



Regione Lombardia
LA GIUNTA

DELIBERAZIONE N. XII/ 5421

SEDUTA DEL 01/12/2025

Presidente **ATTILIO FONTANA**

Assessori regionali **MARCO ALPARONE** *Vicepresidente* **ROMANO MARIA LA RUSSA**
ALESSANDRO BEDUSCHI **ELENA LUCCHINI**
GUIDO BERTOLASO **FRANCO LUCENTE**
FRANCESCA CARUSO **GIORGIO MAIONE**
GIANLUCA COMAZZI **DEBORA MASSARI**
ALESSANDRO FERMI **MASSIMO SERTORI**
PAOLO FRANCO **CLAUDIA MARIA TERZI**
GUIDO GUIDESI **SIMONA TIRONI**

Con l'assistenza del Segretario Riccardo Perini
Su proposta dell'Assessore Giudo Bertolaso

Oggetto

DETERMINAZIONI IN MERITO ALL'ULTERIORE SVILUPPO ED EFFICIENTAMENTO DELLA RETE EMATOLOGICA LOMBARDA (REL)

Si esprime parere di regolarità amministrativa ai sensi dell'art.4, comma 1, l.r. n.17/2014:

Il Direttore Generale Mario Giovanni Melazzini

I Dirigenti **Giuseppina Maria Rita Valenti** **Alessandro Scardoni**



Regione Lombardia
LA GIUNTA

VISTI:

- il Decreto Interministeriale 2/04/2015, n. 70, recante il “Regolamento di definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”;
- la Legge Regionale 30/12/2009, n. 33 “Testo unico delle leggi regionali in materia di sanità” e s.m.i.;

RICHIAMATE:

- la DGR n. VIII/6575 del 13/02/2008 che ha avviato la prima fase progettuale della Rete Ematologica Lombarda (REL) in cui sono state mappate le Strutture ematologiche operanti nel territorio lombardo ed avviati i rapporti di collaborazione tra le varie Unità Operative;
- la DGR n. X/3569 del 14/05/2015 che ha approvato il documento “REL Fase 2 - Un progetto di knowledge management” superando la fase sperimentale di avvio della REL e concretizzando il radicamento della stessa nel Sistema sanitario regionale;

RICHIAMATA la DGR n. XI/1694 del 03/06/2019 “Reti sociosanitarie: ulteriore evoluzione del modello per l’attivazione e implementazione delle nuove reti clinico-assistenziali e organizzative” la quale:

- stabilisce che lo strumento idoneo per l’indirizzo e il governo delle reti è rappresentato da un Organismo di Coordinamento per ogni singola rete, che realizzi un’area di raccordo tra il livello programmatorio regionale, quello organizzativo gestionale delle Aziende e tecnico-scientifico degli operatori sociosanitari;
- stabilisce che la governance delle reti si articola, inoltre, nelle Commissioni Tecniche che rappresentano uno strumento che consente di approfondire specifici temi per il raggiungimento delle finalità e degli obiettivi della rete;
- dà mandato alla DG Welfare:
 - ✓ di nominare gli Organismi di Coordinamento e di rinnovarne la nomina allo scadere del termine di validità;
 - ✓ di approvare i Piani di Rete che definiscono gli obiettivi di ogni rete;

RICHIAMATO il Decreto DG Welfare n. 2791 del 03/03/2022, che:

- ha riattivato la Rete Ematologica Lombarda, secondo il modello di governance definito dalla DGR n. XI/1694/2019;
- ha individuato i componenti dell’Organismo di Coordinamento della Rete e approvato il Piano di Rete che definisce gli obiettivi prioritari di lavoro;
- ha individuato le Commissioni Tecniche a supporto dell’Organismo di Coordinamento;



Regione Lombardia

LA GIUNTA

DATO ATTO che la rete ematologica è finalizzata a:

- garantire l'accessibilità alle cure con la stessa qualità delle prestazioni - quindi anche a quelle ad elevato contenuto tecnologico - a tutti i pazienti ematologici su tutto il territorio regionale;
- garantire l'appropriatezza clinica attraverso la definizione/aggiornamento e condivisione di PDTA;
- garantire l'appropriatezza gestionale attraverso la definizione di indicatori di monitoraggio/valutazione dei PDTA per verificarne la corretta applicazione;
- assicurare la continuità assistenziale attraverso la realizzazione di percorsi integrati tra le diverse strutture ospedaliere e la medicina territoriale;
- coniugare appropriatezza delle cure e sostenibilità economica;
- realizzare un elevato livello di connessione con le altre reti di patologia operanti sul territorio (es. Rete Oncologica, Rete per le cure palliative, Rete Infettivologica) per fornire la migliore risposta clinico-assistenziale;

CONSIDERATO che, al fine di permettere il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi sopra menzionati, è necessario migliorare l'efficienza del modello organizzativo della Rete Ematologica che deve essere basato sulla collaborazione/confronto sistematico tra le varie Strutture sanitarie diversificate per livelli di intensità di cura che, secondo criteri di appropriatezza, consentono la condivisione della dotazione tecnologica e dei protocolli di diagnosi e cura;

DATO ATTO che, in seguito al confronto tecnico, l'Organismo di Coordinamento della Rete Ematologica Lombarda, ha individuato e condiviso, nella seduta del 13/11/2025, i criteri per la definizione dei livelli di intensità di cura erogabili nell'ambito della Rete stessa;

RITENUTO di recepire i suddetti criteri, definendo il modello organizzativo delle Rete Ematologica Lombarda – REL strutturato in Centri articolati in tre livelli di complessità erogativa, come di seguito esposto:

Centri di 1° livello: Enti sede di Strutture di medicina interna, di oncologia, di medicina trasfusionale in cui sia presente una competenza specifica ematologica (specialista in Ematologia), che svolga attività ematologica in ambito ambulatoriale/MAC e/o di day-hospital ematologico con disponibilità di letti a gestione ematologica, oppure Strutture semplici di ematologia. Tali Centri sono dotati di professionalità orientata verso la gestione di emopatie acute, documentata attraverso la partecipazione costante a corsi di aggiornamento e/o da pubblicazioni scientifiche;

Centri di 2° livello: Enti sede di Strutture Complesse di ematologia, dotati di:

- a. guardia attiva e/o reperibilità di uno specialista ematologo,
- b. degenza comprensiva di letti con possibilità di isolamento protettivo.

Presso tali Centri è possibile che siano presenti anche una o più delle seguenti caratteristiche:



Regione Lombardia

LA GIUNTA

- attività di trapianto allogenico,
- attività di trapianto autologo,
- somministrazione di CAR-T,
- certificazione di conformità CNT/CNS per le attività svolte (punti a-c) in base alle vigenti normative,
- accreditamento per la conduzione di studi clinici di Fase I;

Centri di 3° livello - Enti sedi di Strutture Complesse di ematologia dotati di tutte le seguenti caratteristiche:

- attività di trapianto allogenico,
- attività di trapianto autologo,
- somministrazione di CAR-T,
- certificazione di conformità CNT/CNS per le attività svolte (punti a-c) in base alle vigenti normative.
- accreditamento per la conduzione di studi clinici di Fase I,
- guardia attiva e/o reperibilità di uno specialista ematologo,
- degenza comprensiva di letti con possibilità di monitoraggio, gestione intensiva e isolamento protettivo.

Presso tali Centri è possibile che siano presenti anche attività di terapia genica e ambulatori dedicati a specifiche aree di patologia;

DATO ATTO che la DG Welfare ha condotto una ricognizione sul territorio relativamente alle Strutture sanitarie pubbliche e private accreditate a contratto nella cui organizzazione operano UO di Ematologia che trattano i pazienti ematologici;

RITENUTO, pertanto, in base alla rilevazione testé descritta, di individuare le Strutture sanitarie pubbliche e private accreditate a contratto di seguito elencate, quali Strutture in possesso dei requisiti che qualificano i Centri di 2° e 3° livello della Rete Ematologica Lombarda:

Centri di 2° livello:

- Ospedale di Circolo di Varese (ASST Sette Laghi),
- Ospedale di Legnano (ASST Ovest Milanese),
- Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico (ASST Fatebenefratelli Sacco),
- Ospedale Valduce,
- Presidio Ospedaliero San Carlo Borromeo (ASST Santi Paolo e Carlo),
- Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio (ASST Valle Olona),
- Presidio Ospedaliero di Cremona (ASST Di Cremona);

Centri di 3° livello:

- Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano,
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano,
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia,
- Fondazione IRCCS San Gerardo di Monza,



Regione Lombardia

LA GIUNTA

- IRCCS Istituto Clinico Humanitas,
- IRCCS Ospedale S. Raffaele,
- Istituto Europeo di Oncologia,
- Ospedale Ca' Granda-Niguarda (ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda),
- Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo (ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo),
- Spedali Civili di Brescia (ASST Spedali Civili di Brescia);

RITENUTO di dare mandato alla DG Welfare, per tramite delle ATS territorialmente competenti, di svolgere il monitoraggio annuale in merito al mantenimento dei requisiti qualitativi, quantitativi e organizzativi da parte dei Centri di 2° e 3° livello che qui vengono identificati;

RITENUTO di dare mandato alla DG Welfare di modificare/aggiornare l'elenco dei Centri di 2° e 3° livello della Rete secondo i criteri per la definizione dei diversi livelli di intensità di cura sopra descritti;

RICHIAMATO il Decreto della DG Welfare n. 3895 dell'8/03/2024 che ha approvato una serie di documenti di indirizzo predisposti dalle Commissioni tecniche della Rete Ematologica Lombarda:

- *“Documento di Indirizzo per l'iter diagnostico nelle neoplasie mielodisplastiche (MDS)”* - Commissione tecnica delle neoplasie mielodisplastiche;
- *“Inquadramento diagnostico follow-up pazienti affetti da leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti”* - Commissione tecnica Linfoproliferative;
- *“Follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)”* – Commissione tecnica Malattie Linfoproliferative;
- *“Documento di indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessità speciali”* – Commissione tecnica Piastrinopenie, Emostasi e Trombosi;
- *“Documento di indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune”* – Commissione tecnica Piastrinopenie, Emostasi e Trombosi;
- *“Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS)”* – predisposto da un gruppo multidisciplinare di esperti in malattie ematologiche trasversale alle diverse Commissioni tecniche della Rete Ematologica Lombarda;

CONSIDERATO che uno dei cardini portanti dell'organizzazione della Rete Ematologica Lombarda si sostanzia nella definizione e condivisione di PDTA per garantire appropriatezza clinica e che la Rete Ematologica è fortemente orientata a un continuo aggiornamento dei protocolli di cura per recepire i progressi clinici e le innovazioni tecnologiche;



Regione Lombardia
LA GIUNTA

VISTI e RITENUTO, pertanto, di approvare i seguenti documenti predisposti dalle Commissioni Tecniche della Rete Ematologica Lombarda:

- *“Documento di indirizzo relativo alla leucemia mieloide cronica nell’età adulta”* predisposto dalla Commissione tecnica “Leucemia mieloide cronica” – di cui all’Allegato 1),
- *“Processo diagnostico-terapeutico in caso di leucemia linfoblastica acuta/linfoma linfoblastico dell’età adulta”* predisposto dalla Commissione tecnica “Leucemie acute” - di cui all’Allegato 2),
- *“Inquadramento diagnostico, prognostico e definizione della fitness per pazienti adulti affetti da leucemia mieloide acuta non promielocitica”* predisposto dalla Commissione tecnica “Leucemie acute” – di cui all’Allegato 3).

I predetti allegati formano parte integrante del presente provvedimento;

VISTA la Legge Regionale n. 20/2008 *“Testo unico delle Leggi regionali in materia di Organizzazione e Personale”*, nonché i provvedimenti organizzativi della XII legislatura;

VALUTATE ed assunte come proprie le predette determinazioni;

A VOTI UNANIMI, espressi nelle forme di legge;

DELIBERA

1. di definire il modello organizzativo delle Rete Ematologica Lombarda – REL strutturato in Centri articolati in tre livelli di complessità erogativa, come di seguito esposto:

Centri di 1° livello: Enti sede di Strutture di medicina interna, di oncologia, di medicina trasfusionale in cui sia presente una competenza specifica ematologica (specialista in Ematologia), che svolga attività ematologica in ambito ambulatoriale/MAC e/o di day-hospital ematologico con disponibilità di letti a gestione ematologica, oppure Strutture semplici di ematologia. Tali Centri sono dotati di professionalità orientata verso la gestione di emopatie acute documentata attraverso la partecipazione costante a corsi di aggiornamento e/o da pubblicazioni scientifiche;

Centri di 2° livello: Enti sede di Strutture Complesse di ematologia, dotati di:

- a. guardia attiva e/o reperibilità di uno specialista ematologo,
- b. degenza comprensiva di letti con possibilità di isolamento protettivo.

Presso tali Centri è possibile che siano presenti anche una o più delle seguenti caratteristiche:

- attività di trapianto allogenico,
- attività di trapianto autologo,



Regione Lombardia

LA GIUNTA

- somministrazione di CAR-T,
- certificazione di conformità CNT/CNS per le attività svolte (punti a-c) in base alle vigenti normative,
- accreditamento per la conduzione di studi clinici di Fase I;

Centri di 3° livello - Enti sedi di Strutture Complesse di ematologia dotati di tutte le seguenti caratteristiche:

- attività di trapianto allogenico,
- attività di trapianto autologo,
- somministrazione di CAR-T,
- certificazione di conformità CNT/CNS per le attività svolte (punti a-c) in base alle vigenti normative,
- accreditamento per la conduzione di studi clinici di Fase I,
- guardia attiva e/o reperibilità di uno specialista ematologo,
- degenza comprensiva di letti con possibilità di monitoraggio, gestione intensiva e isolamento protettivo;

Presso tali Centri è possibile che siano presenti anche attività di terapia genica e ambulatori dedicati a specifiche aree di patologia;

2. di individuare, in base alla ricognizione condotta sul territorio, le Strutture sanitarie pubbliche e private accreditate a contratto di seguito elencate, quali Strutture in possesso dei requisiti che qualificano i Centri di 2° e 3° livello della Rete Ematologica Lombarda:

Centri di 2° livello:

- Ospedale di Circolo di Varese (ASST Sette Laghi),
- Ospedale di Legnano (ASST Ovest Milanese),
- Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico (ASST Fatebenefratelli Sacco),
- Ospedale Valduce,
- Presidio Ospedaliero San Carlo Borromeo (ASST Santi Paolo e Carlo),
- Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio (ASST Valle Olona),
- Presidio Ospedaliero di Cremona (ASST Di Cremona);

Centri di 3° livello:

- Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano,
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano,
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia,
- Fondazione IRCCS San Gerardo di Monza,
- IRCCS Istituto Clinico Humanitas,
- IRCCS Ospedale S. Raffaele,
- Istituto Europeo di Oncologia,
- Ospedale Ca' Granda-Niguarda (ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda),



Regione Lombardia

LA GIUNTA

- Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo (ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo),
 - Spedali Civili di Brescia (ASST Spedali Civili di Brescia);
3. di dare mandato alla DG Welfare, per tramite delle ATS territorialmente competenti, di svolgere il monitoraggio annuale in merito al mantenimento dei requisiti qualitativi, quantitativi e organizzativi da parte dei Centri di 2° e 3° livello che qui vengono identificati;
 4. di dare mandato alla DG Welfare di modificare/aggiornare l'elenco dei Centri di 2° e 3° livello della Rete secondo i criteri per la definizione dei diversi livelli di intensità di cura sopra descritti;
 5. di approvare i seguenti documenti predisposti dalle Commissioni Tecniche della Rete Ematologica Lombarda:
 - *“Documento di indirizzo relativo alla leucemia mieloide cronica nell'età adulta”* predisposto dalla Commissione tecnica “Leucemia mieloide cronica” – di cui all'Allegato 1),
 - *“Processo diagnostico-terapeutico in caso di leucemia linfoblastica acuta/linfoma linfoblastico dell'età adulta”* predisposto dalla Commissione tecnica “Leucemie acute” - di cui all'Allegato 2),
 - *“Inquadramento diagnostico, prognostico e definizione della fitness per pazienti adulti affetti da leucemia mieloide acuta non promielocitica”* predisposto dalla Commissione tecnica “Leucemie acute” – di cui all'Allegato 3).

I predetti allegati formano parte integrante del presente provvedimento;

6. di dare atto che l'attuazione del presente provvedimento non comporta oneri aggiuntivi a carico del bilancio regionale, rientrando nelle attività ordinarie di programmazione e controllo del SSR;
7. di attestare che il presente atto non è soggetto agli obblighi di pubblicazione di cui agli artt. 26 e 27 del D. Lgs 33/2013;
8. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia (B.U.R.L).

IL SEGRETARIO
RICCARDO PERINI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge.

DOCUMENTO DI INDIRIZZO RELATIVO ALLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA NELL'ETA' ADULTA

RETE EMATOLOGICA LOMBARDA

Commissione Tecnica Sindromi mielodisplastiche e Neoplasie mieloproliferative

Area Tematica Leucemia mieloide cronica

INDICE

1. GRUPPO DI LAVORO E RESPONSABILITA'
2. RAZIONALE ED OBIETTIVI
3. AMBITO DI APPLICAZIONE
4. LOGIGRAMMA DEL DOCUMENTO DI INDIRIZZO
5. LE FASI DEL PERCORSO
 - 5.1. ACCESSO DEL PAZIENTE E VALUTAZIONE INIZIALE
 - 5.2. INFORMAZIONE DEL PAZIENTE
 - 5.3. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA
 - 5.4. DEFINIZIONE PROGNOSTICA
 - 5.5. PIANO TERAPEUTICO
 - 5.5.1. TERAPIA DI PRIMA LINEA
 - 5.5.1.1 PAZIENTE IN FASE CRONICA
 - 5.5.1.2. PAZIENTE IN FASE ACCELERATA E BLASTICA
 - 5.6. FOLLOW UP
 - 5.7. VALUTAZIONE DI INDICAZIONE TRAPIANTOLOGIA
 - 5.8. TERAPIA DI SECONDA LINEA (E SUCCESSIVE)
6. BIBLIOGRAFIA
7. MODALITA' DI DIFFUSIONE
8. VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DEL DOCUMENTO DI INDIRIZZO: INDICATORI

1. GRUPPO DI LAVORO E RESPONSABILITA'

I componenti del gruppo di lavoro sono Medici specialisti in Ematologia afferenti alla Commissione Tecnica Sindromi mielodisplastiche e Neoplasie mieloproliferative - Area Tematica Leucemia mieloide cronica (REL-LMC). La loro lista è indicata alla fine del documento.

- Lo specialista ematologo è responsabile dell'applicazione del protocollo diagnostico per la leucemia mieloide cronica (LMC). Una volta confermata la diagnosi procede alla valutazione prognostica e imposta la terapia sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente. È responsabile del monitoraggio della risposta alla terapia. È responsabile della compilazione del modulo regionale per la richiesta dell'esenzione totale del pagamento del ticket sulle prestazioni sanitarie e sull'acquisto dei farmaci attinenti secondo il codice ICDM 048. È responsabile della prescrizione in regime di File F dei farmaci specifici che saranno assunti oralmente a domicilio e della compilazione della scheda AIFA (eleggibilità, prescrizione, monitoraggio), ove prevista.

Sono inoltre figure coinvolte nella stesura e attuazione del presente documento di indirizzo:

- Responsabile dei laboratori cui sono affidate le indagini di analisi citogenetica, FISH, molecolare: è responsabile dell'esecuzione e refertazione dell'analisi citogenetica convenzionale, dell'analisi citogenetica FISH e delle analisi molecolari di *polymerase chain reaction* (RT-PCR e RQ-PCR) e dei tempi di refertazione. Queste metodiche sono impiegate nel processo di diagnosi e follow-up del paziente con LMC. È responsabile inoltre del processo di standardizzazione delle analisi molecolari in RQ-PCR secondo i criteri internazionali di European LeukemiaNet e dei periodici controlli necessari per la determinazione e la revisione del "fattore di conversione" richiesto per l'espressione dei risultati secondo International Scale (IS).
- Coordinatore infermieristico, infermiere: è responsabile dell'organizzazione e del coordinamento del processo di assistenza infermieristica, e dell'archiviazione del materiale amministrativo e rendicontazione del farmaco ove necessario.

2. RAZIONALE E OBIETTIVI

La LMC rappresenta circa il 15% di tutti i casi di leucemia e il tasso di incidenza è stimato intorno a 1-2 casi su 100.000 persone/anno (1). Se consideriamo i dati riportati nello studio svedese di popolazione (2) la prevalenza dei pazienti con LMC nel 2012 era 11.9 /100.000 abitanti, che corrisponderebbe a circa 1320 pazienti in Lombardia. In realtà un recente studio promosso proprio dalla commissione REL-LMC ha permesso di identificare in Lombardia un numero di 2285 pazienti (al 1° gennaio 2023), corrispondenti ad una prevalenza di 23 casi/100.000 abitanti (3).

Il cromosoma Philadelphia (Ph) è il marcatore genetico caratteristico della LMC. Deriva dalla traslocazione reciproca tra un cromosoma 9 ed un cromosoma 22. Questa traslocazione, la t(9;22)(q34; q11), determina a livello molecolare la formazione di un gene di fusione ibrido BCRABL. Il gene ibrido codifica per un'oncoproteina (generalmente di peso molecolare p210, raramente p190 o p230) che è all'origine del meccanismo di trasformazione leucemica. Dato che l'attività tirosin-chinasi della proteina BCR-ABL è critica nella patogenesi della LMC, sono state sviluppate una serie

di molecole in grado di inibire specificamente l'attività chinasi di ABL, gli inibitori tirosino chinasi (TKI): imatinib (TKI di 1^a generazione), nilotinib, dasatinib, bosutinib (TKI di 2^a generazione) e ponatinib (TKI di 3^a generazione). Più recentemente è stato autorizzato per il trattamento di terza linea nei pazienti con LMC il farmaco asciminib.

Poiché le nuove terapie con inibitori delle tirosino-chinasi hanno consentito un notevole prolungamento della sopravvivenza dei pazienti affetti da LMC fino ad ottenere una aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale (4), la prevalenza aumentata della malattia determina un impatto importante per il Sistema Sanitario Regionale, anche dal punto di vista economico (per il costo sia degli esami specialistici di monitoraggio che dei farmaci specifici per la malattia). Da questo punto di vista è però importante notare come tutti i TKI utilizzati, con l'eccezione di ponatinib e asciminib abbiano perso o perderanno a breve la loro copertura brevettuale, con importanti risparmi di spesa.

Allo scopo di ottimizzare la gestione clinica del paziente con LMC, è critico che le procedure diagnostiche e il monitoraggio del paziente in terapia con TKI siano condotte in accordo con le Linee Guida/Raccomandazioni nazionali ed internazionali, e soprattutto con i risultati di studi clinici controllati. Il regolare follow-up dei pazienti, il monitoraggio clinico-laboratoristico e l'adesione alla terapia farmacologica sono fondamentali per ottenere e mantenere la remissione della malattia, e quindi una buona qualità di vita e una lunga durata di sopravvivenza (5). Il governo della gestione della malattia ha quindi in ultima analisi un ruolo importante in relazione alla sostenibilità del Sistema Sanitario Regionale.

Obiettivo del presente documento di indirizzo è definire:

1. L'iter diagnostico del paziente con sospetto di LMC;
2. La prognosi al baseline della malattia;
3. Gli accertamenti necessari per la scelta della terapia;
4. Il programma di monitoraggio in corso di terapia;
5. Le procedure da seguire per facilitare il percorso assistenziale del paziente in regime ambulatoriale o MAC (Macroattività ambulatoriali complesse ad alta integrazione di risorse) o in regime di degenza qualora necessario.

3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il presente documento si applica ai pazienti con sospetto diagnostico di LMC o con diagnosi accertata di LMC, in qualsivoglia fase della malattia.

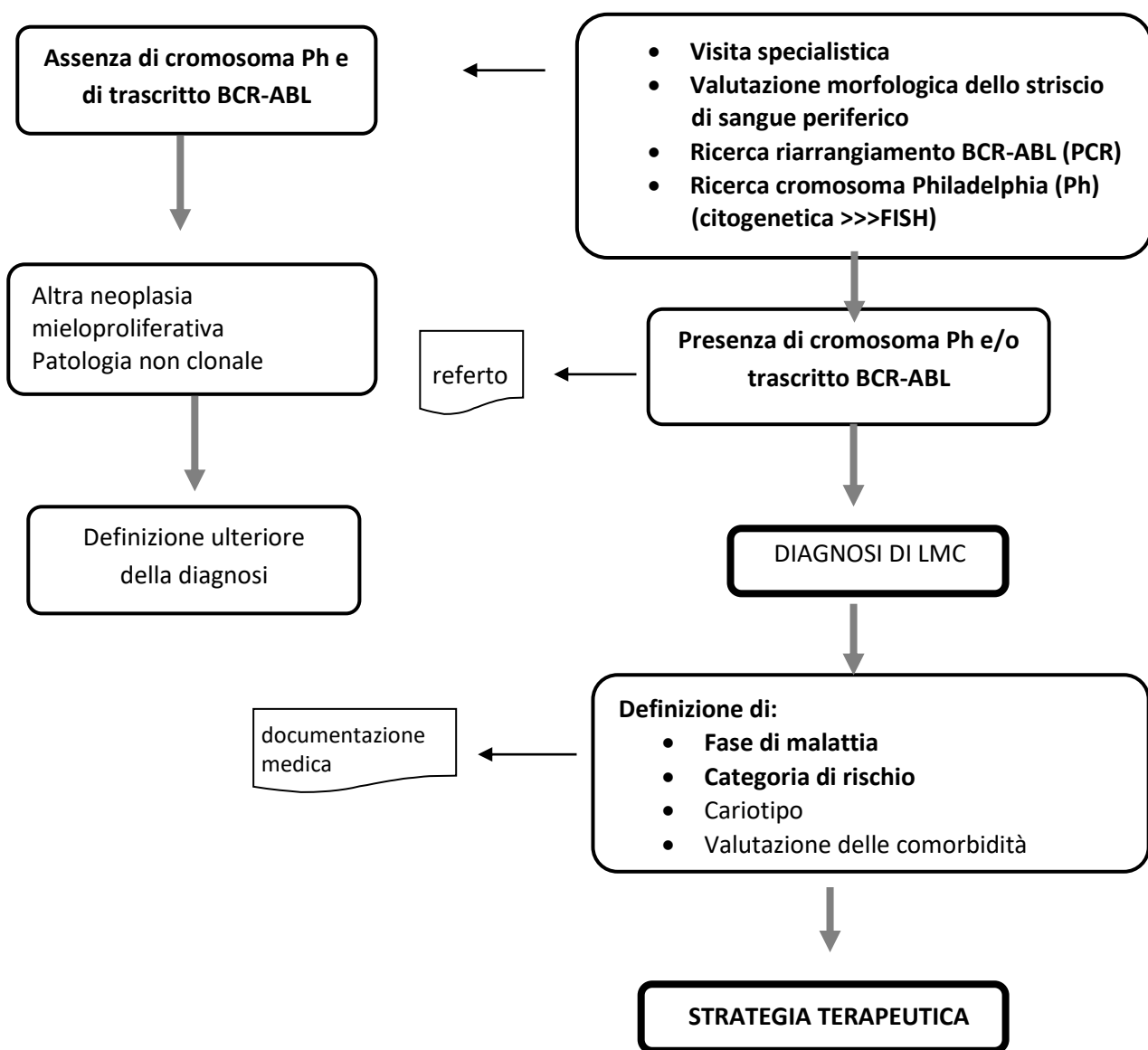
4. LOGIGRAMMA DEL DOCUMENTO DI INDIRIZZO

ALTERAZIONI CLINICO-LABORATORISTICHE CHE FANNO PORRE IL SOSPETTO DI LMC
LEUCOCITOSI CON PROGENITORI IMMATURI, E/O PIASTRINOPENIA, E/O ANEMIA,
E/O PIASTRINOSI, E/O SPLENOMEGALIA

QUINDI

SOSPETTO DIAGNOSTICO DI LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
(Medico di Medicina Generale, Medico Specialista)

AMBULATORIO SPECIALISTICO EMATOLOGICO



5. LE FASI DEL PERCORSO

5.1. Accesso del paziente e valutazione iniziale

La definizione diagnostica e prognostica della LMC avviene quasi esclusivamente in regime ambulatoriale. La LMC può essere sospettata in presenza di iperleucocitosi neutrofila con cellule mieloidi immature circolanti, anemia, piastrinopenia o piastrinosi, splenomegalia, sintomi sistemici.

Il paziente con sospetto diagnostico di LMC accede agli ambulatori di Ematologia inviato da:

- Medico di medicina generale;
- Medico specialista interno all'Ospedale;
- Medico specialista esterno all'Ospedale.

Le tempistiche per la valutazione ambulatoriale dipendono dal grado di consapevolezza dell'inviante e possono quindi anche seguire il percorso dell'urgenza differibile. Più raramente il paziente è inviato dal medico di medicina generale al Pronto Soccorso dell'Ospedale. Viene richiesta la consulenza specialistica ematologica e nel sospetto di LMC il paziente viene prenotato presso l'ambulatorio di Ematologia per eseguire gli accertamenti diagnostici o, se le condizioni cliniche del paziente lo richiedono, viene ricoverato in degenza ordinaria. Nel sospetto clinico di LMC, l'esecuzione degli accertamenti diagnostici (ricerca in PCR qualitativa del riarrangiamento BCR-ABL su sangue periferico) deve essere effettuata entro 3 giorni lavorativi dalla richiesta. Il referto dello studio molecolare qualitativo deve essere disponibile entro 7 giorni lavorativi dall'esecuzione. Definita la diagnosi di LMC, i contatti successivi per gli ulteriori accertamenti vengono stabiliti in base alla situazione clinica del paziente.

5.2. Informazione del paziente

In occasione del primo accesso sono fornite dal medico specialista le informazioni sulle ipotesi diagnostiche e sugli accertamenti che dovranno essere eseguiti per porre la diagnosi definitiva. Inoltre, nel caso in cui il paziente abbia già ricevuto informazioni non chiare sulla LMC, si forniranno al paziente informazioni sul percorso di cura qualora la diagnosi di LMC venisse confermata.

Per l'esecuzione del mieloaspirato e/o della biopsia osteomidollare sarà fornita al paziente l'informativa specifica. Il medico proponente ed il paziente firmeranno il modulo di consenso informato al mieloaspirato/biopsia osteomidollare prima dell'esecuzione del test. Le procedure per l'esecuzione del mieloaspirato/biopsia osteomidollare sono illustrate nella Istruzione Operativa (I.O) delle singole strutture.

Il ruolo del personale infermieristico consiste in:

- Accoglienza del paziente;
- Somministrazione di eventuali questionari sulla qualità della vita e valutazione della aderenza alla terapia;
- Rilevazione dei parametri vitali, ove richiesto;
- Supporto psicologico alla persona che deve iniziare un percorso di diagnosi tramite educazione sanitaria in merito agli esami a cui dovrà essere sottoposto e una relazione d'aiuto basata sull'empatia;

- Esecuzione di prelievo di sangue venoso per esami ematochimici (emocromo, striscio di sangue periferico, biochimica, molecolare) (IO istituzionali);
- Assistenza all'esecuzione di mieloaspirato /biopsia osteomidollare (IO istituzionali).

5.3. Valutazione diagnostica

La diagnosi si basa sulla dimostrazione del trascritto RNA derivante da riarrangiamento BCR-ABL nel sangue periferico e sull'esecuzione di FISH 9;22 in caso di negatività a PCR su sangue periferico e citogenetica su sangue midollare.

Il paziente che giunge all'ambulatorio ematologico con sospetto di LMC (leucocitosi, presenza di elementi mieloidi immaturi nel sangue periferico, piastrinosi o piastrinopenia, anemia, splenomegalia, sintomi sistemici) è inizialmente sottoposto a visita in quanto l'esame obiettivo permette di valutare le condizioni cliniche del paziente e la presenza di eventuali localizzazioni extramidollari di malattia. Dopo la visita e l'anamnesi il paziente viene avviato all'esecuzione dell'esame emocromocitometrico con formula leucocitaria da leggersi al microscopio ottico. Viene inoltre ricercato in metodica di PCR *qualitativa* il riarrangiamento BCR-ABL su sangue periferico. È necessario impiegare probes specifici per i riarrangiamenti b2a2 (e13a2) e b3a2 (e14a2) che sono i più frequenti. In caso di forte sospetto clinico di LMC e di negatività alla molecolare qualitativa si estende l'indagine impiegando probes per i riarrangiamenti più rari (e1a2 e e19a2).

Se l'esame molecolare su sangue periferico risulta positivo si procede in occasione di un secondo accesso ad ulteriori accertamenti che consistono nella analisi citogenetica convenzionale su sangue midollare (necessario quindi il mieloaspirato) per la ricerca del cromosoma Philadelphia (Ph) e di altre eventuali anomalie cromosomiche aggiuntive. In alcuni rari casi la traslocazione che porta alla formazione del cromosoma Ph è variante o complessa e non identificabile all'analisi citogenetica convenzionale oppure l'analisi non consente di ottenere un numero adeguato di metafasi analizzabili (almeno 20). In tal caso per evidenziare traslocazioni criptiche è necessaria l'analisi FISH su sangue periferico/midollare. È importante ricordare che l'analisi FISH è anche richiesta quando citogenetica e PCR risultino negativi, per escludere la presenza di trascritti atipici. Su sangue midollare viene eseguita l'analisi immunofenotipica per tipizzare e quantizzare i blasti da considerarsi complementare alla valutazione morfologia.

Nella Tabella 1 sono elencati gli accertamenti diagnostici (obbligatori) di primo e secondo livello. Non è previsto l'utilizzo di pannelli mutazionali in NGS in fase diagnostica.

Ulteriori raccomandazioni logistiche sono contenute nella referenza 3 (Polverelli et al, Hematol Oncol . 2024 Sep;42(5): e3311).

Tabella 1: Accertamenti necessari finalizzati alla diagnosi e le tempistiche di refertazione

Primo livello diagnostico
Anamnesi ed esame obiettivo con dimensionamento della milza e ricerca di sedi extramidollari di malattia. Valutazione delle eventuali comorbidità e registrazione delle terapie concomitanti.
Esame emocromocitometrico con osservazione al microscopio dello striscio di sangue periferico (formula leucocitaria completa) (refertazione in giornata).
Ricerca riarrangiamento BCR/ABL su sangue periferico (20 ml di sangue in EDTA) in indagine molecolare PCR qualitativa con definizione del tipo di riarrangiamento [e13a2, e14a2 i più frequenti codificanti per la proteina ibrida p210; e19a2 (proteina p230) e e1a2 (proteina p190) più rari] (refertazione in 2 settimane).

Secondo livello diagnostico (se trascritto BCR-ABL presente).
Mieloaspirato (4-5 ml di sangue midollare) ed esame morfologico per quantizzazione dei blasti e dei promielociti (dato necessario per definire se esordio in fase cronica, accelerata o blastica) (refertazione entro 2 giorni lavorativi). La biopsia osteomidollare (BOM) è indicata solamente in casi di punctio sicca ripetuti o di mancanza di metafasi nell'aspirato midollare.
Analisi citogenetica con bandeggio convenzionale su sangue midollare per dimostrazione cromosoma Ph e presenza di eventuali anomalie cromosomiche aggiuntive (analizzare almeno 20 metafasi) (refertazione entro 3 settimane). Esame FISH su sangue periferico o midollare in caso l'analisi citogenetica convenzionale risulti Ph-negativa per presenza di traslocazioni criptiche o varianti o in caso di punctio sicca (refertazione in 3 settimane).

Poiché, per la diagnosi di LMC sono richieste la dimostrazione del riarrangiamento BCRABL su sangue periferico (tutti i casi), l'esecuzione dell'analisi citogenetica convenzionale su mieloaspirato (tutti i casi) e l'analisi FISH su periferico/mieloaspirato (in casi selezionati), le strutture che non dispongono di laboratori idonei e standardizzati per queste valutazioni dovranno inviare campioni o il paziente a centri specializzati.

Al termine del percorso diagnostico al paziente sarà formulata la diagnosi di LMC in fase cronica oppure accelerata o blastica secondo le referenze WHO o ICC (6).

5.4. Definizione prognostica

- Definizione della categoria di rischio. La categoria di rischio viene definita solo per la LMC in fase cronica ed ha impatto prognostico in termini di risposta alla terapia, di sopravvivenza libera da progressione a fase accelerata/blastica e di sopravvivenza globale. Esistono quattro tipologie di *score* di rischio: Sokal, Hasford (o Euro), i più datati ed i più diffusamente impiegati, Eutos, più recentemente elaborato ed ELTS (che valuta la probabilità di morte correlata alla LMC in pazienti trattati con Imatinib). La categoria di rischio viene determinata attraverso differenti equazioni matematiche che tengono conto di parametri clinici e di laboratorio facilmente ottenibili (età, splenomegalia in cm dall'arcata costale, blasti nel sangue periferico%, eosinofili%, basofili%, piastrine). Accedendo al sito internet di European LeukemiaNet è possibile calcolare i 4 score di rischio automaticamente inserendo i dati richiesti per ciascuno di esso.
- Secondo le Raccomandazioni 2020 di ELN è necessario identificare la categoria ad alto rischio in quanto rappresenta una situazione di warning. Possono essere impiegati gli score Sokal o Hasford.
- Presenza di anomalie cromosomiche aggiuntive nelle cellule Ph+ (ACA/Ph+). Mentre la presenza di traslocazioni criptiche o varianti non ha impatto prognostico, la presenza alla diagnosi di ACA/Ph+ ha impatto prognostico negativo specialmente se si tratta delle alterazioni cosiddette "major route" (trisomia 8, iso 17, trisomia 19, duplicazione del Ph).

La categoria ad alto rischio e la presenza di ACA "major route" nelle cellule Ph+ alla diagnosi rappresentano condizioni di "warning" secondo le raccomandazioni ELN 2020, richiedono cioè un monitoraggio più stretto del paziente poiché potrebbero associarsi ad outcome meno favorevole.

Al termine del percorso di valutazione diagnostica e prognostica si comunicano al paziente ed ai suoi familiari i risultati delle indagini eseguite e si discutono le proposte terapeutiche. Viene redatta lettera al Medico di medicina generale in cui si indicano la diagnosi, i risultati degli esami eseguiti, le caratteristiche prognostiche, le indicazioni terapeutiche.

5.5. Piano terapeutico

La terapia di prima linea si differenzia a seconda che il paziente sia diagnosticato in fase cronica, accelerata o blastica.

5.5.1. Terapia di prima linea

5.5.1.1 Paziente in fase cronica

Nella maggioranza dei casi la terapia del paziente con diagnosi di LMC in fase cronica viene gestita in regime ambulatoriale. Il trattamento è basato sull'impiego dei TKI per via orale. Sono attualmente disponibili tre differenti TKI per la terapia di prima linea della LMC in fase cronica: imatinib, nilotinib, dasatinib. Bosutinib è approvato ma non rimborsabile in Italia. Il dosaggio e la modalità di assunzione sono specifici per ciascun farmaco secondo RCP. Posto che è demandata al clinico la scelta del farmaco da utilizzare come prima linea di terapia e che tale scelta deve essere sostenibile per il Sistema Sanitario Regionale, si ritiene che le caratteristiche della malattia e del paziente debbano essere indagate scrupolosamente in accordo a quanto segue:

- L'obiettivo primario del trattamento è garantire al paziente una sopravvivenza simile a quella della popolazione generale, senza tossicità indotte dai farmaci;
- I dati di letteratura relativi al trattamento di prima linea con imatinib si basano sui risultati osservati in un periodo di circa 25 anni e quelli relativi a dasatinib e nilotinib in un periodo di circa 10 anni;
- Gli studi prospettici randomizzati di confronto (Imatinib vs TKI di seconda generazione in prima linea) hanno dimostrato che a 5-10 anni i TKI di seconda generazione ottengono la risposta citogenetica completa (RCC) in una percentuale maggiore di pazienti (80-83% vs 70-75%), risposte molecolari maggiori (RMM o MR3) più frequenti (70% vs 60%), risposte molecolari profonde (MR4.5) più frequenti (40-50% vs 30%). Le risposte sono inoltre più precoci rispetto ad Imatinib. I risultati di oltre 15 studi controllati (5) non hanno però dimostrato che l'impiego in prima linea di un inibitore di seconda generazione (nilotinib, dasatinib, bosutinib) si associ ad un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione (circa 85% a 5 anni con i tre farmaci) né della sopravvivenza globale (circa 90% a 5 anni) con i 4 farmaci considerando qualsiasi causa di morte;
- La categoria ad alto rischio e le ACA/Ph+ si associano ad outcome meno favorevole, ma anche in queste sottocategorie l'utilizzo di TKI di seconda generazione in prima linea non ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di progressione;
- Gli studi prospettici a disposizione tendono a escludere i pazienti con comorbidità severe, quindi le informazioni su pazienti con alterazione della funzionalità epatica, renale, cardiovascolare, gastroenterica sono limitate;

- Recentemente, il profilo di comorbidità del paziente ha dimostrato di essere un parametro critico per la sopravvivenza. Infatti, la sopravvivenza globale dei pazienti affetti da LMC è condizionata oltre che dalla progressione anche dalle comorbidità, indipendentemente dall'età anagrafica;
- I differenti TKI possono determinare effetti collaterali specifici nel breve e lungo termine la cui frequenza e severità possono essere influenzate da eventuali comorbidità e possono compromettere la qualità e durata della vita e ridurre l'aderenza al trattamento (5). La terapia con Nilotinib determina alterazione del metabolismo glucidico (sviluppo di diabete mellito nel 20% circa dei casi) e lipidico, aumento degli enzimi pancreatici (rara la pancreatite) e si associa ad eventi ischemici arteriosi (arteriopatia ostruttiva periferica, ischemia cerebrale, ischemia cardiaca; 20-30% dei casi a 10 anni) e ad allungamento del QTc (molto raro <1%). La tossicità cardiovascolare di Nilotinib è più frequente nei pazienti che già presentano fattori di rischio cardiovascolare. La terapia con Dasatinib può associarsi a versamento pleurico (o pleuro-pericardico) (29% dei casi; 6% interrompono la terapia per questo), a scompenso cardiaco congestizio e ad ipertensione arteriosa polmonare (molto rara <1%); anche in questo caso le tossicità polmonari sono più frequenti in pazienti con associate patologie cardio-respiratorie. Imatinib può provocare ritenzione idrica, diarrea, crampi muscolari e dolori osteoarticolari. Cefalea, astenia, rash cutaneo sono frequenti con tutti i farmaci della classe;
- Sono note interazioni tra i TKI ed altre categorie di farmaci che possono interferire con la gestione della terapia della LMC. Informazioni aggiornate sono disponibili su siti Internet specificamente dedicati alla valutazione delle interazioni farmacologiche (tipo <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>);
- Se è fondamentale garantire al paziente una "sopravvivenza normale in trattamento" si intravede la possibilità almeno in una quota di pazienti di "sospendere il trattamento". Studi clinici controllati di sospensione della terapia con Imatinib in pazienti trattati per un tempo superiore ai 5 anni ed in risposta molecolare profonda stabile hanno dimostrato che il 50-60% dei pazienti mantiene la risposta molecolare maggiore e non necessita di riprendere il trattamento (5,7), senza che ciò comporti un aumentato rischio di progressione della malattia (8). In quest'ottica, le condizioni cliniche e l'età del paziente potranno in futuro avere un ruolo importante nella scelta della strategia terapeutica. Un recente studio condotto dalla commissione REL-LMC ha permesso di valutare in 18% la frazione media di pazienti che discontinua la terapia, con grandi differenze (0-35%) tra centro e centro (3).

La scelta del farmaco di prima linea dovrà quindi tenere in considerazione le informazioni riportate precedentemente circa l'efficacia ed il profilo di tossicità di ciascun farmaco e i risultati di un bilancio RISCHIO/BENEFICIO da discutere con ogni paziente.

I criteri più rilevanti per la scelta del farmaco devono essere:

- Sopravvivenza sovrapponibile con i diversi TKI autorizzati in prima linea;
- I dati di efficacia per ciascun farmaco;

- Categoria di rischio alla diagnosi/ presenza di ACA oltre a Ph+;
- Comorbidità del paziente;
- Tollerabilità dei TKI e specificità degli effetti collaterali;
- Costo differente dei TKI/sostenibilità della terapia.

I farmaci orali vengono prescritti dallo specialista, cui spetta l'eventuale adeguamento del dosaggio (da scheda tecnica) se clinicamente indicato; trattandosi di farmaci a distribuzione ospedaliera è lo specialista che compila la modulistica necessaria (modulo di File F, scheda AIFA di eleggibilità/prescrizione/monitoraggio ove richiesta). La dispensazione è assicurata dalla Farmacia Ospedaliera del Centro prescrittore o dalla Farmacia Ospedaliera della ASST di residenza del paziente.

5.5.1.2. Paziente in fase accelerata e blastica

La condizione è molto rara e quindi non esistono raccomandazioni specifiche nè evidenze sostanziali dalla letteratura scientifica. Imatinib (brand e generico) è l'unico tra i TKI ad essere erogabile e rimborsabile dal SSR per uso in prima linea nella fase accelerata all'esordio e ad un dosaggio (600 mg) superiore rispetto a quello impiegato in fase cronica. Il trattamento della malattia esordita in fase blastica si basa sulla chemioterapia convenzionale come per leucemia acuta o sull'impiego di imatinib a dosaggio elevato, in rapporto all'età e alle eventuali comorbidità del paziente. L'esordio in fase blastica si associa a outcome sfavorevole se trattato con la sola terapia farmacologica per cui il paziente deve essere avviato (se eleggibile per età e comorbidità) a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.

5.6. Follow up

Il monitoraggio della risposta alla terapia è una componente fondamentale del trattamento. La risposta al trattamento con TKI in fase cronica o accelerata viene attualmente valutata a tempi codificati e con metodiche definite ed accettate a livello internazionale (European LeukemiaNet, 2020). Per il monitoraggio molecolare quantitativo del trascritto di fusione BCR-ABL è necessario che la risposta venga indicata, se possibile, secondo International Scale (IS); ciò richiede che il laboratorio di biologia molecolare sia standardizzato. Si ricorda inoltre che l'espressione quantitativa secondo International Scale può essere fatta solo in caso di trascritto b2a2 (e13a2) o b3a2 (e14a2). Di seguito vengono riportati i criteri di risposta ed i tempi di valutazione secondo European LeukemiaNet 2020 (**Tabella 2**). Questi criteri si applicano indipendentemente dal farmaco TKI impiegato in prima linea (imatinib, dasatinib, nilotinib) e si applicano anche in caso sia necessario passare ad altro farmaco per intolleranza. La risposta ottimale è quella associata al miglior outcome a lungo termine. In caso di "fallimento" è necessario analizzare le possibili cause di resistenza (mutazioni di ABL, mancata compliance, evoluzione clonale) e valutare l'opzione di cambiare la terapia, mentre in caso di "warning" il paziente sarà monitorato più strettamente con ripetizione degli esami ad un mese. Va sottolineato come la risposta ematologica e quella citogenetica, pietre miliari del monitoraggio siano attualmente scomparse, e sia in corso una rivalutazione di queste linee guida. In realtà recenti pubblicazioni indicano come risposte MR2 anche a 12-24 mesi siano comunque associate ad una buona prognosi (9).

Tabella 2. Criteri di risposta alla terapia di 1^a linea secondo ELN 2020

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	≤10%	>10%	>10% if confirmed within 1–3 months
6 months	≤1%	>1–10%	>10%
12 months	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Any time	≤0.1%	>0.1–1%, loss of ≤0.1% (MMR) ^a	>1%, resistance mutations, high-risk ACA

For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1 ≤ 0.01% (MR⁴).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

NA not applicable, ACA additional chromosome abnormalities in Ph+ cells, ELTS EUTOS long term survival score.

^aLoss of MMR (BCR-ABL1 > 0.1%) indicates failure after TFR

ACA: anomalie cromosomiche aggiuntive; MR3 (o risposta molecolare maggiore [MMR]): BCR-ABL ≤ 0.1% IS.

In **Tabella 3** sono descritte le procedure impiegate nel monitoraggio. Si svolgono in regime ambulatoriale i controlli e le visite periodiche dei pazienti in trattamento domiciliare. La prenotazione avviene tramite impegnativa mutualistica presso l'ambulatorio ematologico.

Tabella 3: Monitoraggio in corso di terapia con TKI per la LMC in fase cronica/accelerata

Visita	Almeno ogni 2 settimane nel primo mese, quindi ogni mese sino a RCC poi ogni 3 mesi o secondo indicazione clinica
Emometria	Almeno ogni 2 settimane sino alla REC quindi ogni 2-4 settimane sino a RCC quindi ogni 3 mesi
Biochimica generale	Inizialmente ogni 15 giorni per 1-2 mesi quindi ogni 3-6 mesi o secondo indicazione clinica. Il monitoraggio biochimico generale può variare per tipologia e frequenza a seconda del TKI impiegato e delle caratteristiche individuali del paziente (vedi RCP del farmaco). Nei pazienti HBV positivi monitoraggio della carica virale con HBV-DNA
Citogenetica su midollo	A 3, 6, 12 mesi; quindi se Remissione Citogenetica Completa (RCC) e monitoraggio molecolare adeguato, l'esame citogenetico può essere evitato; da ripetere in caso di modificazioni del quadro ematologico o molecolare, perdita di risposta, evidenza clinica di mielodisplasia
RT-Q-PCR per BCR-ABL su periferico	Ogni 3 mesi sino a BCR-ABL ≤ 0.1% (RMM), anche mensilmente in caso di pazienti ad alto rischio. Quindi ogni 3-4 mesi; espressione secondo IS. In caso di discontinuazione della terapia: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Every other month (initial 6 months) ▶ Every 3 months (initial 3 years) ▶ Every 4 months (up to 5 years) ▶ Every 6 months (up to 10 years) ▶ Every year (indefinitely)
FISH	Nei casi di citogenetica non valutabile/disponibile e PCR negativa
Mutazioni ABL (sequenziamento Sanger o NGS su trascritto Bcr/Abl)	In caso di fallimento o warning; fase accelerata o blastica (dopo almeno 3 mesi di terapia)
Monitoraggio aderenza, co-patologie, farmaci	In occasione di ogni visita di controllo

concomitanti	
ECG	Secondo indicazione clinica
Altri accertamenti strumentali specialistici non ematologici	Frequenza e tipologia in rapporto alla situazione del singolo paziente e secondo scheda tecnica del farmaco in uso
Ecodoppler tratti sovra- e sottoaortici	A 1 anno da inizio terapia; poi, in assenza di lesioni a seconda del farmaco in uso (ogni anno se ponatinib; ogni 2 anni se nilotinib)

Per comparsa di alterazioni dell'emometria, incremento dei livelli di trascritto o situazione "warning" i controlli dovranno comprendere periodicamente la citogenetica su mieloaspirato o, se effettuati da sangue periferico, la FISH.

In caso di intolleranza al farmaco in uso si passa a TKI alternativo e la scelta dovrà tenere conto delle indicazioni come specificate nella RCP di ciascun farmaco, del profilo del paziente (comorbidità) e del profilo di tossicità dei farmaci alternativi. La valutazione della risposta segue le indicazioni date per la 1^a linea di terapia.

Un cenno specifico meritano le problematiche della **fertilità** e del concepimento e/o gravidanza. Il farmaco per il quale esistono i maggiori dati a riguardo è imatinib (10). Sia imatinib che gli altri TKI non hanno attività mutagenica in vitro. In generale quando il paziente affetto da LMC è maschio non sembra esistano particolari problemi al concepimento e di conseguenza non è necessaria la sospensione preventiva del TKI; diverse centinaia di bambini sani sono stati generati da pazienti maschi in trattamento principalmente con imatinib, ma anche con dasatinib, nilotinib e bosutinib. Nel caso il paziente sia di sesso femminile, i dati sulle gravidanze sono minori. Con imatinib non sembra vi siano aumenti significativi di aborti spontanei o malformazioni in pazienti esposte al farmaco per tutta la gravidanza rispetto alla popolazione generale; tuttavia, la presenza di alcune malformazioni ossee ricorrenti e descritte anche in modelli animali, ha consigliato di evitare l'esposizione al farmaco durante i primi 3 mesi di sviluppo embrionale. Imatinib, tra l'altro, passa con difficoltà la placenta ed è secreto in misura trascurabile nel latte materno (11), rendendo così possibile anche un allattamento naturale del neonato.

Con gli altri TKI i dati sono meno numerosi, ed è consigliabile maggior prudenza, soprattutto con dasatinib (12). Infatti, in un singolo lavoro quasi il 50% delle gravidanze in pazienti femmine trattate con questo TKI sono esitate in aborti spontanei o malformazioni. Dasatinib inoltre attraversa la placenta con efficienza assai maggiore rispetto a imatinib.

Al momento la politica seguita dai maggiori centri è quella di interrompere il TKI al momento della positivizzazione del test di gravidanza (o al momento del presunto concepimento in caso di terapia con dasatinib) e di mantenerlo sospeso per almeno i primi 3 mesi di gravidanza. Successivamente la ripresa del trattamento con TKI dipende dalle caratteristiche di crescita della LMC. È comunque consigliabile riferire la paziente ad un centro in cui i medici abbiano già esperienza con la gestione di gravidanze in pazienti affetti da LMC.

In pazienti femmine in terapia prolungata ed in risposta molecolare profonda e duratura che esprimano il desiderio di avviare una gravidanza può essere prospettata l'interruzione della terapia con TKI affinché il concepimento avvenga fuori terapia. Ovviamente tutte le indagini ginecologiche e andrologiche devono essere espletate prima di interrompere il TKI e deve essere garantito il monitoraggio molecolare mensile. Se la risposta molecolare rimane profonda, la terapia può essere mantenuta sospesa per tutta la durata della gravidanza. In caso di aumento

della molecolare con perdita della MR3 dovrà essere ripreso il trattamento, in rapporto alla fase della gravidanza ed alle caratteristiche della malattia.

5.7. Valutazione di indicazione trapiantologica

La procedura trapiantologica, l'unica ritenuta in grado di eradicare la malattia, era ed è gravata da complicazioni severe, da una mortalità che dipende da vari fattori (primo fra tutti l'età del paziente) ed è praticabile solo in una percentuale modesta di pazienti che dispongono di un donatore idoneo (tra i familiari o dai Registri Internazionali di donatori di midollo). L'indicazione a considerare il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche è data dal medico specialista che ha in cura il paziente.

Possono essere ipotizzati questi scenari in cui considerare un allotrapianto: pazienti esorditi in fase blastica o in fase accelerata scarsamente responsiva al TKI (allogtrapianto dopo stabilizzazione della malattia con TKI o chemioterapia)

- pazienti che in corso di trattamento con TKI siano progrediti a fase blastica o accelerata (allogtrapianto quando la malattia sia stabilizzata da terapia con diverso TKI o chemioterapia);
- nei pazienti con mutazione di ABL T315I resistente a Ponatinib, farmaco di elezione in questa situazione clinica.

La corretta gestione del percorso trapianto logico richiede un'esauriva discussione con il paziente della indicazione trapiantologica; successivamente il paziente deve essere riferito a centro trapianti accreditato.

5.8. Terapia di seconda linea (e successive)

Se il paziente affetto da LMC in fase cronica è resistente (definito come aumento minimo di 0.5 log di trascritto) o intollerante ad un TKI si passa ad altro TKI. Si ritiene che circa il 10-20% dei pazienti trattati in prima linea con Imatinib passi alla seconda linea per inefficacia, mentre il dato non è ancora attualmente definito per i TKI di seconda generazione.

La scelta del farmaco alternativo dipende:

- Dall'indicazione secondo RCP dei diversi farmaci;
- Dalla presenza di mutazioni o di amplificazioni di BCR/ABL (in quanto ciascun TKI ha un proprio spettro di mutazioni resistenti). Le mutazioni di ABL rendono conto di circa il 30% dei casi di resistenza; la mutazione T315I è sensibile solo a Ponatinib (e probabilmente ad alte dosi [400 mg] di asciminib) che rappresenta quindi l'unica opzione tirosino-chinasica valida in questo caso. L'analisi mutazionale deve essere eseguita secondo sequenziamento Sanger o NGS presso laboratori standardizzati, che amplifichino selettivamente BCR/ABL e non solo Abl;
- Dalla presenza di comorbidità del paziente (in quanto il profilo di tossicità dei TKI è diverso per ciascun farmaco). Sono attualmente autorizzati 5 TKI per il trattamento di seconda/terza linea: dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, asciminib (vedere RCP specifiche). Complessivamente il 40-50% dei pazienti resistenti ad Imatinib ottiene la RCC stabile passando a secondo TKI. Per dasatinib e nilotinib si è già accennato in precedenza alle tossicità più frequentemente osservate. Bosutinib causa diarrea anche importante nella maggioranza dei pazienti trattati limitatamente alle prime settimane di trattamento e può causare aumento degli enzimi epatici e pancreatici, generalmente di grado moderato.

La tossicità cardiovascolare di Bosutinib è sovrapponibile a quella di Imatinib. Ponatinib causa ipertensione arteriosa nel 30% dei pazienti e patologia ischemica arteriosa (ed in minor misura trombotica venosa) in circa il 25% dei pazienti trattati, soprattutto nei pazienti già esposti a più linee di terapia con TKI ed in presenza di fattori di rischio cardiovascolare. La terapia con Ponatinib richiede quindi particolare attenzione nella valutazione del paziente dal punto di vista cardiologico e vascolare. Da notare che la scheda tecnica di Ponatinib recentemente revisionata consente nei pazienti in risposta citogenetica maggiore di ridurre il dosaggio del farmaco proprio allo scopo di ridurre il rischio di eventi avversi. Asciminib è in genere ben tollerato anche se sembra gravato da un aumento (rispetto a bosutinib nell'unico studio controllato esistente) di eventi cardiovascolari. Tuttavia, i dati su asciminib devono essere considerati preliminari dato il breve follow up ed il numero limitato di pazienti trattati.

I criteri di valutazione della risposta per il trattamento di seconda linea sono sostanzialmente gli stessi della I linea con evidenza di caduta del trascritto entro 3 mesi dal cambio di terapia.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
2. Gunnarsson N, Sandin F, Höglund M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. *Eur J Haematol*. 2016;97(4):387-392. doi:10.1111/ejh.12743
3. Polverelli N, Anghileri M, Elena C, et al. Direct determination of chronic myeloid leukemia prevalence in Lombardy-Italy: Global implications. *Hematol Oncol*. 2024;42(5):e3311. doi:10.1002/hon.3311.
4. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2016 Sep 14;108(9):djw211. doi: 10.1093/jnci/djw211. Piazza, Rocco [added]]. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(7):553-561. doi:10.1093/jnci/djr060.
5. Steven A. Rosenberg, Theodore S. Lawrence, Vincent T. DeVita. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 12th Edition, chapter 104. Wolters Kluwer (2023).
6. Cree IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia*. 2022;36(7):1701-1702. doi:10.1038/s41375-022-01625-x.
7. Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol*. 2015;90(10):910-914. doi:10.1002/ajh.24120.
8. Zambrotta GPM, Nicolini FE, Assouline S, et al. Risk of progression in chronic phase-chronic myeloid leukemia patients eligible for tyrosine kinase inhibitor discontinuation: Final analysis of the TFR-PRO study. *Am J Hematol*. 2023;98(11):1762-1771. doi:10.1002/ajh.27073.
9. Lauseker M, Hehlmann R, Hochhaus A, Sauße S. Survival with chronic myeloid leukaemia after failing milestones. *Leukemia*. 2023;37(11):2231-2236. doi:10.1038/s41375-023-02028-2.
10. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, Baccarani M. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(8):781-791. doi:10.1080/17474086.2016.1205479.
11. Gambacorti-Passerini CB, Tornaghi L, Marangon E, et al. Imatinib concentrations in human milk. *Blood*. 2007;109(4):1790. doi:10.1182/blood-2006-08-039545.

12. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol.* 2015;90(12):1111-1115. doi:10.1002/ajh.24186

7. MODALITÀ DI DIFFUSIONE

- Alle Direzioni aziendali da parte della DG Salute, con indicazione alla diffusione interna alla struttura (Direttori SC e figure apicali infermieristiche);
- Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria organizzativa della REL, attraverso la mailing list della REL;
- Pubblicazione sul sito della REL.

8. VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DEL DOCUMENTO DI INDIRIZZO: INDICATORI

Possibili INDICATORI DI PERFORMANCE

- 3 valutazioni secondo IS del trascritto e 2 valutazioni citogenetiche nel 1^o anno (+/-1mese): >90%;
- Latenza prelievo-referto del trascritto BCR/ABL in 10 giorni lavorativi: >90%;
- Esecuzione della analisi mutazionale secondo metodica standardizzata in caso di resistenza: >90%;
- Definizione della categoria di rischio Sokal alla diagnosi (escludendo i pazienti in precedenza splenectomizzati per altre cause): >90%.

Elenco degli estensori di questo DOCUMENTO DI INDIRIZZO

Polverelli N¹, Anghileri M², Elena C⁸Bertolli V³, Calori R⁴, Carraro MC⁵, D'Adda M⁷, Fiamenghi C⁹, Gardellini A¹⁰, Gigli F¹¹, Intermesoli T¹², Iurlo A¹³, Lunghi F¹⁴, Maffioli M¹⁵, Orofino N¹⁶, Palazzolo R¹⁷, Pasquini C¹⁸, Pungolino E¹⁹, Sissa C²⁰, Ubezio M²¹, Ercolanoni M²², & *Gambacorti-Passerini C²³.

1. Unit of Blood Diseases and Stem Cell Transplantation, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy; 2. Oncology Department, ASST Lecco, Lecco, Italy; 3. Oncology-Hematology Unit, ASST Valle Olona, Busto Arsizio, Italy; 4. Oncology Department, ASST Vimercate, Vimercate, Italy; 5. Unit of Hematology, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy; 7. Hematology Unit, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy; 8. Unit of Hematology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; 9. Unit of Hematology, ASST Cremona, Cremona, Italy; 10. Unit of Hematology, ASST Valduce, Como, Italy; 11. Unit of Hematology and Bone Marrow Transplantation, IRCCS European Institute of Oncology, Milan, Italy; 12. Unit of Hematology, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; 13. Unit of Hematology, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; 14. Unit of Hematology and Bone Marrow Transplantation, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan, Italy; 15. Unit of Hematology, ASST Sette Laghi, Varese, Italy; 16. Unit of Hematology, ASST Ovest Milanese, Legnano, Italy; 17. Unit of Hematology, ASST Valtellina e Alto Lario, Sondrio, Italy; 18. Unit of Hematology, ASST Crema, Crema, Italy; 19. Unit of Hematology, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy; 20. Unit of Hematology, ASST Mantova, Mantova, Italy; 21. Unit of Hematology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy; 22. Agenzia Regionale per l'innovazione e gli acquisti (ARIA) S.p.A., Milan, Italy 23. Unit of

Hematology and Bone Marrow Transplantation, IRCCS San Gerardo, and University of Milano Bicocca, Monza, Italy.

PROCESSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO IN CASO DI LEUCEMIA LINFBLASTICA ACUTA/LINFOMA LINFBLASTICO DELL'ETA' ADULTA

RETE EMATOLOGICA LOMBARDA Commissione Tecnica Leucemie Acute

Elisabetta Todisco (referente area tematica Leucemie mieloidi acute, ASST Valle Olona – Busto Arsizio)

Federico Lussana (referente area tematica Leucemie linfoblastiche acute, Bergamo)

Giuseppe Rossi, Chiara Cattaneo, Erika Borlenghi (Brescia)

Ivana Lotesoriere (ASST Valle Olona – Busto Arsizio)

Valentina Mancini, Rosa Greco (Milano Niguarda)

Gigli Federica (Milano Istituto Europeo Oncologico)

Massimo Bernardi, Giglio Fabio (Milano S. Raffaele)

Nicola Fracchiolla (Milano Policlinico)

Monica Fumagalli (Monza)

Mauro Turrini (Como Valduce)

Patrizia Zappasodi, Marianna Rossi, Elisa Roncoroni (Pavia)

Alfredo Molteni (Cremona)

Paola Cozzi (Legnano)

Claudia Maria Basilico (Varese)

Matteo Della Porta, Alessia Campagna (Milano Humanitas)

Francesco Onida (Milano Fatebenefratelli)

Roberto Cairoli, Milano Niguarda (Coordinamento REL)

Alessandro Rambaldi, Bergamo (Coordinamento REL)

INDICE

1	SCOPO
2	CAMPO DI APPLICAZIONE.....
3	TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI
4	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ.....
5	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1 SCOPO

Scopo di questo protocollo è di descrivere l'iter diagnostico-terapeutico di un paziente adulto affetto da leucemia acuta linfoide (LAL) presso la regione Lombardia, necessario per assicurare una diagnosi corretta con un'adeguata classificazione prognostica e biologica. Quest'ultima è necessaria per consentire l'accesso a trattamenti mirati e/o orientati tenendo conto dei fattori di rischio, dell'età e delle condizioni cliniche del paziente. La terapia delle LAL è in continua evoluzione, con attivazione di sperimentazioni cliniche prospettiche di fase II o fase III, a cui tutti i Centri dovrebbero aderire in accordo anche con le raccomandazioni internazionali di esperti¹⁻⁴.

2 CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo si applica a tutte le attività dell'USC Ematologia Lombarda che riguardano le procedure diagnostico-terapeutiche dei pazienti affetti da tale patologia.

3 TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

BP-LAL:	Leucemia Acuta Linfoblastica a precursori B
BOM:	Biopsia Osteo - Midollare
CMV:	Citomegalovirus
CSE:	Cellule staminali emopoietiche
CPF:	Concentrati Piastrinici Filtrati
CVC:	Catetere Venoso Centrale
ECG:	Elettrocardiogramma
GIMEMA:	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
GRF:	Globuli Rossi Filtrati
HBV:	Hepatitis B virus
HCV:	Hepatitis C virus
HIV:	Human Immunodeficiency virus
HLA:	Human Leukocyte Antigen
LAL:	Leucemia Acuta Linfoblastica
MRD:	Malattia residua minima
NILG:	Northen Italy Leukemia Group
PET:	Positron Emission Tomography
RC:	Remissione Completa
TAC:	Tomografia Assiale Computerizzata
TBC:	Tubercolosi
TKIs:	Inibitori delle tirosin-chinasi
TLS:	Sindrome da lisi tumorale
USC:	Unità Struttura Complessa
VOD:	Malattia veno occlusiva epatica

4 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

Iter diagnostico-terapeutico per la leucemia acuta linfoblastica (LAL)

Iter diagnostico

In caso di sospetta leucemia acuta l'esame diagnostico cardine è la valutazione morfologica microscopica dello striscio di sangue periferico e dell'aspirato di midollo osseo. Nel caso il mieloaspirato sia ben valutabile e con buona cellularità non è necessaria la biopsia osteomidollare (BOM). Questa deve essere eseguita nei casi di insuccesso del mieloaspirato ("punctio sicca"), che sono frequenti in questa forma di leucemia acuta, o nei casi di linfoma linfoblastico. La diagnosi di leucemia acuta linfoblastica proposta dall'esame morfologico deve trovare conferma in tutti i casi dalla caratterizzazione immunofenotipica dei blasti leucemici. L'immunofenotipo permetterà di definire in modo univoco l'origine linfoide della leucemia e la sua derivazione dalla linea B o T linfocitaria. In ogni caso di LAL, è obbligatorio procedere poi alla caratterizzazione citogenetica genetica e molecolare. Per questo approfondimento i tempi di refertazione sono di 7 giorni secondo la Delibera Regionale 2444 del 03/06/2024 ma, secondo il panel degli esperti, sarebbe opportuno tendere a completare un primo screening entro 5 giorni. Nel caso di diagnosi di LAL a precursori B (BP-LAL), la presenza o meno della traslocazione t(9;22) con il correlato riarrangiamento molecolare BCR::ABL1 deve essere completata con massima priorità (raccomandabile entro 72 ore/tre giorni lavorativi) per consentire l'inizio di un approccio terapeutico del tutto specifico per questa malattia. Il percorso di diagnosi deve prevedere in ogni paziente la centralizzazione di DNA e RNA rappresentativi della popolazione leucemica per generare le necessarie sonde molecolari per lo studio della malattia residua misurabile (MRD).

Di seguito si riportano i principali accertamenti ematologici e non ematologici che devono essere eseguiti al momento della diagnosi in accordo alle recenti raccomandazioni internazionali^{2,3}.

Accertamenti ematologici:

1. Striscio sangue periferico
2. Aspirato midollare:
 - morfologia
 - immunofenotipo
 - citogenetica e biologia molecolare: t(9;22)/ Ph+/ BCR::ABL1, t(4;11)+/KMT2Ar;

t(1;19)+/TCF3::PBX1, NOTCH1/FBWX7, eventuali altre anomalie cromosomiche (cariotipo ipodiploide, complesso definito con 5 o più anomalie), ricerca sonda molecolare Ig/TCR per lo studio della malattia residua minima (Minimal Residual Disease, MRD)

- altri esami di biologia molecolare potenzialmente utili (da eseguirsi in laboratori di riferimento): Ph-like signature (geni di fusione ABL-class, varianti attivanti CLRF2 e JAK-STAT), TP53, SIL/TAL1
3. Biopsia osteomidollare: da effettuarsi in caso di punctio sicca e linfoma linfoblastico
 4. Stoccaggio materiale diagnostico in biobanca (congelamento vitale di cellule)
 5. Tipizzazione HLA nei pazienti potenzialmente eleggibili ad allotrapianto, indipendentemente dal rischio clinico alla diagnosi

Accertamenti non ematologici:

1. Anamnesi: eventuali comorbidità
2. Esame obiettivo
3. Esami funzionalità renale ed epatica
4. Emogruppo
5. Sierologia HIV, HCV, HBV, CMV
6. Test di gravidanza (donne in età fertile)
7. ECG + ecocardio
8. Radiografia toracica+ecografia addome completo
9. TAC total body con mdc e PET nei pazienti con localizzazioni extramidollari e nei linfomi linfoblastici
10. Quantiferon test per TBC
11. Valutazione criopreservazione sperma (su richiesta)

Fattori di rischio per LAL

Tutti i Centri che trattano pazienti affetti da LAL devono far riferimento ai laboratori di riferimento qualificati e accreditati per la diagnostica integrata delle LAL, che permette di definire le varianti cliniche e prognostiche della malattia e di monitorare la MRD²⁻⁵. I fattori di rischio devono essere distinti fra quelli clinici alla diagnosi (legati alle caratteristiche del paziente e ad alcune caratteristiche biologiche della malattia) e a fattori dinamici (legati alla risposta al

trattamento e in particolare alla valutazione della malattia residua). Il monitoraggio della MRD è diventato un parametro indispensabile nel trattamento moderno delle LAL e dovrebbe essere disponibile per ogni paziente, in quanto ha migliorato l'accuratezza nell'identificare i pazienti con miglior prognosi, che eventualmente possono essere curati senza trapianto allogenico, nonché i pazienti che possono aver beneficio al trattamento con terapie immunologiche approvate per la persistenza di MRD positività (Blinatumomab per le BP-LAL).

I fattori di rischio clinico alla diagnosi includono:

- Leucocitosi: >30.000/mmc per i casi di BP-LAL; >100.000/mmc per i casi di T-LAL)
- Immunofenotipo: pro-B, T-precursor (pro/pre/early T, T maturo)
- Citogenetica: t(9;22)/BCR::ABL1 (Ph+); t(4;11); anomalie 11q23, +8, -7, del6q, t(8;14), ipodiploidia con 30-39 cromosomi, triploidia near con 60-78 cromosomi, cariotipo complesso con anomalie clonali non correlate ≥ 5
- Genetica: BCR::ABL1; KMT2A-AFF1; Ph-like; IKZF1del; NOTCH1 non mutato, TP53
- Dinamica della risposta: MRD persistente dopo induzione/consolidamento o ai time point previsti dai diversi protocolli di terapia.

Iter terapeutico

Terapia di supporto

Idratazione:

Correzione squilibri metabolici e idro-elettrolitici

Somministrazione di liquidi con alcalinizzazione delle urine (bicarbonato) e di allopurinolo; rasburicase nei casi ad alto rischio di sindrome da lisi tumorale (TLS). Si segnala che l'utilizzo di rasburicase deve essere evitato in pazienti favici e deve essere utilizzato con cautela in donne portatrici di favismo.

Terapia trasfusionale:

Trasfondere concentrati piastrinici (CPF) se piastrine $\leq 10.000/mmc$ o se $\leq 20.000/mmc$ in presenza di emorragie o iperpiressia.

Trasfondere globuli rossi filtrati (GRF) se Hb ≤ 8 g/dl o se ≤ 9 g/dl in presenza di emorragie o iperpiressia o cardiopatia.

Profilassi antinfettiva:

Valutare nei singoli Centri in base all'epidemiologia locale la somministrazione di antibiotico chinolonico (ciprofloxacina o levofloxacina). Somministrare antimicotico (per esempio micafungina o amfotericina B liposomiale, a discrezione del centro) e antivirale (aciclovir). Indicata profilassi anti P.Jirovecii con sulfametoxazolo e trimetropim, o atovaquone nei protocolli di chemioterapia intensiva di ispirazione pediatrica (NILG o GIMEMA) o secondo le indicazioni dei singoli protocolli adottati.

Posizionamento catetere venoso centrale:

Per agevolare la somministrazione di farmaci per via endovenosa e l'esecuzione di prelievi ematici è consigliato il posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC) tipo PICC o Groshong o Hickman.

TERAPIA DI PRIMA LINEA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA DI LINEA T O B (PHILADELPHIA NEGATIVA) (ESCLUSA LAL TIPO BURKITT)

Quando possibile è sempre **raccomandabile l'inserimento dei pazienti in protocolli sperimentali**. Al di fuori di questi, il paziente adulto fit per chemioterapia con LAL Philadelphia-negativa deve essere trattato con schemi chemioterapici intensiva di ispirazione pediatrica, comprendenti pre-fase, induzione-consolidamento, volti all'ottenimento della remissione ematologica completa. In Italia il trattamento di riferimento è rappresentato dal Programma di trattamento Nazionale della Leucemia Acuta Linfoblastica dell'adulto (recente protocollo nazionale GIMEMA LAL 1913⁶). Principi fondanti di questo Programma sono: 1. ottenimento precoce della remissione ematologica; 2. definizione del rischio dinamico basato sulla valutazione molecolare della MRD per definire i pazienti precocemente candidabili a immunoterapia con Blinatumomab (solo per i pazienti con BP-LAL; vedi sotto-riportato i dettagli di somministrazione) e/o al trapianto allogenico; 3. identificare altresì i pazienti a basso rischio da avviare a terapia di mantenimento, compreso Rituximab secondo legge 648 nelle LAL CD20+.

I pazienti con comorbidità o di età compresa fra 55 e 65 anni vengono trattati con gli stessi programmi adeguatamente de-intensificati. Il paziente anziano (>65 anni) o fragile perché intollerante a basse dosi di Vincristina e Ciclofosfamide affetto da BP-LAL potrebbe giovare in modo significativo di programmi di immunoterapia basati su Inotuzumab o Blinatumomab⁷⁻⁸, anche se al momento non approvati e rimborsati come trattamento di prima linea.

RECIDIVA/PERSISTENZA MRD ($\geq 0,1\%$) DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B, PHILADELPHIA NEGATIVA

Pazienti con età > 18 anni (limite di età da stabilirsi caso per caso)

Opzioni terapeutiche:

- 1) Blinatumomab secondo studio BLAST⁹ +/- trapianto di midollo osseo se paziente fit e donatore disponibile

Tabella 1. Dosaggio raccomandato di BLINCYTO per LAL da precursori delle cellule B con MRD positiva

Dose raccomandata (per pazienti di almeno 45 kg di peso):

Ciclo(i) di trattamento	
1 ciclo di induzione	
Giorni 1-28	Giorni 29-42
28 mcg/die	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento
2-4 ciclo di consolidamento	
Giorni 1-28	Giorni 29-42
28 mcg/die	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento

RECIDIVA EMATOLOGICA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B, PHILADELPHIA NEGATIVA

Nelle resistenze e recidive precoci (entro 24 mesi) è necessario utilizzare approcci immunoterapici (Blinatumumab ed Inotuzumab Ozogamicin)¹⁰⁻¹², mentre la ripetizione della terapia standard può essere presa in considerazione solo in casi selezionati di recidive tardive (oltre 24 mesi).

Pazienti con età > 18 anni (limite di età da stabilirsi caso per caso)

Opzioni terapeutiche:

- 1) Blinatumomab preceduto da un'eventuale terapia di debulking con steroide e/o ciclofosfamide e/o vincristina se elevato burden di malattia (blasti midollari >50%, o su sangue periferico >20%). In caso di RC dopo il primo ciclo, non è necessario proseguire questa terapia oltre i 2 cicli se previsto consolidamento con trapianto allogenico. In caso di non eleggibilità al trapianto l'immunoterapia può essere proseguita fino a 5 cicli complessivi. Si riporta lo schema di trattamento come da scheda tecnica.

Peso paziente	Ciclo 1			Cicli successivi	
	Giorni 1-7	Giorni 8-28	Giorni 29-42	Giorni 1-28	Giorni 29-42
Pari o superiore a 45 kg (dose fissa)	9 mcg/die mediante infusione continua	28 mcg/die mediante infusione continua	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento	28 mcg/die mediante infusione continua	Intervallo di 14 giorni libero da trattamento
Inferiore a 45 kg (dose basata sulla BSA)	5 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 9 mcg/die)	15 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 28 mcg/die)		15 mcg/m ² /die mediante infusione continua (non superare 28 mcg/die)	

- 2) Inotuzumab fino a 2 cicli se previsto successivo consolidamento con trapianto allogenico di CSE, oppure fino a un massimo di 6 cicli. Si raccomanda un intervallo di tempo tra 4 e 6 settimane da ultima somministrazione di inotuzumab prima di iniziare il condizionamento al trapianto allogenico per minimizzare il rischio di VOD, Si riporta lo schema di trattamento come da scheda tecnica.

Tabella 1. Regime di dosaggio per il Ciclo 1 e i cicli successivi in base alla risposta al trattamento

	Giorno 1	Giorno 8^a	Giorno 15^a
Regime di dosaggio per il Ciclo 1			
Tutti i pazienti:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata del ciclo	21 giorni ^b		
Regime di dosaggio per i cicli successivi in base alla risposta al trattamento			
Pazienti che hanno raggiunto una CR^c o CRi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Durata del ciclo	28 giorni ^c		
Pazienti che non hanno raggiunto una CR^c o CRi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata del ciclo	28 giorni ^c		

Abbreviazioni: ANC = conta assoluta dei neutrofilici; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero ematologico incompleto.

^a +/- 2 giorni (far trascorrere almeno 6 giorni tra una dose e l'altra).

^b Per i pazienti che raggiungono una CR/CRi e/o per consentire il recupero dalla tossicità, la durata del ciclo può essere estesa fino a 28 giorni (ovvero, 7 giorni di intervallo senza trattamento a partire dal Giorno 21).

^c La CR è definita come < 5% di blasti nel midollo osseo e assenza di blasti leucemici nel sangue periferico, pieno recupero della conta del sangue periferico (piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$ e ANC $\geq 1 \times 10^9/L$) e risoluzione di eventuale malattia extramidollare.

Per pazienti in seconda recidiva è possibile considerare l'impiego di cellule CAR-T secondo le seguenti indicazioni da scheda tecnica:

- **CAR-T (Kymriah):** pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con LAL a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.
- **CAR-T (Tecartus):** pazienti adulti (di età pari o superiore a 26 anni) affetti da LAL a precursori di cellule B recidivante o refrattaria alla terapia standard.

Va sempre poi considerata **la possibilità di arruolare questi pazienti in studi clinici sperimentali** con cellule CAR-T o altre immunoterapie nel contesto di protocolli accademici e/o sponsorizzati da aziende farmaceutiche.

RECIDIVA EMATOLOGICA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA T

Pazienti con età > 18 anni (limite di età da stabilirsi caso per caso)

- 1) Re-induzione secondo schemi di trattamento basati su ARA-C ad alte dosi eventualmente in combinazione con Fludarabina e antraciclina (per es. protocollo FLAI)
- 2) Nelarabina (si segnala che da scheda tecnica sarebbe indicata dopo secondo linea, ma a giudizio del medico potrebbe essere anticipato uso per evitare la tossicità della chemioterapia intensiva). La dose raccomandata di Nelarabina negli adulti è di 1.500 mg/m² somministrati per via endovenosa, per la durata di due ore, nei giorni 1, 3 e 5 e ripetuta ogni 21 giorni. Per il rischio di neurotossicità è importante limitare il numero dei cicli a non più di 2 o 3.

Il trapianto allogenico è raccomandato in tutti i pazienti che ottengono una RC e non precedentemente sottoposti a trapianto in prima RC. L'indicazione al secondo trapianto allogenico deve essere limitata a casi selezionati e non rappresenta uno standard di trattamento.

PRIMA LINEA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PHILADELPHIA POSITIVA

Storicamente le LAL Ph+ rappresentavano il sottogruppo con prognosi più sfavorevole delle LAL degli adulti. L'inclusione degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs) nelle terapie standard ha cambiato in modo significativo i risultati del trattamento di questa malattia, aumentando la frequenza di remissione completa (ormai superiore al 95%) nonché la qualità della stessa. L'uso di programmi terapeutici che includono TKIs di prima/seconda generazione in associazione a chemioterapia ed un consolidamento con trapianto allogenico rappresentano lo standard di cura. Recentemente il gruppo cooperatore nazionale GIMEMA ha ultimato uno studio clinico, D-ALBA, per valutare l'efficacia e sicurezza di un trattamento "chemo-free" utilizzando la combinazione con TKIs di 2° generazione (dasatinib) e Blinatumomab sequenziali. Questo studio ha dimostrato una miglior efficacia nel determinare MRD negatività e conseguentemente eclatanti outcomes clinici con una minor tossicità rispetto ai trattamenti con chemioterapia¹³⁻¹⁴. Sulla base di questi risultati è attualmente attivo lo studio di fase III GIMEMA LAL2820, randomizzato 2:1 Ponatinib + Blinatumomab verso Chemioterapia standard + Imatinib, avente come finalità la negativizzazione della MRD con la possibilità di ottenere remissioni prolungate senza allotrapianto, come

recentemente dimostrato in uno studio con caratteristiche simili¹⁵.

Per pazienti non arruolabili al protocollo LAL 2820, o alla prossima conclusione dello stesso, si ricordano le seguenti opzioni:

- 1) Chemioterapia + imatinib secondo protocollo LAL2820 (braccio di controllo). Il consolidamento finale con allotrapianto di midollo osseo rimane da valutare come opzione percorribile per tutti i pazienti FIT per età e condizioni cliniche generali, disponibilità di un donatore, persistenza di MRD e presenza di delezione *IKZF1*.
- 2) L'impiego di TKIs in monoterapia (imatinib; dasatinib se intollerante/resistente a imatinib; o ponatinib¹⁶, ai sensi della legge 648/96 Determinazione AIFA 28/07/2022) con solo steroide aggiuntivo secondo protocolli GIMEMA (vedasi terapia adattata da protocollo GIMEMA LALA2116 sotto-riportata) permette l'ottenimento della RC ematologica nella quasi totalità dei pazienti, con minimo rischio di mortalità in induzione. In caso di persistenza di MRD positività (documentabile nella maggior parte dei casi) il consolidamento con allotrapianto rappresenta una valida opzione terapeutica per i pazienti fit e con donatore disponibile. La profilassi meningea intratecale è da considerarsi parte integrante del trattamento.

Terapia adattata da protocollo GIMEMA LAL2116 D-ALBA¹³⁻¹⁴ con solo TKI e steroide (senza Blinatumomab):

- **Pre-fase:** prednisone della durata di 7 giorni (incremento giornaliero della dose fino al dosaggio di 60 mg/mq al 4° giorno)

- **Induzione:**

> inizio inibitore di tirosin-chinasi (corrispondente al giorno 0) (TKI)

> mantenere dosaggio di prednisone a 60 mg/mq per altri 25 giorni dopodiché progressivo tapering e sospensione nell'arco di una settimana

> proseguire TKI per 85 giorni.

> somministrare rachicentesi medicate con methotrexate 15 mg e metilprednisolone 20 mg per un totale di 6 (la 1° non appena possibile, la 2° al giorno 14, la 3° al 22, la 4° al 45, la 5° al 57 e la 6° al 85)

Alla fine del ciclo di induzione rivalutazione midollare e MRD molecolare su sangue periferico e midollare.

- **Mantenimento:** Se risposta, proseguire solo TKI.

RECIDIVA EMATOLOGICA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B PHILADELPHIA POSITIVA

Pazienti con età > 18 anni (limite di età da stabilirsi caso per caso)

Opzioni terapeutiche:

- 1) Ponatinib - SSN (pazienti resistenti a Dasatinib) +/- trapianto di midollo osseo se paziente fit e donatore disponibile
- 2) Blinatumomab - SSN (dopo fallimento di almeno due TKIs) +/- trapianto di midollo osseo se paziente fit e donatore disponibile
- 3) Inotuzumab - SSN (dopo fallimento di almeno un TKIs) +/- trapianto di midollo osseo se paziente fit e donatore disponibile
- 4) Protocolli clinici sperimentali

Il trapianto allogenico è raccomandato in tutti i pazienti che ottengono una RC e non sottoposta trapianto in prima RC. L'indicazione al secondo trapianto allogenico deve essere limitata a casi selezionati e non rappresenta uno standard di trattamento.

PRIMA LINEA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA TIPO BURKITT

Il linfoma e la leucemia di Burkitt (a cellule B mature) rappresentano una forma tumorale altamente aggressiva caratterizzata dalla presenza di specifici riarrangiamenti genici coinvolgenti le Ig e l'oncogene MYC. Protocolli molto specifici basati su chemioterapia ad alte dosi a blocchi più l'immunoterapia con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) consentono risultati molto soddisfacenti (cura nel 70-80% dei casi nei più giovani). Considerando la rapida progressione della malattia, con un tempo di raddoppiamento del carico tumorale di circa 24 ore, è importantissima una diagnosi precoce ed il pronto riferimento ai Centri di trattamento, per l'elevato rischio di un rapido deterioramento delle condizioni cliniche generali del paziente per complicanze

metaboliche, infettive e sierositi. I protocolli di riferimento con migliori risultati sono il programma tedesco per adulti B-NHL 2002 derivato dall'analogo pediatrico BFM¹⁷, lo schema CODOX/M-IVAC¹⁸⁻¹⁹ o altri schemi di analoga impostazione (HyperCVAD, DA-EPOCH-RR)²⁰⁻²¹ o CARMEN²² per soggetti HIV+.

Importantissima data la rapida crescita della malattia è il rispetto dei tempi teorici di ritrattamento per mantenere l'adeguata intensità del trattamento, che gioca un ruolo cruciale nel riuscire ad ottenere i risultati attesi dal trattamento.

Pazienti con età > 70 anni:

Considerare elementi del protocollo GMALL-B-ALL/NHL2002¹⁷, o CARMEN²² se pazienti HIV positivi, da individualizzare caso per caso; oppure terapia sintomatica e di supporto se controindicazione assoluta a trattamenti moderatamente intensivi.

5 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1 Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol*. 2023 Oct 11:S0923-7534(23)04009-7.
- 2 Enshaei A, Melvin J, Butler ER et al. A robust and validated integrated prognostic index for defining risk groups in adult ALL: A EWALL collaborative study. *Blood Adv* 2024 8 (5):1155-1166 doi: 0.1182/bloodadvances.2023011661
- 3 Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al. Diagnosis, Prognostic Factors and Assessment of ALL in Adults: 2024 ELN Recommendations from a European Expert Panel. *Blood* 2024 143 (19):1891-1902 doi: 10.1182/blood.2023020794.
- 4 Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al. Management of ALL in Adults: 2024 ELN Recommendations from a European Expert Panel. *Blood* 2024 143 (19): 1903-1930 . doi: 10.1182/blood.2023023568
- 5 Paietta E, Roberts KG, Wang V et al. Molecular classification improves risk assessment in adult BCR-ABL1-negative B-ALL. *Blood* 2021 Sep 16;138(11):948-958
- 6 Bassan R, Chiaretti S, Della Starza I, et al. Pegaspargase-modified risk-oriented program for adult acute lymphoblastic leukemia: results of the GIMEMA LAL1913 trial. *Blood Adv* 2023; 7 (16) : 4448-4461. doi:10.1182/bloodadvances.2022009596.
- 7 Stelljes M, Raffel S, Alakel N et al. Inotuzumab Ozogamicin as Induction Therapy for Patients Older Than 55 Years With Philadelphia Chromosome-Negative B-Precursor ALL. *J Clin Oncol* 2024 Jan 20;42(3):273-282.
- 8 Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM et al. SWOG 1318: A Phase II Trial of Blinatumomab Followed by POMP Maintenance in Older Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2022 May 10;40(14):1574-1582
- 9 Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-1531.
- 10 Kantarjian, H.; Stein, A.; Gokbuget, N. et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2017, 376, 836–847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.
- 11 Kantarjian, H.M.; DeAngelo, D.J.; Stelljes, M. et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2016, 375, 740–753. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277>.
- 12 Kantarjian, H.M.; DeAngelo, D.J.; Stelljes, M. et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard of Care in Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Report and Long-Term Survival Follow-up from the Randomized, Phase 3 INO-VATE Study. *Cancer* 2019, 125, 2474–2487. <https://doi.org/10.1002/cncr.32116>.
- 13 Foà, R.; Bassan, R.; Vitale, A. et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N. Engl. J. Med*. 2020, 383, 1613–1623. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016272>.

- 14 Foà R, Bassan R, Elia L et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. *J Clin Oncol*. 2023 Dec 21;JCO2301075. doi: 10.1200/JCO.23.01075.
- 15 Jabbour E, Short NJ, Jain N et al. Ponatinib and Blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023 Jan;10(1):e24-e34.
- 16 Martinelli G, Papayannidis C, Piciocchi A, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2022 Mar 22;6(6):1742-1753.
- 17 Intermesoli T, Rambaldi A, Rossi G, et al. High cure rates in Burkitt lymphoma and leukemia: a Northern Italy leukemia Group study of the German short intensive rituximab-chemotherapy program. *Haematologica* 98:1718-25, 2013.
- 18 Mead GM, Sydes MR et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 13:1264-74, 2002
- 19 Noy A, Lee JY, Cesarman E, Ambinder R, et al. AIDS Malignancy Consortium. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 126:160-6, 2015
- 20 Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 106:1569-80, 2006
- 21 Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med* 369:1915-1925, 2013
- 22 Ferreri AJM, Cattaneo C, Lleshi A, et al. A dose-dense short-term therapy for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients with high-risk Burkitt lymphoma or high-grade B-cell lymphoma: safety and efficacy results of the "CARMEN" phase II trial. *Br J Haematol* 2021 Jan;192(1):119-128.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO, PROGNOSTICO E DEFINIZIONE DELLA FITNESS PER PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA NON PROMIELOCITICA

RETE EMATOLOGICA LOMBARDA Commissione Tecnica Leucemie Acute

Elisabetta Todisco (referente area tematica Leucemie mieloidi acute, ASST Valle Olona – Busto Arsizio)

Federico Lussana (referente area tematica Leucemie linfoblastiche acute, Bergamo)

Giuseppe Rossi, Chiara Cattaneo, Erika Borlenghi (Brescia)

Ivana Lotesoriere (ASST Valle Olona – Busto Arsizio)

Valentina Mancini, Rosa Greco (Milano Niguarda)

Gigli Federica (Milano Istituto Europeo Oncologico)

Massimo Bernardi, Giglio Fabio (Milano S. Raffaele)

Nicola Fracchiolla (Milano Policlinico)

Monica Fumagalli (Monza)

Mauro Turrini (Como Valduce)

Patrizia Zappasodi, Marianna Rossi, Elisa Roncoroni (Pavia)

Alfredo Molteni (Cremona)

Paola Cozzi (Legnano)

Claudia Maria Basilico (Varese)

Matteo Della Porta, Alessia Campagna (Milano Humanitas)

Francesco Onida (Milano Fatebenefratelli)

Roberto Cairoli, Milano Niguarda (Coordinamento REL)

Alessandro Rambaldi, Bergamo (Coordinamento REL)

INDICE

INTRODUZIONE

- *Razionale ed Obiettivi* _____ pag. 3
- *Incidenza* _____ pag. 3

1. La presa in carico del paziente con sospetta diagnosi di LMA

- 1.1. *Gestione iniziale* _____ pag. 3
- 1.2. *La diagnosi di LMA* _____ pag. 4
 - 1.2.1. *Tempistiche per l'esecuzione dei test citogenetici e molecolari* _____ pag. 5
 - 1.2.2. *Utilizzo dei pannelli di Next Generation Sequencing (NGS)* _____ pag. 7

2. La classificazione diagnostica _____ pag. 7

3. Stratificazione prognostica _____ pag. 9

- 3.1. *Caratteristiche biologiche* _____ pag. 9
- 3.2. *Valutazione della fitness paziente specifica* _____ pag. 11

4. Dove curare il paziente con Leucemia Acuta: definizione dei livelli assistenziali in Lombardia per il paziente ematologico _____ pag. 13

5. Gestione del paziente fit per chemioterapia intensiva (CI) _____ pag. 14

6. Gestione del paziente unfit per chemioterapia intensiva e candidabile a terapia non intensiva che induce prolungata aplasia _____ pag. 14

7. Gestione del paziente unfit per chemioterapia intensiva e NON candidabile a terapia non intensiva che induca prolungata aplasia _____ pag. 15

8. Gestione del paziente unfit per chemioterapia non intensiva (FRAIL) _____ pag. 15

9. Follow up e Malattia Minima Residua (MRD) _____ pag. 15

10. Comunicazione al paziente _____ pag. 17

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI _____ pag. 18

Introduzione

Razionale ed obiettivi

Il presente documento si rivolge ai pazienti di età superiore a 18 anni per i quali, presso qualsiasi struttura del Sistema Sanitario Regionale, vi possa essere la richiesta di un percorso di diagnosi e cura per leucemia mieloide acuta (LMA).

Questo documento ha l'obiettivo di assicurare a questi pazienti un iter diagnostico, una stratificazione prognostica e definizione della fitness, al fine di assicurare un approccio terapeutico appropriato.

Il documento non entrerà nel merito delle specifiche strategie terapeutiche attualmente approvate in Italia per le quali verrà redatto un nuovo documento.

Incidenza

L'incidenza della LMA è stimata intorno a 3,5 casi per 100.000 individui per anno e si può presentare a qualsiasi età.

La sua frequenza aumenta con l'età avanzata: l'età mediana della diagnosi di LMA negli Stati Uniti è di 68 anni, ma questa patologia si verifica in oltre il 75% dei casi in pazienti con più di 55 anni.

Come riportato nelle linee guida SIE (Società Italiana di Ematologia) recentemente pubblicate e relative alla LMA in pazienti di età ≥ 60 anni, come conseguenza dell'invecchiamento generale della popolazione, è lecito attendersi che in Italia nei prossimi anni vi sarà un incremento significativo dei casi di LMA¹.

1. La presa in carico del paziente con sospetta diagnosi di LMA

1.1 Gestione Iniziale

Ogni paziente con sospetto diagnostico di LMA deve essere sottoposto ad accertamenti clinici e di laboratorio coordinati da uno specialista ematologo. Tali accertamenti devono prevedere:

- Anamnesi completa, comprensiva di:
 - eventuale familiarità per neoplasie ematologiche
 - eventuale esposizione professionale ad agenti cancerogeni, in particolare benzene
 - pregressi trattamenti chemio-radioterapici per altre neoplasie (definendo tipologia e dosi dei chemioterapici)

- comorbidità e anamnesi farmacologica
- Valutazione della presenza di supporto familiare e sociale e identificazione di eventuali *caregiver*
- Esame obiettivo completo con valutazione di peso, altezza, *superficie corporea* (BSA), *Performance Status* (ECOG)
- Emocromo completo con formula
- PT, PTT, fibrinogeno
- Per le donne in età fertile test di gravidanza (betaHCG)
- Esami di funzionalità epato-renale
- Lattato deidrogenasi (LDH), proteina C reattiva (PCR), Fosfati, Lattato, Calcio ionizzato, acido urico e Ph venoso
- Elettroforesi delle proteine sieriche
- Sierologia completa per HIV, HCV e HBV, QUANTIFERON Test per TBC
- Elettrocardiogramma, ecocardiogramma
- Radiografia del torace
- TAC torace fortemente suggerita nei pazienti candidati a terapia attiva
- Ecografia addome
- Spirometria (se necessaria per formale valutazione della *fitness*)

1.2 **La diagnosi di LMA**

Il percorso diagnostico di una leucemia mieloide acuta all'esordio prevede le seguenti valutazioni:

- Prelievo di sangue venoso periferico e di sangue midollare per analisi citomorfologica e immunofenotipica

La biopsia osteomidollare è fortemente raccomandata soprattutto in caso di difficoltà nell'ottenere preparati citologici adeguati ("punctio sicca") o per valutare eventuali evoluzioni secondarie da altre neoplasie mieloidi pre-esistenti (mielodisplasie o neoplasie mieloproliferative croniche) o per escludere altre diagnosi differenziali in presenza di severe pancitopenie (anemia aplastica, infiltrazione midollare da parte di malattie linfoproliferative o neoplasie solide). Per quanto attiene alla valutazione morfologica si fa presente che:

- ✓ Mieloblasti, monoblasti e megacarioblasti sono inclusi nel conteggio dei blasti
- ✓ Monoblasti e promonociti, ma non i monociti anormali, sono contati come blasti equivalenti nella LAM con differenziazione monocitica o mielomonocitica

- ✓ lo stesso vale per i promielociti nell'ambito della LMA *PML::RARα* o con riarrangiamento variante di *RARα*. Analisi citogenetica convenzionale (su almeno 20 metafasi)
 - Analisi citogenetica e FISH (e/o molecolare tramite PCR) dei riarrangiamenti *PML::RARα*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *BCR::ABL1* e dei geni di fusione di *KMT2A* e *MECOM* o anomalie cromosomiche MDS-correlate del(5q), del(7q), tris(8), del (17p)
 - Ricerca di mutazioni geniche somatiche
 - ✓ **mediante PCR o Next Generation Sequencing (NGS)** dei seguenti geni: *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *CEBPA*, *KMT2A-Partial Tandem Duplication (PTD)*
 - ✓ **mediante PCR ed elettroforesi capillare o analisi dei frammenti** di *FLT3* (ITD e TKD)
 - ✓ **mediante NGS** dei seguenti geni: *DDX41*, *TP53*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *ANKRD26*, *BCORL1*, *BRAF*, *CBL*, *CSF3R*, *DNMT3A*, *ETV6*, *GATA2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *PHF6*, *PPM1D*, *PTPN11*, *RAD21*, *SETBP1*, *TET2*, *WT1*
 - Crioconservazione di materiale biologico rappresentativo della malattia leucemica (particolarmente nei pazienti avviabili a programmi terapeutici con finalità guaritiva)
 - Tipizzazione HLA ad alta risoluzione di tutti i pazienti che per età possano essere potenzialmente eleggibili a programmi di consolidamento basati su trapianto allogenico. Immediato avvio della ricerca di un donatore da registro in tutti i pazienti in prima remissione completa con LMA a rischio intermedio o alto e privi di donatori HLA identici familiari
 - Valutazione del rischio di meningosi leucemica sulla base delle caratteristiche cliniche e biologiche del paziente. Quando appropriato, diagnostica mediante *imaging* per individuare segni di complicanze emorragiche e/o depositi leucemici e rachicentesi diagnostica e/o medicata dopo adeguata citoriduzione

1.2.1 **Tempistiche per l'esecuzione dei test citogenetici e molecolari**

Sulla base dei risultati degli ultimi studi condotti e in considerazione dell'esistenza di differenti opzioni terapeutiche sulla base del profilo biologico di malattia, si suggerisce **in pazienti clinicamente stabili di attendere i risultati dei test genetici molecolari prima di iniziare un ciclo di terapia di induzione della remissione.**

Infatti i risultati delle analisi citogenetiche e molecolari possono influenzare la scelta del miglior regime terapeutico di induzione.

Tuttavia, in caso di dubbio morfologico di leucemia promielocitica, i pazienti devono iniziare ATRA fino ad esclusione di questo sottotipo con l'esito negativo della biologia molecolare per la traslocazione PML::RAR α .

Si raccomanda di somministrare ai pazienti con LMA ad elevato indice proliferativo terapia citoriduttiva in attesa dei risultati delle analisi per prevenire l'eccessivo aumento dei blasti circolanti.

Con le altre tecniche diagnostiche (morfologia, citofluorimetria, citogenetica, FISH e PCR/elettroforesi capillare), circa il 20% delle nuove diagnosi di LMA secondaria non possono essere adeguatamente caratterizzate dal punto di vista biologico e pertanto potrebbero non essere trattate in modo ottimale soprattutto in previsione del rapido evolversi delle nuove strategie terapeutiche.

Di seguito le tempistiche di refertazione indicate per la diagnostica delle LMA secondo le linee guida ELN 2022² (Tab. 1) e fattibilità nazionale³.

Tabella 1. Tempi di refertazione delle analisi genetiche per le LMA (ELN 2022)²

Metodica	Tempo di refertazione massimo stabilito
Polymerase Chain Reaction e elettroforesi capillare	3-5 giorni lavorativi 72 ore per PML-RAR α
Citogenetica (Cariotipo standard)	5-7 giorni lavorativi, eventuale FISH preliminare all'analisi cromosomica
Next Generation Sequencing	Entro il primo ciclo di chemioterapia

La Delibera regionale 2444 del 03/06/2024 riduce, rispetto alla precedente 7044 del 26/9/22, a 15 giorni lavorativi i tempi di refertazione per le analisi mediante NGS (tab. R, pag. 27 dell'allegato F) ma specifica anche che, "laddove i risultati dei test condizionino le scelte clinico-terapeutiche, i tempi di refertazione devono essere contenuti e determinati in base all'eventuale carattere di urgenza della richiesta". In particolare, specifica che "le analisi oncoematologiche in leucemie all'esordio e recidive devono essere refertate entro 7 giorni lavorativi, eventualmente anche con un risultato FISH/PCR/altro metodo rapido alternativo preliminare all'analisi cromosomica" (punto b, pag. 23 dell' Allegato F) e che "per sospetta leucemia acuta promielocitica, il risultato preliminare dell'analisi con FISH/PCR/altro metodo rapido alternativo deve essere comunicato entro le 24 ore e il referto deve essere disponibile entro 3 giorni lavorativi" (punto c, pag. 23 dell'Allegato F).

Sulla base di quanto detto, il panel di esperti concorda sull'opportunità di tendere ad ottenere il referto del pannello NGS in 7 giorni e delle analisi di citogenetica/FISH e biologia molecolare convenzionale in 5 giorni.

1.2.2 Utilizzo dei pannelli di Next Generation Sequencing (NGS)

Tutti i centri di riferimento regionale hanno attualmente accesso a tale metodica, perché disponibile nel centro stesso (nella maggior parte dei casi) o mediante convenzione con laboratori appartenenti ad altro centro. Vi è consenso nell'affermare che la profilazione NGS:

- è indicata in tutti i pazienti candidati a ricevere terapia intensiva o non intensiva, quando questa è finalizzata all'ottenimento della remissione ematologica
- per i pazienti con recidiva di malattia, può portare all'identificazione di target molecolari che possono guidare scelte terapeutiche con nuovi farmaci

2. La classificazione diagnostica

La caratterizzazione genetico-molecolare ci consentirà di applicare la nuova classificazione diagnostica gerarchica secondo International Consensus Classification 2022⁴ (Fig. 2) nonché la classificazione proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità⁵. Quando possibile, si suggerisce di definire la diagnosi secondo entrambe queste classificazioni internazionali.

Figura 2

Elenco delle LMA con anomalie genetiche ricorrenti secondo ICC 2022

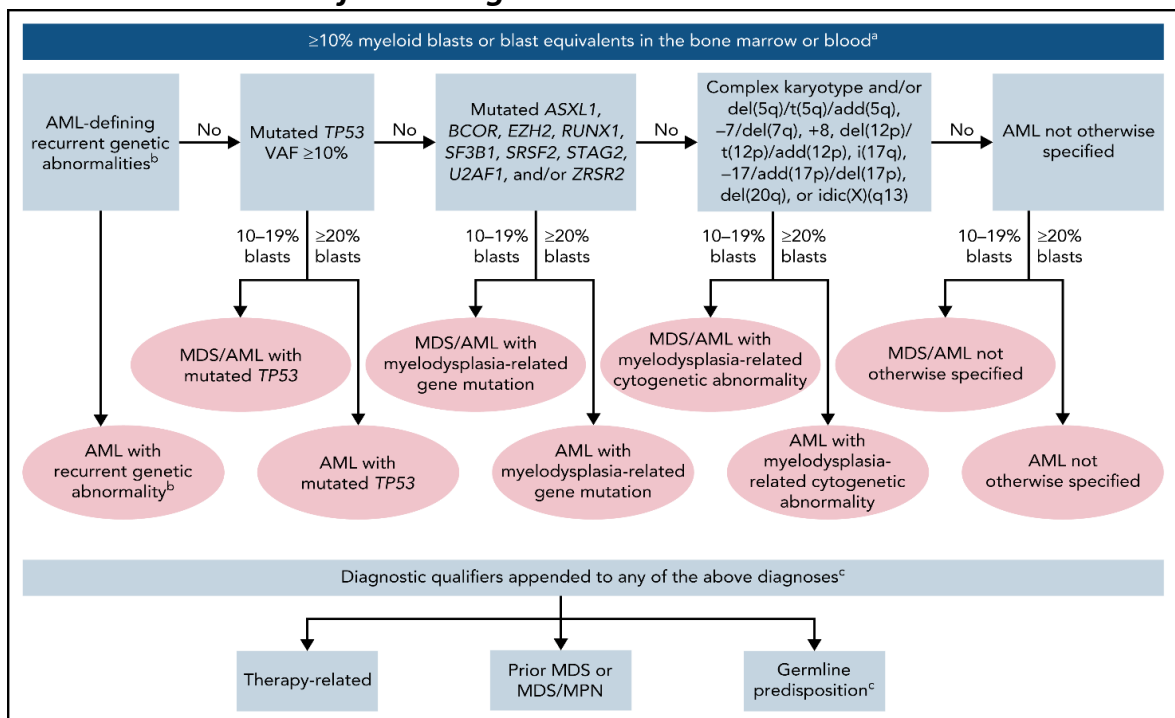
LAM con anomalie genetiche ricorrenti (per la diagnosi sono richiesti più del 10% di blasti/equivalenti blastici su sangue midollare o periferico) *

- LAM con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA
- LAM con t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1
- LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11
- LAM con t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A
- LAM con t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214
- LAM con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)
- LAM con altre rare traslocazioni ricorrenti
- LAM con mutazione di NPM1
- LAM con mutazione bZIP in-frame di CEBPA
- LAM con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR:ABL1*

L'entità è denominata con la specifica anomalia genetica.

*I casi con riarrangiamento BCR/ABL1 e blasti dal 10% al 19% sono classificati come LMC in fase accelerata, mentre i casi con anamnesi di LMC e blasti ≥20% sono classificati come LMC in fase blastica mieloide

Classificazione gerarchica dell'ICC delle LAM



La classificazione è gerarchica (vale a dire, la LMA con anomalie genetiche ricorrenti ha la precedenza su tutte le altre categorie; tra le restanti categorie, la LMA con TP53 mutato sostituisce la LMA con mutazioni geniche correlate alla mielodisplasia e quest'ultima sostituisce la LMA con anomalie citogenetiche correlate alla mielodisplasia).

Si puntualizza quanto segue:

- Significato di qualificatori diagnostici: caratteristiche anamnestiche aggiuntive alla classificazione gerarchica (therapy-related, secondaria a pregressa diagnosi di mielodiplasia o malattia mieloproliferativa, etc.)
- I casi con precedente diagnosi di MPN sono esclusi e sono classificati come MPN accelerata (10%-19% di blasti) o in fase blastica ($\geq 20\%$ di blasti)
- Per i pazienti che hanno già una storia di MDS/MPN, la diagnosi di MDS/MPN deve essere mantenuta fino a quando non vi siano $\geq 20\%$ di blasti/ blasti equivalenti
- Quando viene rilevata un'anomalia genetica ricorrente che definisce la LMA (Es. riarrangiamento di *KMT2A* o mutazione di *NPM1*) e la conta dei blasti è $\geq 10\%$, si raccomanda di intraprendere una terapia per LAM

3. Stratificazione prognostica

La prognosi di una LMA dipende dalle caratteristiche biologiche della malattia e dalla fitness del paziente che definisce l'eleggibilità dello stesso a terapie che abbiano finalità guaritive o palliative. La prognosi dei pazienti affetti da LMA peggiora significativamente con l'aumentare dell'età.

Considerando tutte le età, la sopravvivenza mediana è di 11 mesi ⁶; la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni è $< 25\%$ e $< 10\%$ nei pazienti di età compresa tra 60 e 65 anni e ≥ 70 anni, rispettivamente. Invece, per pazienti di età inferiore a 50 anni, la sopravvivenza a 5 anni supera il 50% ⁷.

3.1 *Caratteristiche biologiche*

Per quanto riguarda le caratteristiche biologiche che hanno impatto sulla prognosi si deve far riferimento alle raccomandazioni dell'European Leukemia Net (ELN) 2022² (Tab. 2). Tale classificazione è basata esclusivamente su dati di pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia intensiva e non è pertanto da intendersi valida per i pazienti candidati ad opzioni terapeutiche non intensive (a base di ipometilanti \pm venetoclax o azacitidina + ivosidenib per i pazienti con mutazione di IDH1). A questo scopo è stata recentemente pubblicata a cura degli stessi autori la stratificazione prognostica ELN 2024 less-intensive⁸ (Tab. 3).

Tabella 2. Stratificazione prognostica ELN 2022

Categoria di rischio	Anomalia genetica
Favorevole	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1::RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB::MYH11</i> Mutazione di <i>NPM1</i> senza <i>FLT3</i>-ITD Mutazione bZIP <i>in-frame</i> di <i>CEBPA</i>
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> Mutazione di <i>NPM1</i> e <i>FLT3</i>-ITD <i>NPM1</i> wild-type con <i>FLT3</i>-ITD (senza altre alterazioni genetiche a rischio sfavorevole) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3::KMT2A</i> Anomalie citogenetiche non classificate nelle categorie favorevole o sfavorevole
Sfavorevole	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> riarrangiato t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> t(8;16)(p11.2;p13.3); <i>KAT6A::CREBBP</i> inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> t(3q26.2;v); <i>MECOM(EVI1)</i> riarrangiato -5 o del(5q); -7; -17/abn(17p) Cariotipo complesso, cariotipo monosomico Mutazione di <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i> e/o <i>ZRSR2</i> Mutazione di <i>TP53</i>

Tabella 3. Stratificazione prognostica ELN 2024-less intensive

Categoria di rischio	Anomalia genetica
Favorevole	<ul style="list-style-type: none"> Mutazione di <i>NPM1</i> (<i>FLT3</i>-ITDneg, <i>NRAS</i>wt, <i>KRAS</i>wt, <i>TP53</i>wt) Mutazione <i>IDH2</i> (<i>FLT3</i>-ITDneg, <i>NRAS</i>wt, <i>KRAS</i>wt, <i>TP53</i>wt) Mutazione <i>IDH1b</i> (<i>TP53</i>wt) Mutazione <i>DDX41c</i> Altre anomalie citogenetiche e/o molecolari (<i>FLT3</i>-ITDneg, <i>NRAS</i>wt, <i>KRAS</i>wt, <i>TP53</i>wt)
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> Altre anomalie citogenetiche e/o molecolari (<i>FLT3</i>-ITDpos and/or <i>NRAS</i>mut and/or <i>KRAS</i>mut; <i>TP53</i>wt)
Sfavorevole	<ul style="list-style-type: none"> Mutazione di <i>TP53</i>

3.2 *Valutazione della Fitness paziente specifica*

La valutazione della fitness consente di decidere se il paziente può essere avviato a trattamenti intensivi mirati al raggiungimento della remissione ematologica ovvero se debba essere candidato a sola terapia di supporto. Questa valutazione è anche mirata alla definizione del più appropriato percorso di diagnosi. Infatti, nei pazienti avviati a sola terapia di supporto possono essere omesse alcune indagini di approfondimento diagnostico citogenetico e molecolare.

Dal 2013 in Lombardia lo strumento multiparametrico più comunemente utilizzato e basato sullo studio delle comorbilità paziente-specifiche è quello SIE/SIES/GITMO⁹. Tale score geriatrico ha la peculiarità di correlare le caratteristiche cliniche del paziente alle specifiche modalità terapeutiche allora disponibili. Tali criteri, seppur comunemente utilizzati perché di facile applicabilità e più volte validati^{10,11}, potranno richiedere nel prossimo futuro una revisione alla luce dei recenti progressi nell'armamentario terapeutico disponibile per la LMA che ha visto l'introduzione di farmaci innovativi e combinazione degli stessi con profili di tossicità ematologica ed extra-ematologica differenti^{10,12}.

In particolare, il panel di esperti REL ha identificato ulteriori criteri clinici, sulla base della esperienza di "real life", utili per identificare, tra i pazienti **unfit per chemioterapia intensiva** secondo SIE, SIES, GITMO⁹, coloro che risultano **unfit anche per una terapia non intensiva che induca aplasia prolungata** (Fig. 3). In particolare, si ritiene che un'attenta selezione del paziente possa evitare di avviare trattamenti comunque non tollerabili dal paziente fragile e, al contrario, impedire che atteggiamenti immotivatamente minimalisti possano precludere ad alcuni pazienti un giusto accesso a cure potenzialmente capaci di incrementare in modo significativo sopravvivenza e qualità di vita. Tutto questo nel pieno e responsabile rispetto delle risorse economiche messe a disposizione dal Sistema Sanitario Nazionale e Regionale.

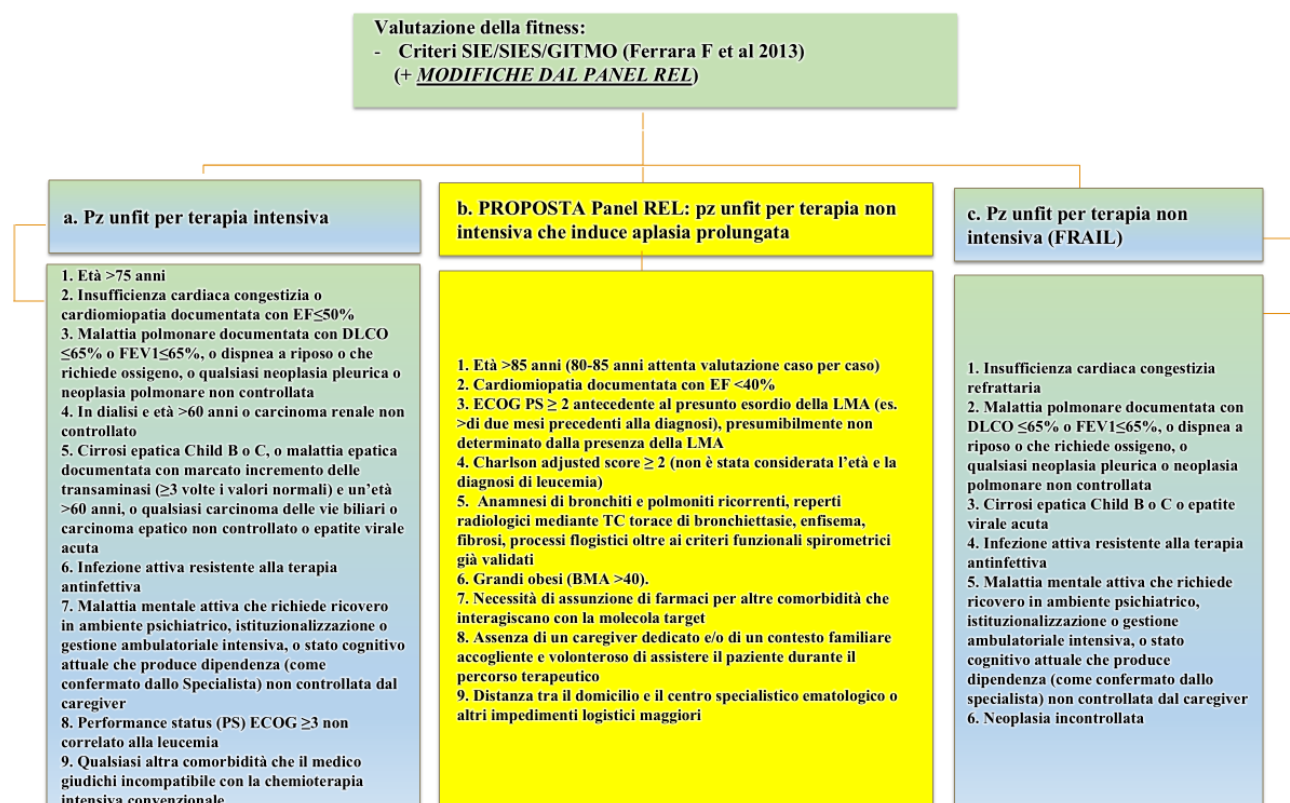
Di seguito i criteri condivisi dal panel per definire pazienti **unfit per chemioterapia non intensiva che induca aplasia prolungata**:

1. Età >85 anni (80-85 anni attenta valutazione caso per caso)
2. Cardiomiopatia documentata con EF <40%
3. ECOG PS \geq 2 antecedente all'esordio della LMA (es. > due mesi precedenti alla diagnosi), presumibilmente non determinato dalla presenza della LMA
4. Charlson adjusted score \geq 2 (non è stata considerata l'età e la diagnosi di leucemia)

5. Anamnesi di bronchiti e polmoniti ricorrenti, reperti radiologici mediante TC torace di bronchiectasie, enfisema, fibrosi, processi flogistici, oltre ai criteri funzionali spirometrici già validati
6. Grandi obesi (BMI >40)
7. Necessità di assunzione di farmaci per altre comorbidità che interagiscano con la molecola target
8. Assenza di un caregiver dedicato e/o di un contesto familiare e sociale accogliente e in grado di assistere il paziente durante il percorso terapeutico
9. Distanza tra il domicilio e il centro specialistico ematologico o altri impedimenti logistici maggiori

Questi criteri squisitamente clinici e organizzativi devono essere integrati con le caratteristiche biologiche a prognosi sfavorevole della LMA.

Figura 3



4. Dove curare il paziente con Leucemia Acuta: definizione dei livelli assistenziali in Lombardia per il paziente ematologico

Dopo che la diagnosi di Leucemia Mieloide Acuta non promielocitica è stata definita, i pazienti devono essere seguiti presso Centri in grado di fornire in modo appropriato i diversi livelli assistenziali richiesti sulla base dell'età, della fitness e del programma terapeutico che deve essere stabilito per ogni paziente. I pazienti per i quali è previsto un percorso terapeutico con finalità guaritiva, o quantomeno volto a modificare in modo significativo la storia naturale della malattia e l'attesa di vita, dovranno essere seguiti presso centri di livello A o B. I pazienti invece per i quali si intende avviare una sola terapia di supporto potranno essere seguiti anche presso centri di livello C.

Di seguito sono ricordati i criteri concordati dal panel di esperti REL per l'identificazione dei Centri per la gestione del paziente con leucemia acuta:

Livello A:

- *Guardia attiva e/o reperibilità di uno specialista ematologo*
- *Reperibilità farmacista ospedaliero*
- *Degenza comprensiva di letti con possibilità di isolamento protettivo*
- *Disponibilità di diagnostica specifica con la tempistica di esecuzione e refertazione richiesta*
- *Possibilità di monitoraggio della concentrazione di farmaci ad alte dosi (ad es. methotrexate, voriconazolo)*
- *Documentata esperienza specifica nel trattamento di pazienti affetti da leucemia acuta*

Livello B: strutture dotate di competenza ematologica specifica definibile come:

- *Organico medico comprensivo di specialisti in ematologia*
- *Attività ambulatoriale e di day-hospital ematologico*
- *Disponibilità di letti a gestione ematologica tipo "struttura semplice"*
- *Professionalità orientata verso la gestione di emopatie acute documentata attraverso la partecipazione costante a corsi di aggiornamento e/o da pubblicazioni scientifiche*

Livello C: strutture di medicina interna o specialità affini; non è indispensabile una competenza specifica ematologica

5. Gestione del paziente FIT per chemioterapia intensiva (CI)

Se il paziente con nuova diagnosi di LMA non possiede alcun criterio elencato in Fig. 3 sarà definito “fit per chemioterapia intensiva” di induzione della remissione completa ed eventuale consolidamento con chemioterapia intensiva, trapianto autologo o trapianto allogenico. **Il panel di esperti suggerisce di riferire il paziente presso Centro Ematologico di Livello A.** Sarà infatti necessario procedere con indagini diagnostiche aggiuntive che hanno lo scopo di definire le caratteristiche biologiche e il rischio prognostico della LMA³ e di conseguenza scegliere la migliore opzione terapeutica disponibile.

Il panel suggerisce una rivalutazione **dinamica della FITNESS** durante il programma terapeutico che consenta di confermare o meno l’idoneità del paziente alla prosecuzione del programma intensivo.

Il panel concorda inoltre sul concetto secondo cui non sempre un paziente ritenuto FIT per chemioterapia intensiva lo sia anche per il trapianto allogenico. Pertanto si suggerisce sempre la rivalutazione della fitness in particolare prima del trapianto allogenico mediante specifici score trapiantologici (ad es. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index)¹³. Prima di iniziare la terapia è necessario discutere riguardo alle implicazioni che il trattamento potrà avere sulla fertilità e le possibili strategie disponibili per la preservazione della fertilità con ogni paziente, sia di sesso maschile che femminile, potenzialmente fertile.

6. Gestione del paziente unfit per chemioterapia intensiva e candidabile a terapia non intensiva che induce prolungata aplasia

Nel caso in cui il paziente presenti uno dei criteri **a** ma nessuno dei criteri **b** e **c** della Fig. 3 sarà considerato candidabile a chemioterapia non intensiva che induce aplasia prolungata (Es. terapia comprendente l’inibitore di Bcl2).

Il panel suggerisce che il paziente venga preso in carico da centri di Livello A e B.

Sarà necessario procedere con le medesime indagini diagnostiche elencate al paragrafo 1.2.

Il panel concorda inoltre sul concetto secondo cui non sempre un paziente ritenuto UNFIT per chemioterapia intensiva alla diagnosi sia escluso a priori dalla procedura di trapianto allogenico. Pertanto si suggerisce sempre la rivalutazione dinamica della fitness in caso di ottenimento della remissione completa.

7. Gestione del paziente unfit per chemioterapia intensiva e NON candidabile a terapia non intensiva che induca prolungata aplasia (UNFIT UNFIT)

Nel caso in cui il paziente presenti uno dei criteri elencati nella sezione **a** ed uno dei criteri elencati nella sezione **b** ma nessuno dei criteri alla sezione **c** (Fig. 3), sarà definito **unfit per chemioterapia non intensiva che induce prolungata aplasia** (Es. ipometilante in monoterapia o combinazioni senza inibitore di bcl2).

Sarà necessario procedere con le medesime indagini diagnostiche elencate al paragrafo 1.2. ad eccezione dell'NGS.

Anche in questo caso il panel suggerisce che il paziente venga preso in carico da centri di Livello A e B.

8. Gestione del paziente unfit per chemioterapia non intensiva (FRAIL)

Nel caso in cui il paziente presenti uno dei criteri elencati nella sezione **c** della Fig. 3 sarà considerato non idoneo anche per terapia non intensiva e quindi paziente fragile (FRAIL). In tal caso non sono mandatori approfondimenti diagnostici di tipo citogenetico e molecolare.

Nel paziente FRAIL è indicata la sola terapia di supporto (terapia citoriduttiva prevalentemente basata su Idrossiurea o Citarabina a basse dosi, supporto trasfusionale con emazie concentrate e pool piastrinici).

Il panel suggerisce l'individuazione di un caregiver e una gestione del paziente presso un centro che sia ubicato il più possibile vicino al domicilio. Il paziente dovrà essere gestito nella struttura in cui è stato ricoverato, anche se di **livello C**, che dovrà fornire la terapia di supporto necessaria e che potrà avvalersi quando necessario di consulenza ematologica da parte di centri di livello A e B, anche tramite il teleconsulto. Il paziente dovrà ricevere terapia di supporto quando necessaria secondo buona pratica clinica (trasfusione di EC o concentrati piastrinici in caso di febbre o emorragie, terapia antinfettiva, terapia elettrolitica, antalgica, terapia orale contenitiva della blastosi) all'interno di un percorso di cure palliative/supportive domiciliari laddove possibile.

9. Follow up e Malattia Minima Residua (MRD)

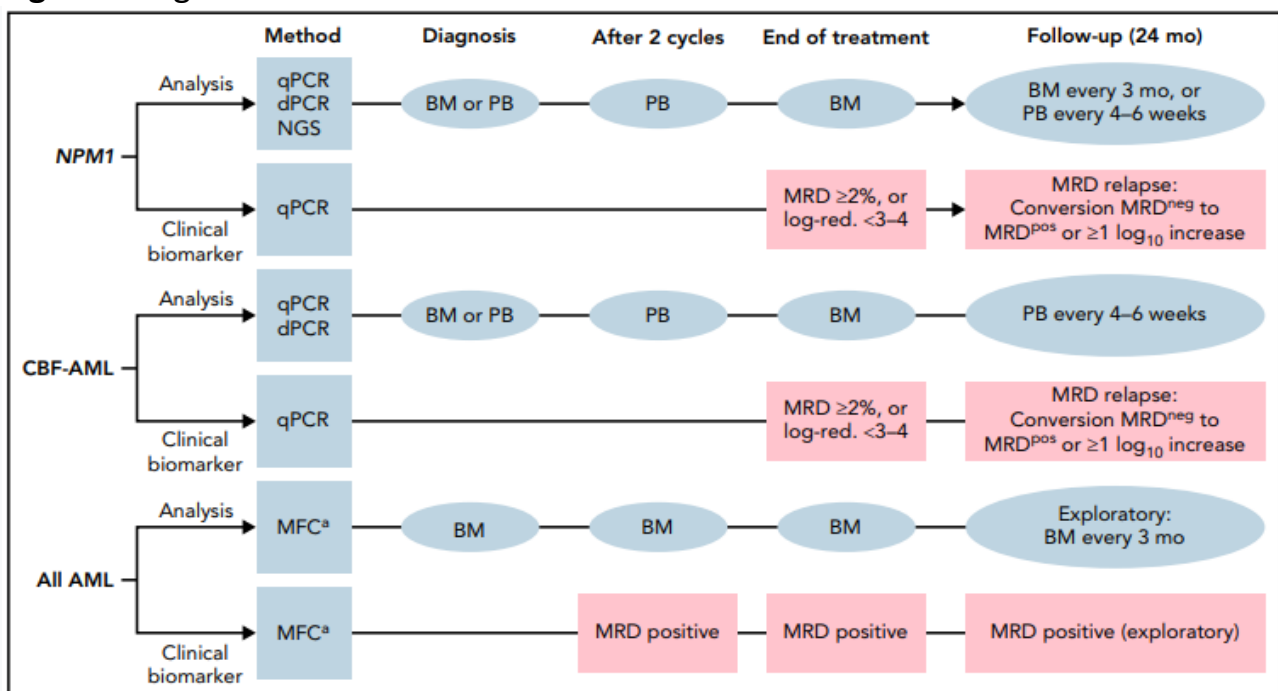
L'analisi della Malattia Minima Residua (MRD) rappresenta un capitolo fondamentale nella valutazione della prognosi e nella scelta del trattamento delle leucemie acute. Il monitoraggio della MRD nel corso del follow up dei pazienti in remissione completa di malattia, durante e al termine dei rispettivi trattamenti,

permette di rilevare precocemente l'eventuale persistenza o recidiva di malattia e di mettere in atto le misure di cura più adeguate. Oggi e in futuro l'ematologo ha e avrà sempre più disponibilità di trattamenti mirati (targeted therapies), oltre alla chemioterapia e al trapianto da donatore di staminali ematopoietiche. I trattamenti di nuova generazione e il trapianto possono curare definitivamente il paziente, ma in molti casi la recidiva si verifica anche a distanza di anni, e rappresenta ancora la prima causa di fallimento della terapia. La mancata eradicazione della malattia e la sola riduzione della stessa seppur a livelli minimi, quasi inevitabilmente precede la recidiva; la persistenza della MRD deve quindi essere evidenziata da test di laboratorio sempre più sensibili e standardizzati con l'obiettivo di gestire progressivamente in maniera sempre più personalizzata i pazienti, con la cosiddetta medicina di precisione.

Attualmente le metodiche per l'analisi della MRD ad uso clinico sono la citometria a flusso multicolore (MFC) e la biologia molecolare con le tecniche di PCR quantitativa. La metodica NGS non è attualmente validata ad uso clinico per lo studio della MRD in mancanza di estesa standardizzazione e validazione prospettica del significato clinico che tenga conto delle diverse variabili (tecnologia, sensibilità, time point di analisi, terapia).

Di seguito l'algoritmo di valutazione della MRD e punti temporali in cui la MRD è considerata un biomarcatore clinicamente rilevante secondo ELN 2022² (Fig. 4).

Figura 4. Algoritmo di valutazione MRD ELN 2022



Nelle figure blu sono indicati i metodi, le fonti dei campioni e i *timepoints*; i quadrati rosa indicano i *timepoints* per la modifica del trattamento in base al biomarcatore rilevato. I casi identificati da quadrati rosa sono quelli in cui è opportuno considerare una modifica del programma di terapia in atto (Es. trapianto allogenico di CSE, se paziente eleggibile).

La rivalutazione morfologica ed immunofenotipica di malattia viene effettuata dopo il primo ciclo di terapia intensiva e non intensiva (criteri di riposta secondo ELN 2022). Per quanto riguarda i pazienti candidati a terapia intensiva, in caso di remissione parziale dopo il primo ciclo è possibile effettuare un secondo ciclo di induzione oppure un ciclo di chemioterapia di salvataggio con combinazione di farmaci differenti eseguendo successivamente la rivalutazione di malattia.

Per i pazienti in trattamento con terapia non intensiva che comunque può causare una aplasia midollare prolungata, in caso di remissione parziale è opportuno ripetere la rivalutazione midollare dopo il secondo ciclo. Una volta ottenuta la remissione completa, la rivalutazione midollare viene poi ripetuta ogni 4 cicli (non mandatorio) fino a progressione di malattia, a meno di sospetta recidiva.

L'impatto della valutazione dell'MRD per i pazienti trattati con chemioterapia non intensiva è ancora da definire.

Nel Giugno 2023 è stata ufficialmente costituita la sottocommissione REL-MRD nell'ambito della commissione Leucemie Acute allo scopo di sviluppare e implementare lo studio della MRD sia con metodo citofluorimetrico che molecolare e stabilire una uniformità ed omogeneità delle metodiche di analisi, delle tempistiche di refertazione e dell'utilizzo dei risultati, all'interno della REL.

10. Comunicazione al paziente

Il paziente e il caregiver, designato dal paziente, vengono informati dal medico specialista ematologo dell'esito della valutazione iniziale (comunicazione di diagnosi) e delle successive fasi diagnostiche ivi inclusa, qualora necessaria, la necessità di riferire il paziente ad altro centro per proseguire gli accertamenti e per le eventuali terapie.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1 Linee guida SIE leucemia acuta mieloide non promielocitica nel paziente ≥ 60 anni
- 2 Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; **140**: 1345–1377.
- 3 Della Porta MG, Martinelli G, Rambaldi A, Santoro A, Voso MT. A practical algorithm for acute myeloid leukaemia diagnosis following the updated 2022 classifications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; **198**: 104358.
- 4 Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; **140**: 1200–1228.
- 5 Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; **36**: 1703–1719.
- 6 Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, DiNardo CD, Short NJ, Borthakur G *et al.* De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer* 2021; **127**: 2049–2061.
- 7 Roloff GW, Odenike O, Bajel A, Wei AH, Foley N, Uy GL. Contemporary Approach to Acute Myeloid Leukemia Therapy in 2022. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2022; 568–583.
- 8 Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, Craddock C, Dombret H *et al.* Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood* 2024; Aug 12: blood.2024025409 doi: 10.1182/blood.2024025409. Online ahead of print.
- 9 Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F *et al.* Consensus-based definition of unfitnes to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* 2013; **27**: 997–999.
- 10 Borlenghi E, Pagani C, Zappasodi P, Bernardi M, Basilico C, Cairoli R *et al.* Validation of the ‘fitness criteria’ for the treatment of older patients with acute myeloid leukemia: A multicenter study on a series of 699 patients by the Network Rete Ematologica Lombarda (REL). *J Geriatr Oncol* 2021; **12**: 550–556.
- 11 Palmieri R, Othus M, Halpern AB, Percival M-EM, Godwin CD, Becker PS *et al.* Accuracy of SIE/SIES/GITMO Consensus Criteria for Unfitness to Predict Early Mortality After Intensive Chemotherapy in Adults with AML or Other High-Grade Myeloid Neoplasm. *Journal of Clinical Oncology* 2020; **38**: 4163–4174.
- 12 Rossi G, Borlenghi E, Zappasodi P, Lussana F, Bernardi M, Basilico C *et al.* Adapting the Fitness Criteria for Non-Intensive Treatments in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia to the Use of Venetoclax-Hypomethylating Agents Combination—Practical Considerations from the Real-Life Experience of the Hematologists of the Rete Ematologica Lombarda. *Cancers (Basel)* 2024; **16**. doi:10.3390/cancers16020386.
- 13 Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; **106**: 2912–2919.

- 14 Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A *et al.* Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**. doi:10.1016/S1470-2045(15)00200-4.
- 15 DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH *et al.* Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020; **383**: 617–629.