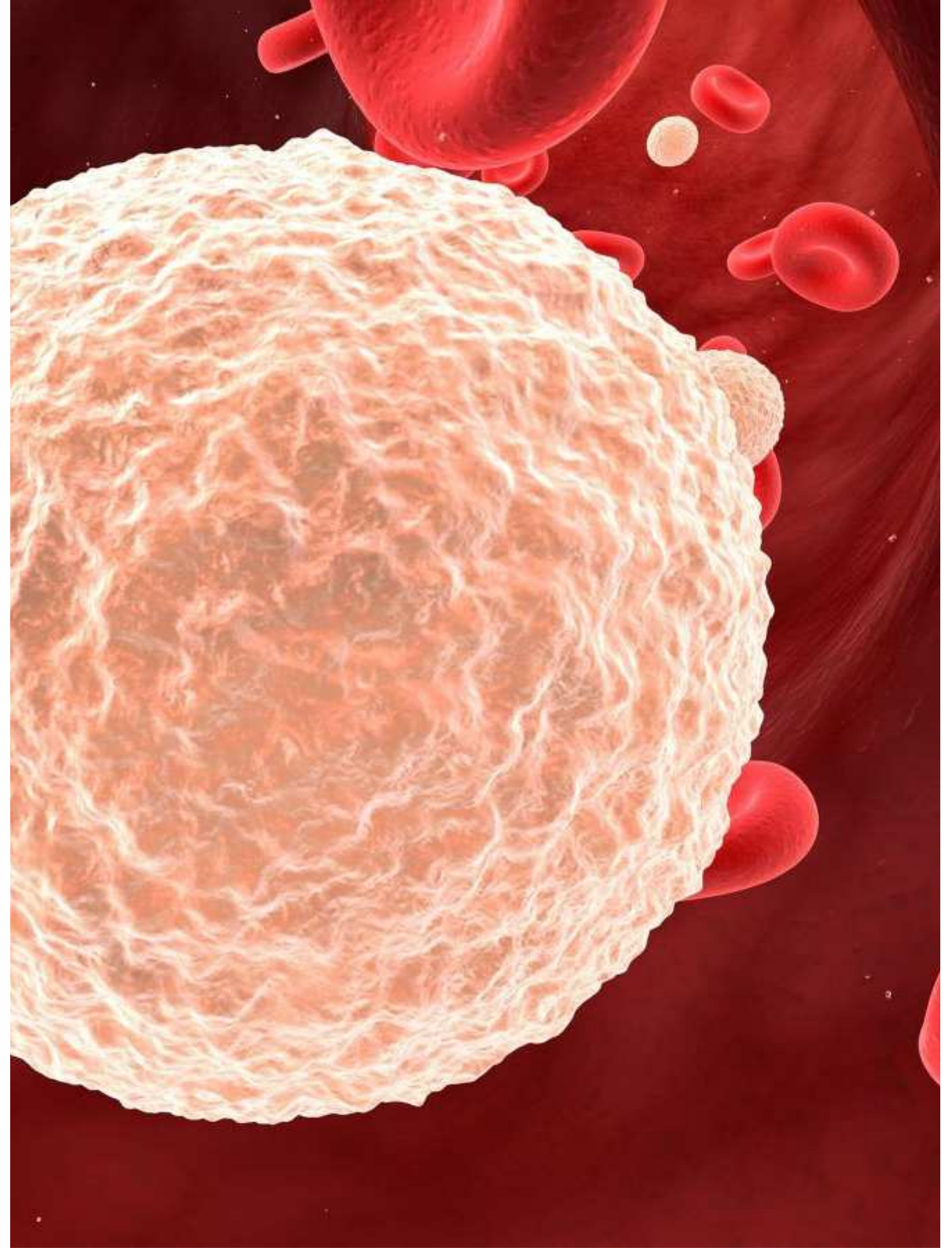


Formula
leucocitaria: un
breve ripasso.
Leucemia
linfatica
cronica

Dott.ssa Monica Tani
U.O.C Ematologia
Ravenna/Faenza/Lugo



Formula leucocitaria

neutrofili	■ 40-75% ■ 2000-8000/mm ³
linfociti	■ 25-55% ■ 1500 – 5000/mm ³
monociti	■ 2-10% ■ 100-900/mm ³
eosinofili	■ 0,5-6% ■ 20-600/mm ³
basofili	■ 0-2% ■ 2-150/mm ³

IMMUNOFENOTIPO IN EMATOLOGIA

ASPETTI DIAGNOSTICI

LINFOCITOSI

```
graph TD; A[LINFOCITOSI] --> B[RELATIVA]; A --> C[ASSOLUTA]
```

RELATIVA

% dei linfociti è superiore a quella dei neutrofili

ASSOLUTA

Il valore assoluto dei linfociti è $> 5000/\mu\text{l}$

Linfocitosi relativa

Cause di neutropenia

Anomalie del compartimento midollare

Danni al midollo osseo

* Agenti citotossici e non citotossici

* Radiazioni

* Sostanze chimiche

benzene, DDT, dinitrofenolo, arsenico, bismuto

ossido nitrico

* Neutropenie congenite ed ereditarie

* Neutropenie immuno-mediate (patologie reumatiche)

citotossicità mediata da cellule T

citotossicità anticorpo mediata (cellule T e anticorpi)

* Infezioni

virali (v. epatite, parvovirus, AIDS)

batteriche (M. tuberculosis,

* Patologie infiltrative del midollo osseo

neoplasie (polmoni, mammella, prostata, stomaco, linfomi, leucemie linfoidi),

fibrosi

danni da radiazioni

Difetti della maturazione

* Acquisiti

carezza di acido folico e di vitamina B12

* Patologie maligne e selezione clonale

neutropenie congenite

sindromi mielodisplastiche

emoglobinuria parossistica notturna

Definizione della malattia

Gradazione neutropenia	conta Neutrofili / μL
Lieve	1000-1500
Moderata	500-999
Grave	<500
Molto grave	<200

Linfocitosi assoluta: cause

- Infezioni virali
(mononucleosi, influenza)
- Malattie autoimmuni (lupus,
artrite reumatoide)

- Patologie ematologiche
(leucemie, linfomi)

LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA

- Proliferazione NEOPLASTICA di LINFOCITI maturi e ben differenziati:

A. LLC a linfociti B (Ig di membrana +)
[95%]

B. LLC a linfociti T maturi
[5%]

Diagnosi LLC

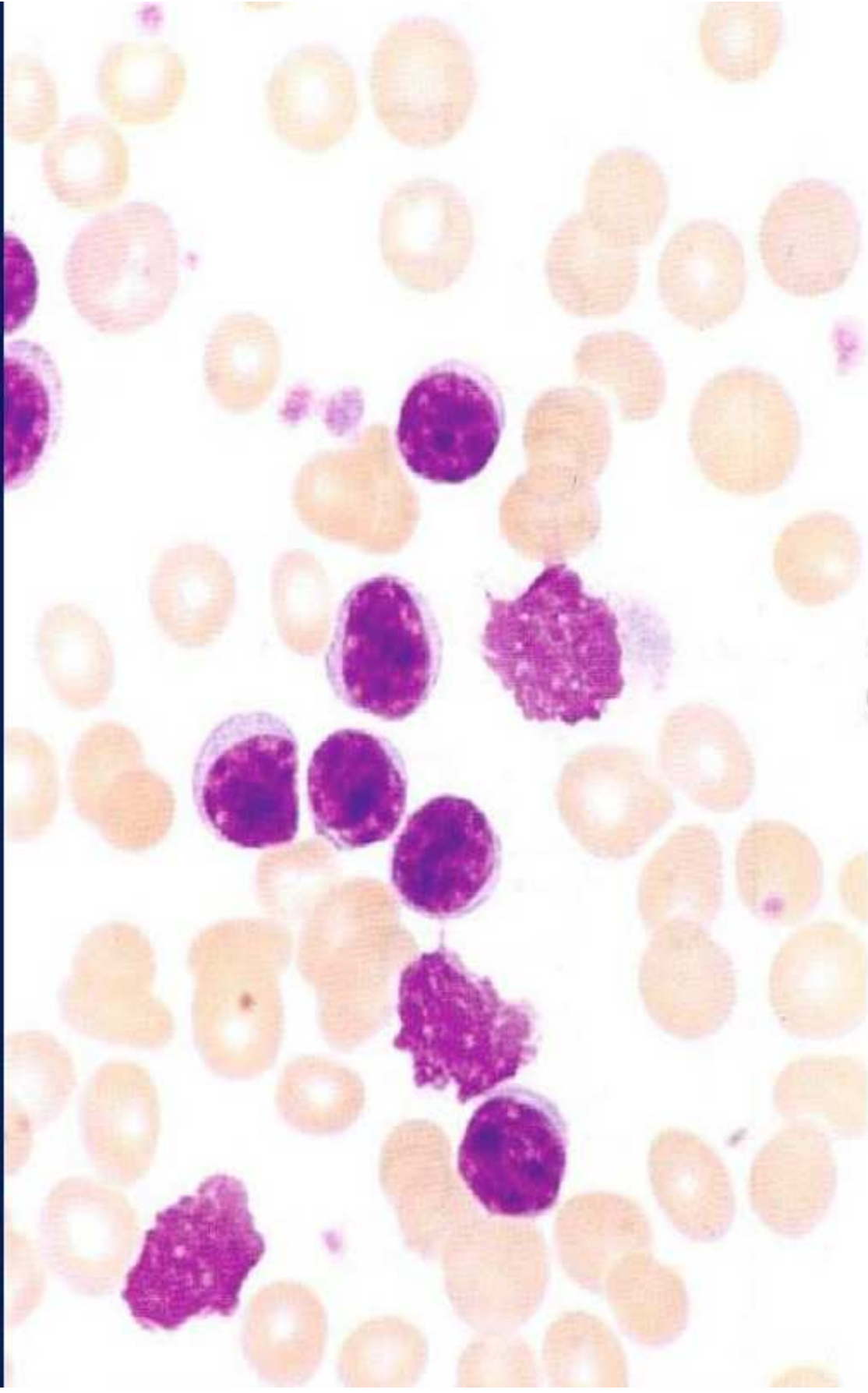
NCI 2008

- **Linfociti > 5000/ul**
- **Proinfociti < 15.000/ul e < 55% dei linfociti**
- **Se linfociti < 5000 e linfoadenopatie = LLC**
- **NO linfoadenopatie = linfocitosi B monoclonale**

□ **Immunofenotipo clonale B**

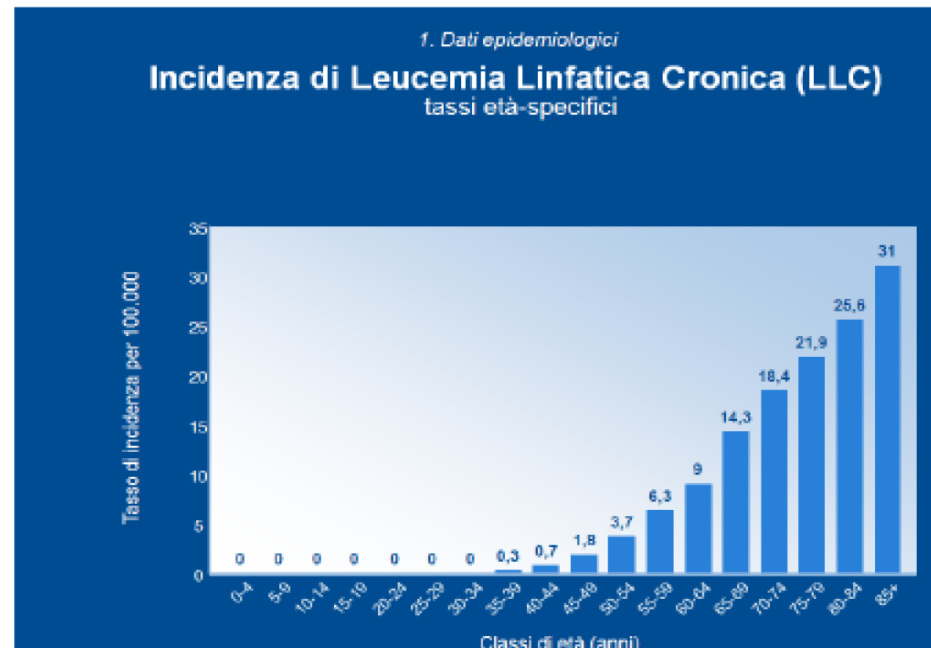
- **CD19+ /5+ /23+;**
- **Bassa espressione di CD20,**
- **Restrizione per le catene leggere delle Ig**

MORFOLOGIA (LLC)-OMBRE di GUMPRECHT



Epidemiologia CLL

CLL EPIDEMIOLOGY



At diagnosis

Median Age 72 years

Incidence 4/100.000/year

M:F = 2:1

White:Black:Asian = 4.5:3.3:0.9

LLC - Clinica

- **La più comune forma di leucemia dell'adulto**
- **Età mediana alla diagnosi: 70 anni**
 - < 10% dei casi > 50 aa
- **Andamento clinico variabile**
 - 25% dei pazienti necessita di trattamento alla diagnosi
 - Il tempo al trattamento è variabile
- **Riscontro per:**
 - Analisi di controllo
 - Comparsa di infoadenopatie superficiali
 - Infezioni persistenti/recidivanti

LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA

CLINICA

SINTOMATOLOGIA

- A) silente (diagnosi casuale solo linfocitosi, rara)
- A) adenopatia asintomatica
- A) Sintomi generali (astenia, anoressia, calo ponderale, malessere, sudorazione, febbre)

LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA

CLINICA

SINTOMATOLOGIA

A)

+ tumefazioni linfonodali (50%)
→ superficiali
→ profonde

(consistenza parenchimatosa, non confluenti, non aderenti)
+/- spleno e/o epatomegalia (30-40% casi) (aumento della milza a volte isolato)

+/- anemia (anche emolitica) e/o piastrinopenia (sindrome emorragica)

+/- infezioni (a volte anche esordio malattia), da neutropenia e/o deficit immunologici

+/- manifestazioni da localizzazione : cute, reni, apparato gastroenterico o respiratorio

LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA

LABORATORIO

■ SANGUE PERIFERICO

- **anemia** (30% dei casi)
 - ↳ insuff. emopoietica
 - ↳ emolisi autoimmune (5-10%)

- **leucocitosi** (>50% casi tra 10 e 50000/mm³) con **LINFOCITOSI ASSOLUTA** (70-90% \geq 5000 / mm³)
- **piastrinopenia** (<100000/mm³, 20-30% casi)

LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA

RAI(1975)

0.LINFOCITOSI

periferica e midollare

I. 0+adenomegalie

II. 0+ splenomegalia

+/- epatomegalia

III.0+ Hb<11g/dl

IV. 0+piastrinopenia

(<100000/mmc)

BINET(1981)

A. < 3 organomegalie

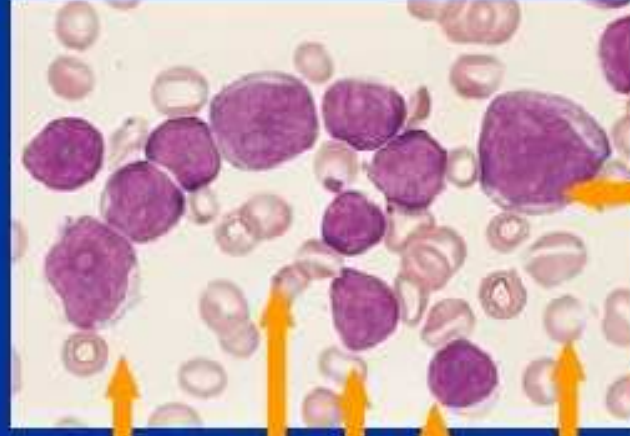
(linfonodi cervicali,
ascellari, inguinali, fegato
e milza)

B. > 3 organomegalie

C. Hb < 10 g/dl +/-
piastrine <100000/mmc

FATTORI PROGNOSTICI NELLA LLC

LLC alto rischio



ZAP 70 +

IgVH non mutato

CD49-d +

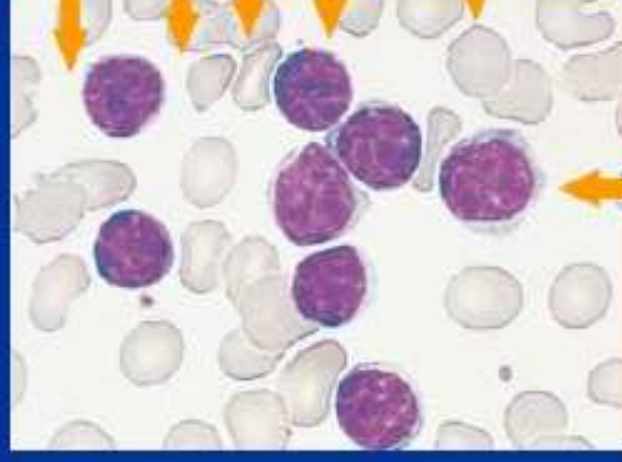
CD38 +

Delezione 17

Delezione 11

PS3 mutata

LLC basso rischio



ZAP 70 -

IgVH mutato

Delezione 13

CD49-d -

CD38 -

PS3 normale

LLC & Autoimmunità

- **5- 25% Anemia Emolitica Autoimmune**
- **< 5% Trombocitopenia**
- **< 5% Aplasia pura della serie eritroide**
- **<5% Granulocitopenia**

CLL IPI

Adverse factor **Assigned risk**

TP53 status Deleted or mutated 4

IGHV mutational status Unmutated 2

B2microglobulin concentration >3.5 mg/L 2

Clinical stage Rai I-IV or Binet B-C 1

Age >65 aa 1

CLL IPI

CLL-IPI category	Score	OS at 5 years (%)	Potential clinical consequence
Low risk	0-1	93.2	Do not treat
Intermediate risk	2-3	79.3	Do not treat except if disease is really symptomatic
High risk	4-6	63.3	Treatment indicated except if the disease is asymptomatic
Very high risk	7-10	23.3	If you need to treat, do not use chemotherapy but rather novel agents or treatment in clinical trials

The International CLL-IPI working group. *Lancet Oncol*, 2016; 17:779-90.

Criteri di trattamento per LLC

- Sintomi sistemici riferibili alla malattia
 - perdita di peso non giustificata ($\geq 10\%$ di peso corporeo negli ultimi 6 mesi)
 - febbre ≥ 38 °C per almeno 2 settimane in assenza di infezione
 - sudorazione notturna per più di 1 mese in assenza di infezioni
 - astenia che limita le normali attività o che determina performance status ECOG ≥ 2

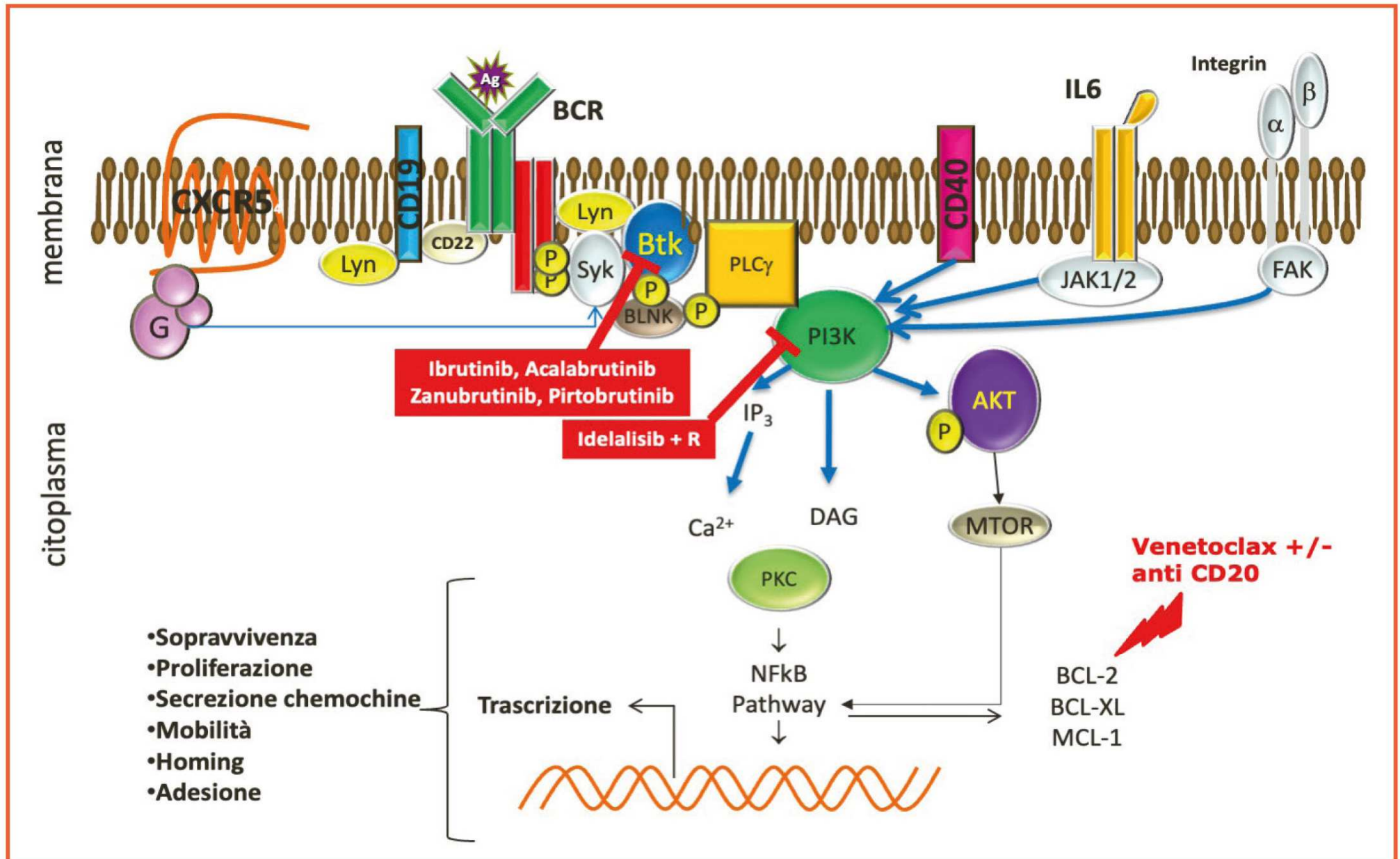
- Progressione di malattia
 - linfadenopatie ≥ 10 cm; linfadenopatie progressive o sintomatiche
 - splenomegalia > 6 cm dall'arcata costale; splenomegalia progressiva o sintomatica
 - anemia con Hb < 10 gr/dl non causata da anemia emolitica autoimmune
 - piastrinopenia con livelli di Pst < 100.000 /microlitro, non causata da piastrinopenia autoimmune**.
 - aumento della linfocitosi con aumento della conta $\geq 50\%$ in due mesi o raddoppio della conta in meno di 6 mesi (si consideri valore di partenza > 30.000 se questo è l'unico criterio che indica il trattamento)

- Complicanze
 - anemia emolitica o piastrinopenia autoimmune poco responsiva agli steroidi
 - coinvolgimento extra-nodale sintomatico e/o manifestazioni paraneoplastiche riferibili alla malattia non responsive ad altre terapie

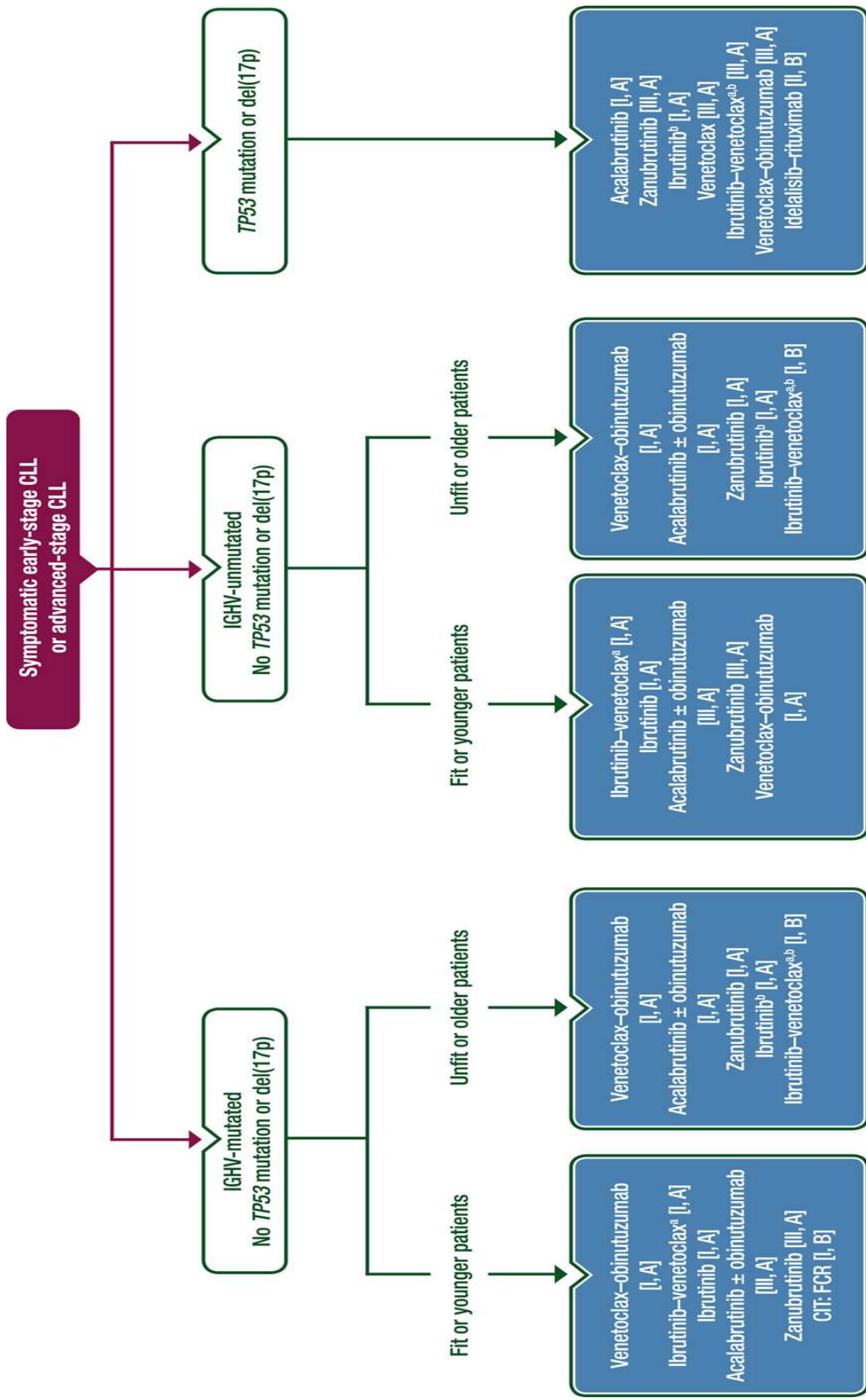
* Da iniziare in presenza di almeno 1 delle condizioni;

** In alcuni pazienti le piastrine possono essere < 100.000 /microlitro e rimanere stabili; la piastrinopenia isolata pertanto non determina automaticamente la necessità di iniziare terapia se questo rappresenta l'unico criterio.

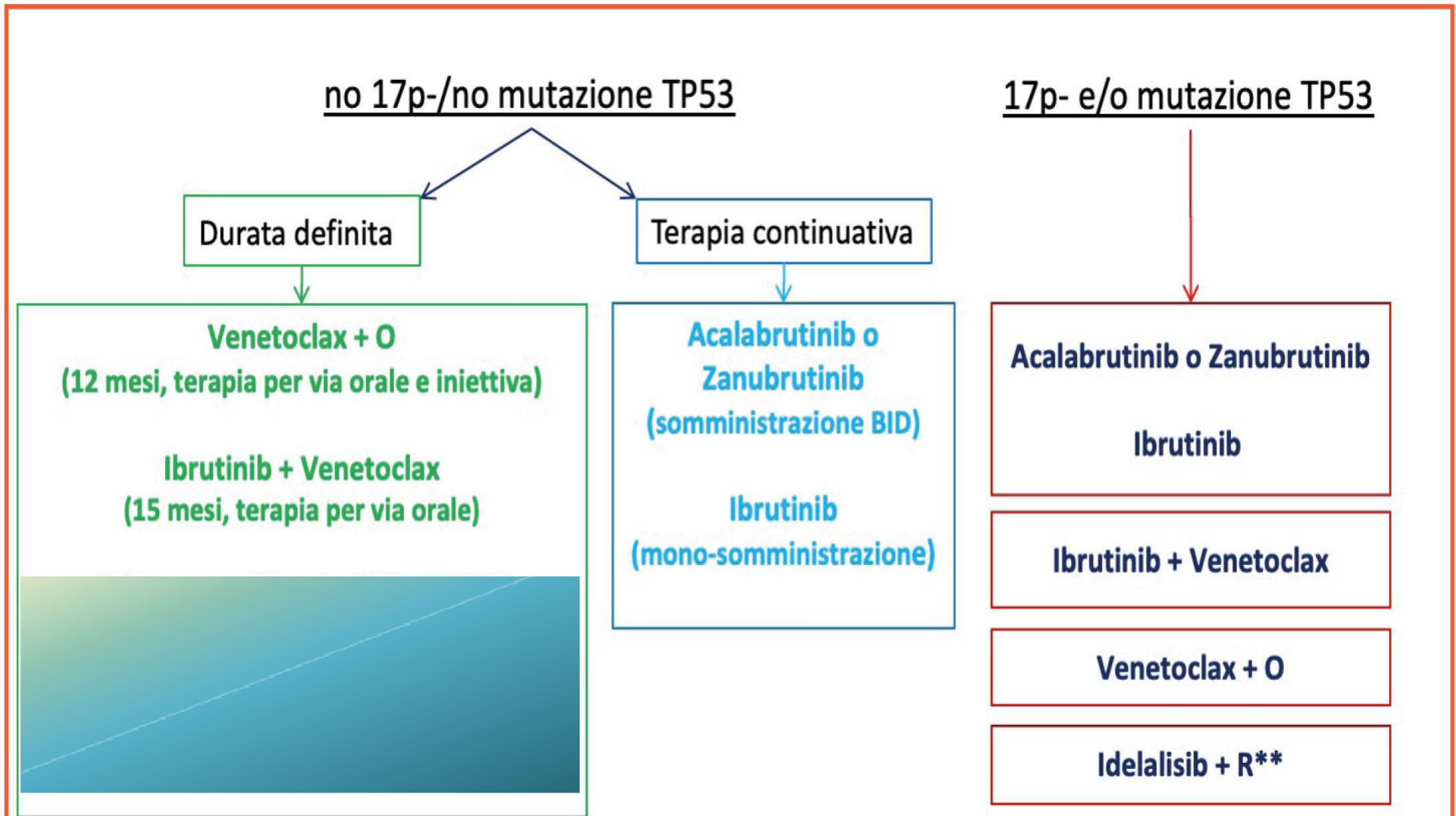
Inibitori BCL-2/Inibitori BTK



ESMO Clinical Practice Guideline 2024



Terapia LLC: I linea

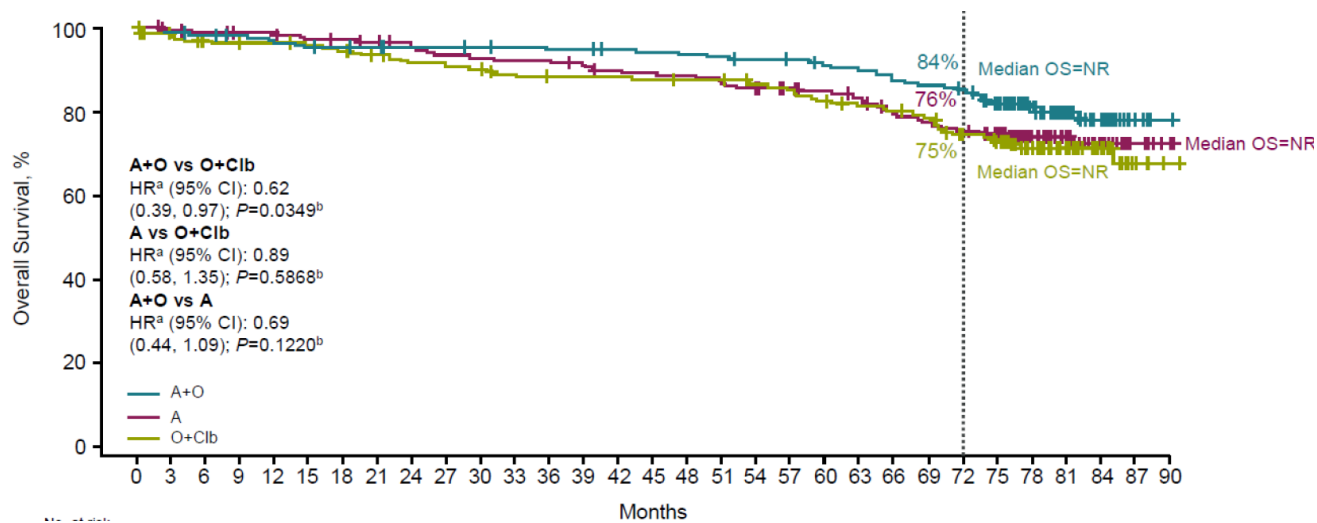
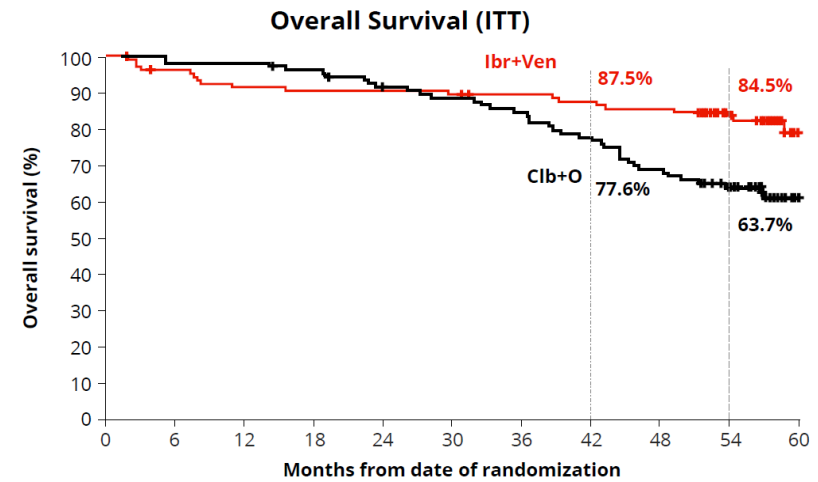
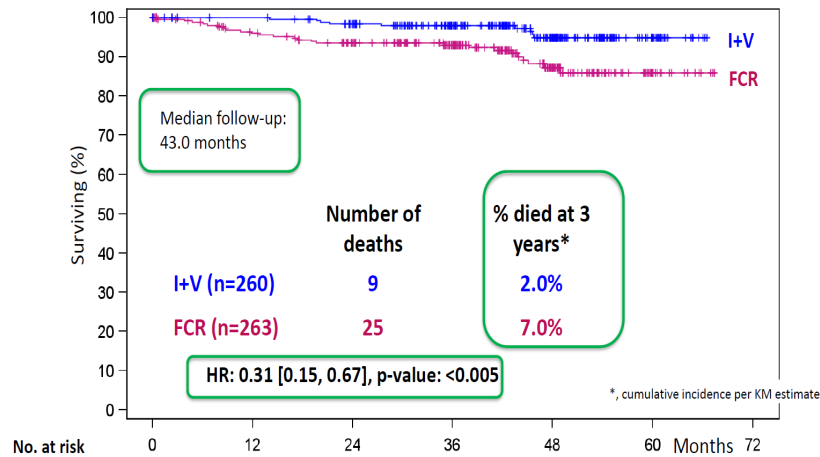


* Terapia sub-ottimale (vedi testo) ; **nei rari pazienti con controindicazioni ad altre terapie; O=Obinutuzumab; Clor: Clorambucile; R=Rituximab; F: fludarabina; C: ciclofosfamide; BID: Bis in die

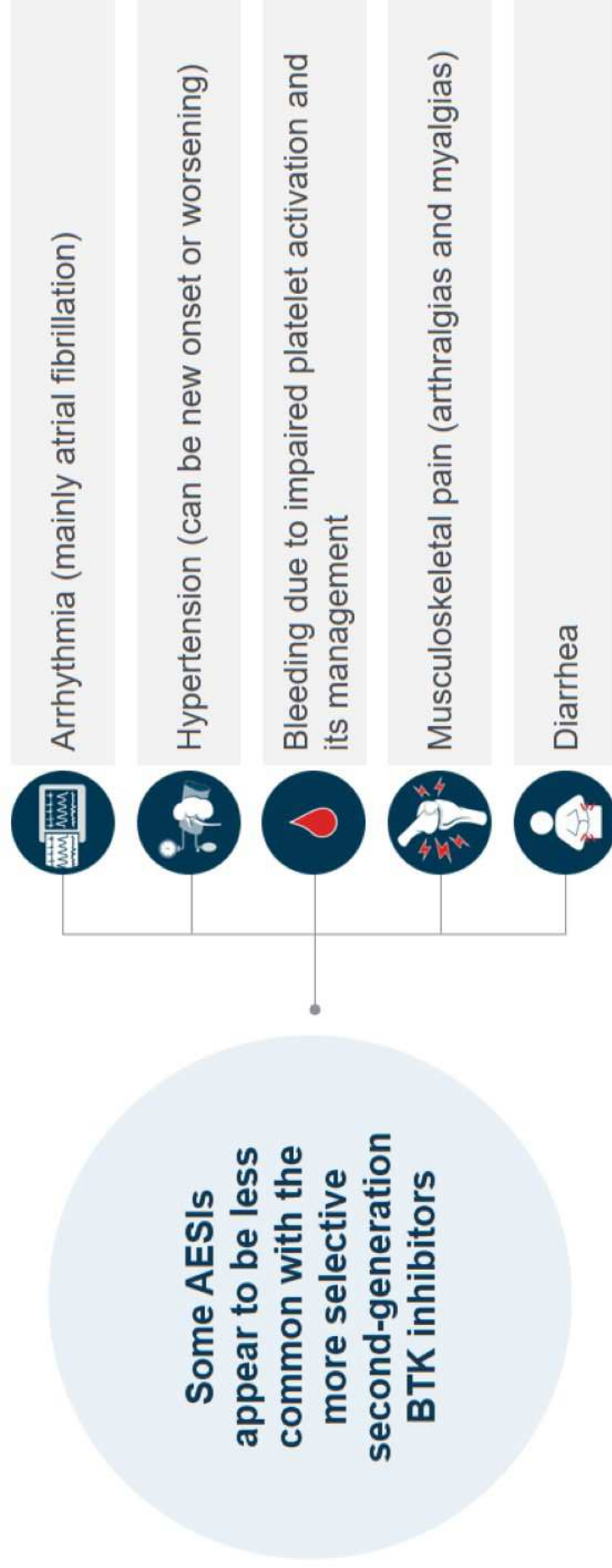
Sopravvivenza globale CLL

Flair

Overall Survival in FCR versus I+V



Principali eventi avversi correlabili alla terapia con Inibitori BTK



Potential Drug-Drug Interactions With Covalent BTK Inhibitors

Always Check the PI for Specific Dosing Recommendations

Increases BTK Inhibitor Plasma Concentration		Examples of Moderate to Strong CYP3A4 Inhibitors
Moderate CYP3A4 inhibitors	May require dose reduction	<ul style="list-style-type: none"> Various –azole antifungals (eg, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole)^[1-3] Clarithromycin^[2] and erythromycin^[2,3] Calcium channel blockers (eg, amiodarone, diltiazem, verapamil)^[1] Grapefruit and Seville oranges^[3]
Strong CYP3A4 inhibitors	Avoid use; if short-term (≤ 7 days, interrupt treatment)	
Decreases BTK Inhibitor Plasma Concentration		Examples of Moderate to Strong CYP3A4 Inducers
Moderate CYP3A4 inducers	Avoid use (may be able to increase acalabrutinib dose)	<ul style="list-style-type: none"> Efavirenz (HIV treatment)^[2,4] Certain antibiotics (eg, rifabutin,^[2] rifampin^[2-4])
Strong CYP3A4 inducers	Avoid use (may be able to increase zanubrutinib dose)	

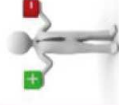
PI, package insert.

1. Fleming MR, et al. Circ Res. 2021;128:1973-1987; 2. Zanubrutinib [PI]. Approved 2019. Revised 2019. 3. Ibrutinib [PI]. Approved April 2023; 3. Ibrutinib [PI]. Approved 2013. Revised May 2023; 4. Acalabrutinib [PI]. Approved 2017. Revised August 2022.

a) Terapia continuativa con inibitori BTK

Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib

- Logistica semplice
- Efficacia supportata da lungo follow-up (>A>Z)
- Efficacia nei casi con TP53m
- Pari efficacia nei casi IGHV non mutato e mutato



Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib

- FA e VA (< con A e Z)
- Ipertensione (< con A)
- Emorragia (< con A)
- Artralgia (< con A)
- Anticoagulanti
- Incidenza cumulativa di eventi avversi

b) Terapia di durata definita

Venetoclax+Obinutuzumab/Venetoclax+Ibrutinib

- Riposte profonde con MRD non rilevabile
- Prolungati periodi senza terapia
- Eventi avversi dopo il termine della terapia infrequenti
- Rara insorgenza di mutazioni che causano resistenza (ritrattamento possibile)
- Somministrazione orale (Ibrutinib+venetoclax)

Venetoclax+Obinutuzumab

- Accessi DH per Obi e per inizio venetoclax
- Reazioni infusionali
- Neutropenia
- PFS più breve nei casi IGHV non mutato e TP53m

Venetoclax+Ibrutinib

- Accessi DH per inizio terapia con venetoclax
- FA (>anziano con comorbidità)
- Ipertensione
- Neutropenia

< meno frequente; > più frequente; A: acalabrutinib; Z: zanubrutinib; TP53: MRD malattia minima residua; AE: eventi avversi; FA: fibrillazione atriale VA aritmie ventricolari

ngiyabonga
teşekkür ederim
graci
dank je
misaotra
matondo
dank je
seds
welain
tack
akun
dankon
aci
sulpay
go raibh m
tack
arigato
dhanyavadagalu
shukri
merci
ευχαριστώ
dianch
grazie
dianch
dank je
dankon
aci
sulpay
go raibh m
tack
arigato
dhanyavadagalu
shukri
merci
ευχαριστώ
dianch
grazie
dianch

danke
謝謝
dank je

thankyou

sukriya
kop khun krap
arigato

terima kasih

감사합니다

dziękuję

jado

ভোনাকি শন্যাম

Баярлалаа

imbo
faafetai lava

maururu
hvala
gracie

sobodi
dakuji
mes

didi madloba

kam sah hamida

najis tuke

rahmat

vinaka
спасиби

merisi
barka
ka ora

blagodaram

chnorakaloutoun
gracias ago

ありがとう

lanemrit
rahmet

xixie

ngiyabonga
teşekkür ederim

graci

djere dieuf
tau
mo

go raibh m

arigato

dhanyavadagalu
shukri

merci

ευχαριστώ

lanemrit
rahmet

xixie

seds

welain
tack

akun
dankon
aci

sulpay

sukriya
kop khun krap

ありがとう

lanemrit
rahmet

terima kasih

xixie

감사합니다

Баярлалаа

imbo
faafetai lava

maururu
hvala
gracie

sobodi
dakuji
mes

didi madloba

kam sah hamida

najis tuke

rahmat

ngiyabonga
teşekkür ederim

graci

djere dieuf
tau
mo

go raibh m

arigato


dhanyavadagalu
shukri

merci

ευχαριστώ

lanemrit
rahmet

xixie



Come siamo strutturati e come contattarci

Ematologia RA/LU/FA

Ambulatori CUP

- Ravenna: LUN-VEN
 - Lugo: MERC
 - Faenza: MERC, VEN
 - Per Faenza e Ravenna visite di controllo prenotabili in sede al termine della visita, prime visite SOLO tramite CUP
 - Per Lugo tutte le tipologie di visite SOLO tramite CUP
-
- Ambulatorio leucemie acute
 - Ambulatorio protocolli sperimentali

Day-hospital RA/FA



Dal LUN al VEN 8.30-19
SABATO MATTINA 8-12

Contatti per urgenze

Via mail

- oncosegreteria.fa@auslromagna.it
- accettazioneematosegr.ra@auslromagna.it

Via telefono

- Accettazione emato Faenza 0546-601274
- Accettazione emato Ravenna 0544-285752
- Medico di guardia (h 8-20) 0544-285931

Volontari AIL

