

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

### RETE EMATOLOGICA LOMBARDA Commissione Tecnica Leucemie Acute

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

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

Giuseppe Rossi, Chiara Cattaneo, Erika Borlenghi (Brescia)

Ivana Lotesoriere (ASST Valle Olona – Busto Arsizio)

Valentina Mancini, Rosa Greco (Milano Niguarda)

Gigli Federica (Milano Istituto Europeo Oncologico)

Massimo Bernardi, Giglio Fabio (Milano S. Raffaele)

Nicola Fracchiolla (Milano Policlinico)

Monica Fumagalli (Monza)

Mauro Turrini (Como Valduce)

Patrizia Zappasodi, Marianna Rossi, Elisa Roncoroni (Pavia)

Alfredo Molteni (Cremona)

Paola Cozzi (Legnano)

Claudia Maria Basilico (Varese)

Matteo Della Porta, Alessia Campagna (Milano Humanitas)

Francesco Onida (Milano Fatebenefratelli)

**Roberto Cairoli**, Milano Niguarda (Coordinamento REL)

**Alessandro Rambaldi**, Bergamo (Coordinamento REL)

# INDICE

## INTRODUZIONE

- *Razionale ed Obiettivi* \_\_\_\_\_ pag. 3
- *Incidenza* \_\_\_\_\_ pag. 3

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

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

### **2. La classificazione diagnostica** \_\_\_\_\_ pag. 7

### **3. Stratificazione prognostica** \_\_\_\_\_ pag. 9

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

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

### **5. Gestione del paziente fit per chemioterapia intensiva (CI)** \_\_\_\_\_ pag. 14

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

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

### **8. Gestione del paziente unfit per chemioterapia non intensiva (FRAIL)** \_\_\_\_\_ pag. 15

### **9. Follow up e Malattia Minima Residua (MRD)** \_\_\_\_\_ pag. 15

### **10. Comunicazione al paziente** \_\_\_\_\_ pag. 17

## **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI** \_\_\_\_\_ pag. 18

## **Introduzione**

### ***Razionale ed obiettivi***

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

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

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

### ***Incidenza***

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

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

Come riportato nelle linee guida SIE (Società Italiana di Ematologia) recentemente pubblicate e relative alla LMA in pazienti di età  $\geq 60$  anni, come conseguenza dell'invecchiamento generale della popolazione, è lecito attendersi che in Italia nei prossimi anni vi sarà un incremento significativo dei casi di LMA<sup>1</sup>.

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

### ***1.1 Gestione Iniziale***

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

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

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

## 1.2 **La diagnosi di LMA**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Di seguito le tempistiche di refertazione indicate per la diagnostica delle LMA secondo le linee guida ELN 2022<sup>2</sup> (Tab. 1) e fattibilità nazionale<sup>3</sup>.

**Tabella 1.** Tempi di refertazione delle analisi genetiche per le LMA (ELN 2022)<sup>2</sup>

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

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

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

### **1.2.2 *Utilizzo dei pannelli di Next Generation Sequencing (NGS)***

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

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

## **2. La classificazione diagnostica**

La caratterizzazione genetico-molecolare ci consentirà di applicare la nuova classificazione diagnostica gerarchica secondo International Consensus Classification 2022<sup>4</sup> (Fig. 2) nonché la classificazione proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>5</sup>. Quando possibile, si suggerisce di definire la diagnosi secondo entrambe queste classificazioni internazionali.

**Figura 2**

**Elenco delle LMA con anomalie genetiche ricorrenti secondo ICC 2022**

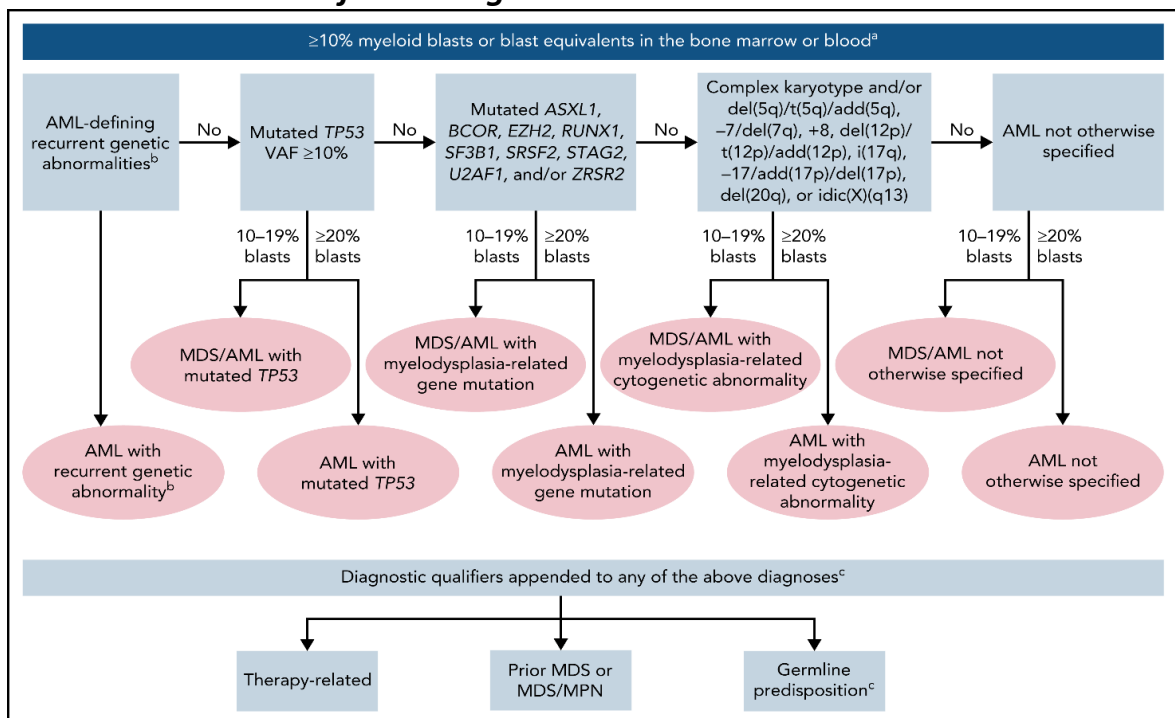
LAM con anomalie genetiche ricorrenti (per la diagnosi sono richiesti più del 10% di blasti/equivalenti blastici su sangue midollare o periferico) \*

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

L'entità è denominata con la specifica anomalia genetica.

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

**Classificazione gerarchica dell'ICC delle LAM**



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

Si puntualizza quanto segue:

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

### **3. Stratificazione prognostica**

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

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

#### **3.1 *Caratteristiche biologiche***

Per quanto riguarda le caratteristiche biologiche che hanno impatto sulla prognosi si deve far riferimento alle raccomandazioni dell'European Leukemia Net (ELN) 2022<sup>2</sup> (Tab. 2). Tale classificazione è basata esclusivamente su dati di pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia intensiva e non è pertanto da intendersi valida per i pazienti candidati ad opzioni terapeutiche non intensive (a base di ipometilanti  $\pm$  venetoclax o azacitidina + ivosidenib per i pazienti con mutazione di IDH1). A questo scopo è stata recentemente pubblicata a cura degli stessi autori la stratificazione prognostica ELN 2024 less-intensive<sup>8</sup> (Tab. 3).

**Tabella 2.** Stratificazione prognostica ELN 2022

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

**Tabella 3.** Stratificazione prognostica ELN 2024-less intensive

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

### 3.2 *Valutazione della Fitness paziente specifica*

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

Dal 2013 in Lombardia lo strumento multiparametrico più comunemente utilizzato e basato sullo studio delle comorbilità paziente-specifiche è quello SIE/SIES/GITMO<sup>9</sup>. Tale score geriatrico ha la peculiarità di correlare le caratteristiche cliniche del paziente alle specifiche modalità terapeutiche allora disponibili. Tali criteri, seppur comunemente utilizzati perché di facile applicabilità e più volte validati<sup>10,11</sup>, potranno richiedere nel prossimo futuro una revisione alla luce dei recenti progressi nell'armamentario terapeutico disponibile per la LMA che ha visto l'introduzione di farmaci innovativi e combinazione degli stessi con profili di tossicità ematologica ed extra-ematologica differenti<sup>10,12</sup>.

In particolare, il panel di esperti REL ha identificato ulteriori criteri clinici, sulla base della esperienza di "real life", utili per identificare, tra i pazienti **unfit per chemioterapia intensiva** secondo SIE, SIES, GITMO<sup>9</sup>, coloro che risultano **unfit anche per una terapia non intensiva che induca aplasia prolungata** (Fig. 3). In particolare, si ritiene che un'attenta selezione del paziente possa evitare di avviare trattamenti comunque non tollerabili dal paziente fragile e, al contrario, impedire che atteggiamenti immotivatamente minimalisti possano precludere ad alcuni pazienti un giusto accesso a cure potenzialmente capaci di incrementare in modo significativo sopravvivenza e qualità di vita. Tutto questo nel pieno e responsabile rispetto delle risorse economiche messe a disposizione dal Sistema Sanitario Nazionale e Regionale.

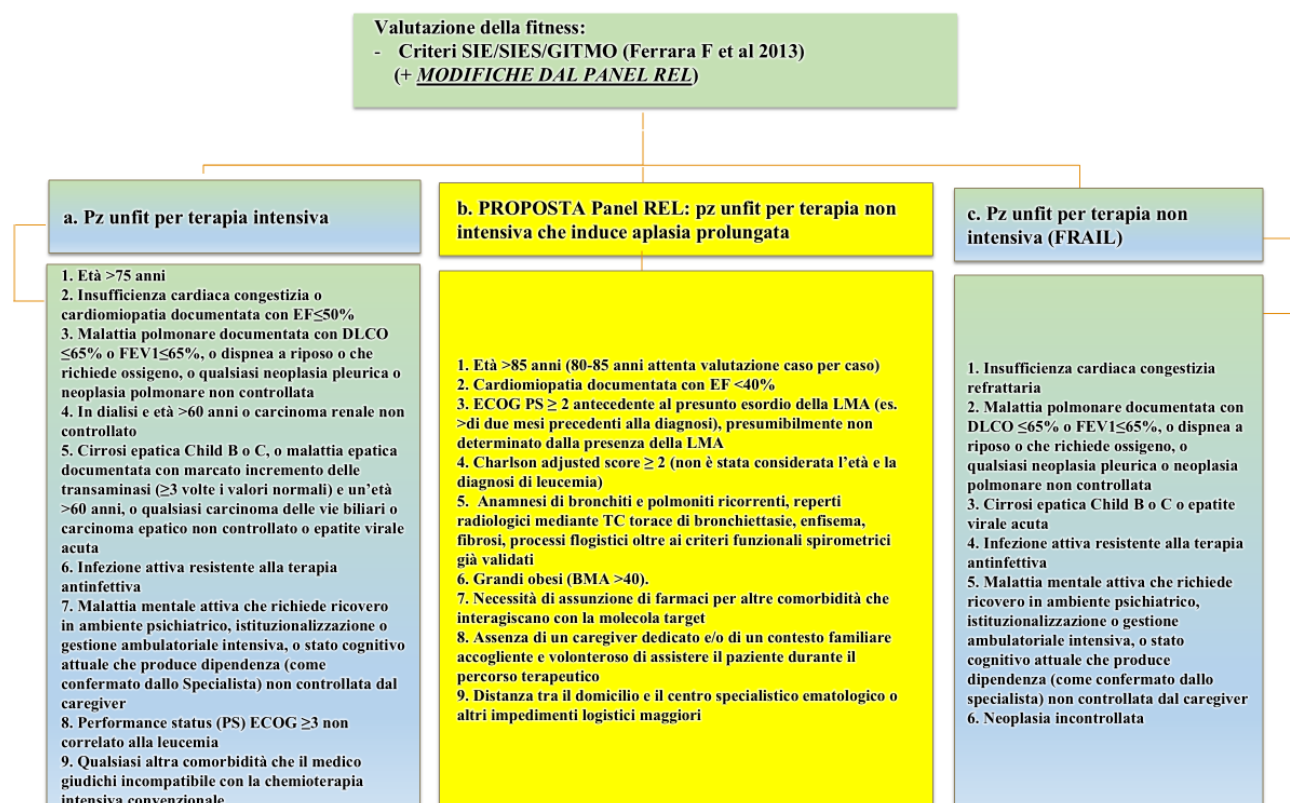
Di seguito i criteri condivisi dal panel per definire pazienti **unfit per chemioterapia non intensiva che induca aplasia prolungata**:

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

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

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

**Figura 3**



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

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

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

#### Livello A:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **9. Follow up e Malattia Minima Residua (MRD)**

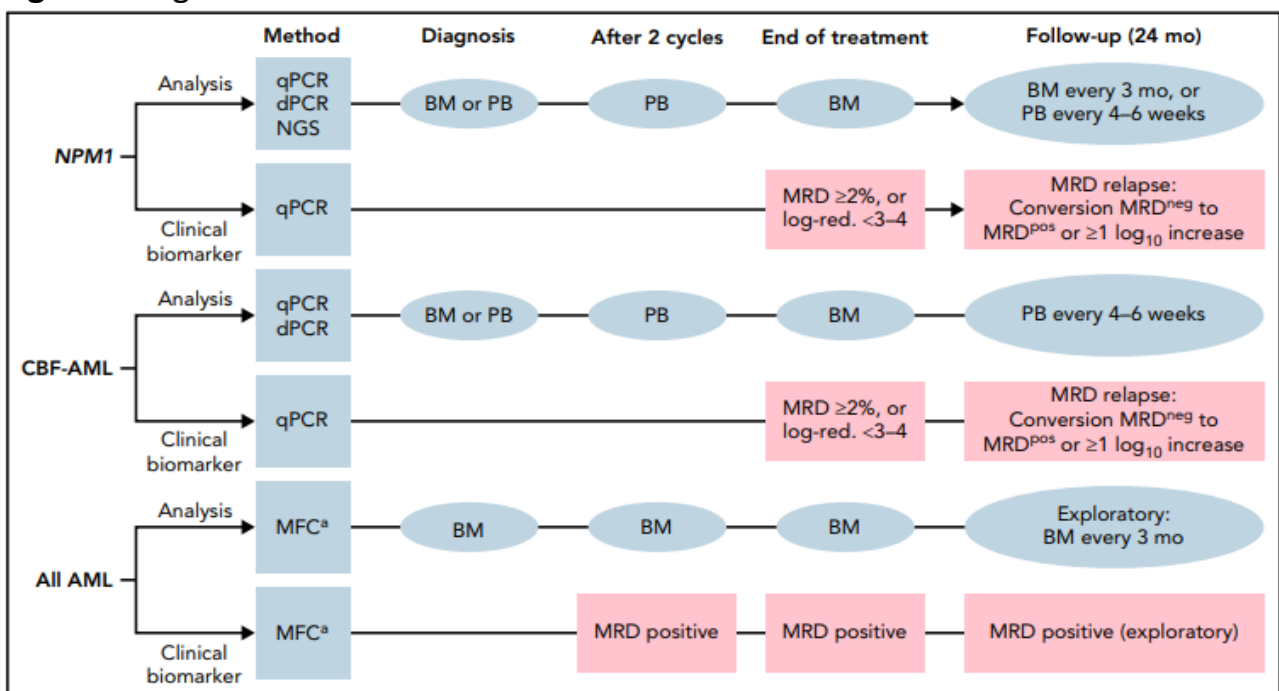
L'analisi della Malattia Minima Residua (MRD) rappresenta un capitolo fondamentale nella valutazione della prognosi e nella scelta del trattamento delle leucemie acute. Il monitoraggio della MRD nel corso del follow up dei pazienti in remissione completa di malattia, durante e al termine dei rispettivi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

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

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

Di seguito l'algoritmo di valutazione della MRD e punti temporali in cui la MRD è considerata un biomarcatore clinicamente rilevante secondo ELN 2022<sup>2</sup> (Fig. 4).

**Figura 4.** Algoritmo di valutazione MRD ELN 2022



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

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

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

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

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

## **10. Comunicazione al paziente**

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

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

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

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