



Data 03/03/2022 Protocollo N° 0099499 Class: G.900.25.1 Fasc. Allegati N° 1 per tot.pag. 42

Oggetto: Trasmissione Decreto n. 24 del 24 febbraio 2022 “Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da Leucemia Acuta dell’adulto”.

Ai Direttori Generali
Aziende Ulss
Azienda Ospedale-Università di Padova
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Istituto Oncologico Veneto IRCCS
Azienda Zero

Ai Presidenti Regionali
AIOP
ARIS

Con riferimento all’oggetto, al fine degli adempimenti di rispettiva competenza, si comunica che con Decreto n. 24 del 24 febbraio 2022 è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per i pazienti affetti da Leucemia Acuta dell’adulto. Si invitano, pertanto, le SS.LL. a garantire l’applicazione dei relativi contenuti.

Distinti saluti.

Il Direttore
Direzione Programmazione Sanitaria
Dr. Claudio Pilerici
firmato digitalmente

Allegato:
- DDR n. 24 del 24/02/2022

copia cartacea composta di 1 pagina, di documento amministrativo informatico firmato digitalmente da CLAUDIO PILERCI, il cui originale viene conservato nel sistema di gestione informatica dei documenti della Regione del Veneto - art.22.23.23 ter D.Lgs 7/3/2005 n. 82

Area Sanità e Sociale
Direzione Programmazione Sanitaria
San Polo, 2514 – 30125 Venezia
Tel. 041 2791501-1502-3513-3756

PEC area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail programmazione sanitaria@regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **024** DEL **24 FEB. 2022**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da Leucemia Acuta dell'adulto.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e cura dei pazienti adulti affetti da Leucemie Acute, elaborato dalla Rete Ematologica Veneta.

IL DIRETTORE GENERALE

DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

PREMESSO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023, approvato con Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48, in continuità con la precedente programmazione attribuisce un ruolo fondamentale allo sviluppo delle reti cliniche integrate con il territorio, in quanto strumenti atti a garantire parità d'accesso alle migliori cure sanitarie, in grado di fornire una risposta appropriata, personalizzata ed efficace nei luoghi di maggior prossimità del paziente e del contesto familiare;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del 1° agosto 2016 n. 1238 con la quale è stata istituita la Rete Ematologica Veneta (REV), al fine di garantire a tutti i pazienti affetti da patologie ematologiche dei percorsi diagnostici e terapeutici omogenei e di provata efficacia sulla base di sempre aggiornate evidenze scientifiche, attraverso integrazione di competenze, condivisione di conoscenze e ottimale utilizzo delle risorse;

CONSIDERATO che la Rete Ematologica Veneta ha attivato un apposito Gruppo di Lavoro sulle Leucemie Acute composto da esperti e responsabili di settore delle UOC di Ematologia venete di I livello, al fine di sviluppare e perfezionare progressivamente e in modo quanto più possibile armonico e coordinato i principali temi e criticità di tipo diagnostico e clinico-terapeutico riguardanti questa patologia ematologica dell'adulto, nel rispetto di quanto previsto dal Piano Socio Sanitario Regionale 2019-2023;

CONSIDERATO, altresì, che l'adozione di una metodologia uniforme ed omogenea in tutto il territorio veneto per la diagnosi e cura dei pazienti affetti da tale patologia, consente di garantire l'equità delle cure nell'accesso e nell'erogazione delle prestazioni e contestualmente di salvaguardare i bisogni del singolo, ottenendo la migliore sopravvivenza e qualità di vita del paziente;

RITENUTO, pertanto, necessario procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da Leucemia Acuta dell'adulto, che costituisce l'**Allegato A** parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

CONSIDERATO che il summenzionato PDTA è stato trasmesso all'Azienda Zero, al fine di acquisire le valutazioni tecniche dell'U.O.C. Governo Clinico – Assistenziale e dell'U.O.C. Health Technology Assessment;

VISTE le osservazioni formulate dall'Azienda Zero in merito al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto, che sono state trasmesse alla Rete Ematologica Veneta (REV) al fine della relativa condivisione;

CONSIDERATO che la Rete Ematologica Veneta ha revisionato il PDTA in oggetto alla luce di quanto segnalato;

CONSIDERATO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023 richiedeva, ai fini dell'approvazione del PDTA, una relazione sulla sostenibilità economica per l'utilizzo delle risorse e la valutazione della Commissione Regionale per gli Investimenti Tecnologici e in Edilizia (CRITE);

RILEVATO che, con Delibera della Giunta Regionale 29 dicembre 2021 n. 30/DDL è stato approvato il Disegno di Legge Regionale "Adeguamento ordinamentale 2022 in materia di sanità e servizi sociali" al cui art. 10 propone di modificare l'Allegato alla Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48 "Piano Socio-Sanitario Regionale" escludendo dall'iter di approvazione del PDTA, la relazione e la valutazione della CRITE in ragione della natura di tali percorsi;

CONSIDERATO, infatti, che la verifica sulla sostenibilità economica delle risorse impiegate nel percorso viene comunque effettuata con cadenza periodica da parte dell'Azienda Zero, mediante il monitoraggio della spesa e da parte delle competenti strutture regionali mediante l'assegnazione di budget e tetti di spesa;

RITENUTO, quindi, possibile procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da Leucemia Acuta dell'adulto, di cui all'**Allegato A** al presente provvedimento;

RILEVATO che il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto potrà essere oggetto degli eventuali aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da Leucemia Acuta dell'adulto, di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare l'Azienda Zero al monitoraggio sul rispetto del PDTA di cui al precedente punto, relazionando in merito la Direzione Programmazione Sanitaria;
4. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria dell'esecuzione del presente atto;
5. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
6. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



F.to Dr. Luciano Flor



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

LEUCEMIA ACUTA DELL'ADULTO


CONTENUTI.
PAG.

1. Glossario	3
2. Gruppo di lavoro	4
3. Scopo e destinatari	5
4. Razionale e dati epidemiologici	5
5. Aspetti organizzativi I: terapia intensiva presso Centri di I livello/UOC	6
6. Aspetti organizzativi II: terapia non intensiva presso Centri di I e II livello	6
7. Prescrivibilità di farmaci per leucemia acuta dell'adulto soggetti a registro AIFA	8
8. Riferimenti bibliografici	10
9. Diagramma di flusso del PDTA:	10
10. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	11
10.1 Accesso del paziente	11
10.2 Informazione del paziente	11
10.3 Valutazione diagnostica:	12
10.4 Valutazione prognostica	16
10.5 Valutazione comorbidità/candidabilità a terapia intensiva	17
10.6 Definizione del piano terapeutico	17
10.7 Obiettivo finale del trattamento: definizioni standard	19
10.8 Aspetti specifici del trattamento e del PDTA	21
10.8.1 Terapia di prima linea della LAM	22
10.8.2 Terapia di seconda linea della LAM	25
10.8.3 Terapia di prima linea della LAP	26
10.8.4 Terapia di seconda linea della LAP	27
10.8.5 Terapia del paziente con LAM anziano e/o non candidato a terapia non intensiva ("unfit" e "frail")	27
10.8.6 Terapia di prima linea della LAL Ph-	29
10.8.7 Terapia di prima linea della LAL Ph+	30
10.8.8 Terapia di seconda linea della LAL	31
10.8.9 Terapia del linfoma linfoblastico	33
10.8.10 Terapia del linfoma/leucemia di Burkitt	33
10.8.11 Aspetti assistenziali	34
11. Follow up	34
12. Modalità di diffusione	35
13. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori	35
14. Verifiche, revisioni, raccolta dati	35
15. Bibliografia	36
16. Contatti utili	39



1. Glossario

AIEOP	Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica
ATRA	Acido <i>all-trans</i> retinoico
ATO	Triossido di arsenico
CSE	Cellule staminali emopoietiche
ELN	European LeukemiaNet
ESMO	European School of Medical Oncology
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo
LA	Leucemia acuta
LAL	Leucemia acuta linfoblastica/linfoide
LAM	Leucemia acute mieloblastica/mieloide
LAP	Leucemia acuta promielocitica
MDS	Mielodisplasia
MPN	Neoplasia mieloproliferativa
MRD	Malattia residua minima (minimal residual disease)
MUD	Donatore midollare non correlato (unrelated marrow donor)
NILG	Northern Italy Leukemia Group
RC	Remissione completa
R/R	Recidiva/refrattaria (LA)
REV	Rete ematologica veneta
SIE	Società Italiana di Ematologia
SIES	Società Italiana di Ematologia Sperimentale
SNC	Sistema nervoso centrale
TKI	Inibitore di tirosin-chinasi
TMO	Trapianto di midollo osseo (o CSE periferiche)
UOC	Unità operativa complessa



2. Gruppo di lavoro

Partecipanti	Struttura	Ruolo	Contatto
Dott. Renato Bassan	UOC Ematologia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Direttore, Coordinatore	renato.bassan@aulss3.veneto.it
Dott. Michele Gottardi	UOC Oncoematologia, Dipartimento di Oncologia - Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS, Castelfranco Veneto (TV)	Direttore	michele.gottardi@aulss2.veneto.it
Dott. Mauro Endri	UOC Ematologia, Veneto, AULSS2 Marca Trevigiana, Treviso	Dirigente medico	mauro.endri@aulss2.veneto.it
Dott. Eros Di Bona	UOC Oncoematologia, AULSS7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI)	Direttore	eros.dibona@aulss7.veneto.it
Dott. Corinna Greco	UOC Ematologia, AULSS8 Berica, Vicenza	Dirigente medico	corinna.greco@aulss8.veneto.it
Prof. Mauro Krampera	UOC Ematologia, AOUI Verona	Direttore	mauro.krampera@univr.it
Dott. Massimiliano Bonifacio	UOC Ematologia, AOUI Verona	Dirigente medico	massimiliano.bonifacio@univr.it
Dott. Gianpaolo Nadali	UOC Ematologia, AOUI Verona	Dirigente medico	gianpaolo.nadali@univr.it
Dott. Cristina Tecchio	UOC Ematologia, AOUI Verona	Dirigente medico	cristina.tecchio@univr.it
Dott. Carmela Gurrieri	UOC Ematologia e Immunologia Clinica, AOU Padova	Dirigente medico	carmela.gurrieri@unipd.it
Dott. Federica Lessi	UOC Ematologia e Immunologia Clinica, AOU Padova	Dirigente medico	federica.lessi@unipd.it
Dott. Silvia Imbergamo	UOC Ematologia e Immunologia Clinica, AOU Padova	Dirigente medico	silvia.imbergamo@gmail.com
Dott. Annamaria Scattolin	UOC Ematologia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Dirigente medico	annamaria.scattolin@aulss3.veneto.it
Dott. Matteo Leoncin	UOC Ematologia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Dirigente medico	matteo.leoncin@aulss3.veneto.it
Dott. Claudia Minotto	UOS Oncoematologia/UOC Oncologia Medica, AULSS3 Serenissima, Milano	Dirigente medico	claudia.minotto@aulss3.veneto.it



Dott. Elisabetta Minesso	UOC Farmacia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Dirigente farmacista	Elisabetta.minesso@aulss3.veneto.it
Dott. Manuel Zorzi	Azienda Zero, Regione Veneto, Padova	Dirigente medico	manuel.zorzi@azero.veneto.it

3. Scopo e destinatari

Lo scopo della procedura è di assicurare una diagnosi corretta e tempestiva di leucemia acuta (LA) con adeguata classificazione prognostica e biologica per trattamenti mirati e/o orientati al rischio, per consentire l'accesso alle terapie più efficaci e appropriate tenendo conto della diagnostica, dei fattori di rischio, dell'età e delle condizioni cliniche del paziente.

I professionisti interessati sono i medici specialisti Ematologi e gli infermieri professionali dei Centri di trattamento intensivo e non intensivo per leucemia acuta operanti presso le UOC di Ematologia di riferimento (I livello/UOC), i servizi di Ematologia integrati in reparti di Medicina e Oncologia (II/III livello), e i biologi/patologi/medici laboratoristi/farmacisti/psicologi responsabili delle procedure diagnostiche e del supporto terapeutico presso le suddette strutture di Ematologia della Regione Veneto.

La popolazione di riferimento è costituita da soggetti adolescenti e adulti adulti con diagnosi di leucemia acuta mieloblastica (LAM) o linfoblastica (LAL) di ogni tipo, sia primitiva che secondaria a precedente trattamento chemio-radioterapico oppure a malattia mieloproliferativa cronica (MPN)/mielodisplasia (MDS); include inoltre soggetti con forme rare o varianti assimilabili a LAM o LAL per caratteristiche diagnostiche e implicazioni terapeutiche, quali sarcoma mieloidi, linfoma linfoblastico e linfoma/leucemia di Burkitt. I soggetti considerati hanno età minima di 18 anni, con leucemia acuta di prima diagnosi (non precedentemente trattata), oppure resistente o in fase di prima o successiva recidiva, sia midollare che extramidollare. Soggetti più giovani sono eleggibili a trattamento di tipo pediatrico presso i Centri di I livello di Oncoematologia pediatrica (AIEOP).

4. Razionale e dati epidemiologici

La leucemia acuta è una malattia primitiva del midollo osseo che deriva dalla trasformazione neoplastica dei progenitori delle cellule emolinfopoietiche, sia di tipo mieloidi (LAM) che linfoide (LAL). In entrambi i casi sono identificabili subset con caratteristiche diagnostiche e cliniche peculiari, delle quali va tenuto conto nella programmazione della terapia.

Secondo dati AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) raccolti nel 2003-2005 e pubblicati nel 2009, il tasso stimato di incidenza per l'Italia è di 4.0 (uomini) e 3.7 (donne) nuovi casi di LAM (che rappresenta il 28.1% di tutte le leucemie, acute e croniche, mieloidi e linfoide) per 100.000/anno, e di 1.4 (uomini) e 1.2 (donne) per LAL (che rappresenta il 9.4% di tutte le leucemie), con un tendenziale aumento nel corso degli anni.¹ L'incidenza di LAM inoltre aumenta progressivamente e sensibilmente con l'età dei pazienti a partire dalla quinta decade di vita (mediana alla diagnosi di 65 anni), mentre per la LAL si verifica un andamento opposto con minima incidenza dopo i 25 anni (circa 0.5) e successivo aumento a partire dai 65 anni. Dati europei e internazionali hanno fornito stime analoghe.^{2,3} Per quanto concerne la Regione Veneto, i dati prodotti dal Registro Tumori del Veneto relativi al periodo 2013-2015 sulla popolazione di età



superiore ai 20 anni dimensionano in 190 il numero di nuovi casi annui di LAM (tasso 4.8 per 100.000) e in 33 quelli di LAL (tasso 0.8 per 100.000), per un totale annuo di 223 nuovi casi, dato in linea con le stime nazionali nell'adolescente e nell'adulto (www.registrotumoriveneto.it). L'analisi dei nuovi casi registrati nell'anno 2016 nei 6 Centri ematologici veneti dotati di UOC di Ematologia dell'adulto si discosta solo leggermente da queste stime, riportando circa 280 casi complessivi (raccolta dati retrospettiva del gruppo di lavoro).

5. Aspetti organizzativi I: terapia intensiva presso Centri di I livello/UOC

Una prima criticità organizzativa può riguardare i Reparti interessati in funzione della elevata complessità del trattamento. Tranne rare eccezioni il paziente con leucemia acuta deve essere rapidamente riferito e gestito da strutture idonee, quasi sempre in regime di ricovero nella fase d'esordio, che spesso richiede un supporto semi-intensivo o intensivo immediato, con rapida esecuzione delle procedure diagnostiche e avvio di terapie efficaci e specifiche per classe diagnostica e categoria di rischio. Problemi di ordine organizzativo e logistico locali possono assumere grande rilievo nella gestione ottimale delle terapie, fino ad impattare negativamente sui risultati attesi.

Le strutture idonee al trattamento intensivo standard della leucemia acuta dell'adulto sono le sei UOC di Ematologia della Regione Veneto (Verona, Vicenza, Padova, Castelfranco Veneto, Treviso, Venezia-Mestre) (Tabella 1). Questi sono i Centri ematologici di I livello secondo la definizione REV. Le UOC sono dotate di un'equipe di Ematologi presenti quotidianamente sia per la diagnosi che per la terapia, con guardia attiva continuativa per la gestione di qualsiasi criticità o emergenza clinica, e sono dotate di organigramma e strutture adeguate e certificate per l'applicazione delle terapie intensive ematologiche incluse trapianto autologo e/o allogenico di midollo osseo (TMO) o cellule staminali emopoietiche (CSE).

6. Aspetti organizzativi II: terapia non intensiva presso Centri di I e II livello

Una seconda criticità può essere ricondotta alla prevalenza della malattia nell'anziano. Ciò riguarda soprattutto i soggetti con LAM di età avanzata, fattore che costituisce un elemento aggravante la prognosi e limitante l'uso della chemioterapia intensiva e del TMO. In questa categoria terapie non intensive con farmaci ipometilanti (5-azacitidina, decitabina) possono indurre risultati favorevoli, a medio termine, in una proporzione di pazienti. E' quindi necessario applicare criteri di valutazione oggettivi per delineare il trattamento più appropriato per ogni paziente, soprattutto se anziano e/o debilitato da malattie concomitanti.

I Centri ematologici di I e II livello possono eseguire trattamenti non-intensivi nei pazienti anziani e/o non eleggibili a terapia standard. I Centri di III livello possono applicare terapie palliative e/o di supporto e anche trattamenti di tipo non intensivo, per inderogabili esigenze logistico-organizzative, se in accordo con il Centro di riferimento sovraziendale (Tabella 1).



Tabella 1. Distribuzione e caratteristiche operative dei Centri regionali deputati al trattamento della leucemia acuta dell'adulto.

AULSS/Azienda n. (sede/provincia)	I livello/UOC Ematologia	II livello (UOSD/UOS Ematologia c/o Medicina/Oncologia o IOV, UOC Oncoematologia)	III livello (Ematologo c/o Medicina/Oncologia)
Caratteristiche operative	<i>Terapia intensiva (incluso TMO autologo e/o allogenico), Terapia non intensiva, Terapia palliativa</i>	<i>Terapia non intensiva, Terapia palliativa</i>	<i>Terapia non intensiva*, Terapia palliativa</i>
1 - Belluno¹	-	Belluno	-
2 - Treviso Castelfranco Veneto	Treviso Castelfranco Veneto IOV	-	Vittorio Veneto
3 - Venezia	Mestre-Venezia	Mirano	Chioggia
4 - Veneto orientale²	-	-	-
5 - Rovigo³	-	Rovigo	-
6/AOP - Padova	Padova	Camposampiero Padova IOV	Schiavonia
7 - Alto Vicentino⁴	-	Bassano del Grappa	Santorso
8 - Vicenza	Vicenza	-	-
9/AOUI - Verona	Verona	-	Legnago, Villafranca/Bussolengo San Bonifacio

*concordata con Centro di riferimento I livello, per uso di ipometilanti nel soggetto anziano/"unfit" con LAM
 Abbreviazioni: UOC, Unità operativa complessa; TMO, trapianto di midollo osseo/cellule staminali emopoietiche; AOP, Azienda Ospedaliera Padova; IOV, Istituto Oncologico Veneto; AOUI, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata

Centri di riferimento I livello: ¹Treviso, ²Mestre-Venezia, ³Verona, ⁴Vicenza

7. Prescrivibilità di farmaci per leucemia acuta dell'adulto soggetti a registro AIFA

A completamento di quanto esposto nella sezione precedente, segue l'elenco dei farmaci registrati per l'uso nelle leucemie acute e soggetti a registro AIFA secondo indicazione regionale (Decreto n. 130 del 31 Ottobre 2018) (**Tabella 2**). Per quanto esposto precedentemente, il presente PDTA prevede la possibilità di estendere ai Centri di III livello la prescrivibilità e l'uso degli agenti ipometilanti decitabina e 5-azacitidina per il trattamento di soggetti anziani/"unfit" con LAM, in modo concordato con il Centro di I livello.

Tabella 2. Criteri di prescrivibilità dei farmaci ad alto costo per leucemia acuta con indicazione dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione e dell'eventuale accesso al Fondo Farmaci Innovativi

Principio attivo (farmaco)	Indicazione	Registro AIFA	Fondo farmaci innovativi	Centri autorizzati alla prescrizione
Nelarabina (Atriance®)	LAL - T e LBL -T con resistenza a ≥ 2 linee di terapia	SI	NO	I e II livello
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)	LAL B Ph- CD22+ recidiva/refrattaria; LAL B Ph+ CD22+ recidiva/refrattaria ad almeno 1 TKI	SI	NO	I livello
Blinatumomab (Blincyto®)	LAL B CD19+, Ph-, recidiva/resistente LAL B CD19+, Ph-, in prima o seconda CR MRD+ $\geq 0,1\%$	SI	NO	I livello
Decitabina (Dacogen®)	LAM "de novo" o secondaria di nuova diagnosi in pazienti non candidabili a terapia intensiva ("unfit").	SI	NO	I e II livello III livello*
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)	LAM "de novo" CD33+ non pre-trattata, in combinazione con daunorubicina + citarabina	SI	NO	I livello
Rituximab (Truxima® - Mabthera®)	LNH a cellule B CD20+ (LNH Burkitt); LAL-B Ph- candidati alla chemioterapia intensiva, con espressione CD20.	NO	NO	I, II, III livello**
Midostaurina (Rydapt®)	LAM FLT3+ di nuova diagnosi, in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi.	SI	SI (fino al 16/08/2021)	I livello



Dasatinib (Sprycel®)	LAL Ph+ resistente/intollerante ad una precedente terapia.	SI	NO	I e II livello
Ponatinib (Iclusig®)	LAL Ph+ resistente/intollerante a dasatinib o T315I+	SI	NO	I e II livello
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	CAR-T per LAL a cellule B recidiva/refrattaria post trapianto o dopo almeno 2 linee di terapia, età massima 25 anni	SI	SI (fino al 12/08/2022)	I livello (solo UOC Ematologia Vicenza)
Triossido di arsenico (Trisenox®)	Leucemia acuta promielocitica di nuova diagnosi non alto rischio, in combinazione con acido retinoico	NO	NO	I e II livello
5-azacitidina (Vidaza®)	LAM dell'adulto primitiva o secondaria in soggetti non eleggibili a TMO ("unfit")	NO	NO	I e II livello III livello*
Venetoclax (Venclyxto®)	LAM di nuova diagnosi, in pazienti non eleggibili a TMO ("unfit") o con età ≥ 75 anni, in combinazione con azacitidina o decitabina	SI	NO	I livello
Daunorubicina/citarabina liposomiale (Vyxeos®)	LAM di nuova diagnosi secondaria o post-mielodisplasia	SI	SI (fino al 18/6/2022)	I livello
Gilteritinib (Xospata®)	LAM FLT3+ recidivata/refrattaria in monoterapia	SI	SI (fino al 08/09/2022)	I livello

*se concordato con centro di riferimento di I livello per motivati e irrisolvibili problemi logistico-organizzativi riguardanti la gestione del paziente (**N.B.** con deroga scritta e controfirmata dal responsabile, v. Allegato C al Decreto n. 65 del 7 Giugno 2017)

**linfoma linfoblastico e di Burkitt: trattamento solo in centri di I livello (come LAL)

Le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi della Regione Veneto sono disponibili per alcuni dei farmaci sopraelencati (ponatinib, inotuzumab ozogamicin, blinatumomab) e si possono reperire al sito della REV (<https://rev.aopd.veneto.it/>).



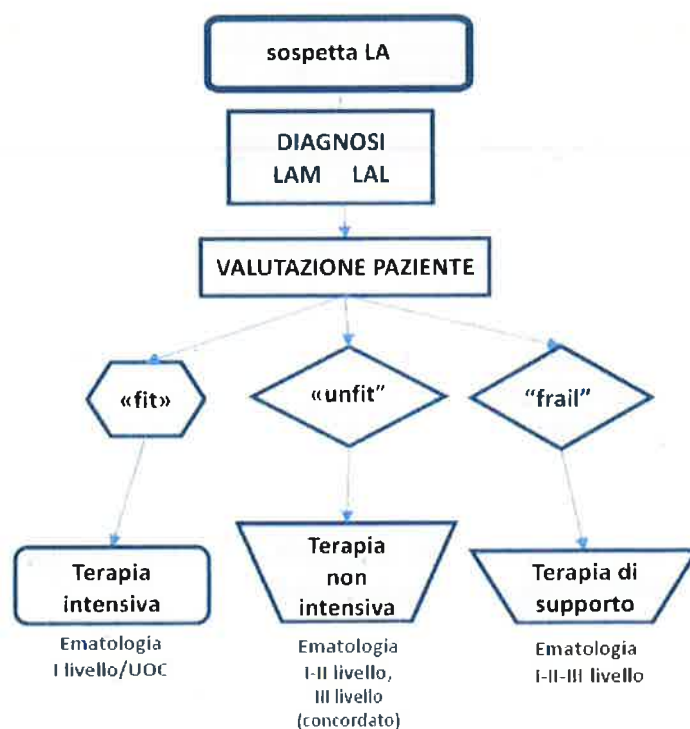
8. Riferimenti bibliografici

Sono disponibili come allegati linee guida per la diagnosi e la terapia delle LA dell'adulto,⁴⁻¹⁰ raccomandazioni da parte di gruppi di esperti o organizzazioni scientifiche, e altri documenti recenti di riferimento sia per LAM¹¹⁻¹⁸ che LAL¹⁹⁻²⁵.

9. Diagramma di flusso del PDTA

Il percorso diagnostico-terapeutico si articola in modo molto complesso a causa delle diverse varianti cliniche e viene quindi frazionato nelle diverse parti riguardanti la fase diagnostica iniziale, la gestione degli aspetti clinici e la terapia per LAM, leucemia acuta promielocitica (LAP) e LAL, considerando la terapia di prima linea, la malattia recidiva o refrattaria (R/R) e lo specifico problema del paziente fragile ("frail") e/o inidoneo al trattamento intensivo ("unfit"). La fase iniziale è volta all'accertamento diagnostico ed alla valutazione generale del paziente per il successivo inserimento nello specifico programma di trattamento. **La responsabilità gestionale complessiva del paziente adulto con LA è a carico dei Centri ematologici di I livello/UOC.** I Centri di II e III livello condividono metodi ed obiettivi, riferiscono i pazienti candidabili a terapia intensiva ai Centri di riferimento, supportano la gestione delle complicanze e sono abilitati ad eseguire trattamenti di tipo non intensivo su pazienti anziani/"unfit" (II livello; III livello se concordato).

DIAGRAMMA DI FLUSSO DEL PDTA PER LEUCEMIA ACUTA (1) FLOWCHART GENERALE





Per terapia intensiva si intende lo standard corrente per LA dell'adulto, con induzione della remissione, successivo consolidamento ed eventualmente trapianto autologo/allogeneico di cellule staminali emopoietiche. Per terapia non-intensiva si intende soprattutto l'uso di agenti ipometilanti per LAM nel paziente anziano/"*unfit*" non eleggibile a terapia standard. La terapia di supporto viene riservata a casi gravemente compromessi per età molto avanzata e/o grave patologia concomitante.

10. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

10.1 Accesso del paziente

Nella maggioranza dei casi il paziente si rivolge inizialmente al Pronto Soccorso o al medico di base causa comparsa di sintomi ascrivibili a inadeguata produzione midollare di eritrociti (anemizzazione), granulociti (febbre/infezioni) e piastrine (diatesi emorragica). L'entità e la gravità dei sintomi sono proporzionali alla rapidità di evoluzione della malattia, all'aumento nel sangue periferico delle cellule blastiche, al coinvolgimento di altri organi e apparati (sistema nervoso, metabolismo, funzione renale in primis), ma è buona norma interpellare l'Ematologo in caso di anemizzazione, febbre/infezione con anomalie leucocitarie e piastrinopenia con o senza emorragie. Casi particolari necessitano della massima attenzione, come la LAP, che presenta un elevato rischio iniziale di emorragia cerebrale ma è malattia potenzialmente guaribile, che deve essere fortemente sospettata (e altrettanto rapidamente confermata senza alcun ritardo) in soggetti pancitopenici con anomalie della emocoagulazione/emorragie. L'Ematologo a cui viene riferito un soggetto con sospetta leucemia acuta deve avviare immediatamente le procedure diagnostiche e, se necessario, un trattamento urgente delle complicanze, e comunque non oltre le 24-48 ore nei casi asintomatici e/o con esami generali ed emocromo non particolarmente compromessi.

10.2 Informazione del paziente

I pazienti e i loro familiari/partner (identificati nominalmente in un apposito documento controfirmato dal paziente stesso) devono essere informati sulla diagnosi e sulle indicazioni al trattamento da parte del medico responsabile della diagnosi e della terapia, in modo chiaro ma anche accorto sugli aspetti più difficili e soprattutto sulla prognosi, tenendo conto che alla diagnosi alcuni aspetti sono ancora incerti e sarà necessario un ulteriore approfondimento. Va sottolineato l'impegno richiesto, volto ad ottenere una remissione completa (RC) seguita da terapie ottimizzate per categoria di rischio e sottotipo di malattia (comprendenti, ove indicato, anche il TMO), al fine di curare laddove possibile, ma anche prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita. Il paziente sarà edotto sui dettagli del trattamento, sui principali effetti collaterali dei farmaci, sulle norme comportamentali e sui rapporti con gli specialisti responsabili della terapia nei diversi ambienti (reparto degenza, ambulatori, settore TMO, etc.) e con il personale infermieristico. Nei soggetti più fragili e problematici dovrà essere impiegata la consulenza psicologica periodica. L'inserimento nei protocolli di ricerca clinica verrà discusso e spiegato a parte fornendo tutte le



informazioni necessarie e richiedendo la sottoscrizione dei moduli di consenso informato come da buona pratica clinica. Un caso particolare riguarda i soggetti anziani fragili o non idonei per terapia intensiva, spesso con LAM ed età >65-70 anni, per quali sono disponibili terapie non-intensive. In questi casi, l'informazione dovrà essere data ai pazienti in modo propositivo, mentre famigliari dovranno essere avvertiti sui limiti e sugli intendimenti di tali terapie.

10.3 Valutazione diagnostica

Si definiscono gli accertamenti necessari a porre la diagnosi di LAM (inclusa LAP) e di LAL, nei vari sottotipi, mentre non è necessario determinare lo stadio della malattia essendo questa di natura sistemica (salvo rare eccezioni: sarcoma mieloide).^{4,5,7-9} In caso di sospetta LA l'esame diagnostico cardine è il mieloaspirato, che mostra una quota blastica >20%, in genere largamente superiore. Nel sangue circolante sono spesso presenti cellule blastiche in proporzione variabile. Nel caso il mieloaspirato sia normalmente ottenuto ed analizzato da ematologo esperto, non è necessaria la biopsia osteomidollare (ridondante e sgradita al paziente). Questa verrà richiesta nei casi di impraticabilità del mieloaspirato ("punctio sicca") con scarsa quota di blasti circolanti (più frequente nella LAL e nella varianti LAM associate a fibrosi midollare). Nel caso di LA presunta o accertata all'esame morfologico del mieloaspirato e/o striscio di sangue periferico, è necessario procedere alla caratterizzazione dei due principali sottotipi, LAM e LAL, e delle rispettive varianti clinico-prognostiche, e valutare il paziente per la successiva fase terapeutica. La fase diagnostica diretta si basa sulla valutazione della morfologica e dell'immunofenotipo dei blasti. Altri esami di approfondimento (citogenetica/genetica e biologia molecolare) richiedono alcuni giorni per l'esecuzione e la refertazione, ma questo non inficia il processo diagnostico iniziale e l'avvio della prima fase terapeutica. Da sottolineare tuttavia la necessaria rapida valutazione con test molecolare per riarrangiamento BCR-ABL1 nel caso di diagnosi di LAL a fenotipo B, per l'identificazione della LAL Philadelphia-positiva (Ph+) che richiede un approccio terapeutico del tutto specifico. In casi selezionati, si può rendere necessaria la biopsia di altri tessuti (ad es. la biopsia cutanea nella variante di LAM a cellule blastiche plasmocitoidi dendritiche).

DIAGRAMMA DI FLUSSO DEL PDTA PER LEUCEMIA ACUTA (2): DIAGNOSI E CARATTERIZZAZIONE

DIAGNOSI: leucemia acuta

1) **MORFOLOGIA striscio periferico e mieloaspirato**
Conta differenziale su 200 leucociti (striscio di sangue) e 500 cellule nucleate (midollo osseo)

2) IMMUNOFENOTIPO

LAM/LAP

Immunofenotipo:

- **Primo livello:** CD45, MPO, cyCD79a, cyCD3, CD34, CD19, CD7, CD3
- **LAM/LAP:** CD16, CD13, CD34, CD117, CD11b, CD10, HLA-DR, CD45, CD35, CD64, CD11c, CD14, CD15, CD123, CD33, CD38, TdT, CD56, CD2, CD19
- **Variante eritroblastica:** CD36, CD105, CD34, CD117, CD22, CD71, HLA-DR, CD45
- **Variante megacarioblastica:** CD42a + CD61, CD203c, CD34, CD117, CD123, CD4, HLA-DR, CD45
- **Variante a cellule blastiche plasmocitoidi dendritiche:** CD4, CD56, CD123, TCL1, CD303 (CD5, CD7, CD68, CD33, TdT) **(diagnosi + MRD)**

LAL

Immunofenotipo

Primo livello: CD45, MPO, cyCD79a, cyCD3, CD34, CD19,

Linea B: TdT, CD58, CD10, CD34, CD19, CD123, CD20, CD38, CD45, CD33, CD15, CD13, CD14, CD66c, NG2, CD22

(diagnosi + MRD)

(diagnosi + MRD)

Linea T: cyCD3, TdT, CD99, CD5, CD7, CD3, CD2, CD4, CD8, CD45, TCRab, CD123, CD34, TCRgd, CD56, CD13, CD33, CD10, CD16, CD1a, CD117, HLA-DR

(diagnosi + MRD)

3) CITOGENETICA/BIOLOGIA MOLECOLARE

Citogenetica standard (cariotipo):

- t(9;22)(q34;q11) (Ph+)
- inv(3)/t(3;3)
- t(8;21)(q22;q22)
- inv(16)(p13;q22)
- riarrangiamenti di 11q23 (KMT2A)
- t(15;17)(q22;q21)

Marcatori molecolari:

- BCR/ABL (Ph+)
- PML-RAR α (LAP)
- CBFB-MYH11
- AML1-ETO/RUNX1-RUNX1T1
- mutazioni CEBPA
- mutazioni NPM1
- FLT3-ITD e FLT3-TKD
- IDH1 e IDH2
- Mutazioni Kit
- TP53
- DEK-CAN t(6;9)
- MLL-PTD

Citogenetica standard:

- t(9;22)(q34;q11) (Ph+)
- abn 11q23 (KMT2A)
- t(8;14)(q24;q32)

Marcatori molecolari:

- BCR/ABL (Ph+)
- KTM2A/AFF1
- TCF3-PBX1
- Ph-like (CLRF2 etc)

(sonde Ig/TCR per MRD)

I test indicati nel logigramma dimostrano l'ampio spettro diagnostico delle leucemie acute e sono informativi dei vari sottotipi. A parte esami richiesti da particolari studi clinici, i test fondamentali sono volti differenziare tra loro LAM, LAP e LAL, e identificare i vari sottotipi per una più precisa attribuzione prognostica e terapeutica. I laboratori diagnostici dei Centri di riferimento di I livello/UOC sono necessariamente in grado di ottemperare a tale obbligo. Sono inoltre accessibili a livello nazionale Centri qualificati e accreditati per la diagnostica integrata della LAM, attualmente consorziati nella piattaforma LabNet AML (<http://www.gimema.it/labnet-aml/>). Di seguito si sintetizzano i dati interpretativi essenziali ed indispensabili per un normale uso clinico (indagini pertinenti alla diagnostica morfologica, all'immunofenotipo e alla citogenetica/genetica).

MORFOLOGIA:

- o **LAM:** blasti granulati o con corpi di Auer o aspetto monocitoide (se eseguita citochimica – attualmente non indispensabile) positività variabile per Sudan, Mieloperossidasi ed Esterasi con inibizione da NaF). Casi frequenti con blasti ipogranulati o apparentemente indifferenziati
- o **LAP:** blasti/promielociti atipici molto granulati, presenza di fasci di corpi di Auer; variante ipomicrogranulata con caratteristico nucleo bilobato/monocitoide; rara variante iperbasofila; forme miste possibili. Il mieloaspirato può coagulare spontaneamente
- o **LAL:** blasti di aspetto indifferenziato/linfoide, agranulati; variante iperbasofila con vacuoli citoplasmatici nella leucemia/linfoma tipo Burkitt. Possibile interessamento midollare (blasti <25%) nei linfomi T- e B-linfoblastici

IMMUNOFENOTIPO:

- o **LAM:** negatività per antigeni intracitoplasmatici di linea B (CD19, CD22, CD79a) e T linfoide (CD3); espressione variabile di antigeni "stem-cell" (CD34, CD117, HLA-DR), mieloidi (CD13, CD33, CD15) e monocitari (CD4, CD11b, CD14, CD64); varianti eritroblastica (glicoforina, CD71) e megacarioblastica (CD41, CD42b, CD61); variante a cellule blastiche plasmocitoidi dendritiche (CD4, CD56, CD123, TCL1, CD303; in alcuni casi CD5, CD7, CD68, CD33, TdT)
- o **LAP:** fenotipo mieloide generalmente CD34 e HLA-DR negativo; la variante microgranulare può esprimere CD2
- o **LAL, leucemia/linfoma di Burkitt, linfoma linfoblastico:** Negatività per antigene mieloperossidasi citoplasmatica; positività per antigeni intracitoplasmatici di linea B (CD19, CD22, CD79a) oppure T (CD3); frequente espressione di TdT nucleare e variabile espressione di antigeni "stem-cell" (CD34) e mieloidi (CD13, CD33); espressione di altri antigeni superficiali per sottotipo: pro-B (CD19), common-B (CD10), pre-B (catene μ intracitoplasmatiche), B matura/Burkitt (Ig monoclonali kappa o lambda di superficie/intracitoplasmatiche); pro-T (CD7), pre-T (CD2, CD5), early pre-T (CD2, CD7 con frequenti antigeni mieloidi e CD5 negativo), T corticale (CD1a), T matura (CD3, CD1a negativo)



CITOGENETICA/GENETICA:

- **LAM:** v. sotto quadro di classificazione genetica/citogenetica prognostica ELN 2017
- **LAP:** t(15;17)/riarrangiamento PML-RAR α (N.B. richiedere test molecolare rapido per conferma diagnostica). Alterazione a prognosi molto favorevole con le terapie correnti
- **LAL:** t(9;22)/riarrangiamento BCR-ABL1, t(v;11q23)/riarrangiamenti coinvolgenti KMT2A, t(11;19)/TCF3-PBX1, citogenetica o altra genetica: cariotipo complesso o ipodiploide/quasi triploide, del(6q), +8, -7, TP53
- **Leucemia/linfoma di Burkitt:** t(8;14), riarrangiamento MYC

Sono possibili quadri diagnostici complessi che richiedono l'esecuzione di biopsia osteomidollare o di altro tessuto/organo interessato e una attenta valutazione diagnostica da parte di esperti del settore.

LEUCEMIA ACUTE AD ELEVATA COMPLESSITA' DIAGNOSTICA:

- LAM evoluzione di MDS o MPN
- LAM associata a fibrosi midollare
- Leucemie acute di linea ambigua, indifferenziate o a fenotipo misto (B/M, T/M, B/T/M)
- Sarcoma mieloide (necessario esame istologico)
- LAM variante a cellule blastiche plasmocitoidi dendritiche (nel 90% dei casi esordio con lesioni cutanee)
-

Contemporaneamente alla diagnosi di LA ed alla caratterizzazione del sottotipo, è necessario effettuare una valutazione clinica del paziente per verificarne lo stato generale, la presenza e la gravità di eventuali complicanze in atto e preparare l'avvio della specifica terapia. Gli esami ritenuti indispensabili o suggeriti da particolari condizioni cliniche e/o decisioni terapeutiche sono i seguenti.

ACCERTAMENTI CLINICI BASALI NELLE LEUCEMIE ACUTE (INDISPENSABILI):

- Raccolta dell'anamnesi familiare (stato dei genitori, fratelli e sorelle), fisiologica, patologica remota e prossima, farmacologica
- Esame obiettivo con valutazione dei parametri biometrici e vitali
- Emocromo completo con formula
- PCR, LDH, proteinemia con elettroforesi proteica, glicemia, profilo completo di funzionalità epatica e renale
- Emocoagulazione (APTT R, PT INR, fibrinogeno)
- Sierologia per HBV, HCV, HIV e gruppo sanguigno
- Radiografia del torace standard.
- Ecografia addome.
- ECG
- Performance status (scala ECOG o similari)
- Tipizzazione HLA se potenzialmente eleggibile ad allotrapianto
- Determinazione sonda molecolare o identificazione di immunofenotipi leucemia-associati per malattia minima residua - MRD (LAL: obbligatorio; LAM: fortemente raccomandato)



ACCERTAMENTI CLINICI AGGIUNTIVI (raccomandati se presenti situazioni particolari o richiesto da studi clinici):

- Ecocardiografia e test funzionalità respiratoria
- TAC torace-addome, encefalo
- Rachicentesi
- Test di gravidanza (donne in età fertile)
- Valutazione criopreservazione sperma/ovociti (su richiesta)
- Stoccaggio materiale diagnostico in biobanca (fortemente raccomandato)

10.4 Valutazione prognostica

Una valutazione prognostica integrata comprende l'analisi di dati legati al paziente (età, performance status), alla malattia ed alla dinamica della risposta iniziale al trattamento (studio della MRD in RC). Le categorie prognostiche corrispondono al rischio standard, intermedio o alto. Nell'adulto con LAM fino ad una età di 60-65 anni è utile la classificazione di rischio biologico del gruppo ELN (European LeukemiaNet).⁹ Fattori clinici aggiuntivi sono la leucocitosi >50.000/mmc (o altra soglia indicata in protocollo clinico) e l'insorgenza di LAM dopo MDS primitiva, dopo MPN cromosoma Philadelphia-negative (Ph-) oppure dopo chemio-radioterapia per altra neoplasia non ematologica (LAM secondaria). Una corretta classificazione di rischio facilita scelte terapeutiche ottimali, come il TMO allogenico nei casi a rischio intermedio/alto oppure il consolidamento con citarabina ad alte dosi nei casi a rischio standard, o con terapie biologiche come nella LAP (ATRA, ATO) e LAM FLT3+ (inibitori). Anche la LAL è classificabile in diverse categorie di rischio, come esemplificato nelle raccomandazioni ESMO 2016.⁸ Nella LAL risulta fondamentale l'analisi MRD durante le prime fasi della RC, aspetto questo che sta assumendo grande importanza anche nella LAM ed è fondamentale nella LAP.²⁶⁻³⁰

CLASSIFICAZIONE DI RISCHIO GENETICO ELN 2017 PER LAM (esclusa LAP; N.B. l'esatta definizione della categoria di rischio può variare nei diversi protocolli clinici e/o a seconda della combinazioni possibili con i parametri clinici):

- **STANDARD/FAVOREVOLE:** t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1; inv(16), t(16;16)/CBF-MYH11; mutazione NPM1 senza FLT3-ITD o con FLT3-ITD^{low}; mutazione biallelica CEBPA
- **INTERMEDIO:** mutazione NPM1 con FLT3-ITD^{high}; FLT3-ITD^{low} senza mutazione NPM1/citogenetica avversa; t(9;11)/MLLT3-KMT2A; citogenetica non favorevole/non avversa
- **AVVERSO:** t(6;9)/DEK-NUP214; t(v.11q23)/KMT2A riarrangiato; t(9;22)/BCR-ABL (Ph+); inv(3), t(3;3)/GATA2, EVI1 abnormi; -5, del(5q); -7; -17, 17p abnorme; cariotipo complesso; cariotipo monosomico; FLT3-ITD^{high} senza mutazione NPM1; mutazione RUNX1; mutazione ASXL1; mutazione TP53; mutazioni del gene IDH



FATTORI DI RISCHIO ESMO 2016 PER LAL (N.B. i fattori di rischio riportati identificano i casi ad alto rischio; i casi senza alcun fattore di rischio sono definiti a rischio standard. L'esatta definizione della categoria di rischio può variare nei diversi protocolli clinici.

- Età: >40-65 anni (variabile nei diversi studi clinici)
- Performance status (ECOG): >1
- Leucocitosi: >30.000/mmc. (fenotipo B); >100.000/mmc. (fenotipo T)
- Immunofenotipo: pro-B, T-precocce (pro/pre/early pre-T, T maturo)
- Citogenetica: Ph+; t(4;11); altri avversi (v. sopra)
- Genetica: BCR-ABL; KMT2A-AFF1; TCF3-PBX1 (dubbio); Ph-like; IKZF1del; NOTCH1 non mutato
- Miscellanea: interessamento del sistema nervoso centrale
- Dinamica della risposta: scarsa risposta al cortisone; blasti midollari >5% al giorno 15; RC tardiva (dopo ciclo 2); MRD persistente dopo induzione/consolidamento precoce RC

10.5 Valutazione comorbidità/candidabilità a terapia intensiva

Nel paziente anziano con LAM (età 65-75 anni), ma non solo, sono da considerare scale di comorbidità/performance per definire i limiti entro i quali sia possibile applicare chemioterapia intensiva (paziente "fit").^{31,32} I criteri derivati dal consenso SIE/SIES/GITMO³¹ consentono di definire la gravità delle comorbidità e l'indicazione o meno alla terapia intensiva, non intensiva o di supporto (**Tabella 3**). I soggetti "fit" non esprimono alcuno dei parametri riportati e sono candidabili a terapia intensiva standard.

10.6 Definizione del piano terapeutico

Il tema della caratterizzazione biologico-molecolare e della risposta MRD con conseguenti scelte terapeutiche è variamente sviluppato nella gran parte dei protocolli clinico-terapeutici per LAM e LAL. L'adesione diretta o indiretta ad un moderno studio clinico è un riferimento

Fondamentale, coerente e omogeneo sia per la valutazione del rischio che per l'applicazione di terapie ad esso correlate. Tuttavia, data la varietà dei programmi di terapia intensiva standard accettati per LA dell'adulto (tipologia eterogenea per prima linea, fasi avanzate, con o senza TMO), la loro complessità (variabile numero, composizione e durata dei cicli chemioterapici, componenti aggiuntive con immunoterapici o farmaci biologici), la diversificazione per i diversi sottotipi di malattia (LAM, LAP, LAL e rispettivi sottotipi), e l'eterogenea applicazione nei diversi Centri di trattamento regionali, nel presente PDTA verranno illustrati gli aspetti principali dei protocolli e gli schemi di terapia in uso presso ogni singola UOC/Centro di I livello, rimandando per i dettagli ai rispettivi allegati (protocollo e riferimenti).

Una caratteristica comune dei possibili piani di trattamento intensivo per LA dell'adulto è la sequenza (in stretta associazione) e l'integrazione delle diverse fasi e dei componenti che compongono dell'iter terapeutico complessivo. Mentre gli elementi specifici riguardanti i diversi sottotipi variano significativamente, l'impostazione generale segue un percorso ben preciso che viene sintetizzato come segue (**Tabelle 3, 4**).

Tabella 3. Elementi generali di preparazione ed esecuzione della terapia intensiva di induzione della RC per LA dell'adulto.

FASE DI TRATTAMENTO	ELEMENTI
Preparazione	• prime 24-48 ore • correzione squilibri metabolici e idro-elettrolitici • idratazione e profilassi antiurica per prevenzione della sindrome da lisi tumorale acuta (allopurinolo; rasburicasi se urato >7 mg/dL, iperleucocitosi) • ottenimento accesso venoso (tipo PICC, catetere venoso centrale) • emotrasfusione per valori Hb <8-9 g/dL e piastrine <10.000/mmc. (casi non complicati, eccetto LAP; nella LAP è raccomandato mantenere la conta piastrinica >30.000/mmc) • trattamento caso-specifico delle complicanze (infettive, emorragiche) • profilassi antiinfettiva (antibatterica, antifungina, antivirale) secondo grado di neutropenia e intensità del trattamento previsto • monitoraggio continuo per adeguamento delle misure profilattiche e terapeutiche <i>NB: il paziente adeguatamente preparato presenta le migliori possibilità di ottenere RC dopo avvio della terapia di prima linea</i>
Terapia iniziale (per ottenimento RC)	• Protocollo chemioterapico e/o con agenti biologici o immunoterapici) per sottotipo di malattia • Gestione delle complicanze (infettive, emorragiche, metaboliche) • Uso di G-CSF per neutropenia severa prolungata (<500/mmc, secondo specifica del protocollo di trattamento) • Terapia trasfusionale intensiva (come sopra) • Nutrizione parenterale totale se mucosite grave/calorimetrico ponderale >10%. • Isolamento protettivo per durata neutropenia <500/mmc • Valutazione della risposta: variabile, indicativamente al giorno 28-30 da inizio terapia, da modulare sui tempi di ripresa granulocitaria e piastrinica e sullo stato clinico <i>NB: per ottenere la RC possono essere necessari 1 o 2 cicli di terapia intensiva. I pazienti non in RC dopo 2 cicli (malattia persistente) vengono definiti resistenti</i>


Tabella 4. Elementi generali della terapia intensiva di consolidamento della RC per LA dell'adulto.

FASE	
DI TRATTAMENTO	ELEMENTI
Terapia successiva alla RC (consolidamento e mantenimento)	- I pazienti in RC ricevono ulteriori cicli chemioterapici in numero ed a composizione variabile, per sottotipo di malattia e protocollo prescelto, destinati a consolidare il risultato, a prolungare la sopravvivenza e a consentire dove possibile una cura definitiva - A conclusione del consolidamento, per alcuni tipi di leucemia acuta (prevalentemente LAL a basso rischio) si prevede un periodo di trattamento prolungato (2 anni) con chemioterapia a basso dosaggio, noto come mantenimento <i>NB: si sottolinea l'importanza di osservare tempistiche e dosaggi ottimali nella terapia postremissionale; ritardi e/o omissioni improprie possono favorire una ripresa precoce della malattia</i>
Terapia orientata al rischio e allotrapianto di midollo osseo	- Per le categorie ad alto rischio è indicato integrare la terapia di induzione e consolidamento precoce della prima RC con un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (trapianto di midollo osseo, TMO) - L'alto rischio con indicazione al trapianto viene identificato con dati clinici, genetico-molecolari e tramite lo studio della MRD (v. sopra) - A seconda dei criteri adottati dallo specifico protocollo di trattamento, i casi eleggibili al trapianto ed i loro famigliari sono sottoposti quanto prima a tipizzazione HLA per l'identificazione di un donatore compatibile (sia di tipo famigliare che non correlato, o "MUD" [marrow unrelated donor]) <i>NB: il rispetto della tempistica per l'esecuzione della tipizzazione HLA, l'identificazione del donatore e l'esecuzione del TMO è essenziale per garantire i migliori risultati ed evitare una recidiva precoce nei soggetti ad alto rischio</i>

Diversamente, i trattamenti con ipometilanti per soggetti con LAM anziani >75 anni oppure "unfit" per terapia convenzionale sono disegnati secondo schemi fissi mensili, dettagliati con le terapie di supporto ("best supportive care") disponibili per pazienti fragili (**Tabella 5**)

Tabella 5. Criteri SIES/SIE/GITMO per identificare i pazienti con LAM "unfit" (inidonei alla chemioterapia intensiva, candidati a trattamento con ipometilanti) e "frail" (fragili e quindi candidati alla sola terapia di supporto).

10.7 Obiettivo finale del trattamento: definizioni standard.

La definizione di RC è essenziale dato che discrimina i pazienti che possono essere avviati ad un percorso intenzionalmente curativo dai casi refrattari, per i quali la sopravvivenza mediana è ridotta nonostante le terapie di salvataggio.⁵ Altra categoria a prognosi avversa è rappresentata



dai casi che recidivano dopo ottenimento della RC o RCi (RC con incompleto recupero ematologico). Le definizioni standard degli esiti terapeutici nella LA dell'adulto riguardano le cause di morte in induzione, gli indicatori di durata della risposta, della sopravvivenza; l'incidenza della recidiva e LNS, limite normale superiore l'estensione del follow-up, come riportato di seguito (per dettagli v. Tabelle 6 e 7 delle raccomandazioni ELN 2017, Dohner H et al, Blood 2017.⁹

CATEGORIA/ INDICATORE	PAZIENTE "UNFIT" (candidato a terapia non intensiva)	PAZIENTE "FRAIL" (non candidato a terapia non intensiva)
Età avanzata	>75 anni	-
Comobidità cardiaca grave	- scompenso cardiaco congestizio - miocardiopatia con FE VSx ≤ 50%	cardiopatia severa/refrattaria molto
Pneumopatia severa	- comorbidità polmonare severa - DLCO ≤ 65% - FEV1 ≤ 65% - dispnea a riposo - fabbisogno di ossigeno terapia - neoplasia pleurica o polmonare	
Nefropatia grave	emodialisi con età > 60 anni	-
Epatopatia grave	epatopatia cronica con transaminasi >3 x LNS con età >60 anni	- comorbidità epatica severa - cirrosi epatica (Childs B o C) - epatite virale acuta
Infezioni	-	infezione attiva resistente ad antibioticotterapia
Disturbi psichici	-	- malattie mentali che richiedono ospedalizzazione o istituzionalizzazione o intervento terapeutico intensivo - disturbo cognitivo da dipendenza e non controllabile
Stato generale	indice di performance ECOG > 3	-
Altro	ogni ulteriore comorbidità giudicata incompatibile con chemoterapia intensiva convenzionale	neoplasia non controllata



DEFINIZIONI STANDARD ESSENZIALI DEGLI ESITI TERAPEUTICI (RISPOSTA/PERDITA DELLA RISPOSTA/DURATA DELLA RISPOSTA E SOPRAVVIVENZA)

- **RC**, remissione completa: blasti midollari <5%, no blasti circolanti, no malattia extramidollare, neutrofili >1000/mmc e piastrine >100.000/mmc
- **RCi**, RC con incompleto recupero ematologico: se neutrofili e/o piastrine < ai valori per RC
- **RC_{MRD}**: RC associata a stato MRD negativo
- **Refrattarietà**: RC/RCi non raggiunta dopo 2 cicli chemioterapici (esclusa morte in induzione)
- **Morte in induzione**: in aplasia: dopo 7+ giorni da fine terapia con citopenia; oppure con midollo aplastico entro 7 giorni dalla morte oppure da causa indeterminata: durante o entro 7 giorni da fine terapia, o a 7+ giorni senza valutazione midollare
- **Recidiva midollare**: ricomparsa dopo RC di blasti midollari >5%, oppure blasti circolanti o malattia extramidollare
- **Recidiva molecolare o immunofenotipica**: ricomparsa di MRD dopo ottenimento di RC_{MRD}
- **Recidiva nel sistema nervoso centrale**: presenza di >5 leucociti/uL con presenza di blasti nel liquor (immunofenotipo) e/o comparsa di segni clinici di localizzazione meningo-encefalica (paralisi dei nervi cranici, coinvolgimento oculare, sindrome ipotalamica, etc.)
- **Recidiva extramidollare**: Ricomparsa di malattia in sede extramidollare dopo RC; in caso di positività alla PET-FDG alla diagnosi (LAL e linfomi linfoblastici): ricomparsa di captazione del tracciante in almeno una sede coinvolta alla diagnosi (conferma biptica).
- **Sopravvivenza globale (OS)**: intervallo tra data diagnosi (o arruolamento in trial clinico) e data morte da qualsiasi causa.
- **Sopravvivenza libera da recidiva (RFS)**: solo per pazienti in RC/RCi, intervallo dalla data di remissione alla recidiva o morte da qualsiasi causa.
- **Sopravvivenza libera da eventi (EFS)**: tutti i pazienti, intervallo dalla data di arruolamento in trial clinico alla data di refrattarietà primaria, recidiva o morte da qualsiasi causa.
- **Incidenza cumulativa della recidiva (CIR)**: solo per pazienti in RC/RCi, intervallo dalla remissione alla recidiva.

10.8 Aspetti specifici del trattamento e del PDTA

Gli aspetti specifici del trattamento sono estremamente diversificati. Inoltre la terapia delle LA è in continua evoluzione, con una vastissima letteratura disponibile. A fronte di un sostanziale consenso sui principi generali sono possibili ampie variazioni dovute a esperienze e preferenze personali e a studi clinici pregressi o in corso, questi ultimi resi necessari dall'impellente bisogno di migliorare continuamente e quanto più rapidamente possibile i risultati. Per questi motivi non esiste per le LA dell'adulto una terapia standard di riferimento assoluto (per prima linea e successive), se non per sommi capi, mentre è continua l'attivazione di sperimentazioni cliniche prospettiche di fase II e fase III, e ciò in accordo con le raccomandazioni di panel internazionali di esperti.^{8,9} Di seguito si sintetizzano i principi del trattamento delle diverse forme in prima e seconda linea e si riportano i programmi in uso presso i Centri di Ematologia regionali di I livello, che quindi costituiscono gli standard del presente PDTA. Per i dettagli, i singoli programmi di trattamento sono disponibili presso le Ematologie di riferimento e/o vengono indicati in bibliografia. I regimi terapeutici indicati con codice EudraCT o ClinicalTrials.gov si riferiscono a sperimentazioni cliniche regolarmente approvate dalle Aziende sanitarie interessate per il trattamento corrente delle LA nelle rispettive UOC di Ematologia. Laddove previsto, l'eventuale uso di farmaci "off label" viene preventivamente autorizzato secondo la normativa vigente.



10.8.1 Terapia di prima linea della LAM (Tabella 6): la terapia di prima linea della LAM dell'adulto ha finalità curative e si svolge con chemioterapia intensiva di induzione seguita da consolidamento e TMO allogenico nel caso di pazienti ad alto rischio. La chemioterapia di induzione della RC si attua con schemi tipo "3+7" che combinano una antraciclina (daunorubicina, doxorubicina, idarubicina) con citarabina a dose convenzionale. Sono note variazioni che riguardano il dosaggio della daunorubicina (preferibile 60-90 mg/m²), dose e modalità di infusione (bolo vs. infusione continua) della citarabina, aggiunta di altri farmaci (etoposide). La frequenza attesa di RC è del 70-80%. Uno schema alternativo abbastanza diffuso comprende idarubicina con citarabina ad alte dosi e fludarabina, che modula la resistenza a citarabina (schema FLAI o FLAIG se integrato da GCSF). I risultati sono comparativamente migliori rispetto ad un braccio standard (trial randomizzato MRC 15), ma fludarabina non è registrata nel nostro Paese per l'uso in prima linea. Più recentemente, è stata autorizzata da AIFA l'aggiunta di un midostaurina (inibitore di FLT3) e gentuzumab ozogamicin (immunoconiugato anti-CD33) allo schema base "3+7" rispettivamente nei casi di LAM FLT3+ e nei casi di LAM CD33+. Importante anche la recente approvazione per la terapia di prima linea delle LAM secondarie di CPX-351 (Vyxeos®), un preparato di daunorubicina-citarabina liposomiale.

La chemioterapia di consolidamento si attua con schemi analoghi alla terapia di induzione o preferibilmente con schemi comprendenti citarabina ad alte dosi (1-3 g/m² secondo età) con o senza altri farmaci. Anche in questo caso sono possibili variazioni a seconda del tipo di studio clinico o protocollo impiegato. Si tratta comunque sempre di cicli chemioterapici impegnativi che richiedono massima attenzione per la prevenzione e il trattamento delle complicanze, soprattutto infettive. Alcuni schemi di consolidamento prevedono l'autotrapianto di CSE dopo chemioterapia mieloablative ad alte dosi. Questa procedura relativamente popolare in passato viene ora adottata con minore frequenza data la non comprovata superiorità dell'autotrapianto rispetto ad un moderno consolidamento chemioterapico, ma può essere ancora impiegata nelle UOC di Ematologia.

Per quanto riguarda l'allotrapianto di TMO, questo viene normalmente riservato ai casi con caratteristiche di rischio intermedio/alto. La procedura è importante, sia per la validità terapeutica (migliora i risultati rispetto a chemioterapia/autotrapianto) che per la complessità logistico-organizzativa legata alla necessità di identificare un donatore compatibile (famigliare o non, ovvero tipo "MUD") ed eseguire il TMO in modo ottimale. I Centri veneti attivi per TMO allogenico sono Verona, Vicenza e Mestre-Venezia.

I risultati attesi del trattamento di consolidamento con o senza trapianto sono una sopravvivenza globale del 40-50%, per pazienti in RC con età massima 60-65 anni. I risultati sono significativamente migliori nei pazienti più giovani a rischio standard, risultando particolarmente sfavorevoli nell'anziano e nella LMA dopo MDS, secondaria e/o con citogenetica avversa.

Tabella 6. Opzioni di terapia di prima linea per LAM dell'adulto nella Regione Veneto (N.B. regimi attivi nel 2020 presso UOC di Ematologia).



Tipologia pazienti e LAM	Programma / protocollo	Note / riferimenti
Pazienti < 65 anni "fit", FLT3-	• Schema "3+7" (idarubicina/citarabina, daunorubicina/citarabina); consolidamento con alte dosi di citarabina; TMO allogenico (alto rischio); • GIMEMA AML1819 (3+7 e Gemtuzumab ozogamicin; Glasdegib come mantenimento post trapianto autologo/allogenico per LAM de novo FLT3- a rischio favorevole e intermedio secondo ELN2017. • schema "3+7" (idarubicina/citarabina/etoposide); consolidamento con alte dosi citarabina (schema CALGB o NILG 02/06); TMO allogenico (alto rischio); • schema "3+7" (daunorubicina/citarabina) + Gemtuzumab ozogamicin, consolidamento con gemtuzumab + citarabina ad alte dosi se LAM CD33+; TMO allogenico (alto rischio); • Vyxeos + alloTMO se LAM secondarie.	Dohner H et al, <i>Blood</i> 2017;129:424⁹ EudraCT 2019-003871-20; ClinicalTrials.gov NCT04168502 ClinicalTrials.gov NCT00495287; Bassan R et al, <i>Blood Adv</i> 2019;3:1103⁴⁰ Lambert J, et al. <i>Haematologica</i> 2019; 104(1):113-119⁴¹ Kolitz JE et al. <i>Leuk Lymphoma</i> 2020 61(3):631-640⁴²
Pazienti < 65 anni, "fit", FLT3+	• schema "3+7" (daunorubicina/citarabina) + midostaurina; consolidamento con alte dosi citarabina e midostaurina; TMO allogenico (alto rischio) o mantenimento con midostaurina per un anno (basso rischio). • GIMEMA AML1919 (3+7 e Midostaurina; intensificazione con	Stone RM, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2017 377(5):454-464⁴³ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04174612



	alte dosi di Ara-C in induzione in base a clearance dei blasti periferici; trapianto in base MRD per LAM FLT3+. • schema "3+7" (idarubicina/citarabina/etoposide); consolidamento con alte dosi citarabina; mantenimento con ASP2215/gilteritinib; TMO allogenico (alto rischio)	Protocollo 2215-CL-0302 (EudraCT 2016-001643-39)
Pazienti > 65 anni, "fit", FLT3-	• schema MICE (mitoxantrone/citarabina/etoposide); consolidamento con citarabina (Mini-ICE) e/o TMO allogenico (alto rischio, fino a 70 anni) • schema "3+7" (idarubicina/citarabina/etoposide) • schema Mit-3 (mitoxantrone/etoposide/citarabina)	- Bishop JF et al, <i>Blood</i> 1990;75:27³⁹ Bassan R et al, <i>Hematol Oncol</i> 1992;10:251⁴⁴
Pazienti > 65 anni, "fit", FLT3+	• Chemioterapia standard (daunorubicina/citarabina a dosaggio ridotto per età) + midostaurina; consolidamento con alte dosi citarabina e midostaurina; TMO allogenico (alto rischio).	Stone RM, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2017 377(5):454-464¹³
Pazienti "fit" altri protocolli/categorie	• schema FLAG-Ida (fludarabina/citarabina/idarubicina); TMO allogenico (alto rischio) • Schema "3+7" (idarubicina/citarabina) con midostaurina se CBF+ LAM	- Protocollo REL-AML 001/2017 (EudraCT 2017-002094-18)
Pazienti "unfit"	• Venetoclax + Azacitidina o Decitabina • Azacitidina o decitabina single agent • Se IDH1+: FT-2102 associato o	Wei AH et al. <i>Blood</i> 2020;135(24):2137-2145⁴⁵ Bohl SR, Bullinger L, Rücker FG. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2018 May;11(5):361-371⁴⁶ 2102-HEM



	meno ad azacitidina o citarabina	101 (ClinicalTrials.gov NCT02719574)
Pazienti "frail"	Miglior terapia di supporto	-

10.8.2. Terapia di seconda linea della LAM: i pazienti con LAM R/R rappresentano un problema terapeutico estremamente difficile e spesso insormontabile. La reinduzione di una seconda RC si attua con schemi a base di citarabina ad alte dosi più altri farmaci (mitoxantrone, etoposide, fludarabina) oppure –se disponibili- con protocolli di natura sperimentale (**Tabella 7**). Una seconda RC può essere raggiunta nel 50% o più dei casi. Una nuova opportunità per i pazienti affetti da LAM FLT3+ è rappresentata da Gilteritinib, recentemente approvato da AIFA ed attualmente prescrivibile in categoria Cnn.

Se non precedentemente trapiantato il paziente in seconda RC beneficia di un TMO allogenico, con probabilità di successo del 30-40%. Se già trapiantato il paziente in seconda RC può beneficiare di infusioni dei linfociti del donatore (DLI), immunosoppressione minimale e/o associazioni con farmaci accessori, quali inibitori di FLT3, ipometilanti etc. Si tratta comunque di approcci molto complessi e personalizzati, gestiti in collaborazione con il centro trapianto di TMO e suscettibili di cambiamento a seconda della sperimentazione localmente disponibile con nuovi farmaci (venetoclax, altri).

Tabella 7. Opzioni di terapia di seconda linea per LAM R/R dell'adulto nella Regione Veneto (N.B: regimi attivi nel 2020).

Tipologia pazienti e LAM	Programma / protocollo	Note / riferimenti
Pazienti < 65 anni, FLT3-:	- Schema FLAI (fludarabina/citarabina/idarubicina); TMO allogenico - Schema HAM (alte dosi citarabina/mitoxantrone) - Schema FLAMG (fludarabina/citarabina/mitoxantrone/G-CSF)	Pastore D et al, <i>Ann Hematol</i> 2003;82:231 ⁴⁷ Hiddemann H et al, <i>Onkologie</i> 1987;10:11 ⁴⁸ Visani G et al, <i>Leukemia</i> 1994;8:1842 ⁴⁹
Pazienti < 65 anni, FLT3+:	- Gilteritinib - Schema FLAI (fludarabina/citarabina/idarubicina) con midostaurina (<i>off-label</i>); TMO allogenico	Perl AE et al. <i>N Engl J Med</i> 2019; 381(18):1728-1740 ⁵⁰ -
Pazienti "fit" altri protocolli/categorie:	- Schema FLAG-IDA (fludarabina/citarabina/idarubicina/G-CSF); TMO allogenico (fino a 70 anni) - Schema citarabina/clofarabina - Schema CLAI (cladribina/citarabina/idarubicina)	- Kaya AH, <i>J Chemother</i> 2018; 30:44 ⁵¹ -



	• Schema MEC-6 (mitoxantrone/citarabina/etoposide) • Schema MEC-4 (mitoxantrone/citarabina/etoposide) • Azacitidina o decitabina + Venetoclax (<i>off label</i>); TMO allogeneico;	Amadori S et al, <i>JCO</i> 1991;9:1210 ⁵² - DiNardo CD et al. <i>Am J Hematol</i> 2018;93(3):401-407 ⁵³
Pazienti in recidiva dopo TMO, "unfit"	• Azacitidina o decitabina + Venetoclax (<i>off label</i>); TMO allogeneico; • Azacitidina o decitabina (<i>off label</i>) single agent	DiNardo CD et al. <i>Am J Hematol</i> 2018;93(3):401-407 ⁵³ Bohl SR, Bullinger L, Rücker FG. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2018 May;11(5):361-371 ⁴⁶

10.8.3 Terapia di prima linea della LAP: in questo caso il trattamento si avvale di una specificità assoluta, rappresentata dalla sensibilità della LAP all'azione modulante/maturante dell'acido retinoico (ATRA) e del triossido d'arsenico (ATO). Gli studi italiani GIMEMA hanno confermato la possibilità di ottenere frequenze di RC molto elevate (prossime al 100% al netto dei casi di morte emorragica precoce) con elevatissime probabilità di guarigione (80-90% e oltre) impiegando protocolli a base di ATRA (schema GIMEMA AIDA: idarubicina/ATRA) o completamente privi di chemioterapia (schema GIMEMA ATRA/ATO). Data la frequente associazione tra LAP e CID (coagulazione intravascolare disseminata), che comporta rischio di morte emorragica precoce è importantissimo porre diagnosi di LAP il prima possibile e avviare subito terapia orale con ATRA, anche solo per sospetto di LAP. Della massima importanza le misure di supporto trasfusionale con concentrato piastrinico, più eventuale antifibrinolitico e cortisonici. Nel paziente ben trattato, dopo l'induzione della RC ed il consolidamento precoce si assiste ad una scomparsa del segnale MRD che prelude alla cura definitiva, ottenibile come si è detto nella gran parte dei casi. Anche nella LAP si riconoscono diverse categorie di rischio per quali sono applicabili trattamenti differenziati (**Tabella 8**).

Tabella 8. Categorie di rischio clinico nella LAP.

Rischio	Globuli bianchi	Piastrine	Sopravvivenza libera da malattia a 3 anni	Proporzione dei pazienti
Basso	$\leq 10 \times 10^9/L$	$> 40 \times 10^9/L$	98%	75%
Intermedio	$\leq 10 \times 10^9/L$	$< 40 \times 10^9/L$	89%	
Alto	$> 10 \times 10^9/L$		70%	25%

Per i pazienti a rischio basso-intermedio è raccomandato il protocollo ATRA-ATO per induzione e consolidamento, con risultati attesi eccellenti. Per i casi ad alto rischio fuori sperimentazione



ATRA/ATO (in corso) si raccomanda lo schema ATRA/idarubicina per induzione RC, con cicli chemioterapici di consolidamento (più ATRA) e mantenimento con chemioterapia a basso dosaggio alternata ad ATRA (2 anni).

Per il monitoraggio del paziente in RC si raccomanda uno schema comprensivo di valutazioni periodiche inclusa MRD su campione midollare per riarrangiamento PML-RARA (ogni 3 mesi nel primo anno, ogni 3-6 mesi dal secondo al terzo anno di RC etc.). Le valutazioni di tipo cardiologico riguardano prevalentemente i soggetti esposti ad ATO o dosi cumulative elevate di antraciclina.

10.8.4. Terapia di seconda linea della LAP: i rari pazienti con LAP resistente o recidivata precocemente (entro 6 mesi dalla RC) dopo trattamento con ATRA/chemioterapia possono essere utilmente reindotti con ATRA/ATO, mentre lo schema ATRA/idarubicina può essere al contrario riservato ai casi trattati con ATRA/ATO. I casi con recidiva successiva a 6 mesi possono essere uniformemente trattati con ATRA/ATO. Le recidive molecolari assumono un significato analogo. Dopo la reinduzione, è d'obbligo controllare su mieloaspirato la risposta MRD (riarrangiamento PML-RARA) per definire l'iter terapeutico successivo. In caso di negativizzazione del segnale si raccomanda consolidamento ATRA/ATO seguito da chemioterapia con citarabina ad alte dosi, mobilizzazione/raccolta di cellule staminali circolanti e chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto. Nelle recidive tardive, anche molecolari, in soggetti esposti ad ATO, potrebbe risultare sufficiente un trattamento completo ATRA/ATO senza autotrapianto. Nel caso sfavorevole di MRD persistente dopo reinduzione, va preso in considerazione l'impiego *off-label* di gentuzumab ozogamicin, molto attivo in questo subset, seguito da TMO allogenico.

10.8.5. Terapia del paziente con LAM anziano e/o non candidato a terapia intensiva o nonintensiva ("unfit" e "frail"): i soggetti non eleggibili a terapia di prima linea intensiva per età avanzata e/o comorbidità di vario tipo possono beneficiare di un trattamento con agenti ipometilanti (5-azacitidina, decitabina), che possono essere potenziati dall'associazione di Venetoclax, recentemente prescrivibile per le LAM di nuova diagnosi questa categoria di pazienti. Con queste terapie è possibile ottenere non solo una quota apprezzabile di RC ma anche una stabilizzazione/miglioramento della malattia (emocromo e necessità trasfusionali). Questo approccio è motivato dalla necessità di evitare terapie che possano peggiorare la fragilità età-dipendente dei pazienti, di evitare terapie che il paziente non sia in grado di seguire correttamente, o siano rischiose per cui il miglioramento dell'aspettativa di vita attesa sia ridotto a causa di precedenti comorbidità. Questi soggetti necessitano di una gestione ambulatoriale accurata, ma possono essere trattati e seguiti, se necessario a causa dei non infrequenti problemi logistici dovuti alla prevalenza della malattia in questa fascia di età ed alla ridotta ricettività delle strutture deputate (UOC/I livello), presso Centri ematologici di II-III livello in accordo e con il coordinamento del Centro di I livello. Oltremodo difficile il trattamento di questi casi al momento della progressione (palliazione, con efficacia di breve durata). Utile se disponibile l'inserimento in protocolli di studio con farmaci sperimentali.



5-AZACITINA PER LAM

- La 5-azacitidina è registrata per pazienti affetti da LAM e non eleggibili a TMO. Nei trial clinici ha fornito un vantaggio di sopravvivenza, in particolare nei cariotipi sfavorevoli rispetto a terapia standard (prevalentemente citarabina a basse dosi, “best supportive care”) in pazienti con età superiore a 65 anni con più del 30%³³ o meno del 30% di blasti.³⁴
- Posologia: 75 mg/m² per via sottocutanea, quotidianamente per 7 giorni, con ripetizione del ciclo ogni 28 giorni. Per necessità organizzative è consentito utilizzare uno schema 5+2 che esclude il weekend e che è stato dimostrato avere efficacia analoga.³⁵
- La risposta si evidenzia convenzionalmente entro sei cicli di trattamento. Anche nei pazienti con risposta ematologica periferica (emocromo, trasfusioni), il trattamento con 5-azacitidina è in grado di migliorare la sopravvivenza.
- L'indicazione è quindi di proseguire fino a progressione di malattia se ottenuta almeno risposta ematologica e/o stabilizzazione della malattia secondo giudizio clinico.
- Il profilo di tossicità è minimo. Frequenti le reazioni cutanee nella sede di inoculo e alterazioni dell'alvo.

DECITABINA PER LAM

- Uno studio³⁶ ha paragonato decitabina con la migliore terapia di supporto o citarabina a basse dosi, dimostrando un vantaggio di sopravvivenza. Decitabina è indicata in pazienti affetti da LAM non candidabili a terapia di induzione standard.
- Posologia: 20 mg/m² per infusione endovenosa della durata di un'ora, giornalmente per 5 giorni consecutivi. Il ciclo va ripetuto ogni 28 giorni fino a tossicità o progressione.
- Gli eventi avversi più comuni sono le citopenie periferiche e gli episodi infettivi, specie durante i primi due cicli.

MIGLIOR TERAPIA DI SUPPORTO PER LAM

- La migliore terapia di supporto (best supportive care) è destinata a quei pazienti giudicati “*unfit*” (non idonei) sia per chemioterapia intensiva che per ipometilanti, cioè definiti “*frail*” (fragili).
- Include terapie ed i provvedimenti che non si sono dimostrati in grado di modificare significativamente la sopravvivenza.
- Vi sono inclusi l'utilizzo di citarabina a scopo citoreducente, l'idrossiurea, il supporto trasfusionale.
- In alcuni casi la citarabina a basse dosi sembra migliorare sopravvivenza (LAM con citogenetica non avversa), ma le evidenze non sono tali da raccomandarne l'uso rispetto alla sola idrossiurea (ELN 2010).



10.8.6. Terapia di prima linea della LAL Ph- (Tabella 9): il paziente adulto con LAL Ph- (Philadelphia-negativa) deve essere trattato con schemi chemioterapici moderni, di ispirazione o derivazione pediatrica, comprendenti induzione-consolidamento e contemporanea valutazione delle categoria di rischio per allotrapianto in prima RC (criteri clinici, MRD). Schemi recenti di questo tipo consentono frequenze di RC del 90% e sopravvivenza a 5 anni >50% in soggetti con età massima 65 anni: protocollo NILG 10/07 e analoghi programmi nazionali GIMEMA LAL 1913 (con asparaginasi peghilata) e LAL 2317 (con monoclonale bispecifico blinatumomab per MRD nella LAL Ph- di tipo B). Questi programmi sono raccomandati come standard corrente. La fase di induzione RC si avvale di chemioterapia di combinazione (prefase con steroide/ciclofosfamide; induzione con idarubicina/desametsone/vincristina/asparaginasi peghilata; profilassi intratecale tripla ripetuta), ed è seguita da consolidamento precoce che alterna uno schema di derivazione BFM a cicli ad alte dosi con methotrexate linea-specifico (per B- e T-LAL) più citarabina o asparaginasi peghilata. Unitamente alle caratteristiche cliniche d'esordio, lo studio della MRD permette di selezionare i pazienti per i quali vi è indicazione al TMO allogenico (circa 50% dei casi). Si tratta di un trattamento complesso, possibile solo presso una UOC di Ematologia, che richiede attenzione e competenza per la prevenzione e la gestione delle possibili complicanze (infettive, metaboliche etc.).

Tabella 9. Opzioni di terapia di prima linea per LAL Ph- dell'adulto nella Regione Veneto (N.B. regimi attivi nel 2020).

Tipologia pazienti e LAL		
LAL	Programma / protocollo	Note / riferimenti
Pazienti "fit" LAL B Ph-, LAL-T	- Schema GIMEMA LAL 1913 - Schema NILG10/07 (adattato per età nei pazienti > 65 anni) - Schema GIMEMA LAL 1104 - Schema GIMEMA 1308 (18-35 anni) - Schema Hyper-CVAD adattato per età - Schema AIEOP 2009	ClinicalTrials.gov NCT02067143 Bassan R et al., <i>Hemasphere</i> 2018;2(S1):408⁵⁴; ClinicalTrials.gov NCT00795756; Bassan R, et al. <i>Blood</i> 2016;128:176⁵⁵ ClinicalTrials.gov NCT00475280 ClinicalTrials.gov NCT01156883 Thomas DA et al, <i>Cancer</i> 2006;106:1569⁵⁶ Kantarjian HM et al, <i>JCO</i> 2000;18:547⁵⁷ ClinicalTrials.gov NCT0117441
Pazienti "unfit-frail" LAL-B Ph-, LAL-T	Schemi palliativi (vincristina, methotrexate, 6-mercaptopurina, ciclofosfamide, steroide etc)	-

I pazienti più anziani (età >55 e fino a 65 anni) vengono trattati con gli stessi programmi adeguatamente deintensificati. L'anziano >65 anni si può giovare di schemi chemioterapici variabili di tipo non intensivo derivati dai più comuni programmi per adulto (non vi sono standard certi di riferimento), mentre per gli ultrasessantacinquenni vi è indicazione all'uso di basse dosi di vincristina e cortisone oppure alla sola palliazione se richiesto da performance status e comorbidità. Dati gli scarsi risultati nell'anziano, è raccomandabile laddove possibile l'inserimento in protocolli sperimentali.

10.8.7. Terapia di prima linea della LAL Ph+ (Tabella 10): i pazienti con LAL Ph+, cioè LAL con riarrangiamento BCR-ABL1, beneficiano grandemente di un trattamento comprendente inibitori di TK (TKI). In questo caso l'impiego di TKI in monoterapia (imatinib; dasatinib se intollerante/resistente a imatinib) con solo steroide aggiuntivo secondo protocolli GIMEMA o chemioterapia deintensificata (tipo NILG 10/07 Ph+) permette l'ottenimento della RC ematologica nella stragrande maggioranza dei casi, con minimo rischio di mortalità in induzione. La profilassi meningea intratecale è parte integrante del trattamento iniziale. Attualmente è attivo ma prossimo alla conclusione il protocollo nazionale GIMEMA D-ALBA, con dasatinib e blinatumomab sequenziali, avente come finalità la negativizzazione della MRD. Tradizionalmente, per ottenere il massimo risultato terapeutico (sopravvivenza circa 50%), il paziente con LAL Ph+ in RC viene regolarmente avviato al TMO allogenico, seguito da stretto monitoraggio molecolare per identificare i soggetti MRD+ da sottoporre a ulteriore terapia (DLI, altro TKI incluso ponatinib per il mutante T315I). Data l'elevata mortalità da trapianto in questi soggetti, tipicamente anziani (fino al 25%), i nuovi protocolli in sperimentazione (dasatinib/blinatumomab, altri) potranno validare la capacità di indurre remissioni prolungate senza allotrapianto. Per il momento, questo approccio non è consentito al di fuori di sperimentazioni cliniche con adeguata informazione e consenso del paziente, e l'allotrapianto di TMO resta l'opzione terapeutica finale standard per LAL Ph+ dell'adulto.

Tabella 10. Opzioni di terapia di prima linea per LAL Ph+ dell'adulto nella Regione Veneto (N.B: regimi attivi nel 2019).

Tipologia pazienti	Programma / protocollo	Note / riferimenti
Pazienti "fit" LAL-B Ph+	- TKI e steroide; TMO allogenico - Schema NILG 10/07 con imatinib - schema Hyper-CVAD con TKI; TMO allogenico - schema GIMEMA 1509 con TKI (anziani) - Schema Ponatinib-3001 (fase 3, random 2:1 ponatinib vs. imatinib; chemioterapia intensità ridotta)	- ClinicalTrials.gov NCT00795756 Thomas DA et al, <i>Cancer</i> 2006;106:1569⁵⁶; Kantarjian HM et al, <i>JCO</i> 2000;18:547⁵⁷ ClinicalTrials.gov NCT01361438 EudraCT 2018-000397-30
Pazienti "unfit-frail" LAL-B Ph+	TKI e steroide	-



L'anziano con LAL Ph+ si avvale allo stesso modo di programmi comprendenti TKI e chemioterapia attenuata in varie modalità; in questo contesto sono occasionalmente possibili programmi trapiantologici curativi ed è raccomandabile lo sviluppo e l'adozione di terapie innovative sperimentali.

10.8.8. Terapia di seconda linea della LAL (Tabelle 11 e 12): la durata mediana della sopravvivenza nella LAL resistente/refrattaria è compresa tra poche settimane e pochi mesi, e la sopravvivenza a 5 anni si attesta intorno al 10%. Nelle resistenze e recidive precoci (entro 18-24 mesi), che sono prevalenti, è regola avvalersi nelle LAL-B Ph- dell'utilizzo di approcci immunoterapici (Blinatumumab ed Inotuzumab Ozogamicin), mentre per le LAL-T può essere utilizzata la nelarabina. Sono invece sempre più in disuso schemi chemioterapici intensivi alternativi alla prima linea di terapia (ad esempio FLAIG), anche in considerazione delle scarse prospettive di successo. Nelle recidive tardive >18-24 mesi la ripetizione della terapia standard iniziale consente una buona frequenza di RC (70%), peraltro di breve durata senza consolidamento adeguato. Le seconde RC devono essere consolidate con allotrapianto, con una probabilità di successo del 40% in soggetti giovani trapiantati in seconda RC. I casi più difficili sono rappresentati dalle recidive post-allotrapianto e dalle recidive simultanee midollari e neuro-meningee, che richiedono terapie combinate sistemiche ad alte dosi, intratecali, e/o radioterapia cranio-spinale. Particolarmente temibili le recidive di LAL Ph+, data la scarsa efficacia del ponatinib alla recidiva. In generale, vista l'importanza prognostica e clinica della MRD nella LAL, se ne raccomanda il monitoraggio accurato durante le fasi più critiche (consolidamento, allotrapianto), per cogliere i primi segni di una prossima recidiva precoce e poter così agire tempestivamente (monoclonali, DLI, variazioni TKI). Da notare inoltre, per pazienti affetti da LAL di linea B con età ≤ 25, l'avvio di terapia con cellule T modificate geneticamente per l'espressione di un "T-cell receptor" anti-CD19 chimerico (CAR T).

Tabella 11. Trattamento della LAL con resistenza/recidiva ematologica

CATEGORIA	OPZIONI DI TRATTAMENTO
Pazienti "fit", LAL-B Ph-	• Blinatumomab[§] (se CD19+); • Inotuzumab ozogamicin[§] (se CD22+); • Chemioterapia con citarabina/metotrexate ad alte dosi* • Chemioterapia con fludarabina*[§] • Chemioterapia con clofarabina (off-label)[§] nei pazienti responsivi: TMO allogenico
Pazienti "fit", LAL-B Ph+	• CAR T se paziente con età inferiore o uguale a 25 anni; • 2G o 3G TKI[§] (dasatinib/nilotinib/bosutinib/ponatinib, in base allo stato mutazionale, alle linee di trattamento precedenti e tossicità/intolleranza a precedenti TKI) • Inotuzumab ozogamicin[§] (se CD22+, dopo fallimento/intolleranza/non eleggibilità a ponatinib); • combinazione TKI + chemioterapia • Blinatumomab[§] (se CD19+, dopo



	fallimento/intolleranza/non eleggibilità a ponatinib) (off-label);
	nei pazienti responsivi: TMO allogenico
Pazienti "fit", LAL-T	- Nelarabina[§] - Chemioterapia con citarabina/metotrexate ad alte dosi - Chemioterapia con fludarabina[§]
	nei pazienti responsivi: TMO allogenico
Pazienti "unfit-frail", LAL-B Ph-, LAL-T	Schemi palliativi (vincristina, methotrexate, 6-mercaptopurina, ciclofosfamide, steroide etc).
Pazienti "unfit-frail", LAL-B Ph+	2G o 3G TKI[§] (dasatinib/nilotinib/bosutinib/ponatinib, in base allo stato mutazionale, alle linee di trattamento precedenti e tossicità/intolleranza a precedenti TKI)

* la chemioterapia "standard of care" determina nei pazienti con LAL di linea B Ph- inferiori probabilità di risposta ematologica, risposta MRD completa e inferiore sopravvivenza rispetto al trattamento con blinatumomab o con inotuzumab ozogamicin.

[§] nei pazienti che non ricevono chemioterapia sistemica con agenti che attraversano la barriera emato-encefalica è necessario aggiungere profilassi intratecale delle localizzazioni SNC.

Tabella 12. Trattamento della LAL con MRD persistente o recidiva.

CATEGORIA	OPZIONI DI TRATTAMENTO
MRD positiva non quantificabile	"Watch & wait"
Pazienti "fit", LAL B Ph-: MRD positiva quantificabile in aumento	- Blinatumomab (se CD19+) + TMO allogenico - Inotuzumab ozogamicin se CD22+ (GIMEMA) TMO allogenico - TMO allogenico*
Pazienti "fit", LAL B Ph+: MRD positiva quantificabile/in aumento	2G o 3G TKI (dasatinib/nilotinib/bosutinib/ponatinib, in base allo stato mutazionale e alle linee di trattamento precedenti) + TMO allogenico - Inotuzumab ozogamicin se CD22+ (GIMEMA) + TMO allogenico - DLI (se precedente TMO allogenico) - TMO allogenico*

* il tempo ottimale del TMO nei pazienti MRD+ è definito dallo specifico protocollo; tuttavia, l'impiego di farmaci alternativi per ottenere una risposta MRD completa prima del TMO è probabilmente la strategia migliore.



10.8.9. Terapia del linfoma linfoblastico: i linfomi linfoblastici rappresentano forme apparentemente localizzate di malattie B- o T-linfoblastiche, per definizione con interessamento midollare <25%. La maggioranza dei casi (80%) è costituita da linfomi T-linfoblastici, la cui principale caratteristica è la presentazione con massa mediastinica che causa importante sintomatologia locale. Il trattamento è analogo alla tipica LAL, inclusa profilassi meningea e laddove possibile studio della MRD. A causa delle caratteristiche cliniche, il linfoma linfoblastico viene stadiato come un linfoma non-Hodgkin, anche con esame PET, che risulta utile per definire il grado di risposta iniziale alla chemioterapia e stabilire la necessità o meno di radioterapia mediastinica (da evitare preferibilmente nei soggetti giovani dato il rischio di sequele a lungo termine a carico di tiroide, mammelle, esofago e apparato cardiorespiratorio, a fronte di una non comprovata necessità). Nel linfoma linfoblastico trattato con criteri moderni il TMO allogenico è raramente richiesto (resistenti e recidivi). La sopravvivenza è del 70% circa.

10.8.10. Terapia del linfoma/leucemia di Burkitt (Tabella 13): Il linfoma e la leucemia di Burkitt (a cellule B mature) costituiscono un continuum diagnostico di una forma tumorale altamente specifica associata a riarrangiamenti genici coinvolgenti le Ig e l'oncogene MYC. La forma leucemica, pura o associata a depositi linfomatosi e/o interessamento neurologico, ne rappresenta l'estremo più aggressivo ed a peggior prognosi. Purtroppo, protocolli molto specifici basati su chemioterapia rotazionale ad alte dosi più monoclonale anti-CD20 (rituximab) consentono risultati eclatanti, quali ottenimento della RC nell'80-90% dei casi (importantissimo a questo riguardo la diagnosi precoce ed il pronto riferimento ai Centri di trattamento, prima del deterioramento del paziente per complicanze metaboliche ed infettive) e cura nel 70-80%, sia pure con differenze relative all'età ed allo stadio di malattia. I protocolli accreditati dei migliori risultati, cui fare riferimento, sono lo schema di Magrath CODOX/M-IVAC ed il programma tedesco per adulti B-NHL 2002 derivato dall'analogo pediatrico BFM. Disponibili anche altri schemi di analoga impostazione (POG, HyperCVAD), tra i quali va segnalato il programma DA-EPOCH-RR per soggetti HIV+. Importantissima data la velocità di crescita della malattia il rispetto dei tempi teorici di ritrattamento per evitare perdite di risposta di tipo cinetico dalle conseguenze disastrose. Difficilissimo il recupero dei pazienti resistenti e recidivati, per i quali non vi sono schemi certi di riferimento (segnalate risposte a R-ICE, rituximab/ifosfamide/carboplatino/etoposide; tentativo di allotrapianto).



Tabella 13. Opzioni di terapia di prima linea per LAL B matura e linfoma di Burkitt dell'adulto nella Regione Veneto (N.B: regimi attivi a Dicembre 2020).

Tipologia pazienti	Programma / protocollo	Note / riferimenti
Pazienti "fit", HIV-	- Schema GMALL; - Schema CODOX-IVAC; - Schema HyperCVAD e Rituximab;	ClinicalTrials.gov NCT 01290120; Intermesoli T et al, <i>Haematologica</i> 2013;98:1718⁵⁸ Mead GM et al. <i>Ann Oncol</i> 2002;13(8):1264-74⁵⁹ Thomas DA et al. <i>Cancer</i> 2006;106(7):1569-80⁵⁶
Pazienti "fit", HIV+	- Schema CODOX-IVAC; - Schema DA-EPOCH-RR.	Noy A et al. <i>Blood</i> 2015;126(2):160-6⁶⁰ Dunleavy K et al, <i>NEJM</i> 2013;369:191552⁶¹
Pazienti "Unfit"	Schema DA-EPOCH-RR.	-
Pazienti "frail"	Chemioterapia palliativa con schemi CHOP-like	-

10.8.11 Aspetti assistenziali

Gli aspetti assistenziali del trattamento della LA dell'adulto nei diversi ambiti sono estremamente complessi e devono essere gestiti da equipe interdisciplinari ben motivate ed addestrate comprendenti medici specialisti Ematologi, infermieri, farmacisti, trasfusionisti, patologi, laboratoristi ed all'occorrenza infettivologi, microbiologi, rianimatori, radioterapisti e altri specialisti secondo le necessità cliniche. I riferimenti sono le procedure aziendali e di reparto esistenti nella struttura ematologica di I livello/UOC o II/III livello. Allo stesso modo, gli aspetti relativi alla sicurezza del paziente (es. controindicazioni all'uso di determinati farmaci, rischi di associazioni pericolose, dosi massime, profilassi raccomandate, etc.) come pure il razionale di impiego, le indicazioni terapeutiche, la posologia e modalità di somministrazione inclusa dispensazione e monitoraggio AIFA, la tossicità e le interazioni farmacologiche tipiche di ogni singolo farmaco antileucemico e non impiegato sono oggetto di trattazione dettagliata in ogni singolo protocollo di terapia ed ai riferimenti bibliografici pertinenti. Data l'enorme complessità della materia, di assoluta competenza specialistica, non viene fornita nel presente PDTA una trattazione dettagliata di questi aspetti.

11. Follow up

Durante e in prossimità dei trattamenti intensivi, non intensivi e TMO i pazienti di area ambulatoriale vengono monitorati molto strettamente, settimanalmente o più volte alla settimana in funzione del trattamento, tipo di protocollo e complicanze attese o in atto.

Viceversa i pazienti in RC dopo conclusione della terapia vengono rivalutati periodicamente ad intervalli crescenti purché in assenza di complicanze da trattamento. Ne soggetti in RC in buone



condizioni generali con esami nella norma non è indicata l'esecuzione di mieloaspirati di sorveglianza", essendo stato già dimostrato che documentare casualmente in questo modo una recidiva precoce/parziale non incide né sulla scelta né sul risultato terapeutico. Tali mieloaspirati periodici possono però essere richiesti da protocolli particolari, per la valutazione del chimerismo post-trapianto e per la valutazione della MRD sempre a fini terapeutici (LAP, LAL sia Ph+ che Ph-) (Tabella 14).

Tabella 14. Procedure generali di monitoraggio periodico per pazienti adulti con LA in prima RC.

Monitoraggio e controllo	Tipo di accertamento	Periodicità/ raccomandazioni
Clinico ematologico	Visita ematologica	1-2 mesi nel primo anno; 3-6 mesi, 2°-5° anno; successivo annuale
Clinico specialistico	Visita cardiologica, con ECG, ecocardiogramma	Annuale (pazienti con LAP esposti ad antracicline/ATO)
Esami ematochimici	Emocromo, formula, funzione epato-renale, emocoagulazione, proteinemia, glicemia	Secondo controllo clinico ematologico
Esame midollare	Morfologia, MRD	Secondo sottotipo LA, protocollo di trattamento specifico, esecuzione TMO allogenico

12. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici). Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

13. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori

Per verificare l'effettiva applicazione del corrente PDTA da parte dei Centri ematologici regionali di I/II livello sono stati individuati i seguenti indicatori clinici:

1. Registrazione prospettica del grado di "fitness" secondo la scala SIE/SIES/GITMO di ogni paziente adulto (età 18+ anni) con nuova diagnosi di LAM o LAL.
2. Registrazione prospettica del tipo di trattamento (intensivo, non intensivo o palliativo) prescritto ai pazienti adulti con nuova diagnosi di LAM.
3. Registrazione prospettica dei TMO allogenici eseguiti nella Regione Veneto o presso altre regioni in soggetti adulti con nuova diagnosi di LAM o LAL effettuate presso i Centri ematologici veneti di I/II livello.

14. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione del PDTA e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dal PDTA e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione.



15. Bibliografia

1. LBDATA: I tumori in Italia, Rapporto 2009: i trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). Italian Cancer Figures, Report 2009: Cancer trend (1998-2005). Epidemiologia & Prevenzione. Rivista dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. 33:92-93, 2009
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al: Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 116:3724-34, 2010
3. Miranda-Filho A, Pineros M, Ferlay J, et al: Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. Lancet Haematol 5:e14-e24, 2018
4. Haas Vd, Ismaila N, Advani A, et al: Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. Journal of Clinical Oncology 37:239-253, 2019
5. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al: Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncology 21:4642-4649, 2003
6. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al: Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 113:1875-91, 2009
7. Fey MF, Buske C: Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24 Suppl 6:vi138-43, 2013
8. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al: Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 27:v69-v82, 2016
9. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129:424-447, 2017
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute myeloid leukemia (Version 1.2019) and Acute Lymphoblastic Leukemia (version 1.2018)
11. Kantarjian H: Acute myeloid leukemia—Major progress over four decades and glimpses into the future. Am J Hematol 91:131-145, 2016
12. Estey E: Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. Am J Hematol 91:824-46, 2016
13. Stein EM, Tallman MS: Emerging therapeutic drugs for AML. Blood 127:71-8, 2016
14. Dombret H, Gardin C: An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood 127:53-61, 2016
15. Cicconi L, Lo-Coco F: Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Ann Oncol 27:1474-81, 2016
16. Schuh AC, Döhner H, Pleyer L, et al: Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. Crit Rev Oncol Hematol 116:159-177, 2017
17. Bell JA, Galaznik A, Huelin R, et al: Effectiveness and Safety of Therapeutic Regimens for Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 18:e303-e314, 2018
18. Burnett AK: Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed AML Unfit for Traditional Therapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 18:553-557, 2018
19. Bassan R, Hoelzer D: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 29:532-43, 2011



20. Gokbuget N: How I treat older patients with ALL. *Blood* 122:1366-75, 2013
21. Curran E, Stock W: How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood* 125:3702-10, 2015
22. Wolach O, Amitai I, DeAngelo DJ: Current challenges and opportunities in treating adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 179:705-723, 2017
23. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, et al: Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. *JAMA Oncol* 4:725-734, 2018
24. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H: Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol* 4:1413-1420, 2018
25. Bassan R, Bourquin J-P, DeAngelo DJ, et al: New Approaches to the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 36:3504-3519, 2018
26. van Dongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, et al: Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 125:3996-4009, 2015
27. Bassan R, Intermesoli T, Scattolin A, et al: Minimal Residual Disease Assessment and Risk-based Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17s:S2-s9, 2017
28. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al: Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 3:e170580, 2017
29. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al: Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol* 94:257-265, 2019
30. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al: Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 131:1275-1291, 2018
31. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al: Consensus-based definition of unfit 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* 27:997-9, 2013
32. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al: Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 36:2326-2347, 2018
33. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126:291-9, 2015
34. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28:562-9, 2010
35. Garcia-Delgado R, de Miguel D, Bailen A, et al: Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 38:744-50, 2014



36. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al: Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-7, 2012
37. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al: Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 361:1249-1259, 2009
38. Kern W, Estey EH: High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer* 107:116-24, 2006
39. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al: Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood* 75:27-32, 1990
40. Bassan R, Intermesoli T, Masciulli A, et al: Randomized trial comparing standard vs sequential high-dose chemotherapy for inducing early CR in adult AML. *Blood Advances* 3:1103-1117, 2019
41. Lambert J, Pautas C et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 104:113-119, 2019
42. Kolitz JE, Strickland SA et al. Consolidation outcomes in CPX-351 versus cytarabine/daunorubicin-treated older patients with high-risk/secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 61:631-640, 2020
43. Stone RM, Mandrekar SJ, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 377:454-464, 2017
44. Bassan R, Buelli M, Viero P, et al: The management of acute myelogenous leukemia in the elderly: ten year experience in 118 patients. *Hematology Oncol* 10:251-260, 1992
45. Wei AH, Montesinos P et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 135:2137-2145, 2020
46. Bohl SR, Bullinger L, Rücker FG. Epigenetic therapy: azacytidine and decitabine in acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 11:361-371, 2018
47. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, et al: FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 82:231-5, 2003
48. Hiddemann W, Kreutzmann H, Donhuijsen-Ant R, et al: High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (HAM) for the treatment of refractory acute lymphoblastic leukemia. *Onkologie* 10:11-2, 1987
49. Visani G, Tosi P, Zinzani PL, et al: FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF): an effective and tolerable protocol for the treatment of 'poor risk' acute myeloid leukemias. *Leukemia* 8:1842-6, 1994
50. Perl AE, Martinelli G et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 381:1728-1740, 2019
51. Kaya AH, Tekgunduz E, Ilkkilic K, et al: Efficacy of CLARA in recurrent/refractory acute myeloid leukaemia patients unresponsive to FLAG chemotherapy. *J Chemother* 30:44-48, 2018
52. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al: Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 9:1210-4, 1991



53. DiNardo CD, Rausch CR et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol* 93:401-407, 2020
54. Bassan R, Chiaretti S, Paoloni F, et al: First results of new GIMEMA trial LAL1913 for adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia (Ph- ALL), on behalf of the GIMEMA working group. *Hemasphere* 2:408, 2018
55. Bassan R, Masciulli A, Intermesoli T, et al: Final Results of Northern Italy Leukemia Group (NILG) Trial 10/07 Combining Pediatric-Type Therapy with Minimal Residual Disease Study and Risk-Oriented Hematopoietic Cell Transplantation in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood* 128:176-176, 2016
56. 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
57. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al: Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 18:547-61, 2000
58. 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
59. 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
60. Noy A, Lee JY, Cesarman E, Ambinder R, Baiocchi R, Reid E, Ratner L, Wagner-Johnston N, Kaplan L; AIDS Malignancy Consortium. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 126:160-6, 2015
61. 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

16. Contatti utili

Dott. Renato Bassan renato.bassan@aulss3.veneto.it,

Dott. Matteo Leoncin matteo.leoncin@aulss3.veneto.it,

Dott.ssa Carmela Gurrieri carmela.gurrieri@unipd.it

