



Allegato 2 : Percorso terapeutico

**A cura del Gruppo di Studio
Leucemie Acute e
Mielodisplasie
Rete Oncologica del Piemonte e Valle
d'Aosta Anno di pubblicazione 2024**

Tutti i pazienti affetti da LAL dovrebbero essere trattati secondo protocolli multicentrici controllati sia durante la fase chemioterapica che durante la eventuale fase trapiantologica. In assenza di studi attivi fare riferimento alle linee guida NCCN ed ELN.

Punti cardine sono:

- Identificazione delle LAL Ph positive in quanto alla terapia steroidea (ed eventuale chemioterapia) si associa terapia con TKI
- La definizione dello score di rischio alla diagnosi sulla scorta dell'analisi citogenetica e dei marcatori molecolari e la valutazione della MMR dopo induzione/consolidamento è criterio dirimente per stabilire l'intensificazione della terapia di consolidamento con HSCT
- Mandatoria è la terapia o la profilassi delle recidive meningee con rachicentesi medicate con MTX e/o ARA-C (\pm l'inserimento nei regimi di induzione e di consolidamento di MTX e ARA-C ad alte dosi)
- La chemioterapia di induzione, con diversi regimi chemioterapici, comprende di solito vincristina, antracicline, steroidi, ciclofosfamide con o senza asparaginasi. Nei consolidamenti sono di solito inclusi MTX ad alte dosi e ARA-C
- Nei pazienti non consolidati con trapianto allogenico è prevista una terapia di mantenimento con vincristina, ciclofosfamide, MTX, 6mercaptopurina e prednisone per circa 2 anni

Terapia medica di supporto

- Supporto trasfusionale
 - Emotrasfusione di emocomponenti leuco-depleti
 - Irradiazione degli emocomponenti, soprattutto nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva (fludarabina, trapianto allogenico)
 - Valori soglia per la trasfusione di emazie: $Hb \leq 8$ gr/dl o valori più elevati se sintomi di anemia
 - Valori soglia per la trasfusione di piastrine: $<10 \times 10^9/L$ o valori più elevati se diatesi emorragica, coagulopatia, febbre, necessità di manovre invasive
- Prevenzione/terapia "tumor lysis syndrome"
 - Iperidratazione, allopurinolo o Rasburicase (quest'ultima specie nei pazienti con blastosi elevata, iperuricemia, insufficienza renale), prefase steroidea
- Collirio steroideo in corso di chemioterapia con alte dosi di ARA-C
- Fattori di crescita granulocitari
- Profilassi delle infezioni fungine; in corso di terapia con vincristina evitare la profilassi/terapia con posaconazolo o voriconazolo per la possibile inibizione del citocromo P4503A4
- Profilassi dell'infezione da pneumocystis jirovecii con trimetoprim-sulfametossazolo o pentamidina aerosol
- Profilassi delle infezioni da herpes virus
- Controlli quotidiani del sito di inserzione della cannula venosa centrale e degli accessi periferici, con medicazioni settimanali; sostituzione ogni 96 ore del set infusionale secondo le linee guida IDSA; controllo e sostituzione periodica di un eventuale catetere vescicale.
- Nutrizione parenterale o enterale se ridotto apporto calorico e/o calo ponderale $>10\%$
- Accurata pulizia del cavo orale per la prevenzione della mucosite

Terapia delle complicanze

- La profilassi e la terapia delle complicanze infettive in corso di chemioterapia devono essere gestite secondo le linee guida pubblicate (IDSA, ECIL, NICE) e l'epidemiologia locale, in accordo con l'infettivologo e con il microbiologo. Particolare attenzione deve essere dedicata alle norme di profilassi da contatto per evitare la diffusione nell'ambiente di possibili microrganismi multi-resistenti. All'insorgenza di febbre, esclusa la genesi iatrogena, sono richiesti:

- l'immediata esecuzione degli indici di flogosi (PCR, procalcitonina), dell'acido lattico, degli esami colturali e delle indagini radiologiche mirate
- la valutazione dei parametri vitali
- l'inizio tempestivo di una antibiototerapia empirica che tenga conto dell'epidemiologia locale
- adeguate misure di supporto (idratazione, ossigenoterapia)
- Qualora sia documentata un'infezione da batteri multi-resistenti è necessario predisporre l'isolamento del paziente (da contatto o aereo) e istruire il paziente e i familiari sui comportamenti ed ausili da adottare
- Se presente mucosite, la cui intensità va stabilita con l'utilizzo della scala di valutazione della WHO devono essere pianificate nutrizione parenterale e terapia antalgica; il sintomo dolore va monitorato con una scala numerica da 0 (assenza di dolore) a 10 (dolore massimo)

Valutazione della fitness

Il trattamento delle leucemie acute è rappresentato nella maggior parte dei casi da polichemioterapia, che si associa a tossicità significative. Il paziente anziano, per età e comorbidità, spesso non è candidabile a regimi terapeutici intensivi, per cui le possibilità di trattamento di questi pazienti si riducono, così come la sopravvivenza.

Negli ultimi anni, lo sviluppo di nuove terapie (es., anticorpi monoclonali e farmaci biologici) ha ampliato le possibilità terapeutiche a pazienti sempre più anziani.

In questo scenario una corretta e completa valutazione del paziente risulta fondamentale al fine d'identificare il miglior iter terapeutico. Gli strumenti più comunemente utilizzati comprendono: l'età, lo score di Karnofsky, il Performance Status e le comorbidità. Queste valutazioni identificano alcune caratteristiche del paziente, senza però essere in grado di definire completamente la tollerabilità alle terapie ed i rischi correlati ad esse. A tale scopo è stato proposto il Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), che prevede una valutazione più ampia del paziente, basata sull'età, sulle comorbidità, sull'autonomia del paziente nello svolgimento e nella gestione delle attività quotidiane, sullo stato cognitivo, sulle terapie assunte e sullo stato nutrizionale del paziente. Il CGA è in grado di identificare delle disfunzioni non note, potenzialmente significative, in grado di ridurre la tollerabilità, incrementare le tossicità ed influenzare la scelta terapeutica.

Il CGA è comunemente utilizzato nella pratica clinica in ambito geriatrico, mentre ci son meno dati in letteratura del suo utilizzo in pazienti ematologici. Possibile per praticità usare lo screening per la valutazione geriatrica G8:

Destinatari: pazienti con diagnosi di neoplasia con età ≥ 75 aa (al momento dell'accoglienza, nel caso delle leucemie > 65 aa). Score ≤ 14 pz a rischio (consulenza Onco-Geriatrica per valutazione se GIC o MMG/CP)

G8 Strumento di Screening			
	Domande	Possibili risposte	Punteggio
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	0: grave riduzione 1: moderata riduzione 2: normale assunzione
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	0: riduzione >3kg 1: sconosciuta 2: riduzione fra 1 e 3 kg 3: non perdita di peso
C	Movimento	0: letto o poltrona 1: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire 2: esce
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	0: demenza o depressione severa 1: demenza o depressione moderata/lieve 2: non problemi psicologici
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m ²)	0: BMI <19 1: BMI 19 - 21 2: BMI 21 - 23 3: BMI >23
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al giorno?	0: si 1: no
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	0: non buono 0,5: ignoto 1: buono 2: ottimo
	Età	0: >85 1: 80-85 2: <80
	Punteggio totale (0-17)	

Principi di terapia

I pazienti con diagnosi di LAL devono essere gestiti da centri hub.

Terapia di I linea

LAL Ph positiva:

- Protocollo multicentric/sperimentale se disponibile, oppure
- Chemioterapia associata ad inibitori della tirosina chinasi (TKI, Imatinib o Dasatinib), oppure
- Steroidi associanti a TKI (Dasatinib, ponatinib)
- Sempre associare punture lombari medicate

LAL Ph negativa:

- Protocollo multicentrico /sperimentale se disponibile, oppure

- chemioterapia secondo schemi di ispirazione pediatrici . Associare Rituximab nei pazienti CD20+
- Sempre associare punture lombari medicate

Proseguimento della terapia in base alla risposta:

- Non remissione completa
 - Clinical trial, oppure
 - Blinatumomab se B-LAL CD19 positiva, oppure
 - Inotuzumab ozogamicin se B-LAL CD22 positiva
 - CAR-t se B-LAL se seconda recidiva o refrattarietà età < o pari a 25 anni (Tisagenlecleucel) , I recidiva o refrattarietà età pari o > 26 anni (Brexucabtagene autoleucel)
 - Considerare trapianto allogenico non appena ottenuta una risposta
- Remissione completa ma malattia minima residua positiva
 - Blinatumumab se B-LAL CD19 positiva
 - Se Ph pos cambio TKI
 - Considerare trapianto allogenico
- Remissione completa e malattia minima residua non nota o negativa
 - Se LAL a basso rischio: prosegue polichemioterapia e poi terapia di mantenimento
 - Se LAL ad alto rischio: considerare trapianto allogenico
- Se LAL Ph pos, mantenimento con TKI sia dopo chemioterapia che dopo trapianto allogenico

Indicazioni al trapianto allogenico:

Nei pazienti a rischio alto

Nei pazienti che non raggiungono remissione completa dopo i primi cicli di terapia

Nei pazienti che non raggiungono la remissione molecolare

- Dopo i 65 anni
 - Come sopra ma tenendo conto HCT-CI, attenta valutazione rischi benefici e discussione con il paziente
- Regime di condizionamento
 - Mieloablattivo
 - A ridotta intensità in base a HCT-CI ed età
- Donatori: familiari HLA identici e aploidentici, volontari HLA compatibili
- Importante avviare tipizzazione dei familiari ed eventualmente aprire la ricerca di un donatore volontario già nella fase induzione per non dilazionare il trapianto in attesa di un donatore

Anziano

La terapia del paziente anziano può essere difficoltosa per le diverse comorbidity che il paziente può presentare. È utile eseguire una valutazione geriatrica per valutare le differenti patologie e lo stato funzionale del paziente anziano, così da fornire un piano terapeutico appropriato e individualizzato.

Vi sono pochi dati riguardanti la terapia del paziente anziano affetto da LAL, soprattutto perché questa categoria di pazienti è poco rappresentata nei trials clinici.

L'outcome del paziente anziano è peggiore rispetto al giovane, anche con terapie adeguate all'età.

Circa il 50% dei pazienti con LAL sono Ph+/BCR-ABL positivi; la prognosi è sicuramente più favorevole per l'introduzione nella terapia di prima linea degli inibitori delle tirosin chinasi, che hanno un basso profilo di tossicità.

Per la LAL Ph negativa del paziente anziano si utilizzano farmaci diversi come vincristina, steroidi e antracicline ma con dosaggio necessariamente ridotto rispetto al giovane, per la scarsa tollerabilità. L'asparaginasi viene di solito utilizzata a dosi ridotte o omessa, dato rischio di tossicità rilevante.

utilizzo del blinatumomab e inotuzumab in questo setting rivela un buon profilo di sicurezza e l'efficacia notevole, sia per i pazienti recidivati/refrattari sia in prima linea in associazione alla chemioterapia con riduzione di quest'ultima (studi sperimentali)

Come nel giovane, 'aggiunta del rituximab alla chemioterapia nei casi CD20+