

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

RETE EMATOLOGICA LOMBARDA Commissione Tecnica Leucemie Acute

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

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

Giuseppe Rossi, Chiara Cattaneo, Erika Borlenghi (Brescia)

Ivana Lotesoriere (ASST Valle Olona – Busto Arsizio)

Valentina Mancini, Rosa Greco (Milano Niguarda)

Gigli Federica (Milano Istituto Europeo Oncologico)

Massimo Bernardi, Giglio Fabio (Milano S. Raffaele)

Nicola Fracchiolla (Milano Policlinico)

Monica Fumagalli (Monza)

Mauro Turrini (Como Valduce)

Patrizia Zappasodi, Marianna Rossi, Elisa Roncoroni (Pavia)

Alfredo Molteni (Cremona)

Paola Cozzi (Legnano)

Claudia Maria Basilico (Varese)

Matteo Della Porta, Alessia Campagna (Milano Humanitas)

Francesco Onida (Milano Fatebenefratelli)

Roberto Cairoli, Milano Niguarda (Coordinamento REL)

Alessandro Rambaldi, Bergamo (Coordinamento REL)

INDICE

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

1 SCOPO

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

2 CAMPO DI APPLICAZIONE

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

3 TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

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

4 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

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

Iter diagnostico

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

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

Accertamenti ematologici:

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

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

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

Accertamenti non ematologici:

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

Fattori di rischio per LAL

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

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

I fattori di rischio clinico alla diagnosi includono:

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

Iter terapeutico

Terapia di supporto

Idratazione:

Correzione squilibri metabolici e idro-elettrolitici

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

Terapia trasfusionale:

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

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

Profilassi antinfettiva:

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

Posizionamento catetere venoso centrale:

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

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

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

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

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

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

Opzioni terapeutiche:

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

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

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

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

RECIDIVA EMATOLOGICA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B, PHILADELPHIA NEGATIVA

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

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

Opzioni terapeutiche:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RECIDIVA EMATOLOGICA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA T

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

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

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

PRIMA LINEA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PHILADELPHIA POSITIVA

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

recentemente dimostrato in uno studio con caratteristiche simili¹⁵.

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

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

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

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

- **Induzione:**

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

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

> proseguire TKI per 85 giorni.

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

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

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

RECIDIVA EMATOLOGICA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B PHILADELPHIA POSITIVA

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

Opzioni terapeutiche:

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

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

PRIMA LINEA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA TIPO BURKITT

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

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

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

Pazienti con età > 70 anni:

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

5 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

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

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