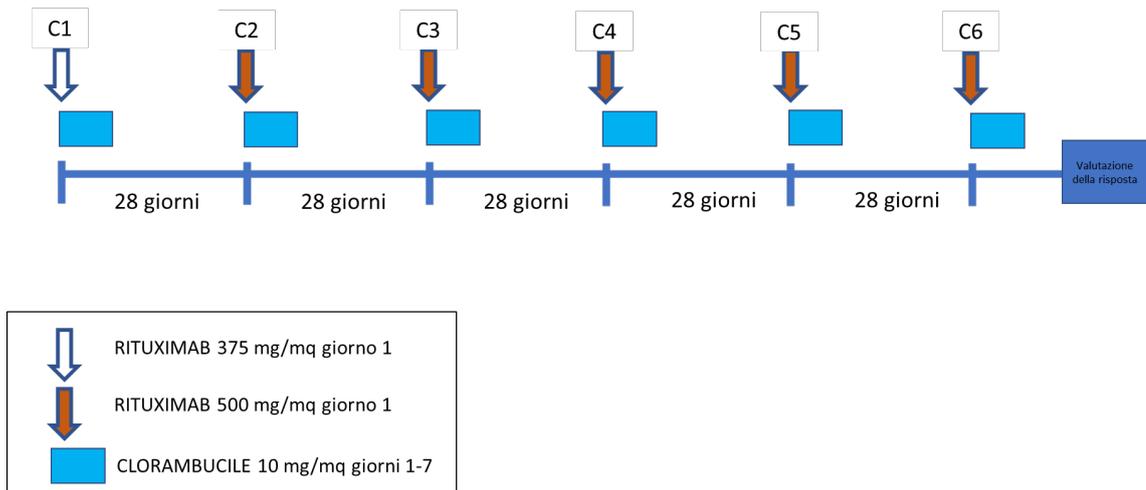
○ Rituximab-Fludarina-Ciclofosfamide



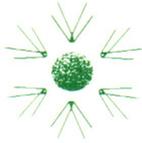
- Consenso informato scaricabile sul sito dell'oncologico
- Controllo dopo ogni ciclo a distanza di 7-10 giorni dalla terapia: emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche: per esempio il controllo dell'uricemia ed del fosfato, specie al primo ciclo, per monitorare il rischio di Sindrome da Lisi Tumorale (cfr paragrafo ["Gestione delle tossicità da Venetoclax"](#))
- Controllo al termine dei 6 cicli di terapia: emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT, elettroforesi sieroproteica, glicemia, proteine totali, albumina, IgG, IgA, IgM, LDH, beta2microglobulina; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche.
- Le indagini radiologiche (come la TAC collo-torace-addome e pelvi con mdc) possono essere ripetute dopo il quarto ciclo ed a distanza di 30-60 giorni dalla fine del sesto ciclo in caso di massa bulky all'esordio
- Per le profilassi di tipo infettivo si rimanda alla [scheda](#) in appendice
- Per la profilassi con il G-CSF si rimanda alle raccomandazioni specifiche per la profilassi primaria e secondaria



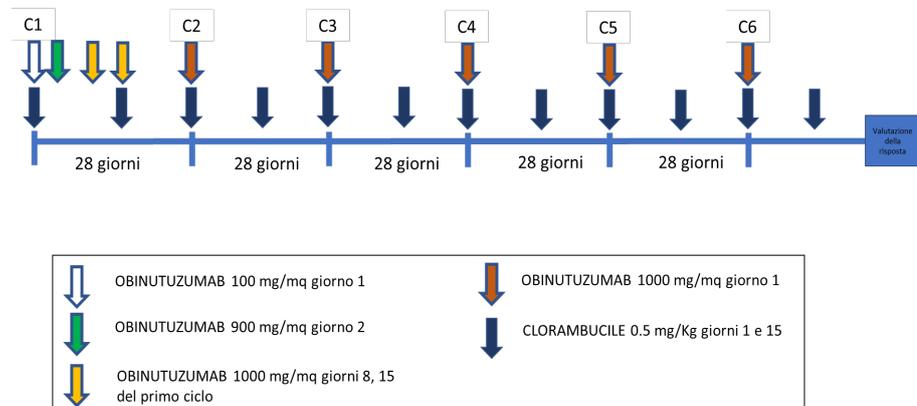
○ Rituximab- Clorambucile



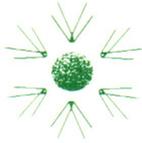
- Consenso informato scaricabile sul sito dell'oncologico
- Controllo dopo ogni ciclo a distanza di 7-10 giorni dalla terapia: emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche.
- Controllo al termine dei 6 cicli di terapia: emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT, elettroforesi sieroproteica, glicemia, proteine totali, albumina, IgG, IgA, IgM, LDH, beta2microglobulina; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche.
- Le indagini radiologiche (come la TAC collo-torace-addome e pelvi con mdc) possono essere ripetute dopo il quarto ciclo ed a distanza di 30-60 giorni dalla fine del sesto ciclo in caso di massa bulky all'esordio
- Per le profilassi di tipo infettivo si rimanda alla [scheda](#) in appendice
- Per la profilassi con il G-CSF si rimanda alle raccomandazioni specifiche per la profilassi primaria e secondaria



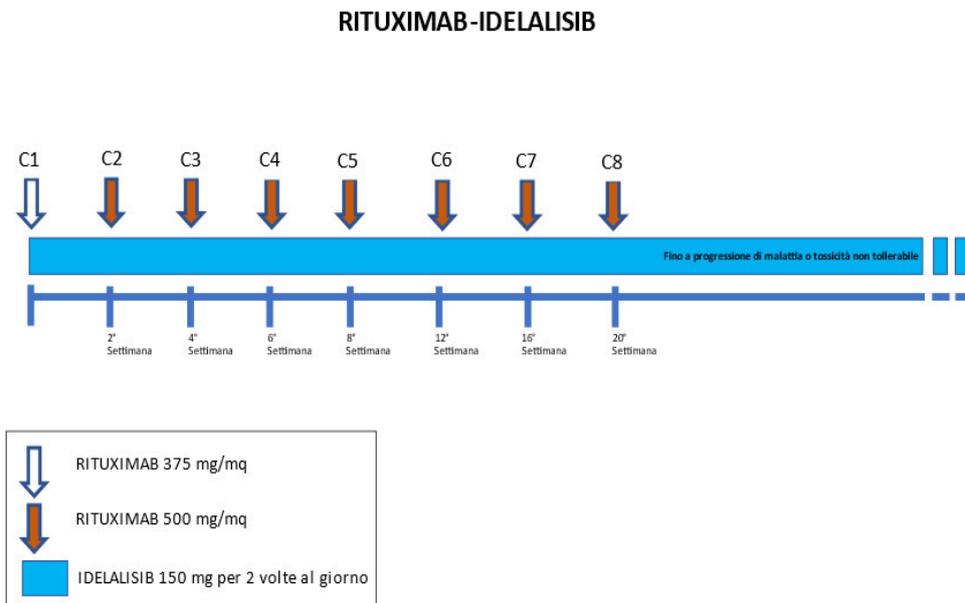
○ Obinutuzumab-Clorambucile



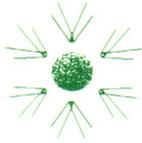
- Consenso informato scaricabile sul sito dell'oncologico
- Controllo dopo ogni ciclo a distanza di 7-10 giorni dall'assunzione del clorambucile: emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche: per esempio il controllo dell'uricemia e del fosfato specie al primo ciclo per monitorare il rischio di Sindrome da Lisi Tumorale (cfr paragrafo ["Gestione delle tossicità da Venetoclax"](#))
- Controllo almeno dell'emocromo prima di ogni infusione di obinotuzumab nel corso del primo ciclo di terapia; in caso di rischio di sindrome da lisi tumorale, eseguire creatinina, urea, K, Ca, Na, uricemia, fosforo, GPT, GOT.
- Controllo al termine dei 6 cicli di terapia: emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT, elettroforesi sieroproteica, glicemia, proteine totali, albumina, IgG, IgA, IgM, LDH, beta2microglobulina; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche.
- Le indagini radiologiche (come la TAC collo-torace-addome e pelvi con mdc) possono essere ripetute dopo il quarto ciclo ed a distanza di 30-60 giorni dalla fine del sesto ciclo in caso di massa bulky all'esordio
- Per le profilassi di tipo infettivo si rimanda alla [scheda](#) in appendice



○ Rituximab-Idelalisib



- Consenso informato scaricabile sul sito dell'oncologico
- Controllo dell'emocromo: almeno ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di trattamento con idelalisib e almeno ogni settimana nei pazienti con la conta di neutrofili inferiore a 1.000 per microlitro.
- Monitoraggio delle transaminasi ogni 2 settimane nel corso dei primi tre mesi di trattamento ed ogni 4 settimane nel corso dei primi quattro mesi; a seguire, ogni 1-3 mesi nel periodo successivo
- Assieme al controllo delle transaminasi e dell'emocromo, si consiglia di eseguire anche il monitoraggio di creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta.
- In rapporto alle tossicità riscontrate (cfr il paragrafo "[Gestione delle tossicità da idelalisib](#)") o come monitoraggio della malattia, è possibile eseguire altre indagini di laboratorio, come per esempio: magnesio, elettroforesi sieroproteica, glicemia, proteine totali, albumina, IgG, IgA, IgM, LDH, beta2microglobulina, esame urine.
- Nei pazienti con sierologia positiva per CMV all'inizio del trattamento, si raccomanda un accurato monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da CMV (con CMV-RNA). I pazienti con viremia da CMV non associata a segni clinici di infezione da CMV devono essere monitorati con attenzione. Nei pazienti con evidenza di viremia da CMV e segni clinici di infezione da CMV deve essere valutata l'interruzione di idelalisib fino a che l'infezione non si sia risolta. Se i benefici di una ripresa di



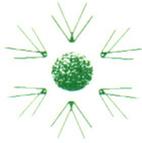
idelalisib sono considerati superiori ai rischi, deve essere presa in considerazione una terapia preventiva anti-CMV.

- Le indagini radiologiche (come le ecografie dell'addome o la TAC collo-torace-addome e pelvi con mdc) possono essere ripetute periodicamente (per esempio ogni 6 mesi) per monitorare eventuali masse linfonodali. La TAC del torace senza mdc può essere eseguita in caso di sospetto di polmonite da farmaco (cfr il capitolo [“Gestione delle tossicità da idelalisib”](#))
- E' possibile eseguire la colonscopia in caso di diarrea da farmaco (cfr il capitolo [“Gestione delle tossicità da idelalisib”](#))
- Per le profilassi di tipo infettivo si rimanda alla [scheda](#) in appendice
- Per la profilassi con il G-CSF: cfr cfr il capitolo [“Gestione delle tossicità da idelalisib”](#)

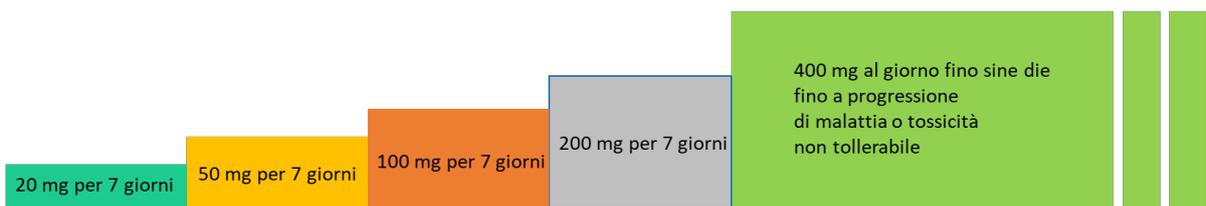
○ **Ibrutinib**

420 mg al giorno fino a progressione di malattia o tossicità non tollerabile

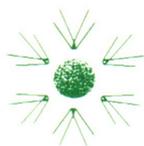
- Consenso informato scaricabile sul sito dell'oncologico
- Controllo mensile di emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche.
- Le indagini radiologiche (come la TAC collo-torace-addome e pelvi con mdc) possono essere ripetute in caso di masse adenopatiche da monitorare
- Per le profilassi di tipo infettivo si rimanda alla [scheda](#) in appendice
- Per la gestione delle tossicità da ibrutinib, si rimanda alla [scheda](#) in appendice.



○ Venetoclax



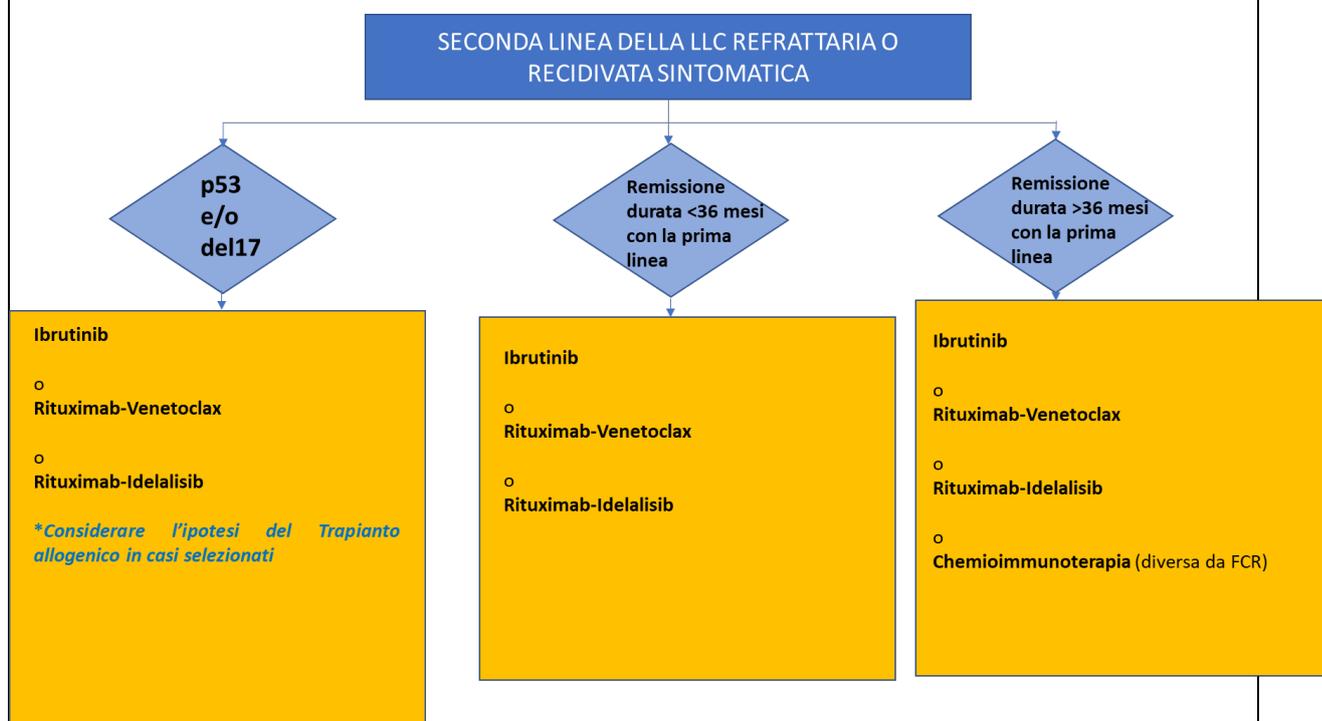
- Consenso informato scaricabile sul sito dell'oncologico
- Controllo mensile di emocromo e creatinina, urea, urato, Na, K, calcio, bilirubina totale ed indiretta, GOT, GPT; è possibile aggiungere altre indagini in rapporto alle esigenze cliniche.
- Per la gestione della sindrome da lisi tumorale, si rimanda al paragrafo ["Gestione delle tossicità da Venetoclax"](#)
- Le indagini radiologiche (come la TAC collo-torace-addome e pelvi con mdc) possono essere ripetute in caso di masse adenopatiche da monitorare
- Per le profilassi di tipo infettivo si rimanda alla [scheda](#) in appendice

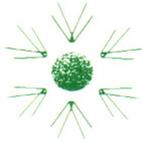


Attività: Prescrizione terapia

PROTOCOLLI TERAPEUTICI SECONDA LINEA

ALGORITMO PRESCRITTIVO (seguono protocolli singole terapie)



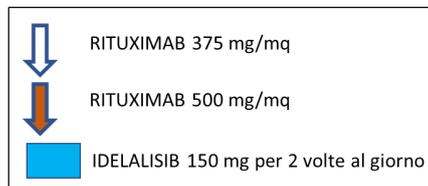
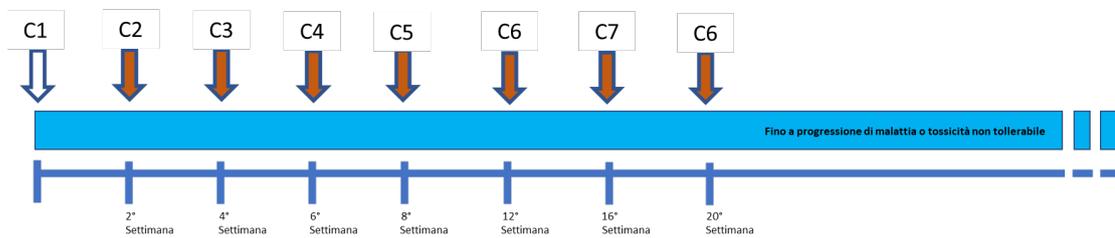


1) Ibrutinib

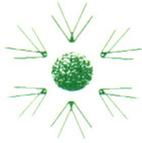
420 mg al giorno fino a progressione di malattia o tossicità non tollerabile

Per la gestione delle tossicità da ibrutinib consultare la [scheda](#) in appendice

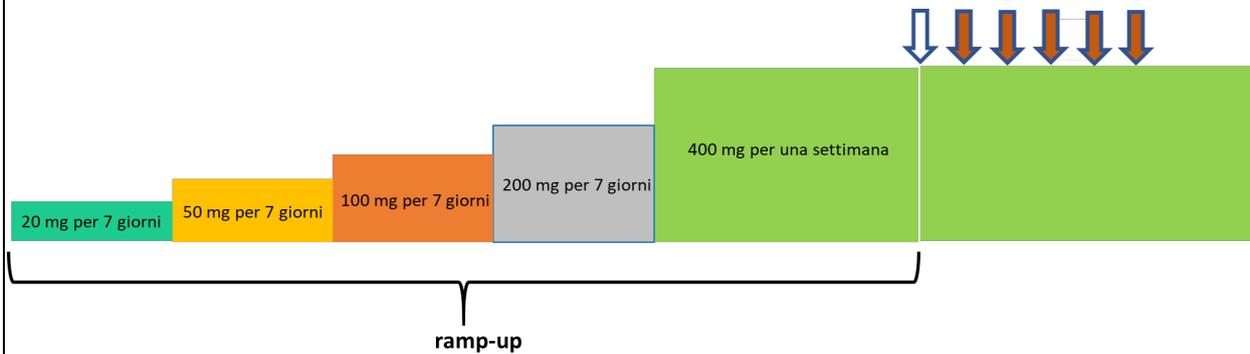
2) Rituximab-Idelalisib



Per la gestione delle tossicità da idelalisib consultare la [scheda](#) in appendice



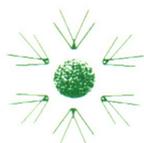
3) Rituximab - Venetoclax



RITUXIMAB 375 mg/mq giorno 1 al ciclo 1 (che inizia al termine delle prime 5 settimane di ramp-up)

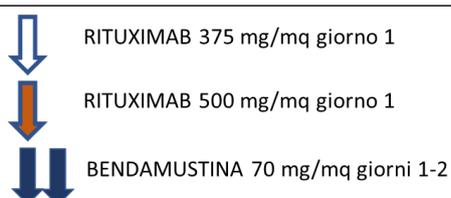
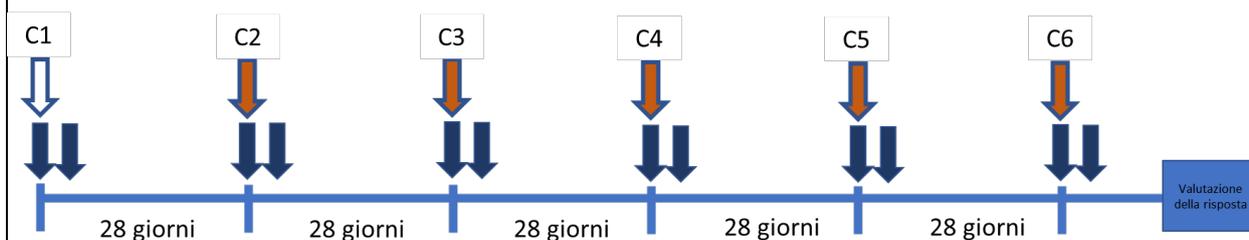
RITUXIMAB 500 mg/mq giorno 1 ogni 28 giorni nei cicli 2-6

- Prevedere l'esecuzione di emocromo, creatinina, urea, GOT, GPT, Na, K, Ca prima della somministrazione di ciascuna dose di rituximab
- Il venetoclax va assunto per 24 mesi a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab
- Per la gestione delle tossicità da Venetoclax consultare la [scheda](#) in appendice



4) Venetoclax (cfr. schema terapia prima linea, pag. 92)

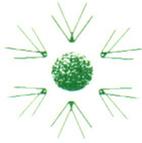
5) Rituximab – Bendamustina



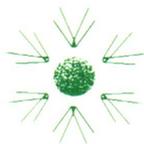
Per la gestione delle tossicità da Rituximab-Bendamustina consultare la relativa [scheda](#) in appendice

BIBLIOGRAFIA:

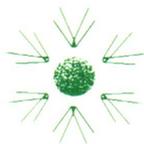
1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760
3. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood 2016; 127:208-215.
4. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Blood 2016;127:303-309.
5. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study



- by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol* 2010; 28:1863-9.
6. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:928-942.
 7. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370:1101-10.
 8. Foa R, Del Giudice I, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus Rituximab with or without Maintenance Rituximab as First-Line Treatment for Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. *Am J Hematol* 2014; 89:480-
 9. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020 Mar;34(3):787-798.
 10. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 December 27; 379(26): 2517–2528.
 11. Munir T, Brown JR, O'Brien S, 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. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1353-1363
 12. Semra Paydas. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Volume 136, April 2019, Pages 56-63
 13. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, et al. Practical management of ibrutinib in the real life: Focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematological Oncology*. 2018;36:624–632.
 14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37:2893-2962
 15. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R et al: Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2605-2613
 16. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schtelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase ii pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:1973-1980.
 17. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia



- Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019 Feb 1;37(4):269-277
18. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 1;38(34):4042-4054.
 19. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126:2686-94.
 20. Furman R., Sharman JP., Coutre SE. et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370:997-1007.
 21. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leukemia & Lymphoma*, October 2015; 56(10): 2779–2786
 22. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:3559-66.



Attività B1 e C1: Prescrizione terapia

GESTIONE COMPLICANZE DA TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

1) Ibrutinib

Eventi avversi cutanei

L'incidenza di tossicità cutanea è pari al 2-27% dei casi trattati.

Sono possibili due tipi di eventi avversi cutanei: il primo tipo prevede la comparsa di lesioni non palpabili ed asintomatiche di tipo petecchiale (vedi oltre “I sanguinamenti”) ed il secondo tipo, rappresentato da un rash costituito da papule violacee pruriginose non sbiancanti. Queste possono mimare le lesioni della vasculite leucocitostatica.

L'eruzione cutanea è generalmente di lieve entità (grado I-II).

Il rash palpabile ha un inizio precoce e mostra una presentazione clinica variabile. Generalmente, i pazienti sono trattati con terapia corticosteroidica topica. L'uso degli antistaminici e degli steroidi sistemici è riservato alle forme di rash severo, in cui può essere utile la sospensione temporanea dell'ibrutinib.

La successiva riduzione di dose è necessaria solo in alcuni casi.

Eventi avversi a carico di capelli ed unghie

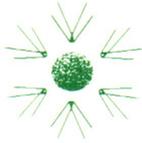
La tossicità per capelli e unghie è stata segnalata nel 26% e, rispettivamente, nel 66% dei pazienti. In corso di ibrutinib, i capelli tendono ad essere più morbidi e lisci, mentre le unghie sono più fragili e tendono a frammentarsi. Queste modifiche si osservano di solito dopo i primi sei mesi di trattamento con ibrutinib.

Può essere utile l'integrazione di biotina.

I sanguinamenti

Sono stati riportati sanguinamenti in pazienti trattati con ibrutinib, con o senza piastrinopenia.

Prima di intraprendere la terapia con ibrutinib occorre effettuare



Lo studio della routine di laboratorio ed i test della coagulazione (PT, PTT). Lo studio del tempo di trombina ed il dosaggio del fibrinogeno dovrebbero essere eseguiti solo nei pazienti con una storia di eventi emorragici non legati alla piastrinopenia. Lo studio della funzionalità piastrinica potrebbe aiutare a rilevare anomalie piastriniche ma il valore predittivo di tali indagini non è noto e tali test dovrebbero essere limitati a casi specifici.

Inoltre, dovrebbero essere accuratamente indagati i rischi di sanguinamento (alcool, FANS ed ipertensione).

Negli studi clinici osservazionali o randomizzati, la percentuale di sanguinamenti è risultata pari al 20.8 % dei pazienti/anno. La maggior parte dei sanguinamenti è risultato di grado I-II (petecchie), mentre i sanguinamenti di grado III sono pari al 1-10% dei casi.

I sanguinamenti maggiori sono registrati nel 3% dei casi.

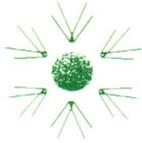
La maggior parte di questi eventi sono stati segnalati nel periodo iniziale di terapia (3-6 mesi) e solo nel 1% dei casi è stata necessaria la sospensione del trattamento.

L'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 2.5% nei casi di concomitante assunzione di antiaggreganti e del 3.2% nei casi di associazione con gli anticoagulanti.

Non ci sono dati circa il rischio di sanguinamento nei casi trattati con ibrutinib ed antagonisti della vitamina K (dicumarolici): tale associazione non è comunque consentita in Italia.

In casi di sanguinamenti maggiori non localizzati a carico del sistema nervoso centrale è raccomandata la trasfusione di concentrati piastrinici indipendentemente dalla conta piastrinica. L'inibizione del BTK indotta da ibrutinib è irreversibile, per cui il ripristino della fisiologica aggregazione piastrinica avviene solo quando sono prodotte o infuse nuove piastrine. Considerando che la vita media delle piastrine è di 8-12 giorni, approssimativamente ogni giorno è rimpiazzato il 10% delle piastrine. Nell'arco di 3-7 giorni si assiste ad un rimpiazzo di circa il 56% delle piastrine: per tale motivo, i pazienti devono sospendere la terapia almeno 3-7 giorni prima di una procedura invasiva.

In caso di sanguinamenti maggiori, l'efficacia delle trasfusioni dipende dal tempo dell'ultima dose di ibrutinib assunta, dal numero di



piastrine trasfuse e dalla concomitante pregressa assunzione di anticoagulanti o antiaggreganti (che devono essere immediatamente sospesi).

Se persiste il sanguinamento dopo la trasfusione, possono essere prescritti farmaci antifibrinolitici (acido tranexamico).

In caso di sanguinamenti a carico del sistema nervoso centrale in corso di terapia con antiaggreganti, lo studio PATCH ha dimostrato che la trasfusione di concentrati piastrinici peggiora la sopravvivenza. Sulla scorta di questo studio sugli antiaggreganti, viene generalmente sconsigliata la trasfusione di concentrati piastrinici nei pazienti che assumono ibrutinib e con sanguinamento a carico del sistema nervoso centrale, pur in assenza di studi specifici nel setting dei pazienti che assumono gli inibitori del BTK.

La fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è la principale causa di discontinuazione dell'ibrutinib.

E' associata ad un incremento del rischio di stroke, cardiomiopatia e mortalità. La percentuale di incidenza di fibrillazione atriale nei primi 18 mesi è del 3-7% ed aumenta al 9-16% con un follow-up più lungo.

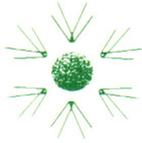
In una analisi retrospettiva, la prevalenza di fibrillazione atriale è risultata pari a 6.1% in 2292 nuove diagnosi trattate con ibrutinib senza una precedente storia di fibrillazione atriale.

Il tempo medio di insorgenza della fibrillazione atriale è di circa 4 mesi.

I fattori di rischio di insorgenza della fibrillazione atriale sono:

- età ≥ 65 anni
- sesso maschile
- ipertensione e storia di pregressa malattia cardiaca e fibrillazione atriale
- diabete mellito
- malattia valvolare cardiaca
- onda p mitralica

Tra questi fattori di rischio, tuttavia, solo l'età e l'anamnesi di episodi pregressi di fibrillazione atriale sembrano essere predittori indipendenti dell'evento.



Gestione della fibrillazione atriale:

La maggior parte degli episodi di fibrillazione atriale richiedono la riduzione del dosaggio di ibrutinib o la discontinuazione del farmaco o l'uso dell'anticoagulante. Generalmente non è raccomandata la sospensione del trattamento, perché la probabilità di cardioversione della fibrillazione atriale a ritmo sinusale dopo la discontinuazione dell'ibrutinib è bassa. Peraltro, la sospensione del trattamento peggiora la sopravvivenza.

I maggiori problemi sono legati alla scelta della terapia anticoagulante e della terapia antiaritmica per effetto delle interferenze farmacologiche possibili con Ibrutinib.

Terapia anticoagulante:

La scelta degli anticoagulanti in casi di fibrillazione atriale correlata ad ibrutinib non è abbastanza chiara.

Candidati a terapia anticoagulante sono i pazienti emodinamicamente stabili nei quali è stata esclusa la condizione di “elevato rischio emorragico” (es. piastrine $< 50000/\mu\text{L}$) e con rischio tromboembolico (CHADS-VASC score) superiore al rischio emorragico (HAS-BLED score).

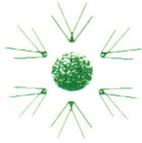
Gli anticoagulanti orali diretti (DOACs) sono da preferire agli antagonisti della vitamina K (VKI) in rapporto allo score di CHA₂DSVASC ed al HASBLED score. Persiste un problema di prescrivibilità legato alle agenzie regolatorie (EMA vs FDA).

L'eparina a basso peso molecolare (EBPM), in soggetti con funzione renale preservata, rappresenta una alternativa da valutare in caso di comprovate interferenze farmacologiche o controindicazioni ad altra terapia anticoagulante.

L'aspirina si è dimostrata sicura ed efficace ma l'uso è limitato ai pazienti con CHADS-VASC score = 0.

Terapia antiaritmica:

La maggior parte degli autori raccomanda l'uso del betabloccante come farmaco antiaritmico, alla luce delle ridotte o nulle interferenze farmacologiche con Ibrutinib.



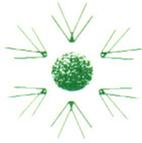
La cardioversione elettrica può essere un'importante strategia in casi di fibrillazione atriale persistente, sintomatica o permanente non responsiva ai beta-bloccanti e rappresenta la scelta obbligata nei pazienti emodinamicamente instabili all'esordio dell'aritmia.

Interferenze farmacologiche:

Le interferenze farmacologiche riguardano la maggior parte dei farmaci in uso nella gestione della fibrillazione atriale. Per le interazioni farmacologiche esistenti tra ibrutinib ed i substrati della glicoproteina P l'anticoagulante dabigatran andrebbe evitato. Anche la digossina andrebbe evitata, anche se trattasi di interferenza di grado moderato. Per l'uso di alcuni farmaci antiaritmici (verapamil/diltiazem ed amiodarone/dronedarone) inibitori del CYP3A4, così come per l'uso di anticoagulanti orali diretti (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), induttori del CYP3A4 occorre effettuare un attento monitoraggio, considerato il rischio di aumento di concentrazioni plasmatiche di ibrutinib o dell'anticoagulante orale.

CHA2DS2-VASc score

FATTORI DI RISCHIO	SCORE
Cardiopatia congestizia (o disfunzione ventricolare sx)	1
Iperensione (pressione al di sopra di 140/90 mmHg o in terapia antiipertensiva)	1
Età \geq 75 anni	2
Diabete Mellito	1
Precedente stroke o TIA o tromboembolismo	2
Malattia cardiovascolare (precedente infarto del miocardio, arteriopatia periferica e placche dell'aorta)	1



Età 65-74 anni	1
Sesso femminile	1
Punteggio massimo	9

Il rischio di stroke è indipendente dal tipo di fibrillazione atriale (parossistica, persistente o permanente).

Per i pazienti con diatesi emorragica o trattamento di anticoagulanti per preesistenti malattie cardiovascolari, la valutazione del rischio emorragico può essere eseguita utilizzando i punteggi HAS-BLED, ATRIA o HEMOR2RHAGES.

HAS-BLED score

FATTORI DI RISCHIO	SCORE
Iperensione (non controllata, valori sistolici > di 160 mmHg)	1
Anomalie della funzionalità renale o epatica (1 punto per ciascuna anomalia)	1-2
Stroke	1
Predisposizione (anemia) o storia di sanguinamento	1
INR labile (Tempo nel range terapeutico <60%)	1
Età > 65 anni	2
Farmaci (antiaggreganti o FANS) o alcool (1 punto per ognuno)	1-2
Score massimo	9

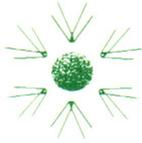
Alto rischio ≥ 4 → incidenza di sanguinamento $\geq 8\%$ /anno

Rischio moderato se 2-3 → incidenza di sanguinamento 2-4%/anno

Basso rischio se score 0-1 → incidenza di sanguinamento <2%/anno

Iperensione

Il rischio di ipertensione aumenta con l'aumentato uso di



ibrutinib. Il grado 3 di ipertensione può essere riscontrato nel 25% dei casi.

Il 29% dei pazienti senza fibrillazione atriale ha richiesto un nuovo antipertensivo e l'89% dei pazienti con fibrillazione atriale di nuova insorgenza ha sviluppato ipertensione arteriosa di grado 3.

Ciò suggerisce che i pazienti con peggioramento dell'ipertensione hanno un rischio maggiore di sviluppare la fibrillazione atriale. Per tale motivo, i pazienti che assumono ibrutinib devono monitorare la pressione arteriosa.

Non è previsto un approccio particolare per l'ipertensione indotta da ibrutinib in quanto risultano efficaci i comuni antipertensivi.

Le citopenie

I gradi 3 di anemia, neutropenia e piastrinopenia si riscontrano rispettivamente nel 5%, 10-17% e 5% dei casi trattati con ibrutinib. Si tratta di tossicità generalmente precoci e che si riducono nel tempo.

La riduzione di dose è spesso praticata ma non ci sono prove circa l'efficacia di questa strategia.

In caso di neutropenie, può essere consigliato l'uso del fattore di crescita.

La diarrea

La diarrea è frequente ma quasi mai severa e tende ad autolimitarsi. Si presenta più frequentemente nei primi sei mesi di terapia.

In caso di insorgenza di diarrea, si somministrano generalmente solo i farmaci antidiarroici.

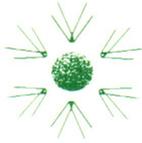
La riduzione delle dosi e/o la discontinuazione della terapia non sono generalmente necessarie fatto salvo i casi in cui la diarrea persista oltre i 14 giorni.

In caso di diarrea di grado I-II occorre visitare il paziente e prescrivere la loperamide ad ogni scarica diarroica.

In caso di diarrea ≥ 3 giorni occorre:

- allestire delle coprocolture
- somministrare loperamide dopo ogni scarica diarroica
- interrompere ibrutinib

In caso di persistenza di diarrea: considerare l'assunzione di steroide



per via orale o endovenosa e la dieta priva di lattosio

In caso di diarrea di grado III-IV occorre:

- ospedalizzare il paziente
- allestire le coproculture
- sospende l'ibrutinib

In caso di colture negative, occorre considerare l'assunzione di steroide per via orale o endovenosa e la dieta priva di lattosio.

2) Venetoclax

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

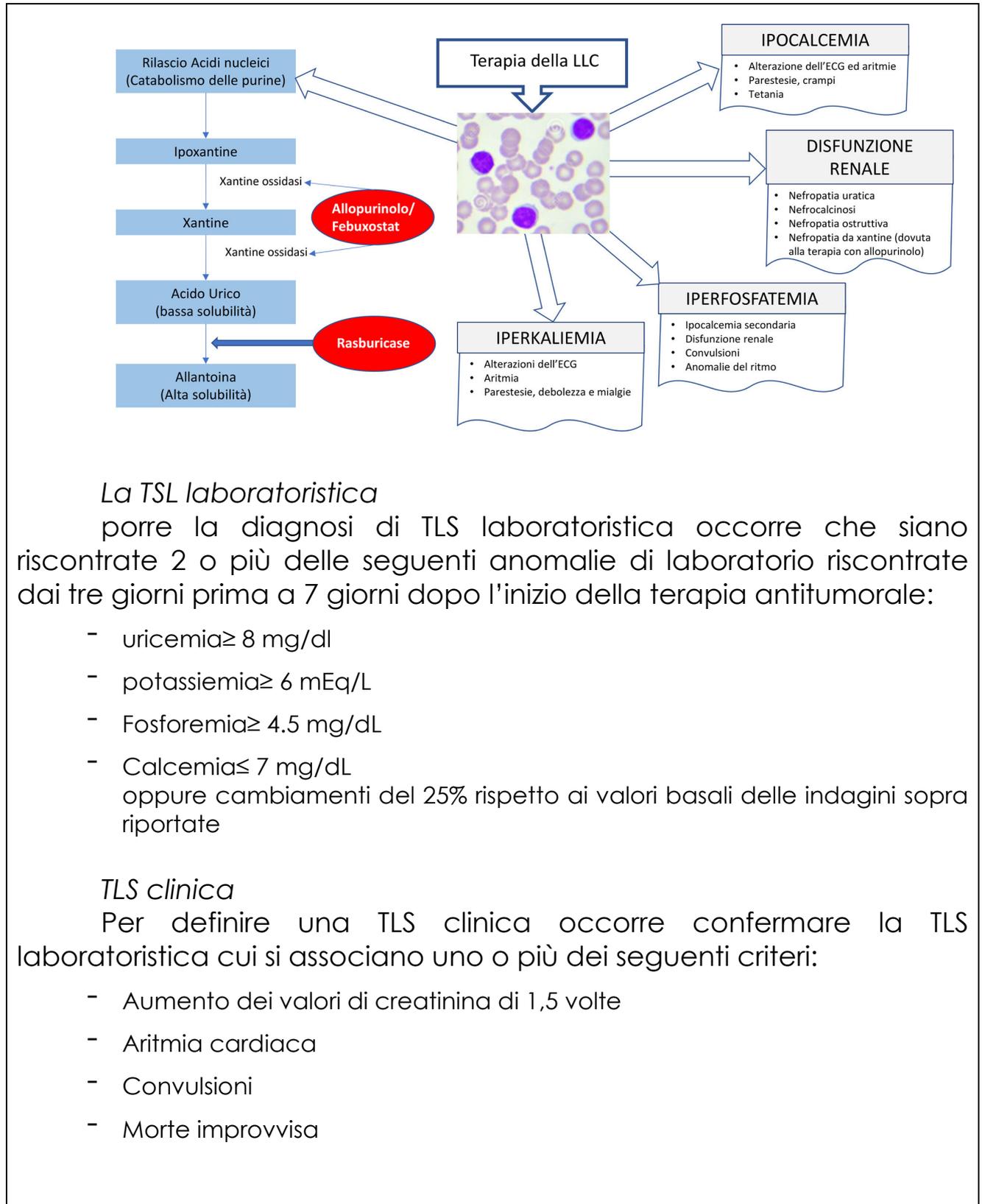
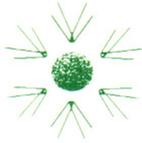
La valutazione del rischio di sviluppare una (TLS) avviene come riportato nella tabella di seguito

Rischio di TLS	Tumor burden
Basso	<ul style="list-style-type: none">o linfonodi di diametro < 5 cmo conta assoluta dei linfociti < 25000 μL
Intermedio*	<ul style="list-style-type: none">o dei linfonodi di diametro \geq5 cm e < 10 cm oppureo conta assoluta dei linfociti \geq 25000 μL
Alto	<ul style="list-style-type: none">o Linfonodi di diametro \geq 10 cm oppureo conta assoluta dei linfociti \geq 25000 μL e linfonodi di diametro \geq 5 cm

I pazienti con un rischio intermedio ma con la clearance della creatinina <80 mg/ml sono considerati ad alto rischio

La fisiopatologia della TSL

Nella figura di seguito sono riportati meccanismi fisiopatologici all'origine della TLS e le manifestazioni cliniche associate:



La TSL laboratoristica

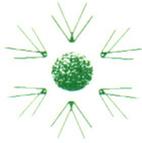
per la diagnosi di TLS laboratoristica occorre che siano riscontrate 2 o più delle seguenti anomalie di laboratorio riscontrate dai tre giorni prima a 7 giorni dopo l'inizio della terapia antitumorale:

- uricemia ≥ 8 mg/dl
- potassiemia ≥ 6 mEq/L
- Fosforemia ≥ 4.5 mg/dL
- Calcemia ≤ 7 mg/dL
oppure cambiamenti del 25% rispetto ai valori basali delle indagini sopra riportate

TLS clinica

Per definire una TLS clinica occorre confermare la TLS laboratoristica cui si associano uno o più dei seguenti criteri:

- Aumento dei valori di creatinina di 1,5 volte
- Aritmia cardiaca
- Convulsioni
- Morte improvvisa



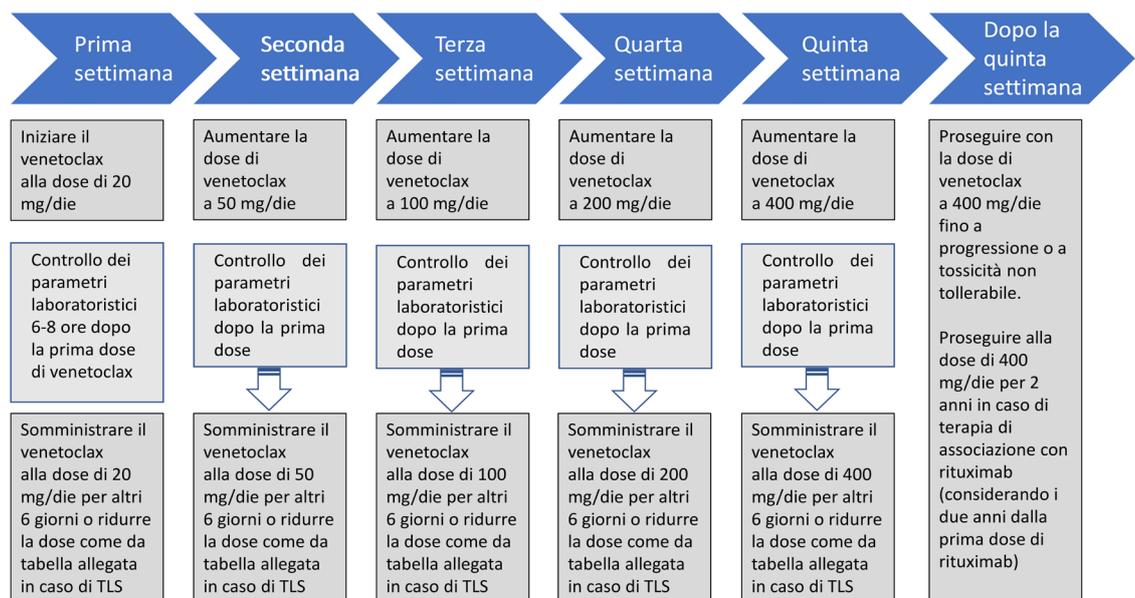
Monitoraggio laboratoristico e clinico

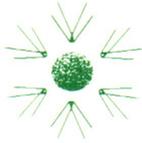
Nei pazienti a rischio di TLS le analisi ematochimiche (uricemia, potassiemia, calcemia, sodiemia, fosfatemia, creatininemia e LDH) devono essere monitorate prima della dose iniziale, dopo 6-8 ore dall'assunzione del farmaco e dopo 24 ore dalla prima dose. Le anomalie degli elettroliti devono essere corrette prontamente. La dose successiva di venetoclax deve essere somministrata solo dopo aver valutato i risultati delle analisi ematochimiche a 24 ore. Lo stesso schema di monitoraggio deve essere seguito all'inizio della dose da 50 mg e, per i pazienti che continuano ad essere a rischio, nei successivi incrementi di dose.

Occorre monitorare anche la diuresi al fine di valutare eventuale contrazione urinaria.

In base alla valutazione del medico, alcuni pazienti, specialmente quelli a maggior rischio di TLS, possono dover essere ricoverati il giorno della prima dose di venetoclax per una profilassi e un monitoraggio più intensivo nelle prime 24 ore. Valutare la necessità di ricovero per i successivi incrementi della dose in base alla rivalutazione del rischio.

SCHEMA DI MONITORAGGIO DELLA TLS DURANTE IL RAMP UP CON VENETOCLAX





Se un paziente evidenzia cambiamenti nelle analisi ematochimiche che suggeriscono la TLS, la dose di venetoclax prevista per il giorno successivo deve essere sospesa. Se le anomalie si risolvono entro 24–48 ore dall'ultima dose, il trattamento con venetoclax può essere ripreso alla stessa dose. In caso di eventi di TLS clinica o cambiamenti delle analisi ematochimiche che richiedono più di 48 ore per risolversi, il trattamento deve essere ripreso a una dose ridotta come riportato nella tabella di seguito:

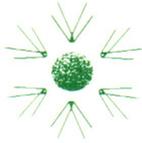
Dose in mg al momento dell'interruzione del trattamento	Dose in mg al momento della ripresa del trattamento (*)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

(*) Per 1 settimana prima di aumentare la dose

Idratazione

I pazienti devono essere adeguatamente idratati durante la fase di titolazione della dose per ridurre il rischio di TLS. I pazienti devono essere istruiti a bere molta acqua ogni giorno, a partire da due giorni prima e durante tutta la fase di titolazione della dose. In particolare, i pazienti devono essere istruiti a bere 1,5–2,0 l di acqua al giorno nei 2 giorni precedenti, il giorno della prima somministrazione e ad ogni successivo incremento della dose. In base al rischio complessivo di TSL e alla capacità di mantenere un adeguato livello di idratazione, è possibile ricorrere all'infusione di fluidi per via endovenosa.

La scelta di infondere i cristalloidi per via endovenosa dovrebbe dipendere dalle circostanze cliniche e dallo stato degli elettroliti. Le soluzioni saline isotoniche dovrebbero essere i fluidi di scelta nella fase iniziale se il paziente manifesta ipovolemia o iponatremia. L'obiettivo dell'idratazione per via endovenosa è quello di indurre l'incremento



dell'output di urina, del filtrato glomerulare e della perfusione renale. L'output di urina dovrebbe essere generalmente mantenuto entro un range di 70-100 ml/mq per ora.

I pazienti con normale funzionalità renale generalmente non dovrebbero essere sottoposti a terapia diuretica. L'idratazione per via endovenosa dovrebbe essere continuata fino alla risoluzione del tumor burden e/o fino alla normalizzazione dei livelli sierici di LDH. In rapporto alla comorbidità ed allo stato della volemia, generalmente 2-3 L/mq per via endovenosa di cristalloidi dovrebbero essere infusi giornalmente.

Alcalinizzazione

L'uso di sodio bicarbonato può favorire l'escrezione di urato, ma il reale beneficio è controverso per il rischio di precipitazione del calcio fosfato ed il peggioramento della funzionalità renale e dell'ipocalcemia.

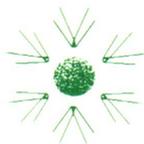
Farmaci anti-iperuricemici

Devono essere somministrati agenti anti-iperuricemici 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con venetoclax ai pazienti con livelli elevati di acido urico o a rischio di TLS, e tale somministrazione può proseguire durante tutta la fase del ramp-up.

L'allopurinolo è l'agente di scelta in caso di rischio intermedio-basso di TLS. La dose usuale è di 100 mg/mq ogni 8 ore (per una dose massima di 800 mg/die). La dose di allopurinolo deve essere ridotta in caso di insufficienza renale acuta.

La rasburicase è raccomandata in caso di alto rischio di TLS o in pazienti con alterazione della funzionalità renale. La dose di rasburicase è di 0.2 mg/kg una volta al giorno per 5-7 giorni. La durata del trattamento dipende dalle condizioni cliniche e dalla risposta alla prima dose. La rasburicase è controindicata nei pazienti con deficit di G6PDH.

Il febuxostat può essere usato nei pazienti che sono allergici o intolleranti all'allopurinolo. Presenta minori interazioni farmaco-farmaco. Non sono previsti aggiustamenti della dose nei pazienti lieve o moderata insufficienza renale.



Gestione degli squilibri elettrolitici

L'iperkaliemia può essere pericolosa per il rischio di aritmie e dell'insorgenza di morte improvvisa. Occorre:

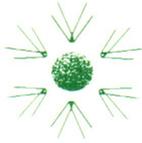
- praticare la telemetria continua
- monitorare frequentemente il dosaggio sierico del potassio (ogni 4-6 ore)
- evitare l'assunzione di potassio esogeno
- somministrare agenti che riducono il potassio (Patiromer e sodio polistirene solfonato)
- somministrare soluzioni tampone contenenti insulina-glucosio per via endovenosa e beta-agonisti per via inalatori (albuterolo)
- somministrare per via endovenosa il calcio per la prevenzione delle aritmie cardiaca
- in caso di necessità, ricorrere all'emodialisi o all'emofiltrazione.

Per gestire l'iperfosfatemia e l'ipocalcemia occorre:

- idratazione il paziente per via endovenosa ed impostare la telemetria continua
- effettuare il monitoraggio frequente del fosfato sierico e del calcio (ogni 4-6 ore)
- eliminare l'assunzione di fosfato esogeno
- somministrare terapia con leganti i fosfati
- evitare la nefrocalcinosi abbassando il livello sierico di fosfato prima di trattare l'ipocalcemia (il dosaggio di fosfato di calcio > 60 mg²/dL² aumenta il rischio di precipitazione di fosfato di calcio). Tuttavia, l'ipocalcemia sintomatica con cambiamenti elettrocardiografici e/o aritmie dovrebbero essere prontamente trattati.
- praticare la terapia sostitutiva renale

Neutropenia e infezioni

Nei pazienti trattati con venetoclax in monoterapia si assiste ad 40% circa di neutropenia di grado 3-4 in studi in monoterapia. In caso di terapia di combinazione con il rituximab il rischio risulta pari al 60%.



Il rischio di neutropenia febbrile è comunque basso e si assesta attorno al 3-5%.

L'emocromo deve essere monitorato durante tutto il periodo di trattamento. Sono raccomandate interruzioni o riduzioni della dose nei pazienti con grave neutropenia. Non si esclude la possibilità di proseguire il trattamento e di utilizzare il G-CSF nei casi in cui non sia riscontrate infezioni o febbre

Sono state riportate infezioni gravi, inclusi casi di sepsi con esito fatale. È richiesto il monitoraggio di qualsiasi segno e sintomo di infezione. In caso di infezioni sospette, è necessario intervenire con un trattamento tempestivo, compresi medicinali antimicrobici e, ove appropriato, interruzione o riduzione della dose.

Sospensione del trattamento

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

- in caso di tossicità non ematologica di grado 4;
- in caso di neutropenia febbrile o associata ad infezione;
- in caso di tossicità ematologiche di grado 4 non legate all'infiltrazione di midollare di malattia, ad eccezione della linfopenia.

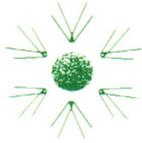
Una volta risolta la tossicità, la terapia con venetoclax può essere ripresa alla stessa dose. Se la tossicità si ripresenta, occorre ridurre la dose come indicato nella tabella della riduzione di dose in caso di TLS.

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

Gestione della terapia con idelalisib

Eventi avversi cutanei

Sono riportate possibili reazioni allergiche severe che richiedono la sospensione del trattamento con idelalisib. Il trattamento con idelalisib deve essere sospeso in caso di rash di grado 3 o 4. Quando il rash è tornato a un grado pari o inferiore a 1, il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno. Nel caso in cui il rash non si



ripeta, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico.

Neutropenia

Il trattamento con idelalisib può determinare l'insorgenza di neutropenia di grado 3 o 4 (31% dei casi).

La sospensione del trattamento per neutropenia si registra nel 3.6% dei casi e nel 1.3% è richiesta la riduzione di dose. Solo lo 0.5% dei pazienti discontinua la terapia in maniera definitiva.

Il periodo di insorgenza di neutropenia è di circa 1.4 mesi. Il trattamento con idelalisib deve essere sospeso nel caso la conta assoluta dei neutrofili risulti inferiore a 500 per microlitro. La conta dei neutrofili deve essere monitorata almeno una volta alla settimana finché non risulti ≥ 500 per microlitro; a questo punto il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno.

L'impiego del G-CSF non è specificamente riportato in scheda tecnica, ma è stato consentito in vari studi di fase 2 o fase 3.

La conta ematica deve essere monitorata in tutti i pazienti almeno ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di trattamento con idelalisib e almeno ogni settimana nei pazienti con la conta di neutrofili inferiore a 1.000 per microlitro.

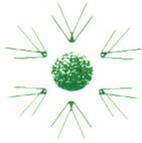
Diarrea o colite

Le forme di diarrea da idelalisib sono di due tipi. Il primo tipo insorge nelle prime otto settimane ed è tipicamente di grado lieve o moderato e responsiva agli antidiarroici.

Il secondo tipo di diarrea tende a manifestarsi relativamente tardi e risponde meno agli antidiarroici o agli antimicrobici empirici.

La diarrea correlata a idelalisib può avere un esordio improvviso o graduale e di solito è acquosa, senza crampi, privi di sangue o muco e le colture sono negative.

Le indagini istologiche dopo colonscopie hanno evidenziato quadri di infiltrazione di linfociti a livello della parete colica. Le indagini endoscopiche dovrebbero comunque essere riservate alle forme atipiche di diarrea (diarree sanguinolente) o nei casi di mancata risoluzione della sintomatologia nonostante il trattamento.



Nel setting dei pazienti con recidiva di LLC che ricevono la terapia con idelalisib e rituximab, la diarrea di qualsiasi grado è riscontrata nel 21% dei pazienti.

Le forme severe di diarrea si evidenziano nel 5% dei casi.

La perforazione intestinale è un evento raro (0.5%).

La diarrea è uno dei più comuni effetti collaterali per i quali è richiesta la sospensione definitiva del trattamento.

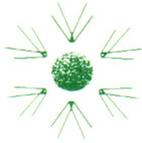
Per le forme di diarrea moderata (4-6 scariche al giorno), è riportato il prosieguo del trattamento con idelalisib e monitoraggio settimanale del paziente fino alla risoluzione della sintomatologia.

Nei casi di diarrea di grado 3 o 4, è prevista la sospensione del trattamento con idelalisib e monitoraggio settimanale. Quando la diarrea/colite è tornata a un grado pari o inferiore a 1, il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno. Nel caso in cui la diarrea/colite non si ripeta, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico.

La somministrazione per via enterica di budesonide è stata usata comunemente per il trattamento delle forme severe di diarrea o colite, riducendo i tempi di risoluzione della sintomatologia a circa 12 giorni.

In caso di insorgenza di una diarrea di grado 4, la terapia con idelalisib deve essere sospesa definitivamente.

Di seguito sono riportati gli schemi della gestione della diarrea. La gestione della diarrea deve tener conto dell'età del paziente, delle comorbidità e della disponibilità di un caregiver. Per esempio, i pazienti anziani che vivono soli, potrebbero necessitare dell'ospedalizzazione per l'osservazione, mentre i pazienti con adeguato supporto familiare possono essere gestiti a domicilio.



Gestione della diarrea di grado 1-2 in corso di terapia con idelalisib

Management

- Anamnesi del paziente ed esame obiettivo al fine di escludere possibili infezioni
- Istruzioni per il paziente:
 - Dieta priva di latte e derivati, di alcool e di supplementi ad alta osmolarità
 - Assunzione di 8-10 grandi bicchieri di liquidi al giorno (es Gatorade o altri)
 - Assunzione di frequenti e piccoli pasti (banane, riso, salsa di mele, toast, pasta semplice)
 - Annotazione del numero di scariche alvine al giorno e di eventuali sintomi e segni clinici (febbre o vertigini al cambio di postura)



Trattamento

Somministrazione di dosi standard di loperamide: dose iniziale di 4 mg seguita da 2 mg ogni 4 ore o dopo ogni scarica diarroica



Rivalutazione dopo 24-48 ore

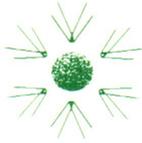


Risoluzione della diarrea

- ✓ Indicazioni a proseguire la dieta
- ✓ Graduale introduzione di cibi solidi
- ✓ Sospensione della terapia con loperamide dopo 12 ore dall'ultimo episodio di diarrea

Diarrea non risolta

Seguire le raccomandazioni per la diarrea non risolta



Gestione della diarrea di grado 3-4 o della diarrea di grado 2 non risolta

Management

- Work-up per escludere possibili infezioni
- Sospendere idelalisib
- Proseguire con le restrizioni dietetiche
- Infondere fluidi per via endovenosa o prevedere adeguata idratazione per os in casi di diarrea di grado ≥ 3 o di evidenza di segni di disidratazione



Se l'eziologia infettiva è esclusa

- Budesonide 3 cp da 3 mg (9 mg) una volta al giorno o steroide per os (prednisone) se il paziente può tollerare le terapie per os
 - oppure
- Infusione di steroidi per via endovenosa nel caso di disponibilità di un accesso venoso o di scarsa tolleranza all'assunzione di fluidi per os

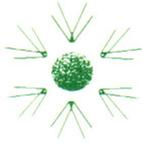


Pazienti che possono tollerare le terapie per os

- Effettuare lo switch dalla terapia per via endovenosa alla terapia per os con budesonide o steroidi

Diarrea di grado ≤ 1

- Proseguire con le restrizioni dietetiche
- Introdurre gradualmente cibi solidi
- Considerare il progressivo tapering di budesonide o di steroide
- Ripristinare la terapia con idelalisib alla dose più bassa e valutare la concomitante somministrazione di budesonide



Dieta raccomandata per pazienti con diarrea associata ad idelalisib

- Bere molti liquidi: 8-12 bicchieri al giorno di bevande per la reidratazione orale (ad esempio Gatorade, Powerade, ecc) o altri liquidi chiari o brodo per sostituire i liquidi e i minerali persi
- Mangiare 5-6 piccoli pasti ogni giorno
- Mangiare cibi a basso contenuto di grassi e ad alto contenuto proteico come carne magra e uova
- Utilizzare la dieta a base di banane, riso, salsa di mele, pane tostato per ridurre la peristalsi intestinale
- Assumere cracker, gelatina, pasta o farina d'avena
- Mangiare verdure cotte invece che crude e rimuovere la buccia dalla frutta prima di mangiarla
- Evitare cibi fritti, grassi o piccanti
- Evitare il latte, i latticini (compreso il gelato) e le bevande acide (ad es. succo di pomodoro, succhi di agrumi, bibite gassate)
- Evitare i cibi che provocano gas (es. Broccoli e cavoli) e cibi ricchi di fibre
- Evitare caffeina, alcol e integratori a base di erbe (alcuni possono causare diarrea)

Transaminite

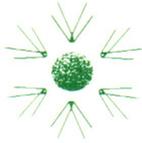
Nei pazienti trattati con idelalisib può insorgere una forma severa di epatotossicità (14% dei casi).

La transaminite (ossia l'incremento delle transaminasi) è un evento reversibile dopo sospensione della terapia con idelalisib e risulta fatale solo in casi aneddotici.

In caso di valori di transaminasi tra 3 e 5 volte i valori normali, la terapia con idelalsib può essere continuata, ma occorre effettuare un monitoraggio settimanale delle transaminasi e della bilirubina.

In caso di incremento dei valori delle transaminasi maggiore o uguale a cinque volte il valore normale, la terapia con idelalisib deve essere sospesa ed occorre eseguire un monitoraggio settimanale delle transaminasi finchè la tossicità non rientra ad un grado 1.

Nel caso sia registrato un valore di transaminasi maggiore di 20 volte il normale, la terapia con idelalisib deve essere sospesa in maniera definitiva.



L'incremento delle transaminasi per più di 5 volte il valore normale è stato osservato nelle prime 12 settimane di trattamento.

La maggior parte dei pazienti (74%) torna ad assumere l'idelalisib a più basse dosi senza evidenza di recidiva della transaminite. Nel caso in cui l'aumento delle transaminasi non si verifichi, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico.

Nel 26% dei pazienti si manifesta la recidiva della transaminite nonostante la riduzione di dose. Se l'aumento si ripete, il trattamento con idelalisib deve essere sospeso fino al ritorno dei valori a un grado pari o inferiore a 1, dopodiché il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno a discrezione del medico.

Si raccomanda di non utilizzare idelalisib in concomitanza con altri farmaci epatotossici.

Inoltre, si raccomanda il monitoraggio delle transaminasi ogni 2 settimane nel corso dei primi tre mesi di trattamento ed ogni 4 settimane nel corso dei primi quattro mesi; a seguire, ogni 1-3 mesi nel periodo successivo.

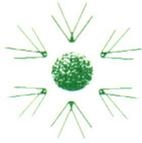
Polmoniti

Le polmoniti da farmaco (in inglese note come *pneumonitis*) si riscontrano nel 3-4% dei pazienti trattati con idelalisib. I casi fatali sono pari allo 0.5%.

Occorre sospettare l'insorgenza di una polmonite da idelalisib in tutti quei casi in cui il paziente manifesta tosse, dispnea, ipossia, infiltrati interstiziali alle indagini radiologiche o un decremento della saturazione maggiore del 5%.

Nei pazienti che presentano gravi eventi polmonari, il trattamento con idelalisib deve essere sospeso e il paziente deve essere valutato ai fini di un'eziologia esplicativa. Se viene diagnosticata una polmonite non infettiva sintomatica moderata o grave o una polmonite in via di organizzazione, deve essere avviato il trattamento appropriato e idelalisib deve essere sospeso definitivamente.

Per porre la diagnosi di polmonite da farmaco, occorre escludere le polmoniti su base infettiva (note in inglese come *pneumonia*), specie

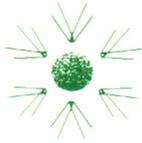


le forme dovute a *Pneumocystis jirovecii*.

Il trattamento delle polmoniti da farmaco si basa sull'impiego dei corticosteroidi in associazione alla terapia antibiotica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Semra Paydas: Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 136 (2019) 56–63
- 2) Isha Puri , Deep Sharmab, Krishna S. Gunturuc and Andaleeb A. Ahmedd
Diagnosis and management of tumor lysis syndrome. *JOURNAL OF COMMUNITY HOSPITAL INTERNAL MEDICINE PERSPECTIVES* 2020, VOL. 10, NO. 3, 269–272
- 3) John G. Gribben. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2020, 188, 844–851
- 4) Steven E. Coutr , Jacqueline C. Barrientos, Jennifer R. Brown: Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leukemia & Lymphoma*, October 2015; 56(10): 2779–2786



CONSIDERAZIONI GENERALI SULLA PROFILASSI

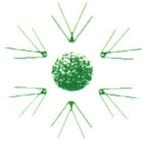
Nel paziente affetto da Leucemia Linfatica Cronica, il rischio di riattivazione di infezioni latenti è determinato da molteplici fattori che prescindono dalla terapia antineoplastica somministrata.

In particolare, per alcune infezioni (riattivazioni erpetiche e polmonite da *Pneumocystis*), pregresse infezioni, comorbidità e altre terapie sono variabili da considerare nella valutazione rischio-beneficio per la prescrizione a lungo termine di una profilassi antibiotica/antivirale.

Nello specifico, per quanto concerne HSV-VZV in corso di Idelalisib/Ibrutinib/Venetoclax e la profilassi della Pneumocistosi in corso di Ibrutinib/Venetoclax la letteratura scientifica disponibile non ha mostrato una chiara necessità di impostare una profilassi primaria antibiotica/antivirale salvo:

- Terapia concomitante con steroide a dosi immunosoppressive (almeno 20 mg/die di metilprednisone per almeno 2 settimane)
- Pregressa chemioterapia antineoplastica a rischio per riattivazione erpetica/ polmonite da *P. jirovecii*
- Linfopenia del comparto linfocitario T CD4+ (< 200 cell/μL)
- Concomitante terapia immunosoppressiva per altre patologie
- Altre condizioni/comorbidità a rischio per riattivazione erpetica/polmonite da *P. jirovecii*

Al contrario, sebbene i dati in letteratura siano scarsi, allo stato attuale è sempre consigliato impostare una profilassi secondaria (dunque dopo un evento già accertato di riattivazione di HSV-VZV o di polmonite da *P. jirovecii* in corso di terapia antineoplastica), anche nei pazienti altrimenti considerati a basso rischio di riattivazione.

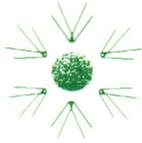


Attività n. B1: Prescrizione terapia

STRATEGIE DI PROFILASSI/PREVENZIONE DELLE INFEZIONI

1) Rituximab-Bendamustina

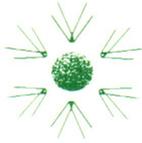
- HCV: possibile riattivazione; consigliata eradicazione virale prima dell'avvio della terapia antineoplastica, o in concomitanza con la stessa in caso di diagnosi di infezione in corso di terapia, dopo verifica delle interazioni farmacologiche (cfr. [Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA ANTIVIRALI USATI PER LA TERAPIA ANTI-HCV E ANTINEOPLASTICI USATI PER LLC](#)).
- Tubercolosi latente: possibile rischio di riattivazione; consigliata profilassi prima dell'avvio della terapia antineoplastica, o in concomitanza con la stessa in caso di diagnosi di infezione in corso di terapia, dopo verifica delle interazioni farmacologiche (cfr. [Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC](#).)
- HBV: rischio significativo di riattivazione/flare epatitico, indicata profilassi/terapia antivirale con lamivudina (solo per profilassi) o Entecavir/Tenofovir (profilassi o terapia) prima dell'avvio degli antineoplastici, da proseguire sino ad almeno 18 mesi dalla sospensione della terapia.
- HSV/VZV: Consigliata profilassi antivirale da prolungare per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.
- Pneumocystis jirovecii: Indicata profilassi fino ad almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.



- CMV: Non indicata profilassi, eventuale diagnostica (CMV DNAemia) e terapia in caso di malattia da CMV sospetta o accertata.

2) Rituximab-Fludarabina-Ciclofosfamide

- HCV: possibile riattivazione; consigliata eradicazione virale prima dell'avvio della terapia antineoplastica, o in concomitanza con la stessa in caso di diagnosi di infezione in corso di terapia, dopo verifica delle interazioni farmacologiche ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA ANTIRVIRALI USATI PER LA TERAPIA ANTI-HCV E ANTINEOPLASTICI USATI PER LLC](#)).
- Tuberculosis latente: possibile rischio di riattivazione; consigliata profilassi prima dell'avvio della terapia antineoplastica, o in concomitanza con la stessa in caso di diagnosi di infezione in corso di terapia, dopo verifica delle interazioni farmacologiche ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC](#)).
- HBV: rischio significativo di riattivazione/flare epatitico, indicata profilassi/terapia antivirale con lamivudina (solo per profilassi) o Entecavir/Tenofovir (profilassi o terapia) prima dell'avvio degli antineoplastici, da proseguire sino ad almeno 18 mesi dalla sospensione della terapia.
- HSV/VZV: Consigliata profilassi antivirale da prolungare per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.
- Pneumocystis jirovecii: Indicata profilassi fino ad almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.
- CMV: Non indicata profilassi, eventuale diagnostica (CMV

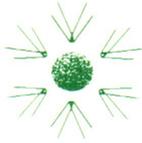


DNAemia) e terapia in caso di malattia da CMV sospetta o accertata

3) Rituximab- Clorambucile

HCV: possibile riattivazione; consigliata eradicazione virale prima dell'avvio della terapia antineoplastica, o in concomitanza con la stessa in caso di diagnosi di infezione in corso di terapia, dopo verifica delle interazioni farmacologiche ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA ANTIRVIRALI USATI PER LA TERAPIA ANTI-HCV E ANTINEOPLASTICI USATI PER LLC](#)).

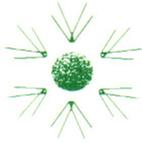
- Tubercolosi latente: possibile rischio di riattivazione; consigliata profilassi prima dell'avvio della terapia antineoplastica, o in concomitanza con la stessa in caso di diagnosi di infezione in corso di terapia; scarse interazioni farmacologiche ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC](#).)
- HBV: rischio significativo di riattivazione/flare epatitico, indicata profilassi/terapia antivirale con lamivudina (solo per profilassi) o Entecavir/Tenofovir (profilassi o terapia) prima dell'avvio degli antineoplastici, da proseguire sino ad almeno 18 mesi dalla sospensione della terapia.
- HSV/VZV: Consigliata profilassi antivirale da prolungare per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.
- Pneumocystis jirovecii: Indicata profilassi fino ad almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.
- CMV: Non indicata profilassi, eventuale diagnostica (CMV



DNAemia) e terapia in caso di malattia da CMV sospetta o accertata

4) Obinutuzumab-Clorambucile

- HCV: possibile rischio di riattivazione; consigliata eradicazione virale prima dell'avvio della terapia antineoplastica, o in concomitanza con la stessa in caso di diagnosi di infezione in corso di terapia, dopo verifica delle interazioni farmacologiche ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA ANTIRVIRALI USATI PER LA TERAPIA ANTI-HCV E ANTINEOPLASTICI USATI PER LLC](#)).
- Tubercolosi latente: possibile rischio di riattivazione; consigliata profilassi prima dell'avvio della terapia antineoplastica, o in concomitanza con la stessa in caso di diagnosi di infezione in corso di terapia; scarse interazioni farmacologiche ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC](#)).
- HBV: rischio significativo di riattivazione/flare epatitico, indicata profilassi/terapia antivirale con lamivudina (solo per profilassi) o Entecavir/Tenofovir (profilassi o terapia) prima dell'avvio degli antineoplastici, da proseguire sino ad almeno 18 mesi dalla sospensione della terapia.
- HSV/VZV: Consigliata profilassi antivirale da prolungare per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.
- Pneumocystis jirovecii: Indicata profilassi fino ad almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.
- CMV: Non indicata profilassi, eventuale diagnostica (CMV DNAemia) e terapia in caso di malattia da CMV sospetta o

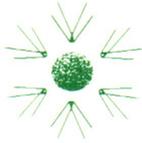


accertata

5) Rituximab-Idelalisib

- HCV: possibile riattivazione; consigliata eradicazione virale prima dell'avvio della terapia antineoplastica. Terapia concomitante difficoltosa per interazioni farmacologiche ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA ANTIVIRALI USATI PER LA TERAPIA ANTI-HCV E ANTINEOPLASTICI USATI PER LLC](#)).
- Tubercolosi latente: rischio di riattivazione documentato. Utile profilassi antitubercolare prima dell'avvio della terapia antineoplastica per interazioni farmacologiche pericolose ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC](#).)
- HBV: rischio significativo di riattivazione/flare epatitico, indicata profilassi/terapia antivirale con lamivudina (solo per profilassi) o Entecavir/Tenofovir (profilassi o terapia) prima dell'avvio degli antineoplastici, da proseguire sino ad almeno 18 mesi dalla sospensione della terapia.
- HSV/VZV: letteratura scarsa, rischio considerato basso. Salvo fattori di rischio aggiuntivi, possibile optare per profilassi secondaria (vedi: considerazioni generali sulle profilassi).
- Pneumocystis jirovecii: Indicata profilassi fino ad almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia antineoplastica.
- CMV: Monitoraggio almeno mensile della CMV DNAemia. Eventuale terapia in caso di malattia da CMV sospetta o accertata

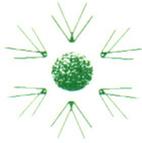
6) Ibrutinib



- HCV: scarsa letteratura sul rischio di riattivazione. Apparentemente basso rischio. Consigliata comunque eradicazione virale prima o in concomitanza con la terapia antineoplastica (previa valutazione delle interazioni farmacologiche).
- Tubercolosi latente: rischio di riattivazione documentato. Utile profilassi antitubercolare prima dell'avvio della terapia antineoplastica per interazioni farmacologiche pericolose ([cfr. Tabella INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC.](#))
- HBV: casi di riattivazione documentati, ma rischio più basso rispetto agli anti CD-20. Possibili strategie di monitoraggio o di profilassi/terapia a giudizio del clinico, con le stesse modalità usate per gli altri farmaci.
- HSV/VZV: letteratura scarsa, rischio considerato basso. Salvo fattori di rischio aggiuntivi, possibile optare per profilassi secondaria (vedi: considerazioni generali sulle profilassi).
- Pneumocystis jirovecii: beneficio della profilassi non accertato. Consigliata tuttavia nel paziente con altri fattori di rischio per pneumocistosi (vedi: considerazioni generali sulle profilassi).
- CMV: Non indicata profilassi, eventuale diagnostica (CMV DNAemia) e terapia in caso di malattia da CMV sospetta o accertata

7) Venetoclax

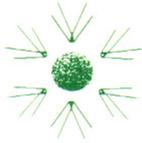
- HCV: scarsa letteratura sul rischio di riattivazione. Apparentemente basso rischio. Consigliata comunque



eradicazione virale prima o in concomitanza con la terapia antineoplastica, previa valutazione delle interazioni farmacologiche ([cfr. Tabella **INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA ANTIRVIRALI USATI PER LA TERAPIA ANTI-HCV E ANTINEOPLASTICI USATI PER LLC**](#)).

- Tubercolosi latente: scarsa letteratura; rischio di riattivazione indefinito. Considerate le interazioni farmacologiche pericolose con gli antitubercolari, utile profilassi pre-terapia ([cfr. Tabella **INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC**](#).)
- HBV: scarsa letteratura riguardante casi di riattivazione; rischio considerato più basso rispetto agli anti CD-20. Possibili strategie di monitoraggio o di profilassi/terapia a giudizio del clinico, con le stesse modalità usate per gli altri farmaci.
- HSV/VZV: letteratura scarsa, rischio considerato basso. Salvo fattori di rischio aggiuntivi, possibile optare per profilassi secondaria (vedi: considerazioni generali sulle profilassi).
- Pneumocystis jirovecii: scarsi dati di letteratura; rischio considerato basso, beneficio della profilassi non documentato. Strategia perseguibile nel paziente con altri fattori di rischio per pneumocistosi ([cfr. **CONSIDERAZIONI GENERALI SULLA PROFILASSI**](#)).
- CMV: Non indicata profilassi, eventuale diagnostica (CMV DNAemia) e terapia in caso di malattia da CMV sospetta o accertata

BIBLIOGRAFIA

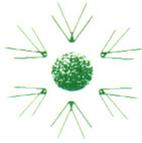


HCV

1. Parag Mahale, Dimitrios P. Kontoyiannis, Roy F. Chemaly, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients *Journal of Hepatology* Vol. 57 Issue 6
2. Yazici O, Şendur MAN, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22): 6716-6724
3. Parag Mahale, MBBS, MPH, Francesco Turturro, MD, Jorge Romaguera, MD, Nathan Fowler, MD, Harrys A. Torres, MD FACP The Effect of Different Rituximab-Containing Chemotherapy Strategies on Hepatitis C Viremia *Blood* (2014) 124 (21): 4448.
4. Ching-Yun Hsieh, Hsin-Hui Huang, Chen-Yuan Lin et al. Rituximab-Induced Hepatitis C Virus Reactivation After Spontaneous Remission in Diffuse Large B-Cell Lymphoma 26, no. 15 (May 20, 2008) 2584-2586.
5. Harrys A. Torres, Jeff Hosry, Parag Mahale et al Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: a prospective observational study *Hepatology*. 2018 Jan; 67(1): 36–47.
6. Massimo Marignani, Manuela Mangone, M. Christina Cox et al HCV-positive status and hepatitis flares in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens, *Digestive and Liver Disease*, Volume 43, Issue 2, 2011, Pages 139-142
7. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis*. 2019 Jan;51(1):10-23. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.022.

TUBERCOLOSI LATENTE

1. Traoré, S., Roumila, M., Eftekhari, P., Farhat, H., Merabet, F., Guira, O., Rousselot, P., Azarian, R. and Besson, C. (2020), Highlights on the risk of pulmonary tuberculosis in patients on ibrutinib treatment: Case report and literature review. *eJHaem*, 1: 601-603. <https://doi.org/10.1002/jha2.80>
2. Colado A., Genoule M., Cougoule C. et al. Effect of the BTK inhibitor ibrutinib on macrophage- and $\gamma\delta$ T cell-mediated response against *Mycobacterium tuberculosis*. *Blood Cancer J*. 2018 Nov; 8(11): 100. doi: 10.1038/s41408-018-0136-x
3. Song-Yau Wang¹ & Thomas Ebert^{1,2} & Nadja Jaekel et al. Miliary tuberculosis after initiation of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia *Ann Hematol* DOI 10.1007/s00277-015-2385-0
4. Lafon-Desmurs B, et al. Sequential disseminated aspergillosis and pulmonary tuberculosis in a patient treated by idelalisib for chronic lymphocytic leukemia. *Med Mal Infect* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.10.001>
5. Cuneo, A, Barosi, G, Danesi, R, et al. Management of adverse events



associated with idelalisib treatment in chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma: A multidisciplinary position paper. *Hematological Oncology*. 2019; 37: 3– 14. <https://doi.org/10.1002/hon.2540>

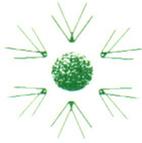
6. Maschmeyer, G., De Greef, J., Mellinshoff, S.C. et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia* 33, 844–862 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0388-x>
7. Pier Luigi Zinzani, Alessandro Rambaldi, Gianluca Gaidano, et al lymphocytic leukemia with ibrutinib or idelalisib: recommendations from Italian society of hematology, *Leukemia Research*, Volume 81, 2019, Pages 88-94, ISSN 0145-2126, <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.04.016>
8. Shu, CC., Liao, KM., Chen, YC. et al. The burdens of tuberculosis on patients with malignancy: incidence, mortality and relapse. *Sci Rep* 9, 11901 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48395-8>

HBV

1. Hammond SP, Chen K, Pandit A, Davids MS, Issa NC, Marty FM. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018 Apr 26;131(17):1987-1989. doi: 10.1182/blood-2018-01-826495
2. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, et al.; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):844-862.
3. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2015 Sep;94(9):1441-50
4. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1297-1309. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.009
5. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, Liu CY, Yang MH, Tzeng CH, Lee PC, Lin HC, Lee SD. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2765-72. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5938

HSV – VZV – CMV

1. Joshua M. Allen, Lisa A. Rybicki, Paolo F. Caimi; Standard Duration of Varicella Zoster Virus Prophylaxis May be Inadequate to Prevent Viral

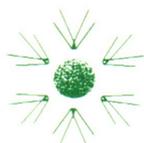


Reactivation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Front-Line Bendamustine Plus Rituximab. *Blood* 2015; 126 (23): 4167. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.4167.4167>

2. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2015 Sep;94(9):1441-50
3. Fukushima T, Sato T, Nakamura T, et al. Daily 500 mg valacyclovir is effective for prevention of Varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Anticancer Res.* 2012 Dec;32(12):5437-40.
4. Maschmeyer G, De Greef J, Mellingshoff SC, et al.; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia.* 2019 Apr;33(4):844-862.
5. Rogers KA, Mousa L, Zhao Q, et al. Incidence of opportunistic infections during ibrutinib treatment for B-cell malignancies. *Leukemia.* 2019 Oct;33(10):2527-2530. doi: 10.1038/s41375-019-0481-1.

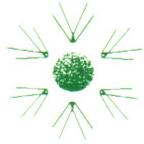
Pneumocystis jirovecii

1. Haeusler GM, Slavin MA, Seymour JF, et al. Late-onset Pneumocystis jirovecii pneumonia post-fludarabine, cyclophosphamide and rituximab: implications for prophylaxis. *Eur J Haematol.* 2013 Aug;91(2):157-63. doi: 10.1111/ejh.12135.
2. Ryan CE, Cheng MP, Issa NC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia and institutional prophylaxis practices in CLL patients treated with BTK inhibitors. *Blood Adv.* 2020 Apr 14;4(7):1458-1463. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001678.
3. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, et al. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2018 Apr;100(4):325-334. doi: 10.1111/ejh.13020.
4. Mato AR, Thompson M, Allan JN, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica.* 2018 Sep;103(9):1511-1517. doi: 10.3324/haematol.2018.193615. Epub 2018 Jun 7.
5. Rogers KA, Mousa L, Zhao Q, et al. Incidence of opportunistic infections during ibrutinib treatment for B-cell malignancies. *Leukemia.* 2019 Oct;33(10):2527-2530. doi: 10.1038/s41375-019-0481-1.



POSSIBILI SCHEMI DI PROFILASSI ANTINFETTIVA

Tipo di infezione	Schemi possibili	Monitoraggio
Tubercolosi Latente	Rifampicina 600 mg/die per 4 mesi	Secondo indicazione specialistica.
	Rifampicina 600 mg/die + Isoniazide 300 mg/die per 3 mesi + Vitamina B6	Monitoraggio minimo richiesto: Emocromo, AST, ALT, GGT, Bilirubina Tot e frazionata ogni 15 giorni per il primo mese, poi mensile sino a completamento della profilassi (o prima se eventi avversi)
	Isoniazide 300 mg/die per 6-9 mesi + Vitamina B6	
HBV		
<ul style="list-style-type: none"> HBsAg positivo 	Valutazione Infettivologica/Epatologica raccomandata. Utile dosaggio HBV DNAemia (± ecografia addome superiore) Terapie di prima linea: Entecavir 0,5 mg/die o Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg/die	Secondo indicazione specialistica.
	<ul style="list-style-type: none"> HBsAg negativo/HBcAb positivo 	Lamivudina 100 mg/die o Entecavir 0,5 mg/die
HSV - VZV		Schemi preferiti:
	Aciclovir: 400 mg x2/die Valaciclovir: 500 mg/die	
Pneumocystis jirovecii	Schema da preferire: Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg a giorni alterni	Monitoraggio minimo richiesto: Emocromo, Creatininemia, Azotemia, Na+ ogni 30 giorni
	Possibile schema alternativo (allergia al Cotrimossazolo): Atovaquone 750 mg x2/die	
Citomegalovirus (CMV)	Valganciclovir: 900 mg/die	Monitoraggio minimo richiesto: Emocromo, Creatininemia, Azotemia ogni 30 giorni



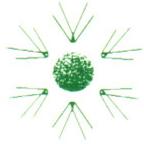
ISTITUTO TUMORI “GIOVANNI PAOLO II”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

PDTA Leucemia Linfatica Cronica

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA ANTIVIRALI USATI PER LA TERAPIA ANTI-HCV E ANTINEOPLASTICI USATI PER LLC

Antivirali per il trattamento di HCV	Linea terapeutica						
	Ibrutinib	Idelalisib-R	Venetoclax	R-FC	R-B	Chl-R	Chl-O
elbasvir/grazoprevir	no interazioni	interazioni pericolose, consigliato usare alternative	no interazioni	no interazioni	no interazioni	no interazioni	no interazioni
glecaprevir/pibrentasvir	<i>stretto monitoraggio</i>	<i>stretto monitoraggio</i>	<i>stretto monitoraggio</i>	no interazioni	<i>stretto monitoraggio</i>	no interazioni	no interazioni
sofosbuvir/velpatasvir	no interazioni	<i>stretto monitoraggio</i>	no interazioni	no interazioni	no interazioni	no interazioni	no interazioni
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	no interazioni	<i>stretto monitoraggio</i>	no interazioni	no interazioni	no interazioni	no interazioni	no interazioni



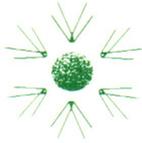
ISTITUTO TUMORI “GIOVANNI PAOLO II”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

PDTA Leucemia Linfatica Cronica

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE FRA ANTITUBERCOLARI USATI PER LA PROFILASSI E ANTINEOPLASTICI USATI PER LA LLC.

Antitubercolari (usati in profilassi)	Linea terapeutica						
	Ibrutinib	Idelalisib-R	Venetoclax	R-FC	R-B	Chl-R	Chl-O
Rifampicina	interazioni pericolose	interazioni pericolose	interazioni pericolose	stretto monitoraggio	stretto monitoraggio	no interazioni	no interazioni
Isoniazide	interazioni pericolose	interazioni pericolose	interazioni pericolose	no interazioni	no interazioni	no interazioni	no interazioni



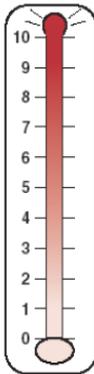
ATTIVITA':

VALUTAZIONE E SUPPORTO PSICOLOGICO

SCREENING PER LA MISURAZIONE DEL DISAGIO (STRESS)

Cognome e Nome: _____ Sex **M** **F** Età _____ Diagnosi _____ Data _____

Istruzioni: La preghiamo di cerchiare il numero (da 0 a 10) che meglio descrive la quantità di **disagio emotivo** che ha provato nell'ultima settimana oggi compreso



10 = MASSIMO DISAGIO EMOTIVO
(MASSIMO STRESS)

0 = NESSUN DISAGIO EMOTIVO
(NESSUNO STRESS)

La preghiamo di indicare con una crocetta su **SI** sul **NO** se qualcuna delle seguenti voci è stata un problema o causa di disagio nell'ultima settimana oggi compreso

SI NO A. PROBLEMI PRATICI:

- Problemi nella cura dei figli
- Problemi di alloggio
- Problemi economici
- Problemi scolastici/lavorativi
- Problemi di trasporto

B. PROBLEMI RELAZIONALI

- Nel rapporto con il partner
- Nel rapporto con i figli
- Nel rapporto con altri

C. PROBLEMI EMOZIONALI

- Depressione
- Paure
- Nervosismo
- Tristezza
- Preoccupazione
- Perdita di interessi nelle usuali attività

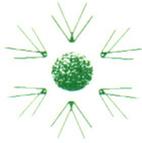
D. ASPETTI SPIRITUALI

- Problemi inerenti la propria fede o gli aspetti spirituali (ad es. il senso della esistenza)

SI NO E. PROBLEMI FISICI

- Problemi di sonno
- Dolore
- Problemi a lavarsi/vestirsi
- Nausea
- Senso di fatica e stanchezza
- Problemi a muoversi
- Problemi respiratori
- Ulcere alla bocca
- Problemi ad alimentarsi
- Difficoltà a digerire
- Stipsi
- Disturbi della minzione
- Febbre
- Secchezza della cute/prurito
- Naso chiuso o senso di secchezza
- Formicolio alle mani o ai piedi
- Senso di gonfiore
- Problemi sessuali
- Diarrea
- Problemi di memoria/concentrazione
- Problemi su come ci si vede e come si appare

Altro: specificare _____



PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE 2 (PHQ-2)

(Li C, Friedman B, Conwell Y, Fiscella K. Validity of the Patient Health Questionnaire 2 (PHQ-2) in identifying major depression in older people. J Am Geriatr Soc. 2007;55(4):596-602)

<http://www.epicentro.iss.it/passi/infoPassi/infoGen.asp>

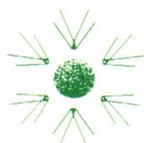
Nelle ultime due settimane, per quanti giorni:	Giorni (Punteggio)	Sub Totale
Ha provato poco interesse o piacere nel fare le cose?	0-1 (0), 2-6 (1), 7-11 (2), 12-14 (3)	
Si è sentito/a giù di morale, depresso/a, senza speranze?	0-1 (0), 2-6 (1), 7-11 (2), 12-14 (3)	
	Totale	

Totale \geq 3: Depressione

Punteggio per ognuna domanda:

Giorni con sintomi depressivi	Punteggio	Significato
0-1	0	Mai o quasi mai
2-6	1	Diversi giorni
7-11	2	Più della metà dei giorni
12-14	3	Quasi tutti i giorni

I punteggi assegnati alle due risposte sono sommati: **se la somma è uguale o maggiore di 3**, il rispondente è classificato come persona che presenta sintomi depressivi.

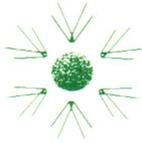


Attività: VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA

Gruppo	PARAMETRO	REMISSIONE COMPLETA	REMISSIONE PARZIALE	PROGRESSIONE DI MALATTIA	MALATTIA STABILE
A	Linfonodi	Nessuno $\geq 1,5$ cm	Decremento $\geq 50\%$ rispetto al basale	Incremento $\geq 50\%$ rispetto al basale o dalla risposta	Cambio dal -49% a +49%
A	Fegato o Milza	Milza < 13 cm; fegato di normali dimensioni	Decremento $\geq 50\%$ rispetto al basale	Incremento $\geq 50\%$ rispetto al basale o dalla risposta	Cambio dal -49% a +49%
A	Sintomi costituzionali	Nessuno	Presenti	Presenti	Presenti
A	Linfociti circolanti	Normali	Decremento $\geq 50\%$ rispetto al basale	Incremento $\geq 50\%$ rispetto al basale	Cambio dal -49% a +49%
B	Conta piastrinica	≥ 100000 μL	≥ 100000 μL o incremento $\geq 50\%$ del valore basale	Decremento $\geq 50\%$ rispetto al basale e secondaria a LLC	Cambio dal -49% a +49%
B	Emoglobina	≥ 11 gr/dl (senza trasfusioni ed eritropoietina)	≥ 11 gr/dl o incremento $\geq 50\%$ rispetto al basale	Decremento ≥ 2 gr/dl rispetto al basale e secondaria ad LLC	Incremento < 11 gr/dl o $< 50\%$ rispetto al basale o decremento < 2 gr/dl
B	Midollo osseo	Normocellulato; non cellula da LLC né noduli di linfociti B	Presenza di cellule da LLC o presenza di noduli di linfociti B	Incremento delle cellule da LLC $\geq 50\%$ nelle successive biopsie	Nessuna modifica in termini di infiltrazione midollare

- Remissione completa (tutti i criteri devono essere soddisfatti);
- Progressione di malattia (deve essere soddisfatto almeno 1 dei criteri del gruppo A o B);
- Remissione parziale (per un PR, almeno 2 dei parametri del gruppo A e 1 parametro del gruppo B devono essere migliorati se precedentemente anormali; se solo 1 parametro di entrambi i gruppi A e B è anormale prima della terapia, solo 1 deve migliorare)
- Malattia stabile (tutti i criteri devono essere soddisfatti; i sintomi costituzionali da soli non definiscono la progressione).
- L'uso della biopsia osteomidollare per valutare la remissione completa è a discrezione del clinico.

In alcuni casi, la biopsia osteomidollare risulta negativa per infiltrazione di malattia, ma persistono una o più citopenie: in questo caso si parla di “Remissione completa con incompleto recupero midollare”.



Attività: INDICAZIONE AL TRAPIANTO ALLOGENICO

L'introduzione dei pathway inhibitors e la loro dimostrata efficacia nel trattamento dei pazienti affetti da LLC, ha modificato radicalmente l'indicazione all'allogtrapianto in questo setting.

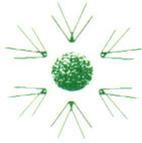
Tuttavia, il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, riveste ancora un ruolo nel trattamento di pazienti con LLC ad elevato rischio o refrattari ai trattamenti farmacologici.

In considerazione delle linee guida internazionali (ESMO 2020, NCCS 1.21) nonché delle indicazioni della Società Europea di Trapianto di Midollo Osseo (EBMT, 2019), sarà valutata l'opzione trapiantologica, considerando anche il rischio trapiantologico HCT-CI score, per i seguenti pazienti:

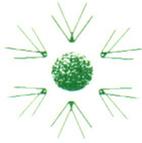
- Pazienti con mutazione di p53/del(17p), refrattari a prima linea con chemioimmunoterapia o in recidiva precoce dopo prima linea con chemioimmunoterapia, in attuale risposta con un primo PI (trapianto opzionale)
- Pazienti con o senza mutazione di p53/del(17p), refrattari a prima linea con chemioimmunoterapia o in recidiva precoce dopo chemioimmunoterapia e NON responsivi ad un primo PI (indicazione a trapianto con evidenza IIIb)

BIBLIOGRAFIA:

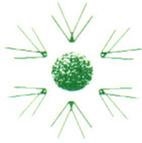
- 1) How and when I do allogeneic transplant in CLL, John G. Gribben, Blood-5 July 2018, volume 132
- 2) High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Peter Dreger, Blood, 30 August 2018.
- 3) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for



- diagnosis, treatment and follow-up. B. Eichhorst, *Annals of Oncology*, 28 september 2020
- 4) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. NCCN, Version 1.2021.
 - 5) Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Rafael F. Duarte. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54:1525–1552.
 - 6) Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. M van Gelder. *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 372–380
 - 7) Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Schetelig. *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 552–560.
 - 8) How and when I do allogeneic transplant in CLL, John G. Gribben, *Blood*-5 July 2018, volume 132
 - 9) High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Peter Dreger, *Blood*, 30 August 2018.
 - 10) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. B. Eichhorst, *Annals of Oncology*, 28 september 2020
 - 11) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. NCCN, Version 1.2021.
 - 12) Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Rafael F. Duarte. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54:1525–1552.
 - 13) Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. M van Gelder. *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 372–380
 - 14) Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Schetelig. *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 552–560.
 - 15) How and when I do allogeneic transplant in CLL, John G. Gribben, *Blood*-5 July 2018, volume 132



- 16) High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Peter Dreger, *Blood*, 30 August 2018.
- 17) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. B. Eichhorst, *Annals of Oncology*, 28 september 2020
- 18) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. NCCN, Version 1.2021.
- 19) Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Rafael F. Duarte. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54:1525–1552.
- 20) Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. M van Gelder. *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 372–380
- 21) Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Schetelig. *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 552–560.



Attività: CITOPENIE AUTOIMMUNI

Le complicanze autoimmuni in corso di LLC si verificano nel 10-20% dei pazienti e sono soprattutto di natura ematologica.

La diagnosi di anemia emolitica autoimmune (AIHA) si pone quando si riscontra:

- anemia
- positività dei test di Coombs diretto e indiretto
- aumento di reticolociti, LDH, bilirubina totale ed indiretta
- decremento dell'aptoglobina.

I sintomi correlati all'anemia emolitica sono: affaticamento, pallore, vertigini, dispnea e limitazione dell'attività fisica.

Nel corso dell'esame obiettivo si riscontrano solitamente pallore, ittero e splenomegalia.

Alla AIHA può coesistere la piastrinopenia autoimmune (ITP): in questo caso si parla di Sindrome di Evans.

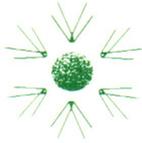
La diagnosi di (ITP) si sospetta quando il paziente presenta una piastrinopenia in assenza di altre cause apparenti.

Il trattamento di prima linea di AIHA e di ITP in pazienti affetti da CLL è con steroide (prednisone 1 mg/Kg/die per 3-6 settimane seguito da successivo tapering nell'arco di 3 mesi).

Nei casi refrattari di AIHA, si consiglia la terapia di seconda linea con rituximab al dosaggio di 375 mg/m² a settimana per 4 dosi o con ciclosporina (5-8 mg/Kg/die) o altri agenti immunosoppressivi come l'azatioprina o basse dosi di ciclofosfamide.

Nei casi di AIHA e di ITP refrattari alle terapie precedenti, si può ricorrere alla terapia per la CLL.

Nel caso di pazienti con ITP e sintomatici per emorragia o che necessitano di un rapido incremento della conta piastrinopenia, si consiglia l'uso di immunoglobulina alla dose di 0,4 g/Kg/die per 5 giorni.



BIBLIOGRAFIA:

- 1) Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760

Attività:

TRASFORMAZIONE IN SINDROME DI RICHTER

La trasformazione in SR avviene nel 2%-15% dei pazienti affetti da CLL durante il corso della loro malattia, in particolare dopo molte linee di terapia.

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 nel 8% dei casi con l'insorgenza di un linfoma di Hodgkin (HD).

La trasformazione della LLC in HD rappresenta un'entità separata, sebbene sia inclusa nel termine SR.

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

L'indagine PET può essere impiegata per orientare la biopsia.

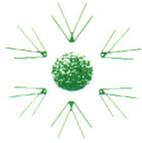
La prognosi di una SR è generalmente severa specie nei casi di trasformazione in DLBCL clonalmente correlati alla CLL e/o nei pazienti precedentemente esposti alle terapie per la CLL.

Per tali ragioni, è fondamentale lo studio di correlazione tra le sequenze IGHV della CLL con quelle del DLBCL.

Il regime di trattamento della SR include le terapie impiegate nel DLBCL come lo schema R-CHOP. Regimi di terapia più intensivi come R-HyperCVAD non hanno consentito di ottenere un miglioramento dell'outcome clinico e causano maggiore tossicità.

La durata delle risposte dopo terapie per le SR è generalmente breve, per cui è auspicabile l'arruolamento di questi pazienti nei trials clinici.

In tutti i pazienti con correlazione clonale tra CLL e DLBCL, con un sufficiente



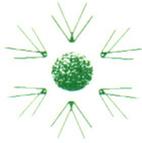
fitness status e con disponibilità di un donatore, è raccomandato il trapianto di midollo allogenico. Nei pazienti non candidabili all'allotrapianto, si può considerare il trapianto autologo.

Nei pazienti in cui non si riscontra la correlazione clonale tra CLL e DLBCL, il DLBCL deve essere considerato un secondo tumore ematologico, per cui deve essere trattato come un DLBCL de novo: R-CHOP in prima linea, riservando l'approccio trapiantologico solo nei casi recidivati o refrattari alla terapia di prima linea.

Nel caso di trasformazione in HD è possibile impiegare lo schema ABVD con l'ottenimento di lunghe remissioni di malattia.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) B Eichhorst , T Robak , E Montserrat and ESMO Guidelines Committee: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.



Attività:

GESTIONE DEL PZ CON LLC DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

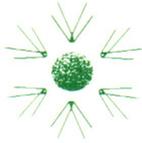
In un periodo di grave pandemia globale, non si può trascurare il dato registrato in almeno due studi multicentrici nei quali la mortalità conseguente ad infezione da COVID19 nei pazienti con CLL è pari al 37%.

Al fine di ridurre il rischio di contagio da COVID19, occorre:

- -ridurre gli accessi ambulatoriali;
- -posticipare quanto più possibile l'inizio delle terapie per CLL: non vanno rinviate comunque le terapie nei casi di citopenie o di masse bulky;
- -preferire le terapie per os alle terapie infusionali che prevedono un maggior accesso in ospedale;
- -preferire gli schemi di terapie che non prevedano l'impiego degli anticorpi anti-CD20;
- -posticipare le infusioni di immunoglobuline per via endovenosa e preferire la via di infusione sottocutanea;
- -utilizzare programmi di telemedicina per monitorare i pazienti e ridurre gli accessi ambulatoriali;
- -promuovere l'adesione a programmi di vaccinazione per le infezioni stagionali e da COVID19.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Rossi D, Shadman M, Condoluci et al: We Manage Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia During the SARS-CoV-2 Pandemic. *Hemasphere* 2020; 4:4
- 2) Sehn LH, Kuruvilla P, Christofides A et al: Management of chronic lymphocytic leukemia in Canada during the coronavirus pandemic. *Curr Oncol.* 2020 June;27(3)e332–e335



RIFERIMENTI FARMACIE TERRITORIALI ASL BARI

- **Farmacia Territoriale Acquaviva Delle Fonti** Via Milani, 21/C
Acquaviva Delle Fonti telefono: 080 3077015 – 7062
Dirigente Farmacista: Antonia Demarinis
Email: antonia.demarinis@asl.bari.it

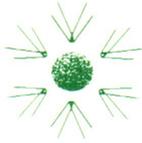
- **Farmacia Territoriale Altamura**
Viale Regina Margherita, 67 - Altamura
telefono: 080 3108357 - 358 - 462 -
Orari di apertura al pubblico:
Dal lunedì al venerdì dalle 10:00 alle 13:00.
il martedì pomeriggio dalle 15:00 alle 17:00

Dirigenti Farmacisti:

- Filomena Cavallera
Contatti: Tel. 0803108462 ; filomena.cavallera@asl.bari.it
- Ciccarone Daniela
Contatti: Tel. 0803108319 ; daniela.ciccarone@asl.bari.it
- Sanrocco Angela
Contatti; Tel. 0803108302 ; sanrocco@asl.bari.it

- **Farmacia Territoriale Bitonto e Palo del Colle**
via Michelangelo, 1 BITONTO BA
telefono: 080 3737222
Dirigente Farmacista: Antonia Bonasia
Email: antonia.bonasia@asl.bari.it

- **Farmacia Territoriale Conversano**
Via E. De Amicis, 36
telefono: 080 4091256
telefono: 080 4091256
Dirigente Farmacista: Luisa Lacatena
email: luisa.lacatena@asl.bari.it



- **Farmacia Territoriale ex Cto**

Lungomare Starita, 6 70132 BARI - Quart. S. GIROLAMO BA
Telefono: 080 5842299 - 2239 (FARMACI) 080 5842279 (PRESIDI)

Orari:

- ✓ lunedì dalle ore 09.00 alle ore 12.00
- ✓ martedì dalle ore 09.00 alle ore 12.00 e dalle 14.30 alle 16.30
- ✓ mercoledì: dalle ore 09.00 alle ore 12.00
- ✓ giovedì: CHIUSO
- ✓ venerdì dalle ore 09.00 alle ore 12.00

Sul sito è disponibile un link per la PRENOTAZIONE FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI ONLINE:

https://www.sanita.puglia.it/ricerca_det/-/journal_content/56/25619/farmacia-territoriale-ex-cto

Dirigenti Farmacisti:

- Cecilia Blotta: cecilia.blotta@asl.bari.it
- Francesca Sonnante: francesca.sonnante@asl.bari.it
- Maria Valeria Ziccardi: mariavaleria.ziccardi@asl.bari.it
- Sabrina Amendolagine

- **Farmacia Territoriale Gioia del Colle**

Via dei Frati Francescani Riformati - Gioia del Colle

Responsabile: Rita Silvestris

Telefono: 080 3489469 – 9281; fax: 080 3489211

Email: rita.silvestris@asl.bari.it

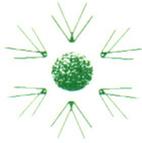
Orari:

- ✓ Martedì 15.30 / 17.00
- ✓ Giovedì 08.30 / 12.30

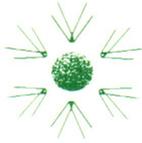
- **Farmacia Territoriale Giovinazzo** Via M. D'Azeglio,38 70054 GIOVINAZZO BA telefono: 080 3357877 – 7863

Dirigenti Farmacisti:

- Licia Guida licia.guida@asl.bari.it



- Antonio Mininni antonio.mininni@asl.bari.it
- Farmacia Territoriale Grumo Appula
Via della Repubblica, 33 GRUMO APPULA BA Presso ex Ospedale
Responsabile: Lella Giuseppe
Telefono: 080 3830840 - 0822
Email: farmacia.grumo@asl.bari.it - giuseppe.lella@asl.bari.it
Orari di apertura al pubblico:
MARTEDI' 9,00 - 13,00 e 15,30 - 18,00
VENERDI' 9,00 - 13,00
Distribuzione dispositivi medici e alimentazione piano rialzato:
telefono 080/3830809
Distribuzione farmaci Il piano: telefono 080/3830840 - 080/3830802
- **Farmacia Territoriale Monopoli** Via Aldo Moro MONOPOLI BA
telefono: 080 4149427
Dirigente Farmacista: Luisa Lacatena
Contatti: luisa.lacatena@asl.bari.it
- **Farmacia Territoriale Putignano**
San Michele in Monte Laureto PUTIGNANO BA
telefono: 080 4050427 - 080 4050403 - 080 4050471
email: agft.farmacia.putignano@asl.bari.it
Orari di apertura al pubblico:
MARTEDI' POMERIGGIO DALLE ORE 15:00 ALLE ORE 17:00
(FARMACI)
MERCOLEDI' MATTINA DALLE ORE 8:30 ALLE 12:00 (ALIMENTI PER
NUTRIZIONE E PROTESICA ,OVVERO BUSTE, CATETERI E STOMIE)
GIOVEDI': CHIUSO
VENERDI MATTINA DALLE 8:30 ALLE 12:00 (FARMACI)
Dirigenti Farmacisti:
 - Beatrice Lapolla
 - Anna Ricco
 - Farmacia territoriale Rutigliano - MolaVia San Francesco d' Assisi, 194 c/o ex ospedale RUTIGLIANO BA
Telefono: 080 4776612 - 080 4776667



Dirigenti Farmacisti:

Giancarlo Giglio giancarlo.giglio@asl.bari.it

Christian Leporini christian.leporini@asl.bari.it

- **Farmacia territoriale Ruvo di Puglia** Corso Piave, 80 RUVO DI PUGLIA BA telefono: 080 3608217 – 8222 Dirigenti Farmacisti:

Francesca Romana Cipriani

Contatti: francescaromana.cipriani@asl.bari.it

Stefania De Rosa stefania.derosa@asl.bari.it

- **Farmacia Territoriale Triggiano**

Via Aldo Moro, 32 Triggiano BA

telefono: 080 4626370 - 080 4626304 - 080 4626256

Orari:

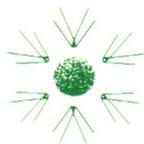
lunedì, martedì, giovedì e venerdì dalle 09.00 alle 13.00

giovedì pomeriggio dalle 15.30 alle 17.30

Dirigenti Farmacisti:

Luisa Ferri luisa.ferri@asl.bari.it

Giancarlo Giglio giancarlo.giglio@asl.bari.it



ELENCO CENTRI PSICO-ONCOLOGIA IN REGIONE PUGLIA

PROVINCIA DI BARI

Servizio di Psiconcologia

Struttura: Istituto Tumori Giovanni Paolo II Indirizzo: Via O. Flacco, 65
- 70126 Bari

Telefono prenotazione: 080 5555328 ore 8,30 - 15

Sito internet: www.oncologico.bari.it

Email: psiconcologia@oncologico.bari.it

Responsabile: Dott.ssa Claudia Cormio, Dott.ssa Francesca Romito

Sezione ALL di: Bari

Reparto e ambulatorio DH, UOC Ematologia con Trapianto AOU
Policlinico di Bari

Piazza Giulio Cesare, 11- Bari

Responsabile: Prof. P. Musto

PSICOLOGA: Dott.ssa Imma Ignomiriello

Tel.: 080.5437399 - 3480101090

E mail: Imma.ignomiriello@libero.it

Servizio di Assistenza Psicologica

Struttura: Presidi Ospedalieri di Molfetta Terlizzi e Bitonto

Indirizzo: Provinciale per Terlizzi Presidio Ospedaliero - 70056
Molfetta (BA) Telefono centro: 080 33575 53

Telefono prenotazione: 080 33575 53 dalle ore 9 alle 13

Fax: 080 3357683

Email: pantaleofrancesco.ceci@asl.bari.it Responsabile: Dott.
Pantaleo Francesco Ceci

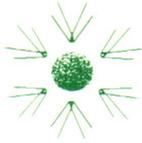
Ambulatorio di Psiconcologia e Cure Palliative

Struttura: Hospice - Centro Residenziale di Cure Palliative

Indirizzo: Via Della Repubblica c/o Ospedale 70025, Grumo
Appula (BA) Telefono centro: 080 3830162

Email: dss.grumo.hospice@asl.bari.it

Responsabile: Dott.ssa Francesca Romito



PROVINCIA DI BARLETTA ANDRIA TRANI

Sezione AIL BAT

U.O.C. di EMATOLOGIA – Ospedale Civile “MONS. DIMUCCOLI”

Viale IPPOCRATE, 15 * 76121 BARLETTA

Telefono 0883/577747 -577942

Responsabile: dott. GIUSEPPE TARANTINI

PSICOLOGA: Dott.ssa ELENA LORUSSO

Tel. 327 3303506

Email: lorusso.elena@gmail.com

PROVINCIA DI BRINDISI

Servizio di Psiconcologia

Struttura: U.O.C. di Ematologia Ospedale “A. Perrino” Indirizzo: SS 7 per Mesagne - 72100 Brindisi

Telefono centro: 0831 537218, 0831 537217

Fax: 0831 537918

Responsabile: Dott. Domenico Pastore (Direttore UOC di Ematologia) e Dott.ssa Angela Quaquarelli (Psicologa Psicoterapeuta)

UOSD Day Hospital Oncologia ed Ematologia di Francavilla Fontana

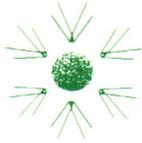
Struttura: Ospedale P.O. Dario Camberlingo

Indirizzo: Via Madonna delle Grazie – 72021 Francavilla Fontana (BR)

Telefono centro: 0831 851298

Email: oncologia.francavilla@asl.brindisi.it Responsabile: Dott.ssa Annamaria Miccianza

Responsabile Psicologo: Dott.ssa Marina Turaccio



PROVINCIA DI FOGGIA

OO.RR. di Foggia – Breast Unit

Struttura: Ospedali Riuniti di Foggia

Indirizzo Viale L. Pinto 110 – 71122 Foggia Telefono centro: 0881 732410

Email: apetrone@ospedaliriunitifoggia.it

Responsabile: Dott. Antonio Petrone, dirigente Psicologo, Psicologia Ospedaliera - A.O.U. di Foggia

Servizio di Psicologia Clinica

Struttura: Casa Sollievo della Sofferenza

Indirizzo: Viale Cappuccini, 1 - 71013 San Giovanni Rotondo (FG)

Telefono Psicologia Clinica: 0882 410673

Psicologi: Anna Maria Prencipe, Giuliana Placentino, Grazia D'Onofrio, Cinzia Tulipani e Filomena Ciccone

PROVINCIA DI LECCE

Servizio di Psicologia Ospedaliera

Struttura: P.O. "V. Fazzi" – Padiglione Oncologico Indirizzo: P.zza Muratore – 73100 Lecce Telefono centro: 0832 661083

Telefono prenotazione: 0832 661083

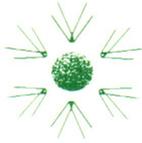
Sito internet: www.sanita.puglia.it/web/asl-lecce Psicologo referente: Dott. Luigi Palma

Note: servizio rivolto ai pazienti e loro familiari ricoverati presso il reparto di Oncoematologia Pediatrica, Oncologia e il Day Service

Sezione AIL LECCE

Unità Operativa di Ematologia e Trapianto di cellule staminali dell'Ospedale Vito Fazzi - Lecce

Responsabile: dott. Nicola Di Renzo



ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II"

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

PDTA Leucemia Linfatica Cronica

PSICOLOGA: Dott.ssa Gilda De Giorgi, Psicologa Psicoterapeuta.

Tel. 3711198677

Email: gildadegiorgi@outlook.it

Hospice Casa di Betania

Struttura: Ospedale "Cardinale Giovanni Panico" Tricase

Indirizzo: Via Ludovico Ariosto - Tricase

Telefono centro: 0833 773898

Fax: 0833 773884

Direttore: Emiliano Tamburrino

Psicologo Referente: Dott.ssa Fabiana Merico

PROVINCIA DI TARANTO

Struttura Semplice Dipartimentale di Psicologia Clinica- Area Psicologia Ospedaliera

Struttura: P.O "S.G. Moscati"; Ambulatorio Padiglione Vinci; Ospedale SS. Annunziata

Telefono centro: 099 4585880 (Padiglione Vinci); 099 4585095 (Segreteria Psicologia Clinica)

E-mail: dsm.psicologiaclinica@asl.taranto.it

Responsabile: Dott.ssa Dora Chiloiro

Psicologi: Dott.ssa Daniela Battaglia, Dott.ssa Maria Monaco;

Dott.ssa Anna Scalise

Sezione AIL di Taranto

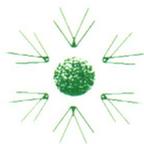
Struttura: Sede AIL - Via Palmiro Togliatti n 23 Taranto (quartiere Paolo VI)

PSICOLOGA: Dottoressa Fabiana Turco

Tel. 3208560275

E-mail: fabiana.turco@ail.taranto.it

Ambulatorio di Psicologia Clinica Ospedaliera



ISTITUTO TUMORI “GIOVANNI PAOLO II”

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

PDTA Leucemia Linfatica Cronica

Struttura: Presidio Ospedaliero Di Castellaneta, ASL Taranto

Indirizzo: Via Mercato - 74011 Castellaneta (TA)

Telefono centro: 099 8446588

Telefono prenotazione: 099 84465 – 099 8496111 ore 8- 10

Email: domenicacaforio@alice.it

Responsabile: Dott.ssa Domenica Caforio