

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

LEUCEMIA ACUTA DELL'ADULTO

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione LEUCEMIE ACUTE, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dalla Dr.ssa Cristina Skert e dal Dr. Michele Gottardi il 17/5/2025 (*prima versione*) e il 4/7/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/9/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

1. Glossario.....	4
2. Gruppo di lavoro.....	5
3. Scopo e destinatari.....	6
4. Razionale e dati epidemiologici.....	6
5. Aspetti organizzativi I: terapia intensiva presso Centri di I livello/UOC.....	7
6. Aspetti organizzativi II: terapia non intensiva presso Centri di I e II livello.....	7
7. Diagramma di flusso della LIDTR	9
8. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso.....	10
8.1 Accesso del paziente.....	10
8.2 Informazione del paziente.....	10
8.3 Inquadramento clinico iniziale.....	10
8.4 Valutazione prognostica iniziale.....	12
8.5 Valutazione della <i>fitness</i> e della candidabilità a terapia intensiva.....	14
8.6 Definizione del piano terapeutico.....	16
8.7 Obiettivo finale del trattamento: definizioni standard.....	18
9 Aspetti specifici del trattamento.....	19
9.1 Terapia di prima linea della LAM.....	20
9.2 Terapia di seconda linea della LAM.....	22
9.3 Terapia di prima linea della LAP.....	23
9.4 Terapia di seconda linea della LAP.....	24
9.5 Terapia della LAM nell'anziano e/o non candidato a terapia intensiva (" <i>unfit</i> " e " <i>frail</i> ").....	25
9.5.1 Terapia di prima linea del paziente <i>unfit</i>	25
9.5.2 Approccio al paziente <i>frail</i> con LAM di prima diagnosi.....	26
9.5.3 Terapia di seconda linea del paziente <i>unfit</i>	27
9.6 Follow-up clinico-laboratoristico e malattia residua misurabile (MRD) nella LAM.....	27
9.7 Terapia di prima linea della LAL Ph-.....	30
9.8 Terapia di prima linea della LAL Ph+.....	31
9.9 Terapia delle LAL MRD+ e recidivate/refrattarie.....	34
9.10 Terapia del linfoma linfoblastico.....	37
9.11 Terapia del linfoma/leucemia di Burkitt.....	37
9.12 Follow up clinico/ematologico e della MRD nelle LAL.....	38
10. Aspetti assistenziali.....	40

11. Follow up generale.....	40
12. Modalità di diffusione.....	41
13. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori.....	41
14. Verifiche, revisioni e raccolta dati.....	41
15. Bibliografia.....	42

1. Glossario

AIEOP	Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica
AIRTUM	Associazione Italiana Registro Tumori
ATRA	Acido <i>all-trans</i> retinoico
ATO	Triossido di arsenico
CSE	Cellule staminali emopoietiche
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
DLI	Donor lymphocyte infusion
EHA	European Hematologic Association
ELN	European LeukemiaNet
ESMO	European School of Medical Oncology
GB	Globuli bianchi
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo
HR	High risk
LA	Leucemia acuta
LAIP	Leukemia associated immunophenotype
LAL	Leucemia acuta linfoblastica/linfoide
LAM	Leucemia acute mieloblastica/mieloide
LAP	Leucemia acuta promielocitica
MDS	Mielodisplasia
MFC	Multiparameter Flowcytometry
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
TCSE	Trapianto di cellule staminali emopoietiche
UOC	Unità operativa complessa
UOS, UOSD	Unità Operativa Semplice, UOS dipartimentale

2. Gruppo di lavoro

Partecipanti	Struttura	Ruolo	Contatto
Dott. Cristina Skert	UOC Ematologia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Direttore, Co-Coordinatore Commissione LA	cristina.skert@aulss3.veneto.it
Dott. Michele Gottardi	UOC Oncoematologia, Dipartimento di Oncologia - Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS, Castelfranco Veneto (TV)	Direttore, Co-Coordinatore Commissione LA	michele.gottardi@iov.veneto.it
Dott. Roberta DeMarchi	UOC Oncoematologia, Dipartimento di Oncologia - Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS, Castelfranco Veneto (TV)	Dirigente Medico	roberta.demarchi@iov.veneto.it
Dott. Mauro Endri	UOC Ematologia, Veneto, AULSS2 Marca Trevigiana, Treviso	Dirigente medico	mauro.endri@aulss2.veneto.it
Dott. Davide Facchinelli	UOC Ematologia, AULSS8 Berica, Vicenza	Dirigente medico	davide.facchinelli@aulss8.veneto.it
Dott. Ilaria Tanasi	Unità di Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona	Dirigente medico	ilaria.tanasi@aovr.veneto.it
Dott. Luca Frison	UOC Ematologia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Dirigente medico	luca.frison@aulss3.veneto.it
Dott. Matteo Leoncin	UOC Ematologia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Dirigente medico	matteo.leoncin@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 di II e III livello integrati o meno in reparti di Medicina e Oncologia, 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 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 mieloide, leucemia plasmocitoide dendritica a cellule blastiche, linfoma linfoblastico e linfoma/leucemia di Burkitt. I soggetti considerati hanno età minima di 16 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). In casi selezionati ed in presenza di specifici protocolli, alcuni pazienti di età borderline potrebbero essere riferiti ai Centri Pediatrici anche se di età superiore ai 16 anni.

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 mieloide (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) i dati aggiornati al 2023 riportano un tasso stimato di incidenza per l'Italia di 3-4 casi per 100.000/anno di LAM (con prevalenza del sesso maschile: M/F 55 vs 45%; circa il 30% di tutte le leucemie) e, per le LAL (circa il 9,4% di tutte le leucemie), di 1.6 (uomini) e 1.2 (donne).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 68 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 riguarda 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). Sono in corso di aggiornamento i dati relativi agli anni 2019-2021 applicati alla popolazione ISTAT residente al 01.01.2024.

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 del Decreto Regionale n.116 del 08/08/2024, che ne autorizza la prescrizione di farmaci soggetti a Registro di monitoraggio AIFA dell'area onco-ematologica.

Le UOC di I livello sono dotate di un'equipe di Ematologi presenti quotidianamente sia per la diagnosi che per la terapia, con guardia attiva e reperibilità 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 cellule staminali emopoietiche.

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. In questa categoria non candidabile a chemioterapie intensive, l'avvento di nuove terapie singole o di combinazione, meno impattanti in termini di tossicità, può indurre risultati favorevoli. È 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 sovra-aziendale (Tabella 1). I trattamenti non intensivi eseguibili nei Centri di II-III livello includono terapie "single agent" (es ipometilanti o basse dosi di Ara-C s.c.).

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 TCSE 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 Ven.	Treviso Castelfranco Veneto IOV		Vittorio Veneto
3 - Venezia	Mestre-Venezia	Mirano	
4 - Veneto orientale²	-	-	San Donà di Piave
5 - Rovigo³	-	Rovigo	-
6/AOP - Padova	Padova	Camposampiero Padova IOV	Schiavonia
7 - Alto Vicentino⁴	-	Bassano del Grappa	Santorso Arzignano Montebelluna
8 - Vicenza	Vicenza	-	-
9/AOUI - Verona	Verona	-	Legnago, Villafranca, 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

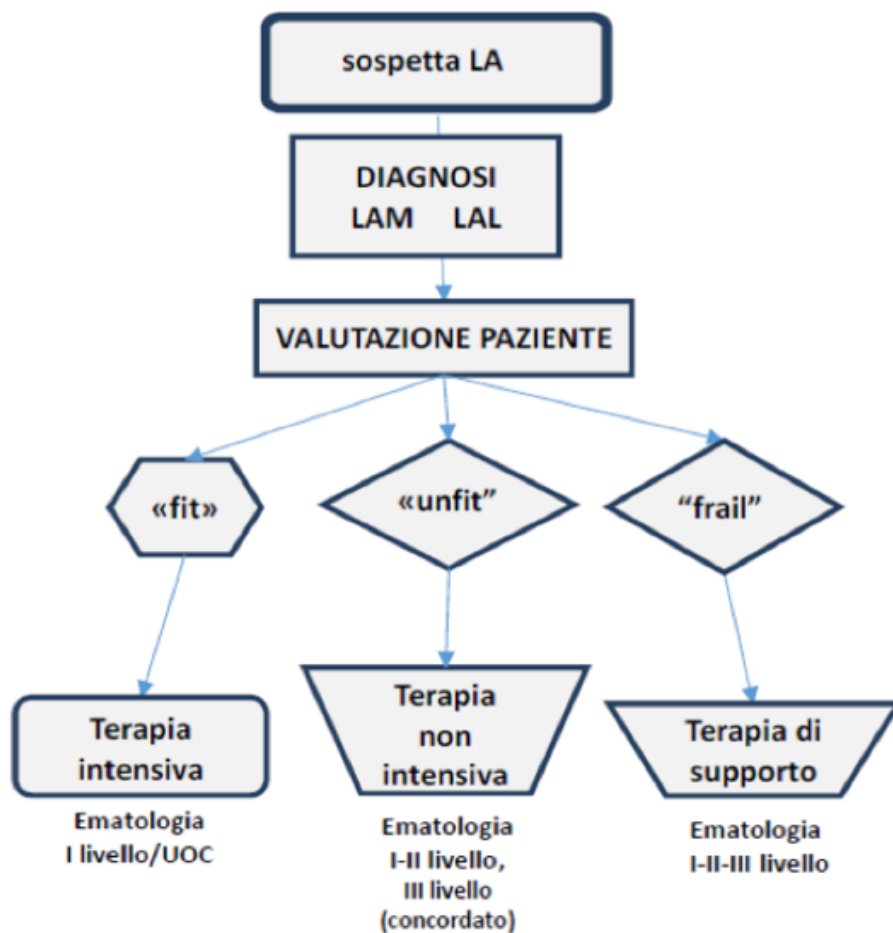
Centri di riferimento I livello: ¹Treviso, ²Mestre-Venezia, ³Verona, ⁴Vicenza

^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)

7. Diagramma di flusso della LIDTR (Fig.1)

Il percorso diagnostico-terapeutico si articola in modo molto complesso a causa delle diverse varianti cliniche e viene quindi frazionato nella fase diagnostica iniziale, nella gestione degli aspetti clinici e nella 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).

Fig. 1 Diagramma di flusso della LIDTR per Leucemia acuta – Flow-chart generale



8. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

8.1 Accesso del paziente

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono secondarie alla progressiva espansione del clone leucemico determinante anemia (astenia, dispnea ingravescenti), neutropenia (febbre, infezioni), piastrinopenia (diatesi emorragica); si possono verificare inoltre epatosplenomegalia, linfadenomegalie, ipertrofia gengivale e/o coinvolgimento di altri organi o apparati espressione di coinvolgimento extramidollare, in particolare la cute. La clinica induce generalmente il paziente a rivolgersi al medico curante e/o al Pronto Soccorso; in seguito alle anomalie riscontrate all'emocromo viene consultato l'Ematologo che avvia le procedure diagnostiche per una definizione rapida della patologia (non oltre le 24-48 ore in casi asintomatici e con esami non particolarmente compromessi); in alcune presentazioni è necessario il trattamento urgente delle complicanze; particolare attenzione necessitano casi sospetti di leucemia acuta promielocitica (pancitopenia e alterazione della coagulazione) e iperleucocitosi che si può associare a sintomi neurologici (confusione, cefalea, alterazione del visus e dello stato di coscienza) da leucostasi polmonare (dispnea) e manifestazioni trombotiche o emorragiche.

8.2 Informazione del paziente

Il medico responsabile della diagnosi e della terapia deve informare il paziente sulla diagnosi, la terapia a seguire, includendone i possibili effetti collaterali; per quanto riguarda la prognosi va sottolineato che al momento della diagnosi alcuni dati non sono ancora presenti. La diagnosi va condivisa anche con il/i familiare/i indicati dal paziente (previa firma su apposito documento) in modo che sia compreso il programma a seguire, che dipende dalle caratteristiche della leucemia diagnosticata (cicli chemioterapici intensivi o meno, possibile indicazione a trapianto allogenico di CSE), dalle condizioni del paziente (comorbidità, età) e dalla volontà dello stesso; l'obiettivo è la remissione di malattia ove possibile, ma anche prolungare e migliorare la qualità di vita del paziente. Data la complessità del percorso, è consigliata la consulenza psicologica per supportare il paziente e i familiari. In caso di inserimento in protocolli di ricerca è necessario fornire al paziente tutte le informazioni e quindi la sottoscrizione dei moduli di consenso informato.

8.3 Inquadramento clinico iniziale

Il sospetto di leucemia va confermato mediante l'esecuzione del mieloaspirato per definire le caratteristiche morfologiche e l'entità dell'infiltrato blastico; nel sangue periferico le cellule blastiche sono presenti in proporzioni variabili. La biopsia osteomidollare si effettuerà nei casi di impraticabilità del mieloaspirato ("punctio sicca"),

più frequente nei casi di LAL e LAM associate a fibrosi midollare. La diagnosi di LA si basa sulla morfologia integrata da analisi immunofenotipica, citogenetica e molecolare, dettagliata nella **LIDTR-REV/C12 Laboratorio**. 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 (**Tab 2**)

Tab. 2 Accertamenti clinici basali nelle leucemie acute

ACCERTAMENTI CLINICI BASALI 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 (in 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)

8.4 Valutazione prognostica iniziale

La valutazione prognostica integrata si basa sull'analisi di dati legati al paziente, alle caratteristiche biologiche e cliniche della malattia e alla dinamica di risposta iniziale al trattamento (determinazione della malattia minima residua). In pazienti affetti da LAM non promielocitica, di età inferiore a 65 anni e giudicati fit per terapia intensiva, la classificazione di rischio biologico del gruppo ELN (European LeukemiaNet) consente la stratificazione (alla diagnosi) in tre classi di rischio: favorevole, intermedio e sfavorevole (**Tabella 3**)⁴. Questa classificazione non è predittiva di sopravvivenza in pazienti anziani o *unfit* trattati con terapie non intensive. Una classificazione molecolare basata su 4 geni (NRAS, KRAS, FLT3-ITD e TP53) è stata recentemente proposta e inclusa nella classificazione ELN 2024 per pazienti trattati con terapie "less intensive"⁵. La recente classificazione ICC pone maggiore enfasi sulla rilevanza prognostica delle caratteristiche genetiche rispetto ad elementi indicativi di secondarietà (LAM secondaria) quali una precedente diagnosi di MDS o MPN Philadelphia negativa, o una storia di neoplasiaematologia pregressa trattata con chemio e/o radioterapia⁶. Questi ultimi elementi sono adesso definiti "qualificatori diagnostici". In pazienti con leucemia acuta promielocitica è possibile distinguere 2 classi di rischio, basso rischio (GB ≤10.000/mmc) o alto rischio (GB >10.000)⁷.

La leucemia linfoblastica acuta (LAL) è classificabile in diverse categorie di rischio secondo le raccomandazioni ESMO 2016⁸, successivamente integrate da quelle ELN 2024⁹ (**Tabella 4**). Tuttavia, la valutazione del rischio alla diagnosi deve essere integrata con la determinazione della MRD dopo i primi cicli di trattamento (induzione e consolidamento) per definire la strategia terapeutica più appropriata e identificare i pazienti candidabili a trapianto allogenico (TCSE).

Tabella 3. Classificazione di rischio genetico ELN2022 per LAM* †

RISCHIO GENETICO ELN 2022 LAM	
☐	FAVOREVOLE: (t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 ^a ; inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ::MYH11 ^a ; mutazione di NPM1 senza FLT3-ITD ^b ; mutazione CEBPA bZIP in-frame.
☐	INTERMEDIO: mutazione FLT3-ITD con o senza mutazione di NPM1 (senza concomitanti lesioni genetiche a rischio sfavorevole); t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A; alterazioni citogenetiche o molecolari non favorevoli/non avverse.
☐	AVVERSO: t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214; t(v;11q23.3)/KMT2A-riarrangiato; t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1; t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP; inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1); t(3q26.2;q21.3)/MECOM(EVI1)-riarrangiato; -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p); cariotipo complesso o monosomico ^c ; Mutazioni di ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, e/o ZRSR2 ^d ; mutazione di TP53.

*esclusa LAP; † l'esatta definizione del rischio può variare nei diversi studi clinici e/o in base alle caratteristiche cliniche di malattia.

^a La concomitante mutazione di KIT e/o FLT3 non modifica la categoria di rischio;

^b Le LAM NPM1mutate con citogenetica sfavorevole sono categorizzate come rischio sfavorevole;

^c Cariotipo monosomico: presenza di due o più monosomie distinte (esclusa la perdita di X o Y) o una singola monosomia in combinazione con almeno un'altra alterazione cromosomica strutturale (esclusa la LAM core-binding factor);

^d Attualmente tali marcatori non dovrebbero essere utilizzati come indicatori di rischio sfavorevole se associati a sottotipi a rischio favorevole;

Tab.4 Fattori di rischio ESMO 2016 e ELN 2024 per LAL

ESMO 2016	ELN 2024
<i>Patient-related</i> Età >40-65** Performance status (ECOG)>1	<i>Patient-related</i> Età >30-60, PS idem
<i>Disease related</i> GB >30.000/mmc per la LAL-B, >100.000/mmc per le LAL-T; Immunofenotipo: pro-B, T-precocce (ETP) e T-matura Citogenetica/cariotipo: Ph+; t(4;11); altri avversi (i.e., cariotipo complesso o ipodiploide; iAMP21) Genetica: BCR-ABL1+; KMT2A-AFF1; PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/ NOTCH non mutato ¶ Miscellanea: localizzazione al sistema nervoso centrale	<i>Disease related</i> Idem+ Monosomia cr.7; KMT2Ar (altri riarr), mutazioni di CLRF2, TP53, JAK-STAT, profilo CNA (copy number alteration) avverso (B); FBWX7 non mutato, RAS/PTEN anormale (T); Scarsa compliance al trattamento; Farmacogenomica (generalmente valutata in ambito pediatrico); Microambiente midollare e Profilo di Resistenza ai farmaci (per ora investigazionale)
Dinamica della risposta al trattamento: scarsa risposta alla prefase steroidea; blasti midollari >5% al giorno 15 di induzione; RC tardiva (dopo il secondo ciclo); MRD persistente dopo induzione.	Idem con ulteriore specifica su MRD: ≥ 0.1%/0.01% dopo induzione; ≥ 0.01% dopo consolidamento e pre/post trapianto allogenico di CSE

*il rischio standard è definito come l'assenza di uno o più fattori di rischio elencati.

† l'esatta definizione del rischio può variare nei diversi studi clinici.

** Secondo l'NCCN2024 l'età >35 costituisce un fattore di rischio clinico;

¶ Secondo l'NCCN 2024 sono ad alto rischio anche i casi con riarrangiamento ZNF384 o MEF2D o o HLF o IgH o MYC, i casi con alterazione di PAX5 o TP53 mutati.

8.5 Valutazione della fitness e della candidabilità a terapia intensiva

Non esistono criteri universalmente accettati e validati per la classificazione del paziente *fit* (eleggibile a chemioterapia intensiva), *unfit* (eleggibile a terapia meno intensiva) e *frail* (candidato alla sola terapia di supporto). Sebbene la fitness sia strettamente correlata all'età, è ormai evidente che l'età da sola non può essere utilizzata come indicatore assoluto per definire quali pazienti debbano essere considerati non idonei alla chemioterapia intensiva. In pazienti con LAM di età compresa ≥ 60 anni la valutazione della fitness deve basarsi su criteri multidimensionali comprendenti l'età, il performance status, le comorbidità e la loro severità, e gli aspetti funzionali del paziente (valutazione geriatrica), nonché su un accurato calcolo del rapporto rischio-beneficio. Le recenti linee guida SIE suggeriscono l'utilizzo dei criteri Ferrara (SIE-SIES-GITMO) per la valutazione delle comorbidità, validato su pazienti trattati con diversi regimi intensivi e in grado di predire la mortalità a breve termine^{10,11} (**Tabella 5**). In alternativa, si suggerisce l'impiego di altri score quali l'Augmented Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (A-HCT-CI), l'Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27) o del Charlson Comorbidity Index (CCI). Relativamente alla valutazione geriatrica del paziente, è auspicabile una valutazione di minima che comprenda il grado di autonomia nelle attività quotidiane basali e strumentali (ADLs e IADLs) e il test di velocità di percorrenza di 4 metri (gait speed). La **figura 2** riassume l'algoritmo operativo per la valutazione della candidabilità al trattamento dei pazienti di età ≥ 60 anni, secondo quanto suggerito dalle Linee guida SIE 2023.

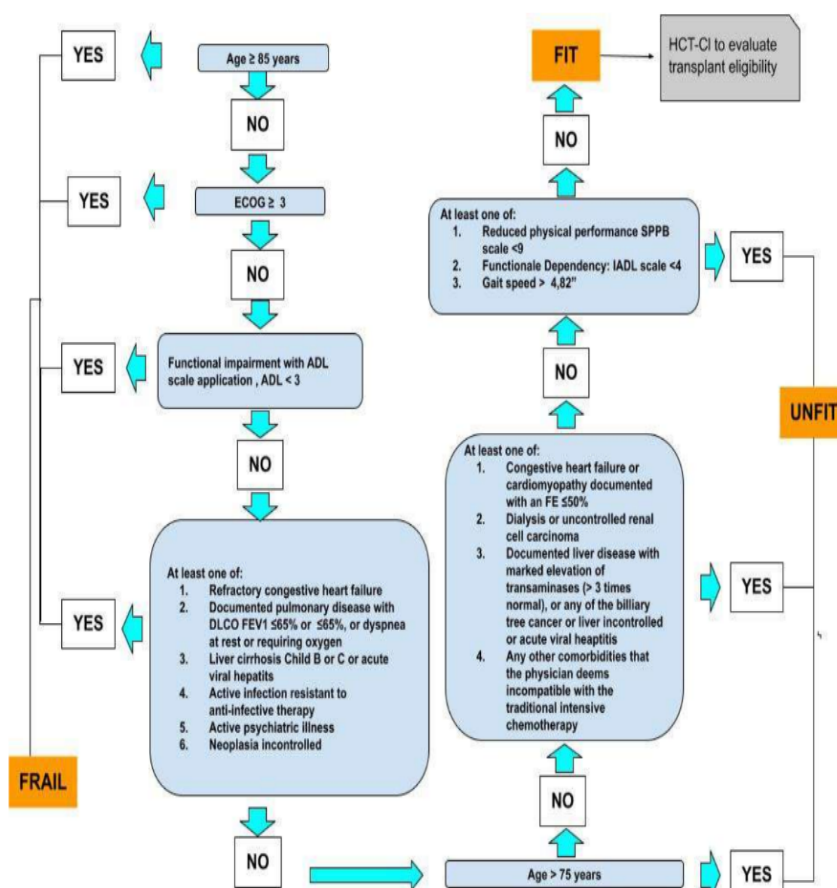
Tabella 5. Criteri concettuali di Ferrara per la valutazione delle comorbidità

INDICATORE	PAZIENTE UNFIT *	PAZIENTE FRAIL
<i>Età avanzata</i>	>75 anni	-
<i>Cardiopatía severa</i>	Scompenso cardiaco congestizio o cardiopatía severa con FE VSx ≤ 50%	Cardiopatía molto severa o refrattaria
<i>Pneumopatía severa</i>	Patologia polmonare documentata con DLCO ≤ 65% o FEV1 ≤ 65%, o dispnea a riposo o ossigenoterapia dipendente, o neoplasia pleurica o polmonare attiva	
<i>Nefropatia severa</i>	Dialisi ed età > 60 anni o carcinoma renale attivo	-
<i>Epatopatía severa</i>	Cirrosi biliare (Child B o C), epatopatía con rialzo transaminasi (>3 ULN) ed età >60 anni, carcinoma biliare o epatico attivo o epatite virale acuta	Cirrosi biliare (Child B o C) o epatite virale acuta
<i>Infezione attiva</i>	Resistente a terapia antinfettiva	

<i>Disturbi cognitivi</i>	Malattie mentali che richiedono ospedalizzazione o istituzionalizzazione o intervento terapeutico intensivo o disturbo cognitivo che produce dipendenza da un caregiver	
<i>Basso performance status (ECOG)</i>	ECOG >3 non dipendente dalla malattia	-
<i>Altro</i>	Ogni altra comorbidità a giudizio clinico incompatibile con la chemioterapia intensiva	Neoplasia attiva non controllata

*N.B. Per la definizione del paziente "unfit" è sufficiente che sia soddisfatto almeno uno dei criteri riportati.

Figura 2. Algoritmo operativo per la valutazione della candidabilità al trattamento dei pazienti di età ≥ 60 anni, secondo quanto suggerito dalle Linee guida SIE 2023.



8.6 Definizione del piano terapeutico

La caratterizzazione biologico-molecolare e la valutazione della risposta MRD, fondamentali per le decisioni terapeutiche, sono elementi centrali nei protocolli clinico-terapeutici per LAM e LAL. L'adesione a studi clinici moderni rappresenta un riferimento imprescindibile per la stratificazione del rischio e l'applicazione di terapie mirate. Tuttavia, la complessità dei protocolli terapeutici per la leucemia acuta dell'adulto, caratterizzati da variazioni nel numero e nella composizione dei cicli, nella durata e nell'eventuale utilizzo di farmaci biologici o mirati, unita alla diversificazione dei sottotipi di malattia (LAM, LAP, LAL) e alla loro eterogenea applicazione nei Centri regionali, richiede un approccio strutturato.

Una caratteristica condivisa dai vari piani di trattamento intensivo per la leucemia acuta dell'adulto è la struttura sequenziale e l'integrazione delle diverse fasi e componenti che costituiscono l'intero iter terapeutico. Sebbene gli elementi specifici differiscano significativamente in relazione ai diversi sottotipi di malattia, l'impostazione generale segue un percorso definito, come sintetizzato nella **Tabella 6**.

Tabella 6. Elementi generali di preparazione del paziente e gestione della terapia intensiva di induzione della RC per la LA dell'adulto.

FASE DI TRATTAMENTO	ELEMENTI
Preparazione *	☐ Prime 24-48 ore ☐ Correzione squilibri metabolici e/o idroelettrolitici ☐ Idratazione e profilassi antiuricemica per prevenzione sindrome da lisi tumorale acuta (allopurinolo se funzione renale nei limiti, febuxostat se funzione renale alterata, rasburicase se uricemia > 7 mg/dl o alto rischio di lisi, i.e. iperleucocitosi) ☐ Posizionamento accesso venoso centrale ☐ Emotrasfusione di concentrati eritrocitari o piastrinici se Hb<8 g/dL o piastrine <10.000/mmc (ad eccezione di pazienti con LAP nei quali si raccomanda di mantenere conta piastrinica >30.000/mmc e nei pazienti febbrili per i quali è indicata trasfusione piastrinica se PLT < 20.000/mmc) ☐ Trattamento caso-specifico delle complicanze (infettive, emorragiche, ecc) ☐ Profilassi antiinfettiva (antibatterica, antimicotica, antivirale) in base a grado di neutropenia, epidemiologia del Centro (per la profilassi antibatterica), sierologie virali e fase di trattamento (induzione o consolidamento)

	☐ Monitoraggio continuo per adeguamento misure profilattiche e terapeutiche
Terapia iniziale di induzione della remissione completa **	☐ Scelta de protocollo chemioterapico con o senza aggiunta di agenti biologici o immunoterapici in base al sottotipo di malattia e del rischio ☐ Gestione delle complicanze (infettive, emorragiche, metaboliche, ecc) ☐ Supporto con fattore di crescita granulocitario (G-CSF) per neutropenia severa ($N < 500/\text{mmc}$) e prolungata (in pazienti con AML solo se accertata clearance dei blasti midollari, controindicata in pazienti con LAP) ☐ Supporto trasfusionale intensivo (vedi sopra) ☐ Nutrizione parenterale se mucosite severa o calo ponderale $> 10\%$ ☐ Isolamento protettivo durante la fase di neutropenia severa ☐ Valutazione della risposta al trattamento (14-21 giorni dopo l'inizio)
Terapia successiva alla RC (consolidamento e mantenimento)	☐ I pazienti che hanno ottenuto la remissione completa ricevono ulteriori cicli di consolidamento della stessa, in numero e a composizione variabile in base al sottotipo di malattia e al protocollo scelto ☐ A conclusione del consolidamento, per alcuni sottotipi di LA è prevista o indicata la terapia di mantenimento (es. la LAL a basso rischio o la LAM in pazienti chemiotrattati non candidabili a trapianto allogenico o la LAP ad alto rischio chemiotrattata) §
Terapia orientata al rischio e alloTCSE	☐ Per i pazienti classificati ad alto rischio (sulla base dei dati clinici, genetici, molecolari e della malattia minima residua), in remissione completa di malattia dopo terapia di induzione e consolidamento è indicato integrare la terapia di prima linea con TCSE, previa disponibilità di donatore familiare o da registro ☐ I pazienti eleggibili al trapianto ed i loro familiari devono essere sottoposti a tipizzazione HLA per l'identificazione di un donatore compatibile (familiare se

	disponibile o da registro), idealmente entro la fine del primo ciclo di terapia
--	---

**Il paziente adeguatamente preparato presenta le migliori possibilità di ottenere la remissione dopo avvio del trattamento di prima linea*

***Per ottenere la remissione possono essere necessari 1 o 2 cicli di terapia intensiva. I pazienti non in RC dopo 2 cicli (malattia persistente) vengono definiti resistenti*

§ Si raccomanda di osservare le tempistiche e i dosaggi ottimali nella terapia post-remissionale; ritardi e/o omissioni improprie possono favorire una recidiva precoce della malattia

8.7 Obiettivo finale del trattamento: definizioni standard.

La definizione della remissione completa (RC) riveste un ruolo cruciale, poiché consente di distinguere i pazienti eleggibili per un percorso terapeutico a intento curativo da quelli refrattari, la cui sopravvivenza mediana attesa rimane significativamente ridotta nonostante l'impiego di terapie di salvataggio. Un'ulteriore categoria con prognosi sfavorevole è rappresentata dai pazienti che, dopo aver raggiunto una RC o una RCi (remissione completa con recupero ematologico incompleto) o una RCh (remissione completa con recupero ematologico parziale), vanno incontro a recidiva.

Le definizioni standard degli esiti terapeutici nella leucemia acuta dell'adulto includono una serie di parametri chiave come riportato nella tabella seguente (**Tabella 7**), in linea con le raccomandazioni ELN 2022⁴.

Tabella 7. Definizioni standard essenziali degli esiti terapeutici (risposta/perdita della risposta/durata della risposta/sopravvivenza).

DEFINIZIONI DEGLI ESITI TERAPEUTICI
RC, remissione completa: blasti midollari < 5%; assenza di blasti circolanti; assenza di malattia extramidollare; ANC $\geq 1 \times 10^9/L$; piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$
RC con recupero ematologico parziale: ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ e piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$, rispettati tutti gli altri criteri di RC
RC con incompleto recupero ematologico: presenti i criteri per l'RC ad eccezione di ANC < $1 \times 10^9/L$ e piastrine < $100 \times 10^9/L$
RC MRD- : RC con malattia minima residua negativa (in citofluorimetria o al di sotto di una soglia definita per un marcatore genetico valutato in qPCR)
PR: percentuale di blasti midollari tra il 5 al 25% e riduzione della percentuale di blasti pre-trattamento di almeno il 50%.
Refrattarietà: RC o RCi o RCh o PR non raggiunta dopo 2 cicli di chemioterapia intensiva o altro timepoint
Recidiva midollare: blasti midollari $\geq 5\%$; o ricomparsa di blasti circolanti su sangue periferico in almeno due campioni consecutivi a distanza di una settimana; o insorgenza di malattia extramidollare
Recidiva molecolare: conversione da uno stato di MRD negatività a uno stato di MRD positività o aumento della MRD $\geq 1 \log_{10}$ tra due campioni in pazienti in RC

Recidiva al sistema nervoso centrale (SNC): evidenza di > 5 leucociti per microL con presenza di blasti nel liquor (all'immunofenotipo) e/o comparsa di segni clinici di localizzazione meningo-encefalica
Recidiva extramidollare: ricomparsa di malattia in sede extramidollare dopo RC; in caso di positività alla PET-TC della diagnosi (es. LAL e linfomi linfoblastici) ricomparsa di captazione in almeno una sede coinvolta alla diagnosi (necessaria conferma biptica)
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 da fine terapia senza valutazione midollare
Sopravvivenza globale (OS): intervallo tra data diagnosi o arruolamento in trial clinico e data di morte per qualsiasi causa
Sopravvivenza libera da recidiva (RFS): solo per pazienti in RC/RCi/RCh, intervallo dalla data di ottenimento remissione alla data di recidiva o morte per 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 per qualsiasi causa
Incidenza cumulativa di recidiva (CIR): solo per pazienti in RC, RCi, RCh, intervallo dalla remissione alla recidiva

9 Aspetti specifici del trattamento

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. Di seguito si sintetizzano i principi del trattamento delle diverse forme in prima e seconda linea. Laddove previsto, l'eventuale uso di farmaci "off label" viene preventivamente autorizzato secondo la normativa vigente.

Per informazioni relative ai trial attivi è opportuno contattare i Centri di I livello elencati nella tabella 1, in attesa di disporre di una cartella dedicata, disponibile on-line e condivisa della REV in cui aggiornare lo stato dei trial disponibili.

9.1 Terapia di prima linea della LAM (Fig.3)

Lo scopo del trattamento nei pazienti *fit* è il controllo e idealmente l'eradicazione della malattia. Questo obiettivo si ottiene con un'iniziale terapia di induzione con cui si auspica di ottenere un'iniziale risposta completa (RC) seguita da una terapia consolidamento per approfondire e massimizzare la durata della risposta. Nei casi indicati si procederà, non appena possibile, con il trapianto allogenico di cellule staminali.

La scelta della terapia di induzione più appropriata si basa su diversi parametri, fra cui valutazione delle comorbidità del paziente, eventuale pregresso trattamento chemio/radioterapico, pregressa patologia ematologica e caratteristiche della LAM.

Lo schema di induzione principalmente impiegato si basa sulla somministrazione di un'antraciclina (Daunorubicina o Idarubicina) in associazione con Citarabina con schema 3+7. In base alla pratica del centro, in assenza di mutazioni target, un altro schema di chemioterapia intensiva che può essere impiegato è il FLAI¹².

Nel paziente con nuova diagnosi di AML FLT3 ITD/TKD mutato il trattamento prevede l'associazione dello schema 3+7 e la somministrazione orale di Midostaurina sia in induzione che nei successivi consolidamenti (studio RATIFY). È in indicazione l'utilizzo della Midostaurina come mantenimento alla conclusione della chemioterapia intensiva, ma al momento in Italia il farmaco non è rimborsabile per questo scopo¹³.

Nel corso degli anni sono stati inoltre condotti diversi studi con inibitori di FLT3 più selettivi e con ridotta tossicità off target, questo ha portato all'approvazione FDA, EMA ed AIFA dell'utilizzo in associazione al 3+7 del Quizartinib nella AML FLT3 ITD mutate (studio QuANTUM-First)¹⁴.

Sono inoltre in corso ulteriori studi riguardanti l'impiego in prima linea di Gilteritinib e di Crenolanib sempre in associazione al 3+7.

Nei pazienti con AML de novo CD33+ a rischio favorevole è possibile impiegare l'anticorpo monoclonale Gentuzumab Ozogamicin (GO) in associazione al 3+7. L'associazione determina un incremento dell'OS a 5 anni pari al 20%. In particolar modo è stato dimostrato un netto beneficio nei pazienti CBF mutati. Nei pazienti con rischio citogenetico intermedio l'associazione GO e 3+7, determina un vantaggio di OS inferiore rispetto ai rischi favorevoli, pari al 5% a 5 anni¹⁵.

Nei pazienti con LAM therapy related (t-AML) e nella LAM con caratteristiche di secondarietà approvato l'utilizzo di CPX 351 (Vixeo[®]). Il CPX351 è una formulazione liposomiale con rapporto molare sinergico 5:1, che si mantiene costante nel tempo, di Citarabina e Daunorubicina.

Lo studio che ha confrontato CPX 351 vs 3+7 ha evidenziato una maggiore probabilità di CR e una maggiore OS mediana nel braccio CPX 351. Nonostante un maggior ritardo nel recupero ematologico di circa 7 giorni nel braccio CPX 351, l'incidenza degli eventi infettivi e degli eventi emorragici è risultata simile nei due bracci di trattamento¹⁶.

Vi sono a tutt'oggi alcuni subset di LAM privi di reali opportunità terapeutiche, in particolar modo le LAM TP53 mutate e con cariotipo complesso, per le quali anche le più recenti sperimentazioni cliniche non hanno evidenziato significativi miglioramenti dell'*outcome*.

Dopo la fase di induzione, se ottenuta la RC (da definire tale dopo 2 cicli di induzione se necessari), si procede con chemioterapia di consolidamento con schemi simili all'induzione o con schemi comprendenti Citarabina ad intermedie/alte dosi più l'eventuale associazione di farmaci target se indicati (Midostaurina, GO).

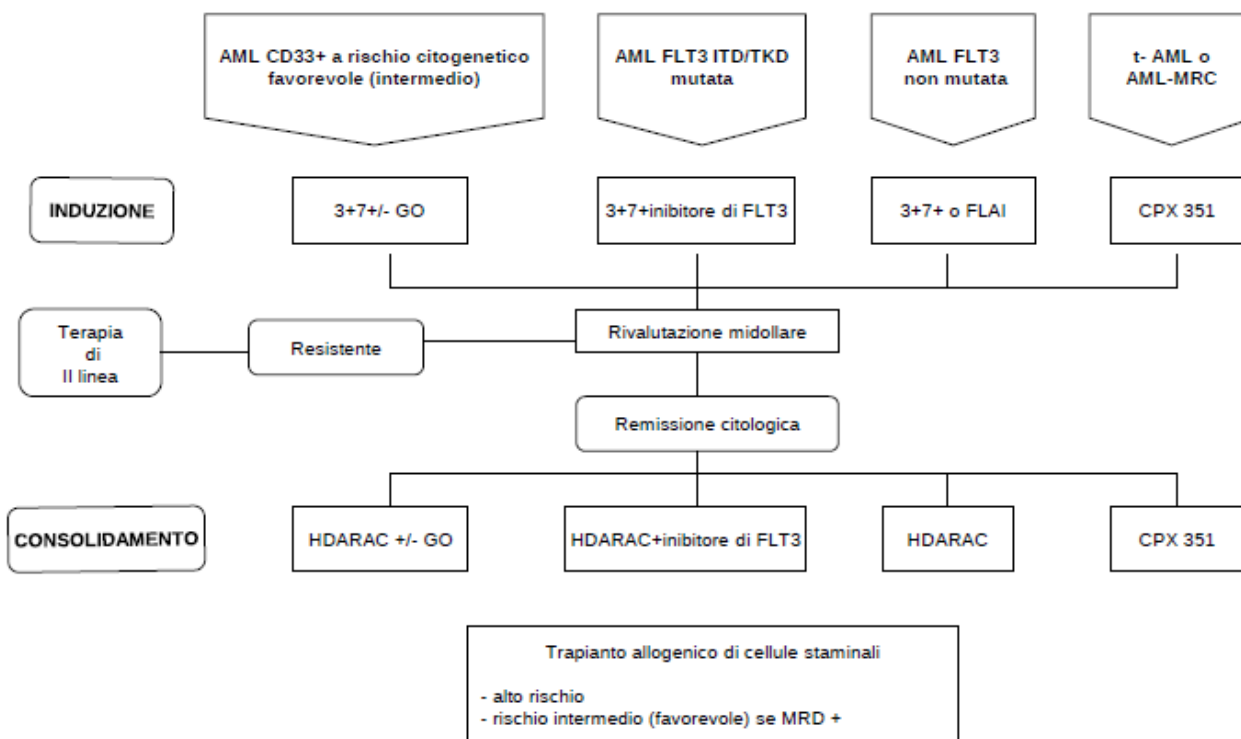
Il paziente viene candidato alla procedura allo-trapiantologica quando il rischio di relapse della LAM è > al 35-40%. Quest'ultimo viene quantificato sulla base della stratificazione prognostica della malattia determinato dalle sue caratteristiche genetiche alla diagnosi in combinazione alla quantificazione della MRD dopo il primo ciclo di consolidamento. È obbligatorio, per un paziente potenzialmente candidabile a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, provvedere alla tipizzazione HLA del paziente (e dei familiari se potenziali donatori) all'esordio di malattia.

I pazienti con rischio favorevole in uno stato di MRD negatività sono candidati a sola terapia di consolidamento (complessivamente 3-4 cicli). Dibattuta è l'indicazione a trapianto allogenico in pazienti a rischio intermedio MRD negativi, opzione favorita se disponibili donatori ad elevato grado di compatibilità (HLA id o MUD 10/10). Pazienti ad elevato rischio o in uno stato di MRD positività indipendentemente dal rischio, trovano indicazione a consolidamento con il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche non appena disponibile un donatore, qualora la fitness trapiantologica sia permissiva.

In linea di massima, la candidabilità al trapianto allogenico è il risultato di una interazione dinamica tra il rischio biologico della malattia, la cinetica di risposta mediante la valutazione dello stato della MRD, ed il rischio trapiantologico valutato mediante gli appositi *score* di rischio¹⁷.

Mentre il mantenimento nelle LAL è oramai *standard of care*, è ancora dibattuto il suo ruolo nelle AML. Di recente approvazione l'impiego di Azacitidina orale nei pazienti che non riescono a procedere a consolidamento allo-TCSE in prima remissione completa (RC o RCi) dopo chemioterapia intensiva. Lo studio QUAZAR AML 001 condotto in pazienti con età > 55 anni ha infatti dimostrato un beneficio in termini di OS e di *progression free survival* nel braccio avviato a mantenimento. I pazienti che ne beneficiano maggiormente in termini di *outcome* rientrano nel gruppo con LAM a rischio intermedio e con AML NPM1 mutata. Si è inoltre dimostrato come i pazienti MRD + avviati a mantenimento abbiano raggiunto l'MRD negatività nel 37% dei casi rispetto al 19% dei pazienti trattati con solo placebo¹⁸. In un'analisi post hoc (EHA 2024) delle LAM con caratteristiche mielodisplastiche il mantenimento si è dimostrato vantaggioso anche in questo setting di pazienti (OS 19,9 mesi vs 14,8, Relapse free survival 7,5 mesi vs 3,7 mesi). Lo studio QuANTUM-First stesso ha dimostrato l'efficacia del mantenimento con Quizartinib nelle FLT3+ con relativa approvazione AIFA.

Figura 3. Terapia di prima linea delle LAM: diagramma di flusso



9.2 Terapia di seconda linea della LAM

I pazienti con LAM recidivata/refrattaria si caratterizzano per una prognosi infausta con un'OS a 5 anni pari al 10%. Se disponibili e rispettanti i criteri di inclusione è preferibile arruolare questi pazienti a protocolli sperimentali. Al momento della recidiva o in caso di resistenza è indicata la rivalutazione dello status mutazionale per documentarne la possibile evoluzione clonale e per l'identificazione di eventuali mutazioni target talora non presenti alla diagnosi. L'obiettivo ottimale è indurre una seconda RC, che può essere ottenuta circa nel 40-50% dei casi, e avviare il paziente a trapianto allogenico di staminali. Se presente la mutazione FLT3 ITD/TKD l'uso di Gilteritinib (studio ADMIRAL) è la terapia di scelta¹⁹.

Lo schema maggiormente impiegato nella LAM R/R è l'associazione di ipometilante (Azacitidina o Decitabina) più Venetoclax, prescrivibile attualmente in Italia secondo legge 648.

Possono essere infine utilizzati schemi di chemioterapia intensiva standard a base di Citarabina ad alte dosi associati a farmaci precedentemente non utilizzati in prima linea (Mitoxantrone, Etoposide e Fludarabina).

La strategia terapeutica delle recidive post-trapianto allogenico deve essere condivisa con il centro trapianti presso cui il paziente è seguito. Essa consiste in variabili associazioni di: rapido tapering della immunosoppressione, terapia di re-induzione, infusione di DLI, secondo trapianto allogenico.

9.3 Terapia di prima linea della leucemia acuta promielocitica (LAP) (Fig.4)

Si tratta di una forma di LAM peculiare in considerazione dell'elevata sensibilità all'azione modulante-maturante dell'acido retinoico (ATRA) e del triossido d'arsenico (ATO). Con i protocolli di terapia attualmente in utilizzo la quasi totalità dei pazienti trattati ottiene una RC e le probabilità di guarigione sono elevate (oltre 85%)²⁰.

Qualora vi sia il sospetto di LAP il paziente deve essere prontamente avviato a terapia con ATRA. In considerazione, inoltre, delle morti precoci per eventi emorragici secondari a coagulopatia da consumo che si associa alla patologia è indicato il supporto trasfusionale con concentrati piastrinici (mantenendo un target di PLTs > 30000/mmc), plasma fresco congelato e/o fattori della coagulazione.

L'approccio terapeutico attualmente utilizzato è diversificato in base alla categoria di rischio ovvero in base alla conta dei WBC all'esordio: bassi rischi se GB ≤ 10.000/mmc e alti rischi (HR) se GB > 10.000/mmc.

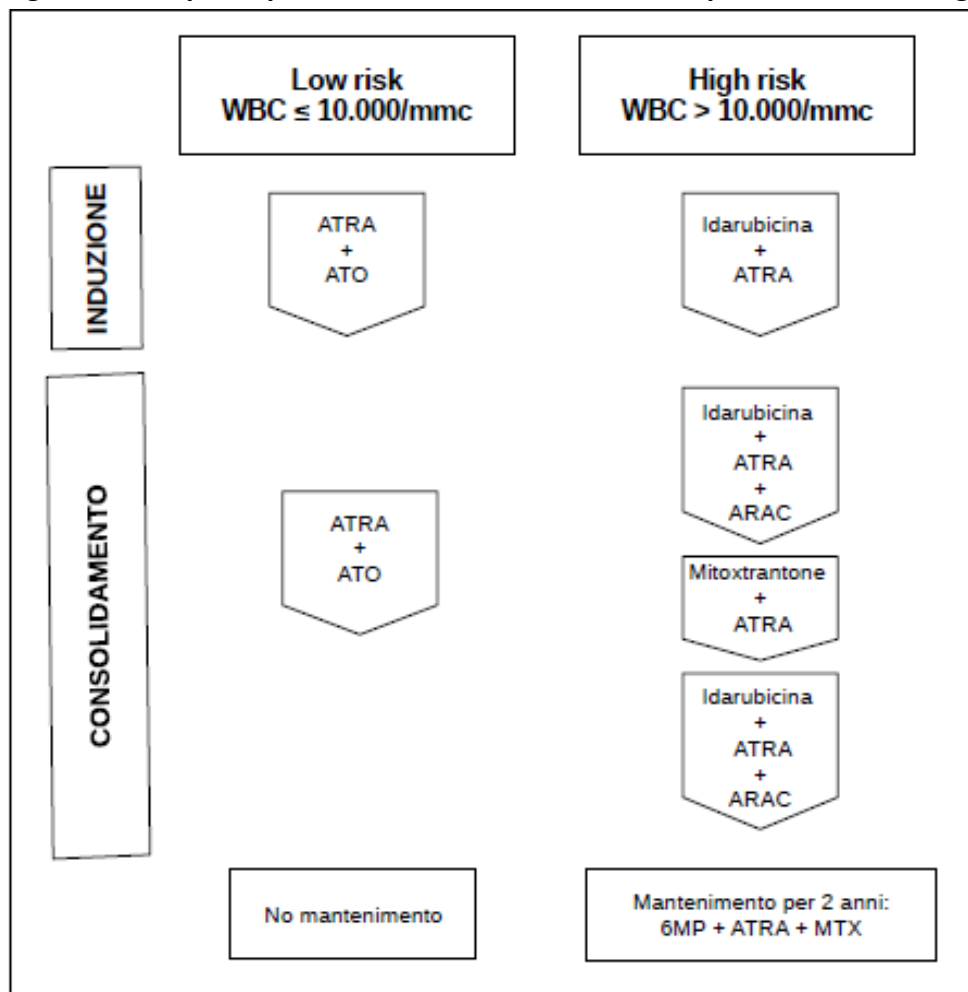
Per i pazienti a basso rischio è indicata la terapia d'induzione con ATRA/ATO e successivi consolidamenti.

Nel paziente a rischio elevato è indicata la somministrazione di ATRA in associazione a chemioterapia a base di antracicline, successivi consolidamenti e mantenimento per 2 anni (protocollo AIDA)²¹. Da valutare nei pazienti HR l'esecuzione di rachicentesi medicata, indicata in particolar modo se all'esordio il paziente ha manifestato emorragia cerebrale, per ridurre il rischio di recidiva SNC. Le rachicentesi medicate sono generalmente eseguite dopo l'ottenimento della remissione citologica in considerazione del rischio emorragico presente alla diagnosi; non vi sono dati del ruolo della profilassi SNC nell'epoca dell'ATO.

Il trattamento dei pazienti HR nei prossimi anni potrebbe subire un'importante modifica; infatti, recentemente sono stati portati all'EHA del 2024 i risultati preliminari dello studio Apollo in cui è stata dimostrata una maggiore efficacia nei pazienti con HR APL trattati con ATRA/ATO (dopo una citoriduzione iniziale con Idarubicina) e successivi consolidamenti rispetto al solo trattamento secondo protocollo AIDA (OS a 2 anni 93% vs 87%).

Alla conclusione del programma terapeutico è indicato il monitoraggio della MRD per identificare precocemente una ricaduta molecolare. Per il paziente HR è consigliato il monitoraggio su sangue midollare ogni 3 mesi per i primi 2 anni dalla conclusione della terapia, nel paziente a basso rischio il monitoraggio molecolare può essere effettuato da sangue periferico.

Figura 4. Terapia di prima linea della leucemia acuta promielocitica: diagramma di flusso



9.4 Terapia di seconda linea della LAP

Le recidive in questa tipologia di pazienti sono estremamente limitate, pari a circa il 5-10%. I pazienti che recidevano dopo 2 anni dalla conclusione del trattamento ATRA/ATO possono nuovamente essere trattati con il medesimo protocollo fino al raggiungimento della seconda remissione molecolare (RC2). Nel caso di recidiva entro i 2 anni il trattamento di seconda linea è in funzione del trattamento precedentemente utilizzato: il paziente inizialmente sottoposto ad ATRA/ATO verrà trattato con ATRA e chemioterapia e viceversa.

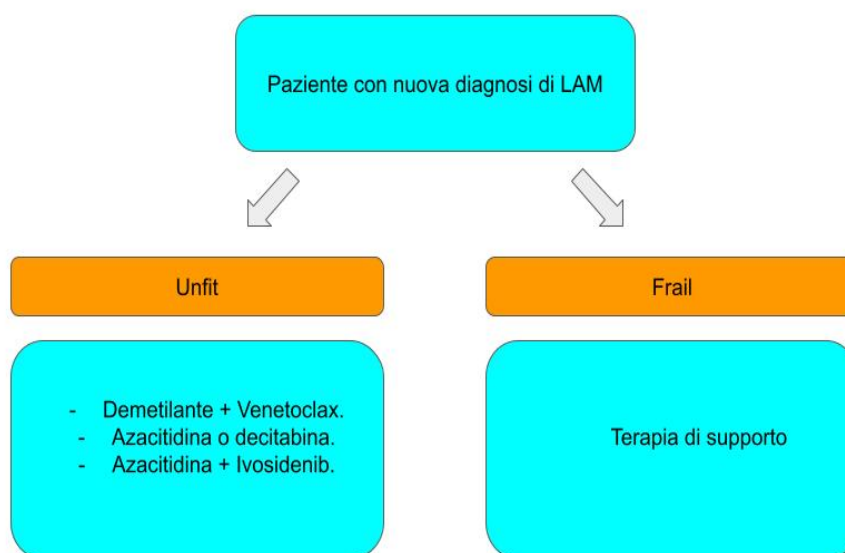
Per i pazienti in RC2 è raccomandato il trapianto autologo, da considerare invece il trapianto allogenico nel paziente MRD positivi o refrattari alla seconda linea.

In questi pazienti è da considerare anche l'utilizzo off-label di Gentuzumab Ozogamicin come bridge al trapianto.

9.5 Terapia della LAM nell'anziano e/o non candidato a terapia intensiva ("unfit" e "frail").

In funzione della fitness del paziente, la flow chart per il trattamento di prima linea del paziente non candidabile alla chemioterapia intensiva è la seguente²² (Fig.5)

Figura 5. Terapia del paziente con LAM anziano e/o unfit e frail: diagramma di flusso



9.5.1 Trattamento di prima linea del paziente unfit

Il trattamento dei pazienti *unfit* risulta oggi si avvale dei seguenti schemi di terapia:

- Venetoclax in associazione con agenti ipometilanti²³.
- agenti ipometilanti single agent^{24,25}.
- Ivosidenib in associazione con Azacitidina^{26, *}

* Combinazione prescrivibile solamente in caso della presenza della mutazione IDH1 R132 tramite un test diagnostico appropriato.

Scheda di somministrazione dei vari schemi di terapia:

- Azacitidina: Azacitidina 75 mg/mq sc x 7 giorni con ciclo di 28 giorni.
- Decitabina: Decitabina 20 mg/mq ev x 5 giorni con ciclo di 28 giorni.
- Azacitidina + Venetoclax: Azacitidina 75 mg/mq sc x 7 giorni + Venetoclax per os (dose target 400 mg/die) con ciclo di 28 giorni.

- Decitabina + Venetoclax: Decitabina 20 mg/mq ev x 5 giorni + Venetoclax per os (dose target 400 mg die) con ciclo di 28 giorni.
- Azacitidina + Ivosidenib: Azacitidina 75 mg/mq sc x 7 giorni + Ivosidenib 500 mg die per os con ciclo di 28 giorni.

Da sottolineare come tutti gli schemi di terapia sopra riportati vanno proseguiti fino a progressione di malattia o tossicità non tollerabile. Per quanto riguarda la somministrazione di Azacitidina questa può essere fatta secondo la modalità 7 giorni consecutivi oppure 5 + 2 saltando il sabato e la domenica. Con la combinazione demetilante + Venetoclax è indicata esecuzione di mielocentesi dopo il I e il II ciclo. In caso del raggiungimento di una remissione morfologica completa si può modificare la schedula dei cicli di terapia successivi riducendo la somministrazione di Venetoclax a 14 giorni per ciclo. I dati disponibili in letteratura mostrano come vi sia un vantaggio della combinazione demetilante + Venetoclax/Ivosidenib vs demetilante in monoterapia. Se si confronta Azacitidina in monoterapia con Azacitidina in associazione a Venetoclax, è disponibile un RCT che ha mostrato significativa riduzione della mortalità (HR 0.66, 95%CI 0.52 – 0.85) e un aumento della sopravvivenza libera da evento (HR 0.63, 95%CI 0.50 – 0.80), maggior percentuale di remissione completa (RC e RCi: 66% vs 28%) della combinazione con Venetoclax rispetto alla monoterapia^{23,27}. Se si confronta Decitabina in monoterapia con Decitabina in associazione a Venetoclax, è disponibile il confronto indiretto tra 2 studi (braccio sperimentale di un RCT e studio di fase 1b), che suggerisce una maggior sopravvivenza mediana (16.2 mesi vs 7.7 mesi) e maggior percentuale di remissione completa (74% vs 26%) rispetto a Decitabina in monoterapia^{23,27}.

Se si confronta Azacitidina in monoterapia con Azacitidina in associazione con Ivosidenib, lo studio di fase III ha mostrato un aumento della sopravvivenza globale (24 vs 7.9 mesi, HR 0.44; 95% CI, 0.27 to 0.73; P=0.001) e una maggior percentuale di remissione completa (47% vs 15%)²⁶.

9.5.2 Approccio al paziente frail con LAM di nuova diagnosi

La gestione del paziente *frail* è molto complicata e prevedere la miglior terapia di supporto come segue:

- il supporto trasfusionale. Diversi studi ed anche le linee guida SIE suggeriscono che le trasfusioni di emazie vengano rese disponibili per valori di Hb < 8 gr/dL o se anemia sintomatica (raccomandazione condizionata basata su qualità molto bassa delle evidenze degli effetti)^{28,29}. Ci possono essere rari casi in cui le trasfusioni piastriniche possono essere di beneficio in caso di sanguinamento ma ci sono ancora meno dati per supportare questa pratica per determinati valori di piastrinopenia, solitamente < a 10000/mmc, e si prevede che le trasfusioni piastriniche abbiano un ruolo minimo o nullo nella fase di fine vita o di cure palliative^{29,30}.
- eventuale terapia citostatica con Oncocarbide in caso di iperleucocitosi.
- attivazione del nucleo di cure palliative per gestione domiciliare del paziente.

9.5.3 Terapia di seconda linea del paziente unfit

I pazienti con LAM R/R rappresentano un problema terapeutico estremamente difficile e spesso insormontabile. Tale problema diventa ancora maggiore quando il paziente appare *unfit*. Al momento si può scegliere tra:

- Venetoclax in associazione con agenti ipometilanti³¹.
- agenti ipometilanti single agent^{24,25}.
- Gilteritinib in monoterapia^{19,*}.

*Farmaco prescrivibile solamente in caso della presenza della mutazione FLT3-TKD o FLT3-ITD tramite un test diagnostico appropriato.

Scheda di somministrazione dei vari schemi di terapia:

- Azacitidina: Azacitidina 75 mg/mq sc x 7 giorni con ciclo di 28 giorni.
- Decitabina: Decitabina 20 mg/mq ev x 5 giorni con ciclo di 28 giorni.
- Azacitidina + Venetoclax: Azacitidina 75 mg/mq sc x 7 giorni + Venetoclax per os (dose target 400 mg die) con ciclo di 28 giorni.
- Decitabina + Venetoclax: Decitabina 20 mg/mq ev x 5 giorni + Venetoclax per os (dose target 400 mg die) con ciclo di 28 giorni.
- Gilteritinib: 120 mg die per os. In caso di mancata risposta dopo 4 settimane di terapia modificare la posologia passando a 400 mg die.

Da sottolineare come tutti gli schemi di terapia sopra riportati vanno proseguiti fino a progressione di malattia o tossicità non tollerabile.

9.6 Follow-up clinico laboratoristico e malattia residua misurabile (MRD) nelle LAM

Durante il trattamento il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio stretto dei parametri clinici e di laboratorio, settimanalmente o più volte alla settimana, in base al protocollo in corso, al tipo di trattamento e alle complicanze attese o in atto. Di converso, per pazienti in RC che abbiano completato il trattamento sono indicate rivalutazioni periodiche a intervalli crescenti in assenza di complicanze.

Si raccomanda una rivalutazione midollare dopo il primo ciclo di induzione di chemioterapia intensiva preferibilmente a 14-21 giorni dall'inizio della terapia come valutazione precoce della risposta ed un secondo controllo dopo la ripresa midollare, se malattia responsiva, per confermare la eventuale RC. In caso di *punctio sicca* è indicata la biopsia osteomidollare. Qualora dovesse essere necessario un secondo ciclo di induzione per documentata resistenza al primo ciclo, la rivalutazione midollare è indicata dopo la eventuale ripresa ematologica o al massimo tra il 28° e 35° giorno dall'inizio della terapia. Una valutazione midollare è raccomandata prima di ogni ciclo di consolidamento e prima del trapianto di midollo quando programmato.

Al follow-clinico, il midollo può essere ripetuto ogni 3 mesi per i successivi due anni associando anche: emocromo con formula, funzione epato renale, prove emostatiche, glicemia e protidemia per 5 anni totali. È buona norma dopo i 5 anni eseguire un controllo clinico annuale con esami ematici. Particolare attenzione va posta anche sul versante cardiologico soprattutto

nei pazienti esposti ad antracicline o ad arsenico per i quali è consigliato una visita cardiologica con ECG ed ecocardiogramma annuali³².

Nel caso di pazienti sottoposti a trattamenti non intensivi, la valutazione dopo il secondo ciclo è il *time point* che determina l'efficacia o meno della terapia. Può essere comunque indicato lo studio midollare al 21° giorno del primo ciclo per l'eventuale sospensione del Venetoclax se documentata la *clearance* dei blasti, con lo scopo di riciclare con maggiore probabilità al 28° giorno.

Negli ultimi anni, accanto alla valutazione morfologica del midollo osseo, crescenti evidenze hanno dimostrato il ruolo dello studio della MRD definita come la presenza di cellule leucemiche sotto la soglia di sensibilità della valutazione al microscopico ottico (5%)³³.

Lo studio della MRD nelle LAM è ad oggi irrinunciabile per un corretto monitoraggio della malattia e per la definizione dinamica del programma terapeutico. In particolare, lo studio della MRD permette di quantificare il rischio di recidiva o di identificare una ricaduta imminente al fine di avviare precocemente una nuova strategia di trattamento. É altresì da evidenziare come la presenza di una MRD+ prima del trapianto è un fattore prognostico sfavorevole per l'*outcome* del trapianto stesso. Non vi è ancora evidenza che dimostri il beneficio di cicli addizionali di chemioterapia intensiva prima del trapianto in prima CR in pazienti che siano MRD+¹⁷: questi pazienti, se sufficientemente fit, dovrebbero essere candidati a programmi trapiantologici mieloablativi e a un rapido tapering della terapia immunosoppressiva³⁴.

Attualmente le due metodiche più utilizzate per lo studio della MRD sono la citofluorimetria (MFC) e lo studio molecolare tramite PCR quantitativa di determinati markers. Altre metodiche come, ad esempio, la next-generation sequencing (NGS), non sono ancora standardizzate per la valutazione della MRD. Per i dettagli si veda anche il **LIDTR-REV/C12 Laboratorio**.

La MFC prevede l'identificazione di un fenotipo all'esordio associato alla leucemia (LAIP). Conseguentemente è preferibile che lo studio MRD tramite MFC avvenga nello stesso laboratorio che ha posto la diagnosi. Per definire una MRD+ mediante MFC, si ritiene necessaria una soglia di 10^{-3} eventi. Tuttavia, dati provenienti da diversi trials clinici, dimostrano come soglie più basse di 10^{-3} possano predire l'*outcome* con maggiore affidabilità; ad esempio, la soglia di 0,035% è stata validata nello studio prospettico del GIMEMA AML1310³⁵. Il panel di esperti dell'MRD Leukemia-net consiglia l'integrazione almeno di 8 marcatori: CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR con eventuale aggiunta di CD38, o di marcatori delle filiere monocitoide laddove necessari (CD64, CD11b, CD4)³³.

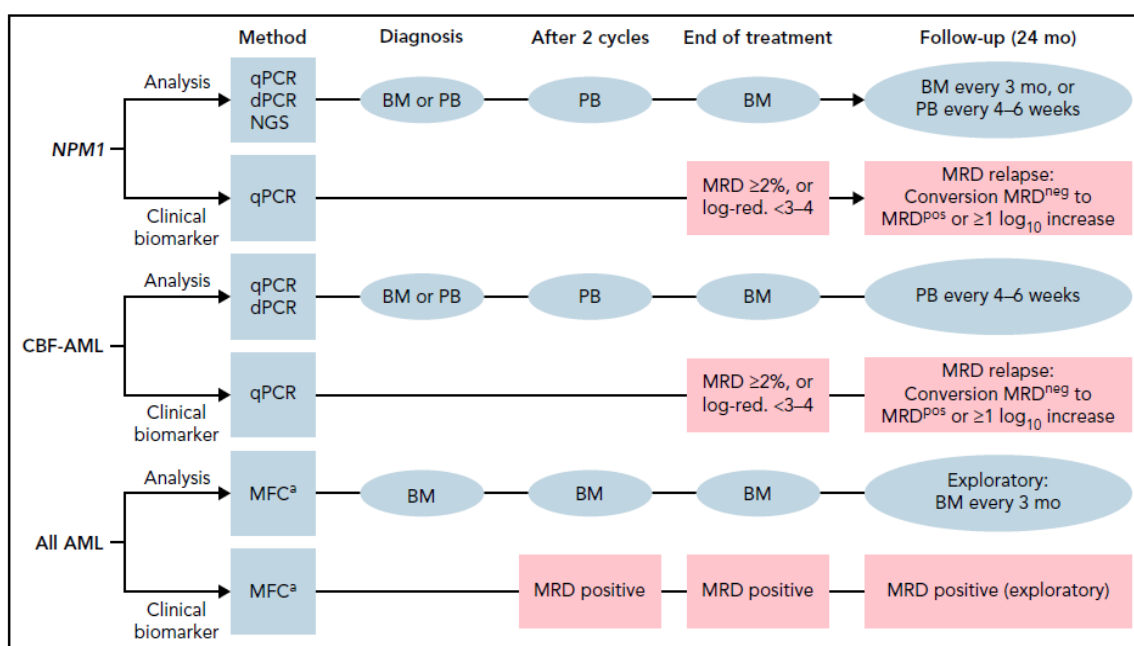
Si raccomanda inoltre di integrare in pannello delle LAIP con gli immunofenotipi aberranti rispetto ai normali al fine di rintracciare eventuali cloni leucemici emergenti o comunque popolazioni cellulari aberranti presenti sia nel midollo osseo sia nel sangue periferico. Va considerato che cloni aberranti possono essere espressione transitoria di elementi rigeneranti non leucemici. In quest'ultimo caso il report della MFC dovrebbe includere un commento su questa possibilità e consigliare la ripetizione del campione entro 2-4 settimane, se clinicamente indicato.

Per quanto riguarda lo studio della MRD con metodiche molecolari, il monitoraggio della PCR quantitativa risulta utile nei casi di LAM NPM1+, AML CBF (RUNX1-RUNX1T1 O CBFB-MYH11)

o leucemia acuta promielocitica (PML-RARalfa); in assenza di altri marcatori può essere utilizzato il WT1³³. Tuttavia, deve essere posta attenzione a quantitativi minimi di trascritto rilevabili alla PCR quantitativa privi di impatto sulla prognosi come nel caso dell'espressione di NPM1 o di RUNX1-RUNX1T1. In assenza di marcatori molecolari la MFC rappresenta sempre la metodica di scelta.

Il diagramma a flusso di seguito riportato evidenzia la metodica e i time points clinicamente rilevanti per la malattia minima residua⁴ (Fig.6)

Figura 6. Monitoraggio MRD nelle LAM: diagramma di flusso



Le ellissi blu indicano i time points della valutazione di MRD e la fonte del campionamento (BM midollo osseo, PB sangue midollare), i rettangoli rossi indicano i time points dove una MRD+ induce una modificazione del trattamento o del follow-up in essere (MRD $\geq 2\%$: espressione maggiore o uguale al 2% del marcatore molecolare rispetto alla espressione delle copie del gene ABL1, log-red $<3-4$: riduzione di meno 3-4 logaritmi in base 10 della espressione del marcatore). Da quanto sopra descritto ne deriva che pazienti a rischio intermedio con MRD- alla MFC su midollo dopo due cicli di chemioterapia possono essere candidati a sola terapia di consolidamento. Tutti i pazienti con rischio avverso dovrebbero essere sottoposti a trapianto allogenico se *fit* indipendentemente dallo stato MRD. La MRD+ pre-trapianto non dovrebbe essere vista come una controindicazione al trapianto allogenico, ma guidare la strategia trapiantologica (scelta del condizionamento, terapia di mantenimento ecc) per cui si rimanda alla LIDTR dedicata. Lo studio della MRD gioca quindi un ruolo fondamentale nella definizione dell'algoritmo terapeutico delle leucemie acute sottoposte a chemioterapia intensiva e candidabili al trapianto. Di converso meno definito è il suo ruolo nei trattamenti non intensivi.

9.7 Terapia di prima linea della LAL Ph- (Tabella 8)

Il programma di trattamento standard raccomandato per il paziente adulto di età fino ai 65 anni e fit con LAL Ph- (Philadelphia-negativa) include schemi chemioterapici sequenziali di derivazione pediatrica (induzione-consolidamento) e valutazione per eventuale TCSE allogenico in prima RC in base alla categoria di rischio definita da criteri clinici, biologici e dalla MRD ai diversi time point ^{36,9}. I criteri ultimi ELN 2024 per la definizione di alto rischio sono riportati nella tabella 4, tuttavia possono variare in relazione ai diversi trial.

Il programma terapeutico viene adeguatamente de-intensificato nei pazienti di età compresa tra i 55 e 65 anni. Schemi recenti di questo tipo (es. protocollo GIMEMA LAL 1913) consentono attualmente un “rate” di RC del 90% e sopravvivenze a 3 anni del 60-70% (80% nelle categorie di rischio favorevole, con proiezione a 5 anni > 50%) ³⁷.

La fase di induzione 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. La terapia di mantenimento è prevista per 2 anni ed include vincristina, prednisone, 6-mercaptopurina e basse dosi di methotrexate. L’anziano >65 anni e/o unfit 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 e/o frail vi è indicazione all’uso di basse dosi di vincristina e cortisone oppure alla sola palliazione se richiesto da performance status e comorbidità ³⁶.

Negli ultimi anni è stata dimostrata l’efficacia dell’immunoterapia per potenziare l’azione dei regimi chemioterapici di induzione. Nei pazienti CD20+ è indicato l’utilizzo di almeno 8 dosi di Rituximab durante la CT di induzione e consolidamento ³⁸. Blinatumomab, cardine della terapia dei pazienti MRD positivi, è stato testato con efficacia nel consolidamento della terapia di prima linea dimostrando di migliorare la profondità della risposta alla terapia ed aumentare la sopravvivenza nei pazienti MRD negativi ³⁹⁻⁴¹. Tuttavia, allo stato attuale blinatumomab è in indicazione AIFA solo per MRD+ $\geq 0,1\%$.

In considerazione della bassa incidenza della patologia e il notevole miglioramento della sopravvivenza negli ultimi 15 anni legato allo sviluppo della ricerca scientifica, ove possibile è sempre consigliabile inserire i pazienti in trial terapeutici. Per questo motivo e per la complessità dell’intero programma terapeutico e delle relative complicità, la gestione del paziente con LAL Ph- è raccomandabile solo presso Centri di I livello (Hub). In caso di pazienti frail in BSC o in terapia palliativa può essere concordata con i Centri di I livello la gestione presso quelli di II-III livello.

Tabella 8. Opzioni di terapia di prima linea per LAL Ph-.

Tipologia pazienti e LAL	Programma / protocollo	Note / riferimenti
Pazienti <65 anni/fit LAL B Ph-, LAL-T	☐ Pazienti 18-65 anni: Schema GIMEMA LAL 1913 (Rituximab per 8 somministrazioni se CD20+). ☐ Pazienti 18-35 anni: Schema GIMEMA 1308. ☐ Schema Hyper-CVAD adattato per età. ☐ Pazienti 18-21 anni: Schema AIEOP-BFM 2017.	Bassan R et al. <i>Blood Adv.</i> 2023 :4448-4461 ⁴² Testi AM et al. <i>Am J Hematol.</i> 2021 :292-301 ⁴³ Thomas DA et al, <i>Cancer</i> 2006:106:1569 ⁴⁴ Kantarjian HM et al, <i>JCO</i> 2000:18:547 ⁴⁵ ClinicalTrials.gov NCT03643276
Pazienti ≥65 anni e/o unfit LAL B Ph-, LAL-T	☐ Pazienti > 65 anni: Schema NILG 10/07 (Rituximab per 8 somministrazioni se CD20+). ☐ Schema GIMEMA LAL 1104.	Bassan R et al. <i>Blood Cancer J.</i> 2020 :119 ⁴⁶ ClinicalTrials.gov NCT00475280
Pazienti >75 anni e/o frail LAL-B Ph-, LAL-T	☐ Schemi palliativi (vincristina, methotrexate, 6-mercaptopurina, ciclofosfamide, steroide etc).	
Pazienti >75 anni frail LAL-B Ph-, LAL-T (asintomatici)	☐ Terapia di Supporto (BSC)	

9.8 Terapia di prima linea della LAL Ph+ (Tabella 9)

Gli inibitori delle tirosinkinasi (TKI) hanno radicalmente cambiato la prognosi nei pazienti con LAL Ph+, ovvero con riarrangiamento BCR-ABL1, permettendo da soli di ottenere una RC ematologica nella stragrande maggioranza dei casi, anche se di durata mediana non superiore ai 24 mesi. L'associazione di TKI (imatinib, dasatinib se intollerante/resistente a imatinib, o ponatinib) con schemi chemioterapici ha dimostrato risposte molecolari profonde e durature che, consolidate con TCSE allogenico, hanno condotto a sopravvivenze del 70-80% a 3 anni ³⁶. La profilassi meningea intratecale è sempre parte integrante del trattamento iniziale ³⁶. Da fine luglio 2022 è disponibile, con richiesta ai sensi della Legge 648 del 23/12/1996, ponatinib per l'utilizzo in I linea (associato o meno a chemioterapia).

I risultati del protocollo nazionale GIMEMA ALL-2116⁴⁷ seguiti dai dati di follow-up a lungo termine⁴⁸ hanno dimostrato il vantaggio in termini di risposta molecolare profonda e di riduzione di tossicità dell'associazione tra dasatinib e blinatumomab nella terapia di prima

linea della LAL B Ph+. Ad inizio 2025 si è concluso l'arruolamento del trial di fase III GIMEMA ALL2820 per i pazienti con nuova diagnosi di LAL B Ph+, che ha messo a confronto l'associazione di ponatinib e blinatumomab con il backbone nazionale di chemioterapia associata ad imatinib. In tale trial l'indicazione al trapianto allogenico includeva solo i pazienti che non raggiungevano precocemente una MRD negatività. I risultati preliminari di tale trial e di altri studi condotti a livello internazionale iniziano a mettere in dubbio il ruolo del trapianto allogenico, attuale "standard of care" in tutti le prime RC indipendentemente dallo stato di MRD ^{36,41}.

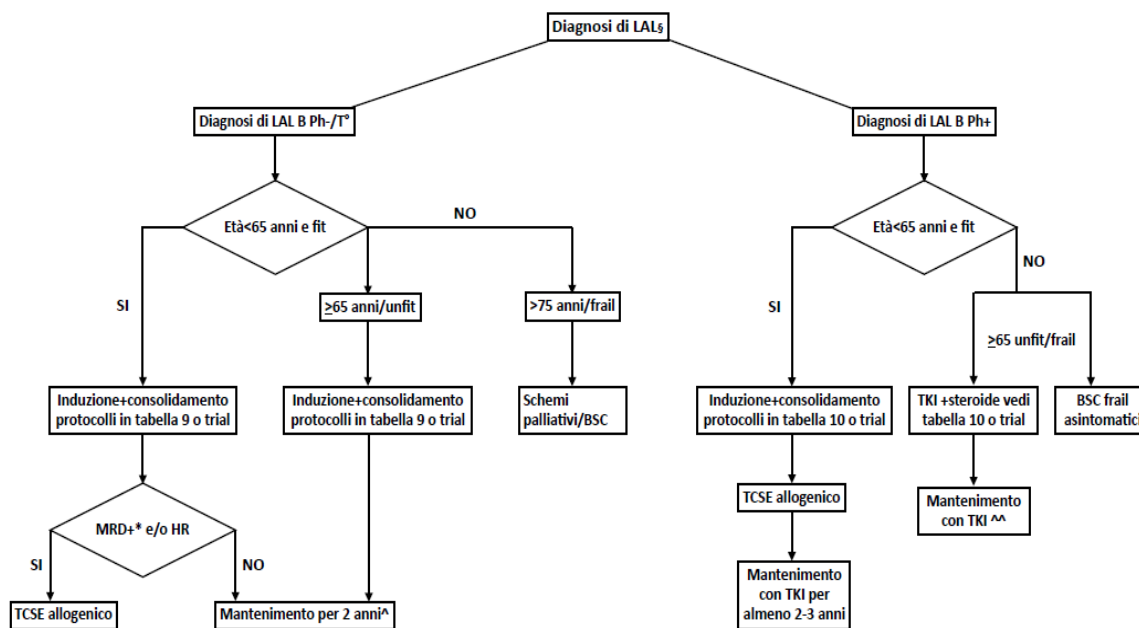
La terapia di mantenimento con TKI anche nei pazienti in I RC MRD negativi non andrebbe discontinuata nei pazienti non sottoposti a trapianto allogenico, anche se stanno emergendo evidenze di possibile interruzione al terzo anno con successivo indefinito e stretto monitoraggio clinico-molecolare. Post-TCSE i TKI andrebbero mantenuti almeno per 2-3 anni³⁶.

Anche per la LAL Ph+, considerando i margini di miglioramento dell'outcome ed i quesiti ancora in sospeso, vale la raccomandazione di proporre l'arruolamento dei pazienti in trial terapeutici, qualora disponibili. Valgono inoltre le stesse raccomandazioni delle LAL-Ph-relativamente alla responsabilità di gestione da parte dei Centri di I-II e III livello.

Tabella 10. Opzioni di terapia di prima linea per LAL B Ph+

Tipologia pazienti	Programma / protocollo	Note / riferimenti
Pazienti <65 anni/fit LAL-B Ph+	☐ Schema NILG 10/07 + imatinib+TCSE allogenico ☐ Ponatinib + chemioterapia, eventuale TCSE allogenico ☐ Schema Hyper-CVAD + ponatinib ☐ schema Hyper-CVAD con imatinib e TCSE allogenico	ClinicalTrials.gov NCT00795756 Jabbour E. et al. <i>JAMA</i> 2024;1814-1823 ⁴⁹ ; Ribera JM et al. <i>Blood Adv</i> 2022;5395-5402 ⁵⁰ Kantarjian H.M. et al. <i>Am J Hem</i> 2023;493-501 ⁵¹ Daver N et al. <i>Haematologica</i> 2015;653-661 ⁵²
Pazienti ≥ 65 anni e/o unfit-frail LAL-B Ph+	☐ TKI e steroide (decidere in base a comorbidità se Ponatinib, 1^ scelta, o Imatinib)	
Pazienti frail (asintomatici)	☐ Terapia di supporto (BSC)	

Figura 7. Terapia di I linea delle LAL: diagramma di flusso



§ Le opzioni di trattamento per il linfoma di Burkitt/LAL B matura sono indicate nella tabella 13; ° Il linfoma linfoblastico viene trattato con i protocolli delle LAL, ma prevede una stadiazione come i linfomi non Hodgkin, PET inclusa, che guida l'eventuale integrazione terapeutica con radioterapia; *il time point decisivo può variare a seconda del protocollo ma generalmente coincide con il 2-3° mese dalla diagnosi; la gestione della MRD+ è descritta nel paragrafo 9.9; ^adattato ad età e fitness; ^^sarebbe indicato fino a tossicità e/o progressione

9.9 Terapia delle LAL MRD+ e recidivate/refrattarie

In considerazione dell'importanza prognostica e clinica della MRD nella LAL, se ne raccomanda il monitoraggio accurato durante le fasi più critiche (consolidamento, TCSE allogenico). Infatti, la ripresa molecolare di malattia è un indicatore predittivo di ricaduta ematologica, quindi deve essere opportunamente trattata (blinatumomab, DLI, modifica del tipo di TKI) ^{36,41,53,54} (Tab.11).

Tabella 11. 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 (dimostrata su almeno 2 campioni a distanza di 15-30 gg)	☐ Blinatumomab (se CD19+) e TCSE allogenico ☐ DLI (se precedente TCSE) ☐ TCSE* allogenico
Pazienti fit, LAL B Ph+: MRD positiva quantificabile/in aumento (dimostrata su almeno 2 campioni a distanza di 15-30 gg)	☐ 2G o 3G TKI (dasatinib/nilotinib/bosutinib/ponatinib, in base allo stato mutazionale e alle linee di trattamento precedenti) + TCSE allogenico ☐ DLI (se precedente TCSE allogenico) ☐ Blinatumomab se CD19+ (<i>off-label</i>) ☐ TCSE allogenico*
Pazienti fit, LAL T: MRD positiva quantificabile/in aumento (dimostrata su almeno 2 campioni a distanza di 15-30 gg)	☐ DLI (se precedente TCSE allogenico) ☐ TCSE allogenico*

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

La durata mediana della sopravvivenza nella LAL recidivata/refrattaria (R/R) è compresa tra poche settimane e pochi mesi, e la sopravvivenza a 5 anni si attesta intorno al 10%. Nelle resistenze e recidive ematologiche precoci (entro 18-24 mesi), che sono prevalenti, è regola avvalersi nelle LAL-B Ph- dell'utilizzo di approcci immunoterapici (blinatumomab ed inotuzumab Ozogamicin) che hanno migliorato nettamente la probabilità di ottenere remissioni complete e che sono da considerare, quando possibile, dei bridge a trapianto allogenico^{36,41}. In genere, se la recidiva è CD22+ con taglia di malattia importante (infiltrato midollare >50%) e/o localizzazione extramidollare, si preferisce Inotuzumab rispetto a Blinatumomab ^{36,41,55,56}. Inoltre, è sempre opportuno considerare la candidabilità a terapie cellulari con cellule T modificate geneticamente per l'espressione di un “T-cell receptor” anti-CD19 chimerico (CAR-T). Per le LAL-T è attualmente approvata la nelarabina in associazione a chemioterapia^{36,55,56}. Sono invece sempre più in disuso schemi chemioterapici intensivi alternativi alla prima linea di terapia (ad esempio FLAG), in considerazione delle scarse

prospettive di successo. Nelle recidive tardive >18-24 mesi la ripetizione della terapia standard iniziale consente una buona percentuale di RC (70%), comunque di breve durata senza consolidamento con TCSE allogenico.

Nelle recidive di LAL Ph+ è attualmente indicato escalare con TKI di generazione più avanzata. Inoltre, è attualmente possibile l'utilizzo di blinatumomab o inotuzumab se intolleranza o refrattarietà ad almeno 2 generazioni di TKI e la candidabilità a CAR-T ^{36,41, 55,56}.

Le seconde RC devono essere consolidate, nei pazienti eleggibili, con allotrapianto, che può garantire lungo sopravvivenze nel 40% dei casi. Le recidive coinvolgenti siti extramidollari, in particolare quelle neuro-meningee, richiedono terapie combinate sistemiche ad alte dosi, intratecali, e/o radioterapia cranio-spinale. La gestione delle recidive post-trapianto allogenico è molto complessa, viene calibrata in base alla taglia di malattia, alla sede e alla storia clinico-terapeutica del paziente e può considerare un'approccio DLI-based o il tentativo di re-induzione con immuno-chemioterapia, CAR-T (se non eseguite) ed un secondo trapianto.

Tabella 12. Trattamento della LAL con resistenza/recidiva ematologica

CATEGORIA	OPZIONI DI TRATTAMENTO
Pazienti fit, LAL-B Ph-	☐ Inotuzumab ozogamicin[§] (se CD22+); ☐ Blinatumomab[§] (se CD19+); ☐ R/R a >2 linee di terapia: CAR T (Tisa-cel o Brexu-cel) ☐ Chemioterapia con citarabina/metotrexate ad alte dosi* ☐ Chemioterapia con fludarabina*[§] ☐ Chemioterapia con clofarabina (<i>off-label</i>)[§] → <u>nei pazienti responsivi: TCSE allogenico (da valutare se già eseguito)</u>
Pazienti fit, 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) ☐ Inotuzumab ozogamicin[§] (se CD22+, dopo fallimento/intolleranza/non eleggibilità a ponatinib); ☐ Blinatumomab[§] (se CD19+, dopo fallimento/intolleranza/non eleggibilità a ponatinib); ☐ R/R a >2 linee di terapia: CAR T (Brexu-cel) → <u>nei pazienti responsivi: TCSE allogenico (da valutare se già eseguito)</u>
Pazienti fit, LAL-T	☐ Nelarabina[§] ☐ Chemioterapia con citarabina/metotrexate ad alte dosi ☐ Chemioterapia con fludarabina[§] → <u>nei pazienti responsivi: TCSE allogenico (da valutare se già eseguito)</u>

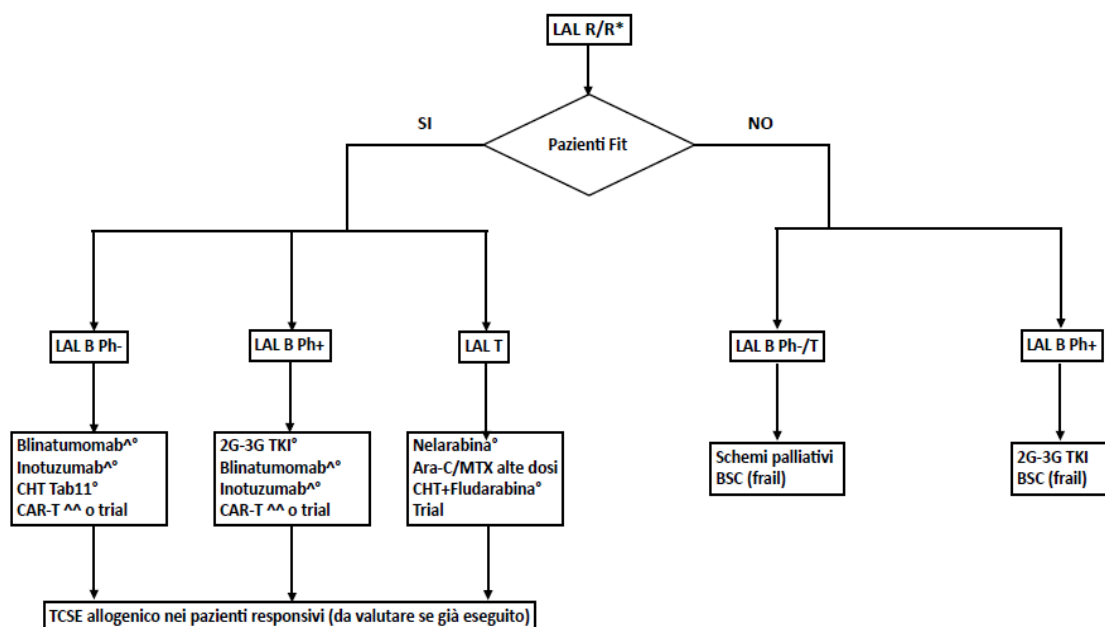
Pazienti unfit-frail, LAL-B Ph-, LAL-T	☐ Schemi palliativi (vincristina, methotrexate, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, steroide etc).
Pazienti unfit-frail, LAL-B Ph+	☐ 2G o 3G TKI [§] (dasatinib/nilotinib/bosutinib/ponatinib, in base allo stato mutazionale, alle linee di trattamento precedenti e tossicità/intolleranza 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.

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

Figura 8. Terapia delle LAL ricadute/refrattarie: diagramma di flusso



* Le recidive dei linfomi linfoblastici (per Burkitt vedi paragrafo dedicato) seguono le stesse indicazioni delle LAL integrando la valutazione di malattia con la stadiazione strumentale; ^preferibilmente Inotuzumab se CD22+ e CB midollari >50% e/o localizzazione extramidollare, Blinatumomab se CD19+ e CB<50%, nelle Ph+ dopo fallimento/intolleranza/non eleggibilità a ponatinib; ° nei pazienti che non ricevono terapia sistemica in grado di passare efficacemente la barriera emato-encefalica è necessario aggiungere la profilassi intratecale

9.10 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 ^{36,57}. 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 se PET negatività precoce) ^{36,57}. Nel linfoma linfoblastico trattato con criteri moderni il TCSE allogenico è raramente richiesto (solo nei casi resistenti e recidivati). La sopravvivenza è del 70% circa.

9.11 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 e a peggior prognosi ⁵⁸. Tuttavia, protocolli molto specifici basati su chemioterapia rotazionale ad alte dosi più monoclonale anti-CD20 (rituximab) consentono risultati ottimi, quali l'ottenimento della RC nell'80-90% dei casi e cura nel 70-80%, sia pure con differenze relative all'età ed allo stadio di malattia ^{58,59}. È fondamentale a questo riguardo la diagnosi precoce ed il pronto riferimento ai Centri di riferimento (I livello), prima del deterioramento del paziente per complicanze metaboliche ed infettive. 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 GMALL 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 utile soprattutto nei pazienti HIV+ ⁵⁹⁻⁶⁴. Importantissimo il rispetto dei tempi teorici di ritrattamento per evitare perdite di risposta. La prognosi è nettamente infausta per i pazienti resistenti e recidivati, per i quali non vi sono schemi che mostrino una comprovata efficacia (segnalate risposte a R-ICE, rituximab/ifosfamida/carboplatino/etoposide; tentativo di TCSE allogenico).

Tabella 13. Opzioni di terapia di prima linea per LAL B matura/linfoma di Burkitt.

Tipologia pazienti	Programma / protocollo	Note / riferimenti
Pazienti fit, HIV-	☐ Schema GMALL	Intermesoli T et al. <i>Haematologica</i> 2013:1718 ⁵⁹
	☐ Schema CODOX-IVAC	Mead GM et al. <i>Ann Oncol</i> 2002:1264-74 ⁶⁰
	☐ Schema DA-EPOCH-RR	Roschewski M et al. <i>J Clin Oncol</i> 2020: 2519-2529 ⁶¹
	☐ Schema HyperCVAD e Rituximab	Thomas DA et al. <i>Cancer</i> 2006:1569-80 ⁶²
Pazienti fit, HIV+	☐ Schema CODOX-IVAC	Noy A et al. <i>Blood</i> 2015:160-6 ⁶³
	☐ Schema DA-EPOCH-RR.	Dunleavy K et al. <i>NEJM</i> 2013: 191552 ⁶⁴
Pazienti unfit	☐ Schema DA-EPOCH-RR.	-
Pazienti frail	☐ Chemioterapia palliativa con schemi CHOP-like	-

9.12 Follow up delle LAL: clinico/ematologico e della MRD (Tabella 14)

Per il monitoraggio clinico ematologico, con visita ed esami ematochimici, si veda la tabella 14, le cui raccomandazioni possono variare a seconda della necessità clinica o dello specifico protocollo utilizzato.

Le tempistiche generali del monitoraggio di malattia midollare ed extramidollare sono sempre indicate nella tabella 14. È importante sottolineare che il cardine principale di ogni programma terapeutico delle LAL è il monitoraggio della MRD, in quanto misura la chemiosensibilità della malattia, guida eventuali modifiche terapeutiche precoci e, insieme al rischio genetico, l'indicazione al TCSE allogenico. Ad oggi il 90% delle LAL ottiene una prima RC ematologica, ma solo l'ottenimento di MRD negatività e/o valori $<0.01\%$ (i.e. 10^{-4}) a determinati time-point è correlato a sopravvivenze durature libere da malattia. Infatti, il tempo mediano di ricaduta è di circa 7-8 mesi vs 5 mesi per MRD $>0.01\%$ vs 0.1% , rispettivamente^{1,2}. Il primo time point decisivo può variare con il protocollo utilizzato, ma nella maggioranza dei casi coincide con 2-3 mesi dopo la diagnosi, per cui una MRD $>0.01\%$ anche nei rischi genetici non alti pone l'indicazione al TCSE allogenico. Inoltre, una MRD positività pre-TCSE aumenta il rischio di ricaduta dopo il trapianto, in relazione anche all'intervallo di tempo tra rilievo della

MRD+ ed esecuzione della procedura, ad eventuali terapie “bridge” e a diversi fattori trapianto-correlati ^{1,2}.

Il gold standart per il monitoraggio MRD è attualmente la tecnica di RT-PCR o digital droplets PCR dopo aver creato una sonda molecolare paziente specifica (Ig-TCR) disponibile per circa l’80% dei pazienti. Tale indagine deve essere eseguita in un laboratorio altamente specializzato (attualmente non presenti in Veneto, riferimenti italiani Lab. P. Belli Ospedale di Bergamo, Lab. dell’Università La Sapienza di Roma e Lab. Ospedale Sofia-Cervello di Palermo). Altra metodica utilizzabile è la citofluorimetria, ma anche in questo caso è richiesta specifica expertise. Altre metodiche, tipo NGS, non dispongono ancora di standardizzazione. Per ulteriori e specifici dettagli si rimanda alla **LIDTR-REV/C12 Laboratorio**.

Tutti i pazienti sottoposti a TCSE allogenico dovranno seguire la schedula di follow-up ed eventuale terapia di profilassi/preemptive suggerita dalla LIDTR specifica.

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

Monitoraggio e controllo	Tipo di accertamento	Periodicità/ raccomandazioni
Clinico ematologico	Visita ematologica	Più volte a settimana durante cicli di chemioterapia di induzione e consolidamento; Mensilmente durante il primo anno di mantenimento; Ogni 1-2 mesi durante il secondo anno di mantenimento Ogni 3-6 mesi, dal 3°-5° anno; Dopo il 5° anno controlli annuali.
Clinico specialistico	Visita cardiologica, con ECG, ecocardiogramma	Annuale (pazienti esposti ad antracicline)
Esami ematochimici	Emocromo, formula, funzione epato-renale, emocoagulazione, proteinemia, glicemia	Secondo controllo clinico ematologico, stretto monitoraggio di funzione epatica, profilo coagulativo esteso, trigliceridi, glicemia, amilasi e lipasi sino ad almeno 3 settimane dopo terapia con asparaginasi peghilata
Esame midollare	Morfologia, immunofenotipo, MRD	- Post induzione (TP1); - Secondo schedula del protocollo di riferimento durante il consolidamento (generalmente post 3°-5°-7° ciclo di chemioterapia intensiva); - Ogni 3 mesi durante terapia di mantenimento e poi sino al 5° anno dall’ottenimento della remissione; - In qualsiasi momento si sospetti una recidiva di malattia.

Radiologico	Ecografia, eventuale TC TB con mdc TAC TB con MDC, PET-TC RMN encefalo	A tutti i pazienti alla diagnosi con focus su steatosi epatica per valutare rischio tossicità da asparaginasi; A tutti i pazienti affetti da Linfoma Linfoblastico, Linfoma di Burkitt o che presentano una localizzazione extramidollare alla diagnosi e al controllo dopo chemioterapia (controllo in itinere e controllo al termine della CT di consolidamento) A tutti i pazienti a cui si sospetta localizzazione SNC a diagnosi o se si sospetta recidiva SNC dopo ottenimento di remissione
-------------	---	---

10. 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 nella presente LIDTR una trattazione dettagliata di questi aspetti.

11. Follow up generale

Per gli aspetti di specifici del follow-up di malattia si rimanda ai paragrafi dedicati della LAM e della LAL, sottolineando che possono esserci variazioni in base ad eventuali protocolli di studio ed al periodo post-trapianto, per cui si rimanda alla LIDTR dedicata. Nella **Tabella 15** si riportano gli aspetti generali del follow-up.

Tabella 15. 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 della LIDTR: definizione degli indicatori

Per verificare l'effettiva applicazione della corrente LIDTR 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 del tipo di trattamento (intensivo, non intensivo o palliativo) prescritto ai pazienti adulti con nuova diagnosi di LAL.

14. Verifiche, revisioni, raccolta dati

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

Frequenza prevista per la revisione/aggiornamento della LIDTR: annuale.

15. Bibliografia

1. Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM). I numeri del cancro in Italia 2023. Intermedia Editore 2023.
2. Zhang N, Wu J, Wang Q, et al: Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer Journal* 13:82, 2023
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. Döhner H, Wei AH, Frederick R, Appelbaum FR, et al: Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140 (12): 1345–1377, 2022
5. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al: Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood* 144 (21): 2169–2173, 2024
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al: International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022
7. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al: Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 133 (15): 1630–1643, 2019
8. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al: ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 27(suppl 5): v69-v82, 2016
9. Gökbüget 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* 143:1891-1902, 2024.
10. Linee guida leucemia acuta mieloide non promielocitica nel paziente ≥ 60 anni (SIE, Società Italiana di Ematologia)
11. 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(5):997-9, 2013
12. Kantarjian H, Borthakur G, Daver N, et al: Current status and research directions in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer* 19;14(1):163, 2024
13. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 3;377(5):454-464, 2017
14. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al: QuANTUM-First Study Group. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 13;401(10388):1571-1583, 2023
15. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 15(9):986-96, 2014

16. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al: CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* ;8(7):e481-e491, 2021
17. Craddock C. Transplant in AML with measurable residual disease: proceed or defer? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022
18. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al:QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 24;383(26):2526-2537, 2020
19. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al: Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 31;381(18):1728-1740, 2019
20. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al: Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 20;35(6):605-612, 2017
21. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, et al: AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 15;88(4):1390-8, 1996
22. Riva M, Molteni A, Cairoli R: A proposal for a novel approach to fitness in the elderly patients: the "NO-Chain" algorithm. *Blood* 128: 5943, 2016
23. Di Nardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133:7-17, 2019
24. 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* 126:291-299, 2015
25. 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* 20;30(21):2670-7, 2012
26. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al: Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 386:1519-1531, 2022
27. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al: Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol* 1;96(2):208-217, 2021
28. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al: Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion* 58(1):233-241, 2018
29. Uceda Torres ME, Rodríguez JN, Sánchez Ramos JL, et al: Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. *J Palliat Med* 17(1):88-104, 2014
30. Cartoni C, Niscola P, Breccia M, et al: Hemorrhagic complications in patients with advanced hematological malignancies followed at home: an Italian experience. *Leuk Lymphoma* 50(3):387-91, 2009

31. Gong X, He X, Wang L, et al: Venetoclax-based therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia: latest updates from the 2023 ASH annual meeting. *Exp Hematol Oncol* 16;13(1):17, 2024
32. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al: Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 31:697-712, 2020
33. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al: 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from European LeukemiaNet MRD working party. *Blood* 138: 2753-2767, 2021
34. Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, et al: Impact of Conditioning Intensity of Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With Genomic Evidence of Residual Disease. *J Clin Oncol* 20;38(12):1273-1283, 2020
35. Venditti A, Piciocchi A, Candoni A, et al: GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 134: 935-945, 2019
36. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, et al: Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood* 143: 1903-30, 2024
37. 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* 7:4448-61, 2023
38. Maury S, Chevret S, Thomas X et al: Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 375:1044-53, 2016
39. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ et al: Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 391:320-333, 2024
40. Bassan R, Chiaretti S, Della Starza I et al: Up-front Blinatumomab Improves MRD Clearance and Outcome in Adult Ph- B-lineage ALL: the GIMEMA LAL2317 Phase 2 Study. *Blood* 26:blood.2024027500, 2025
41. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, et al: ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol* 35(1):15-28, 2024
42. 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.* 22;7(16):4448-4461, 2023
43. Testi AM, Canichella M, Vitale A et al: Adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. Final results of the phase II pediatric-like GIMEMA LAL-1308 trial. *Am J Hematol* 1;96(3):292-301, 2021
44. 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
45. 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

46. Bassan R, Pavoni C, Intermesoli T, et al: Updated risk-oriented strategy for acute lymphoblastic leukemia in adult patients 18-65 years: NILG ALL 10/07. *Blood Cancer J* 13;10(11):119, 2020
47. Foà R, Bassan R, Vitale A et al: Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 383:1613-23, 2020
48. Foà R, Bassan R, Elia L et al: Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. *J Clin Oncol* 42:881-885, 2024
49. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, et al: Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 4;331(21):1814-1823, 2024
50. Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, et al: Ponatinib, chemotherapy, and transplant in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 27;6(18):5395-5402, 2022
51. Kantarjian H, Short NJ, Jain N, et al: Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results. *Am J Hematol* 98(3):493-501, 2023
52. Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al: Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 100(5):653-61, 2015
53. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 131(14):1522-1531, 2018
54. Boissel N, Chiaretti S, Papayannidis C et al: Real-world use of blinatumomab in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia in clinical practice: results from the NEUF study. *Blood Cancer J* 4;13(1):2, 2023
55. DuVall AS, Sheade J, Anderson D, et al: Updates in the Management of Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: An Urgent Plea for New Treatments Is Being Answered! *JCO Oncol Pract* 18(7):479-487, 2022
56. Molina JC, Carraway HE: Treatment of Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia in Adult Patients. *Curr Treat Options Oncol* 25(8):993-1010, 2024
57. Temple WC, Mueller S, Hermiston ML, et al: Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol* 36(1):101449, 2023
58. Ribrag V, Bron D, Rymkiewicz G, et al: Diagnosis and treatment of Burkitt lymphoma in adults: clinical practice guidelines from ERN-EuroBloodNet. *Lancet Haematol* 12(2):e138-e150, 2025
59. 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
60. 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.

61. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al: Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults with Untreated Burkitt Lymphoma. J Clin Oncol 1;38(22):2519-2529, 2020

62. 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

63. Noy A, Lee JY, Cesarman E, 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

64. 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