

IMPATTO DELL'INNOVAZIONE NEI PERCORSI ASSISTENZIALI DEL PAZIENTE EMATOLOGICO, DAL MIELOMA ALLE LEUCEMIE ACUTE

TRIVENETO



PADOVA

Best Western Plus - Hotel Galileo
Sala riunioni EUROPA - Via Venezia, 30

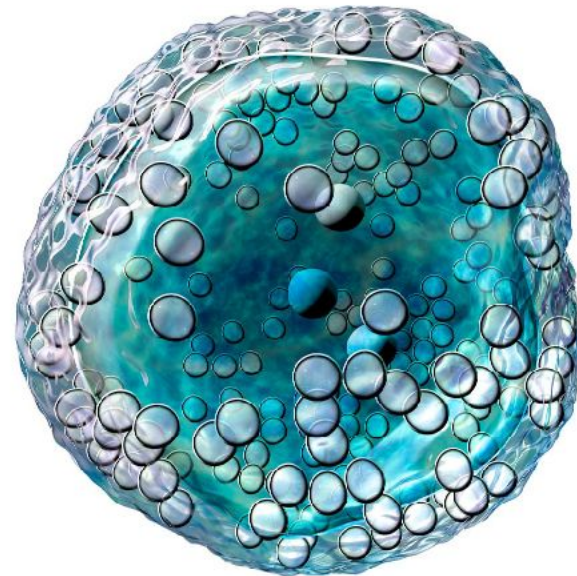


28 MARZO 2025
dalle 13.30 alle 16.30



Iscriviti su www.motoresanita.it

MOTORE
SANITA
Cure the Future



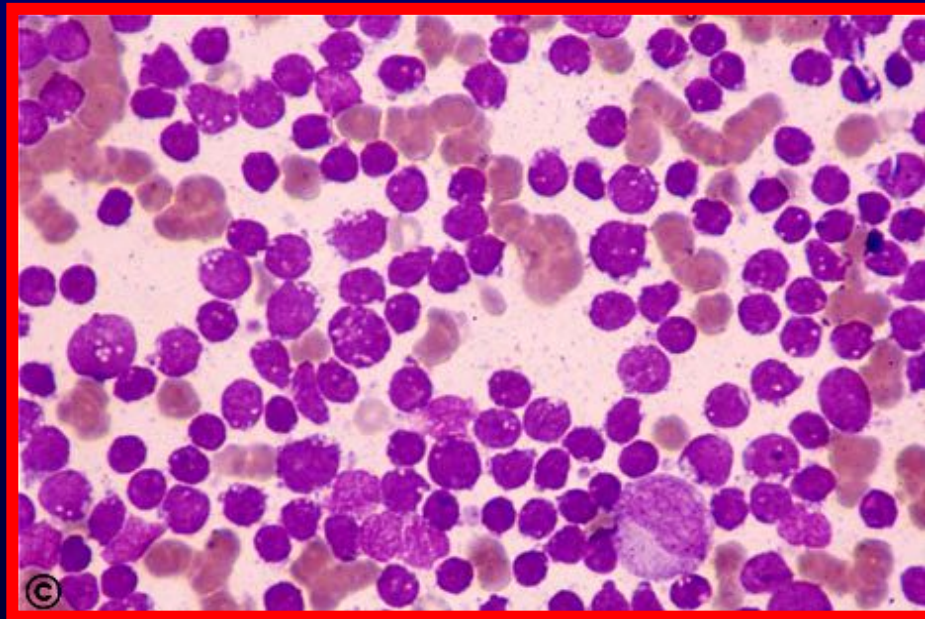
LLA e LMA: dalla terapia ai modelli organizzativi, come la terapia ha cambiato e cambierà i percorsi di cura

Mauro Krampera

Direttore UOC Ematologia e Centro Trapianti di Midollo Osseo AOUI Verona
Coordinatore Tecnico-Scientifico della Rete Ematologica Veneta (REV)

Krampera – Ematologia VR

LEUCEMIE ACUTE



LEUCEMIE ACUTE – Sospetto clinico-laboratoristico

Dati anamnestici e obiettività:

- Astenia severa, tachicardia, tachipnea/dispnea da sforzo o a riposo, aggravamento cardiopatie/vasculopatie in compenso, ecc. (**sindrome anemica**)
- Febbre persistente nonostante antipiretici/antibiotici, broncopolmoniti recidivanti, ascessi atipici, suppurazione ferite, ecc. (**sindrome infettiva**)
- epistassi/gengivorragia, emorragie profuse per estrazioni dentarie o ferite, petecchie/ecchimosi/ematomi per traumi modesti, ecc. (**sindrome emorragica**)
- diplopia, emisindrome, parestesie, ecc. (**localizzazione SNC**)
- Lesioni nodulari/papulari cutanee, ipertrofia gengivale, tumefazioni sottocutanee, linfadenopatia-splenomegalia, ecc. (**infiltrazione sistemica**)

LEUCEMIE ACUTE – Sospetto clinico-laboratoristico

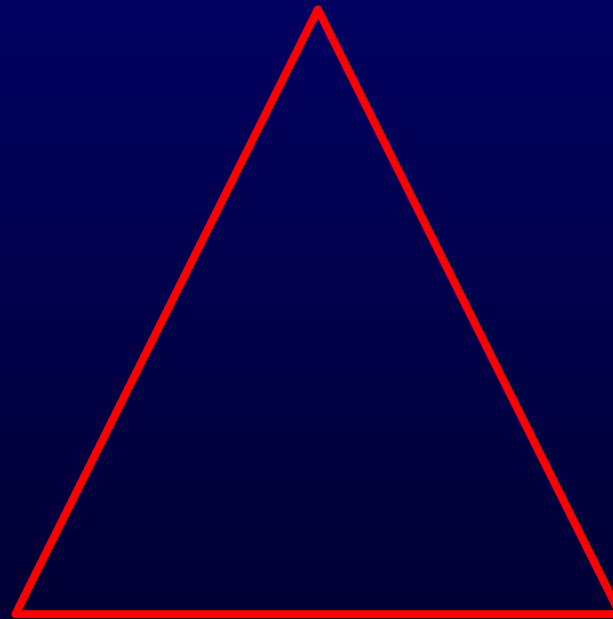
Dati laboratoristici:

- **Anemia** (Hb<12 g/dl) normocromica normocitica iporigenerativa (macrocitica ipercromica se leucemia acuta mieloide evoluta da precedente mielodisplasia)
- **Leucocitosi** con apparente neutrofilia o linfocitosi (allo striscio di sangue periferico: blastosi) oppure **leucopenia** (<4000/mmc) con neutropenia assoluta (<2000/mmc)
- **Piastrinopenia** <150.000/mmc (sintomatica se <20.000/mmc o <50.000/mmc se concomitante terapia anticoagulante o antiaggregante piastrinica)
- **Alterazioni esami ematochimici** (iperuricemia, aumento LDH, aumento creatinina o transaminasi, aumento VES/PCR/PCT, ecc.)
- **Coagulopatia** (aumento PT, aPTT, D-dimero, TT; riduzione fibrinogeno, ecc)

LEUCEMIE ACUTE - Complicanze

Iperleucocitosi
□ leucostasi

Sindrome da lisi
tumorale
(spontanea o
all'inizio del
trattamento)



Coagulopatia
intravascolare
disseminata
(CID o DIC)

Punto 1

*Importanza del corretto
inquadramento diagnostico*

LEUCEMIE ACUTE – Diagnosi

- **Striscio di sangue periferico** □ valutazione morfologia leucocitaria, eritrocitaria e piastrinica, identificazione e quantificazione blasti leucemici circolanti, valutazione anomalie citologiche concomitanti
- **Striscio di sangue midollare (mielocentesi)** □ cellularità, valutazione eterogeneità cellulare, valutazione morfologia precursori emopoietici, % di sostituzione blastica, valutazione anomalie citologiche concomitanti □ prelievo per immunofenotipo/MRD, cariotipo/FISH, analisi molecolare e NGS (se punctio sicca: prelievi da sangue periferico)
- **Biopsia osteomidollare (casi selezionati)** □ cellularità, valutazione eterogeneità cellulare, valutazione architettura istologica del tessuto emopoietico, analisi immunoistochimiche, FISH e molecolari/NGS
- **Rachicentesi (casi selezionati)** □ valutazione morfologica/immunofenotipica dell'infiltrazione leucemica liquorale + terapia intrarachide
- **Indagini radiologiche/strumentali mirate** (Rx torace, ecografia addome/tessuti molli, TAC, RMN, PET, ECG/ecocardiografia, spirometria, CVC, ecc.)
- **Screening microbiologico/sierologico antinfettivo** (infezioni concomitanti)

LEUCEMIE ACUTE nella pratica quotidiana

ACCERTAMENTI CLINICI BASALI NELLE LEUCEMIE ACUTE (INDISPENSABILI):

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

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

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

DIAGNOSI: leucemia acuta

1) MORFOLOGIA striscio periferico e mieloaspirato

Conta differenziale su 200 leucociti e 500 cellule nucleate (midollo osseo)

2) IMMUNOFENOTIPO striscio periferico e/o mieloaspirato

LAM/LAP

Immunofenotipo:

- **Primo step:** CD45, MPO, cyCD79a, cyCD3, CD34, CD19, CD7, CD3
 - **LAM/LAP:** CD16, CD13, CD34, CD117, CD11b, CD10, HLA-DR, CD45, CD35, CD64, CD11c, CD14, CD15, CD123, CD33, CD38, TdT, CD56, CD2, CD19
 - **EL:** CD36, CD105, CD34, CD117, CD22, CD71, HLA-DR, CD45 (eritroblastica)
 - **LM:** CD42a + CD61, CD203c, CD34, CD117, CD123, CD4, HLA-DR, CD45 (megacarioblastica)
- (diagnosi + MRD)**

LAL

Immunofenotipo

Primo step: CD45, MPO, cyCD79a, cyCD3, CD34, CD19, CD7, CD3

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

T-lineage: cyCD3, TdT, CD99, CD5, CD7, CD3, CD2, CD4, CD8, CD45, TCRab, CD123, CD34, TCRgd, CD56, CD13, CD33, CD10, CD16, CD1a, CD117, HLA-DR **(diagnosi + MRD)**

3) CITOGENETICA / GENETICA

Citogenetica standard (cariotipo):

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

Marcatori molecolari:

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

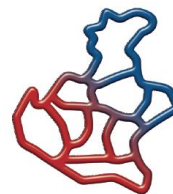
Citogenetica standard:

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

Marcatori molecolari:

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

(sonde Ig/TCR per MRD)



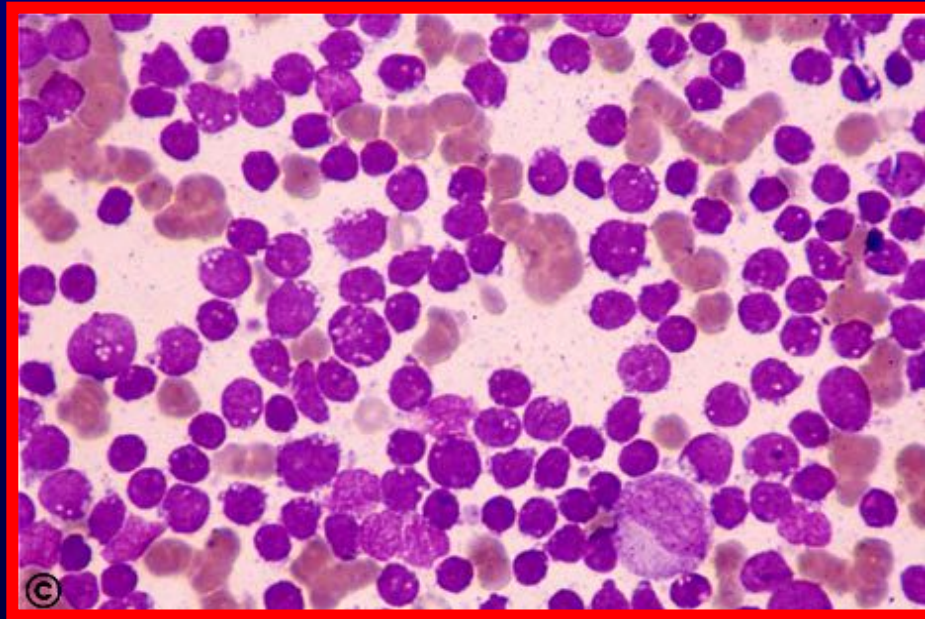
**RETE
EMATOLOGICA
VENETA**

SINERGIA PER CONDIVIDERE
ASSISTENZA
FORMAZIONE
RICERCA

Punto 2

Epidemiologia e fattori di rischio

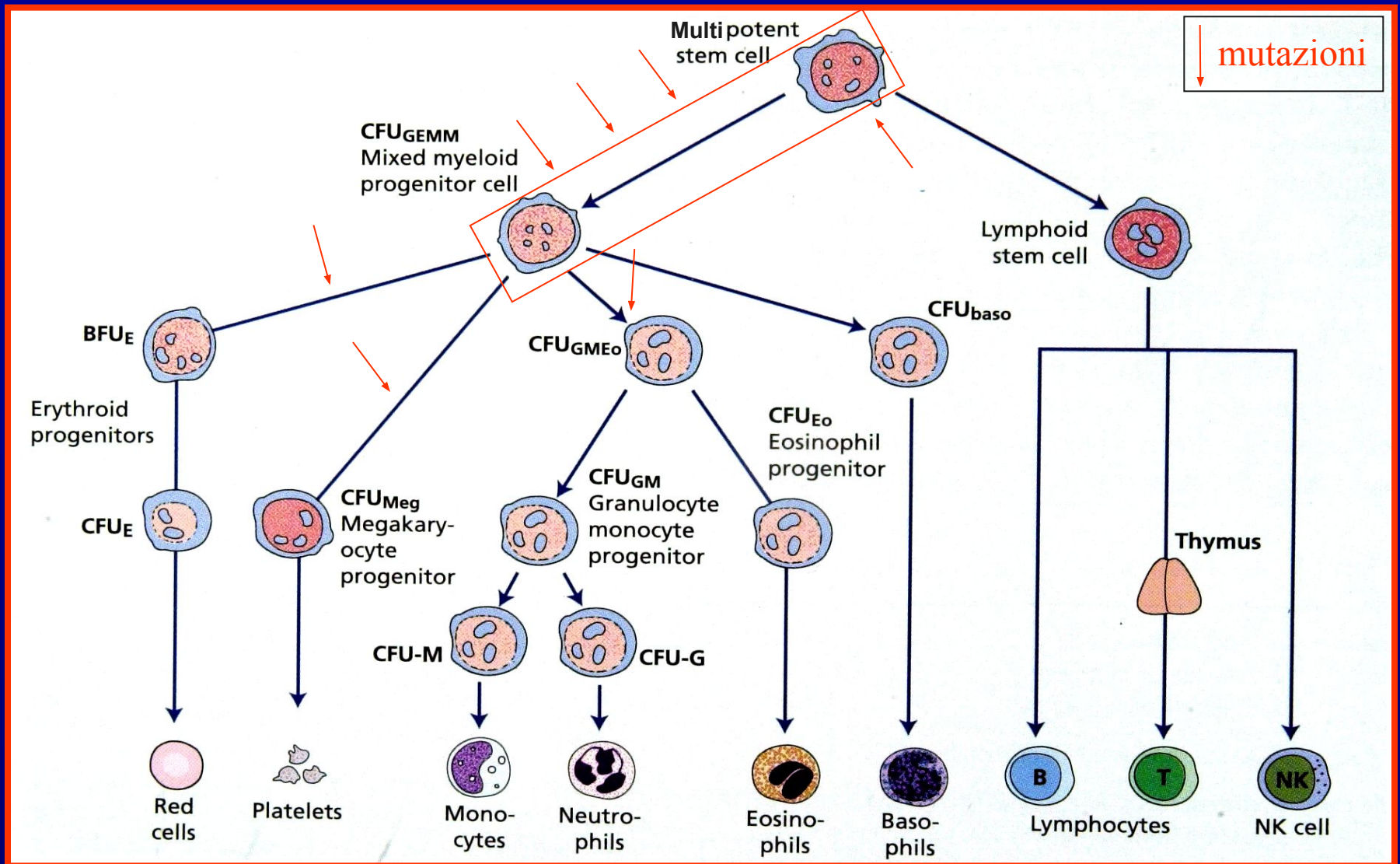
LEUCEMIE ACUTE



Perché ?

*Neoplasie (ematologiche): malattie da
accumulo di danni che superano i
meccanismi protettivi della senescenza
cellulare*

Emopoiesi - “punti caldi”



Leukemia clonal evolution

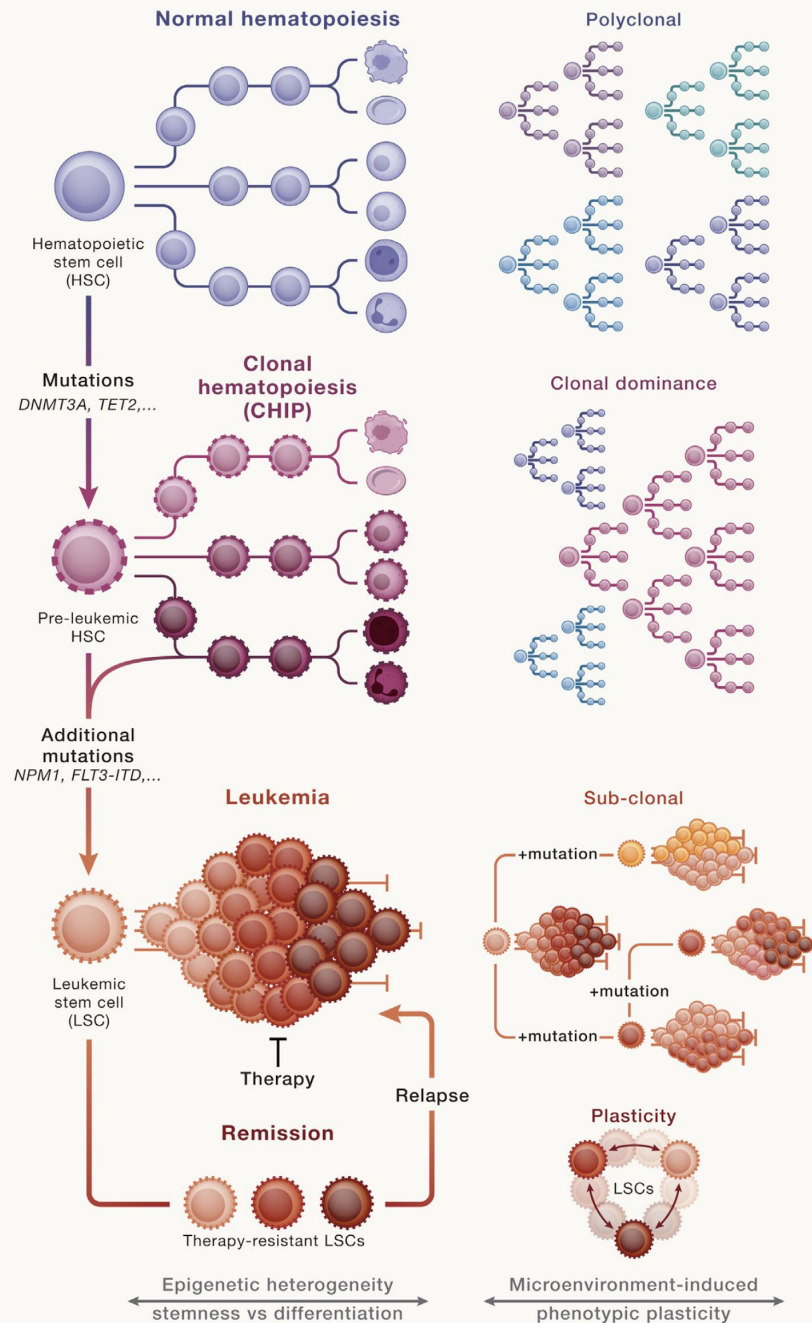


Figure 1. The stepwise acquisition of genetic aberrations transforms healthy HSCs to pre-leukemic HSCs and LSCs

During healthy hematopoiesis, the generation of blood and immune cells is driven by the simultaneous activity of many HSCs. The acquisition of a pre-leukemic mutation in a single HSC (e.g., DNMT3A, TET2) results in a proliferative advantage and clonal outgrowth of one HSC clone with all progeny inheriting the same mutation, a condition termed CHIP. Additional mutations (e.g., NPM1, FLT3-ITD) transform pre-leukemic HSC/progenitors within this clone into bona fide LSCs. LSCs can survive therapy and have the capacity to re-initiate the cancer. Genetic heterogeneity (subclones), epigenetic heterogeneity (hierarchies within subclones), and plasticity (mediated by environment) contribute to LSC diversity, therapy resistance, and relapse.

Cell 185, April 14, 2022

Cause delle leucemie acute



Ambiente e neoplasie ematologiche



ILVA-TARANTO

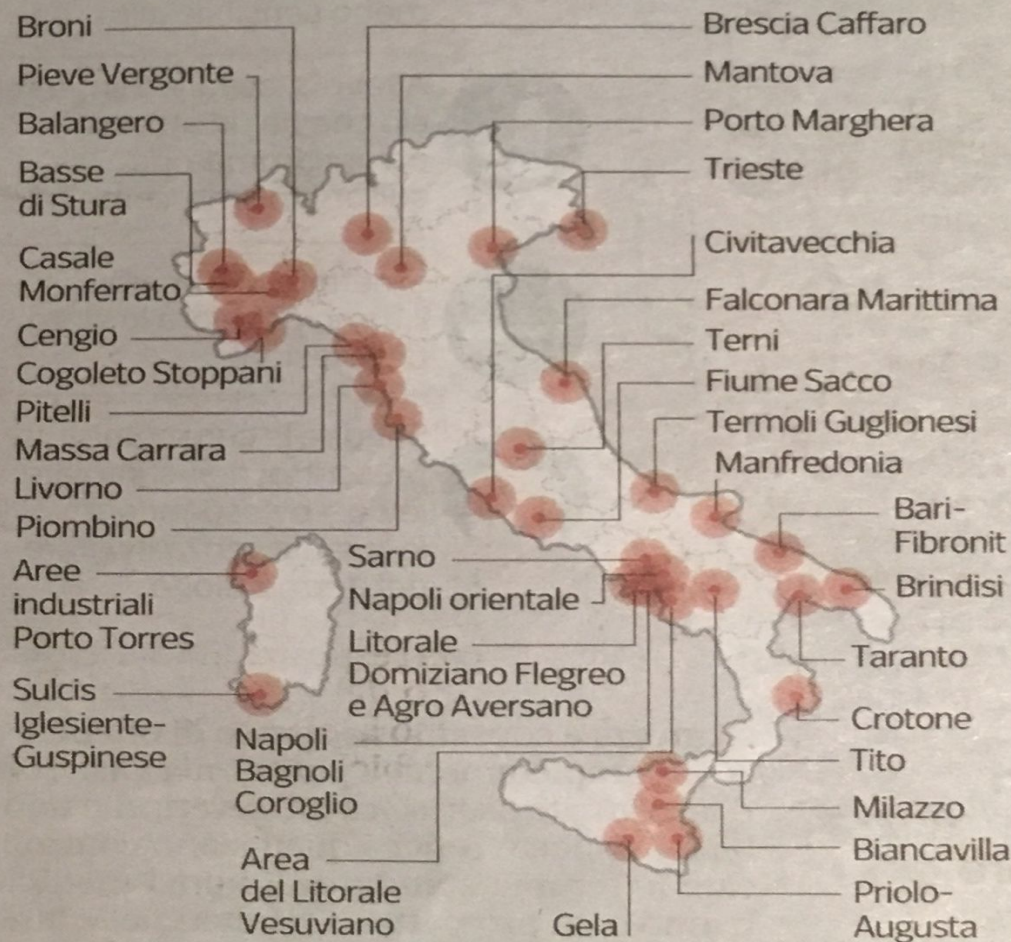
PORTO MARGHERA-VENEZIA



ISS - Rapporto 2018

In Italia

La mappa delle zone più esposte al rischio tumori*



+90%

La crescita dell'incidenza (nuovi casi) dei tumori nelle 45 aree più inquinate d'Italia in 10 anni

ISS - Rapporto 2018

- Chi vive nei 45 siti italiani più contaminati ha un rischio di morte per tumori, malattie dell'apparato cardiocircolatorio o altro del 5% più elevato rispetto alla popolazione generale (eccesso di mortalità pari a 11.992 individui in 8 anni, di cui 5.285 per tumori)
- + 90% la crescita di nuovi casi di tumore in 10 anni nelle aree piu' inquinate
- + 9% l'aumento di tumori maligni nella popolazione di 0-24 anni nelle aree inquinate
 - + 62% sarcomi dei tessuti molli
 - + 66% leucemie acute
 - + 50% linfomi non-Hodgkin

Leucemie acute mieloidi – fattori di rischio

Table 1. Patient demographics and disease characteristics

Patient demographics	2012-2018 multi-institution cohort (N = 789)	2018-2022 The University of Chicago cohort (N = 330)
Age at AML diagnosis, y	n = 788	n = 330
Median age (range)	62 (18-95)	69 (18-92)
Age 18-59, n (%)	350 (44)	78 (24)
Age 60-74, n (%)	313 (40)	160 (48)
Age 75+, n (%)	125 (16)	92 (28)
Sex, n (%)		
Male	427 (54)	192 (58)
Female	362 (46)	138 (42)
Race/ethnicity, n (%)	n = 789	n = 302
NHW (non-Hispanic White)	473 (60)	212 (70)
NHB (non-Hispanic Black)	121 (15)	54 (18)
Hispanic	118 (15)	22 (7)
Other	77 (10)	14 (5)
ELN 2022 categorization, n (%)		n = 330
Favorable		57 (17)
Intermediate		66 (20)
Adverse		207 (63)
ELN 2010 categorization, n (%)	n = 750	
Favorable	112 (15)	
Intermediate 1	280 (37)	
Intermediate 2	136 (18)	
Adverse	222 (30)	
TP53 mutation status tested	n = 512	n = 330
Pathogenic mutation, n (%)	43 (8)	74 (22)
No pathogenic mutation, n (%)	469 (92)	256 (78)

Palmer A et al, Air pollutant impact on disease characteristics and outcomes in patients with acute myeloid leukemia.

Blood Adv 2024;8(17):4647-4650

Leucemie acute mieloidi – fattori di rischio

Table 2. Median pollutant exposure by race/ethnicity

Pollutant	NHW (non-Hispanic White)	NHB (non-Hispanic Black)	Hispanic
2012-2018 multi-institution cohort			
1,3-butadiene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.047888	0.05674*	0.0627515*,†
Benzene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.564339	0.622442*	0.672733*,†
* Diesel PM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.657941	0.832843*	0.9168055*
** PAHPOM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.002269	0.00261*	0.002719*
PM 2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	12.52878	13.13635*,‡	13.01355*
2018-2022 The University of Chicago cohort			
Benzene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.4895228	0.6238213*	0.5801873*
* Diesel PM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.5302405	0.8536716*	0.7287631*
** PAHPOM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.002017242	0.002570282*	0.002401643*
PM 2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	12.44476	13.22909*,‡	12.72864*

*Median exposure significantly higher than NHW ($P < .05$).

†Median exposure significantly higher than NHB ($P < .05$).

‡Median exposure significantly higher than Hispanic ($P < .05$).

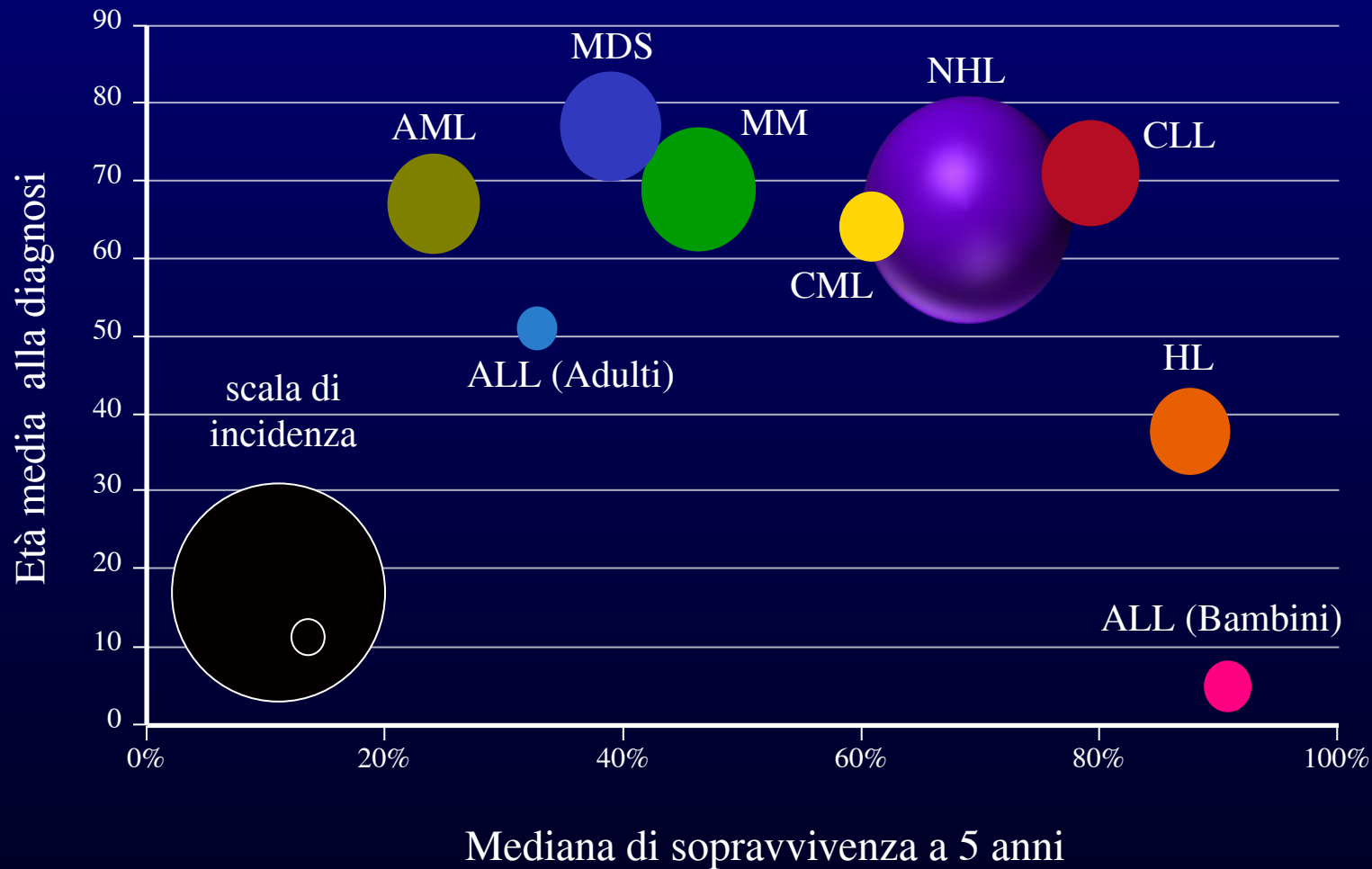
* Diesel particulate matter

** polycyclic aromatic hydrocarbons
and polycyclic organic matter

*Le neoplasie ematologiche non vengono
per caso*

*Il problema non è invecchiare,
ma è in quale ambiente e come si
invecchia
(prevenzione primaria)*

Malattie ematologiche: correlazione tra incidenza, età e sopravvivenza

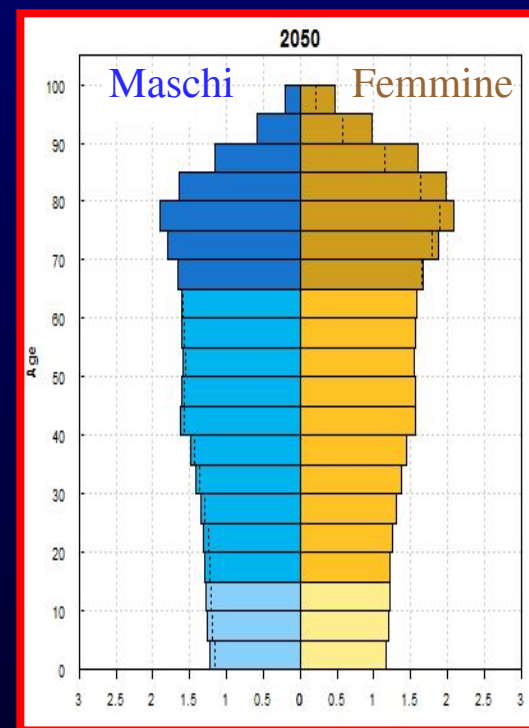
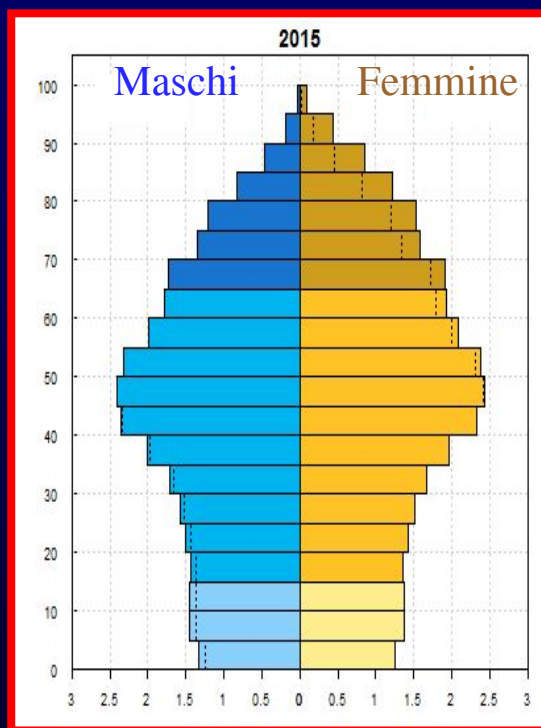
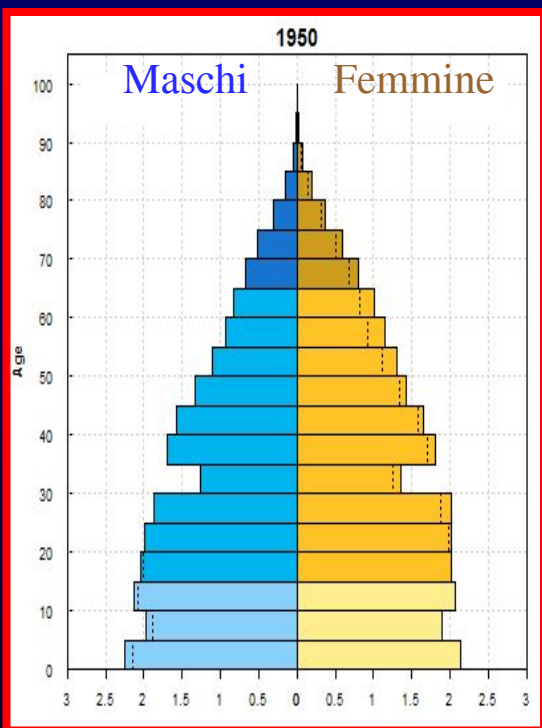


Distribuzione di età della popolazione in Italia

1950

2015

2050



LEUCEMIE ACUTE - epidemiologia



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 sottopopolazioni con caratteristiche diagnostiche e cliniche peculiari, delle quali va tenuto conto nella programmazione della terapia.

Tasso stimato di incidenza secondo dati **AIRTUM** (Associazione Italiana Registri Tumori) raccolti nel 2003-2005 e pubblicati nel 2009 (dati europei e internazionali hanno fornito stime analoghe):

- per l'Italia è di:
 - **LAM: 4.0 (uomini) e 3.7 (donne) nuovi casi per 100.000/anno (28.1%** di tutte le leucemie, acute e croniche, mieloidi e linfoidi). L'incidenza di LAM aumenta progressivamente con l'età dei pazienti a partire dalla quinta decade di vita (mediana alla diagnosi di 65 anni);
 - **LAL: 1.4 (uomini) e 1.2 (donne) nuovi casi per 100.000/anno (9.4%** di tutte le leucemie); per le LAL si verifica un andamento opposto, con **minima incidenza dopo i 25 anni (circa 0.5)** e **successivo aumento a partire dai 65 anni**.
- per la Regione Veneto (Registro Tumori del Veneto 2013-2015 su popolazione di età >20 anni):
 - **LAM: 190 nuovi casi/anno (tasso 4.8)**
 - **LAL: 33 nuovi casi/anno (tasso 0.8)**, per un totale annuo di 223 nuovi casi, dato in linea con le stime nazionali nell'adolescente e nell'adulto (www.registrotumoriveneto.it). L'analisi dei nuovi casi registrati nell'anno **2016** nei 6 Centri ematologici veneti dotati di UOC di Ematologia dell'adulto si discosta solo leggermente da queste stime, riportando circa **280 casi complessivi** (raccolta dati retrospettiva del gruppo di lavoro).

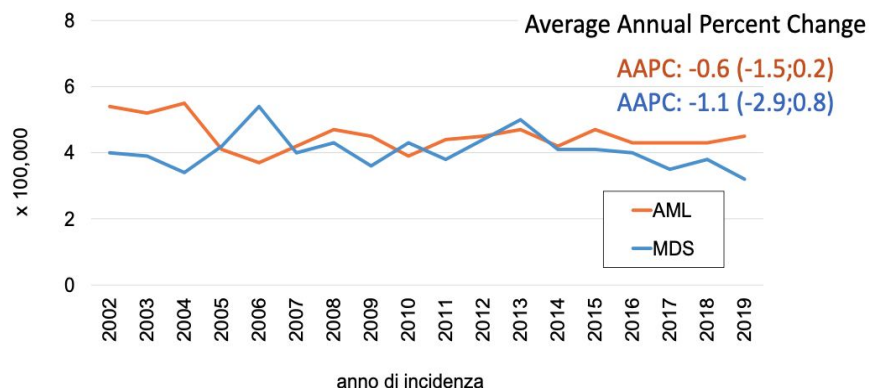
Casi incidenti in Veneto dal 2014 al 2019

Anno	Sindromi Mielodisplastiche	Leucemie Mieloidi Acute
2014	228	220
2015	231	249
2016	230	235
2017	207	236
2018	228	239
2019	195	252

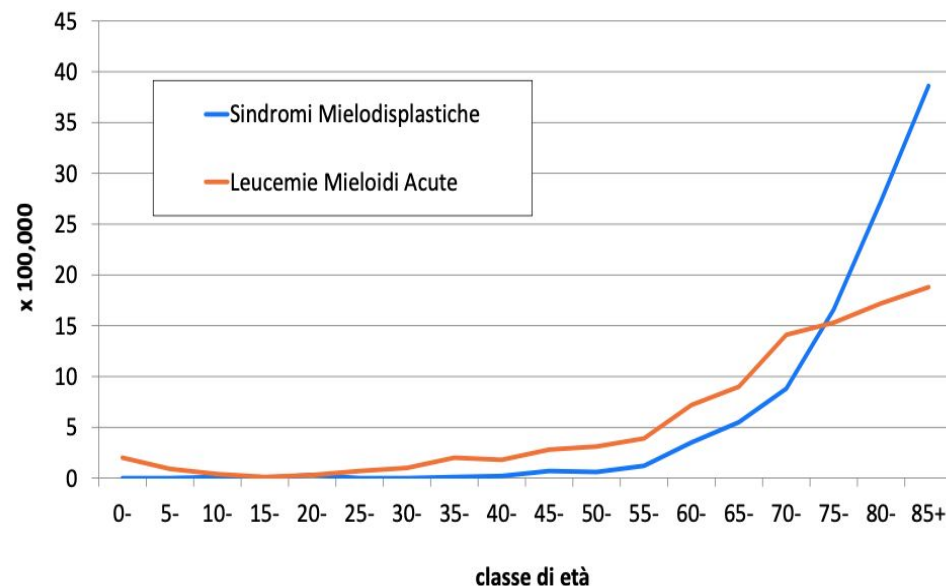
Casi incidenti in Veneto nel triennio 2017-2019

	CASI/ANNO			TASSI x 100,000		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Sindromi Mielodisplastiche	122	88	210	5.1	3.5	4.3
Leucemie Mieloidi Acute	130	112	242	5.5	4.5	5.0

Tasso di incidenza (st. pop. Eu 2013) Veneto, 2002-2019



Tassi di incidenza per età. Veneto 2017-2019



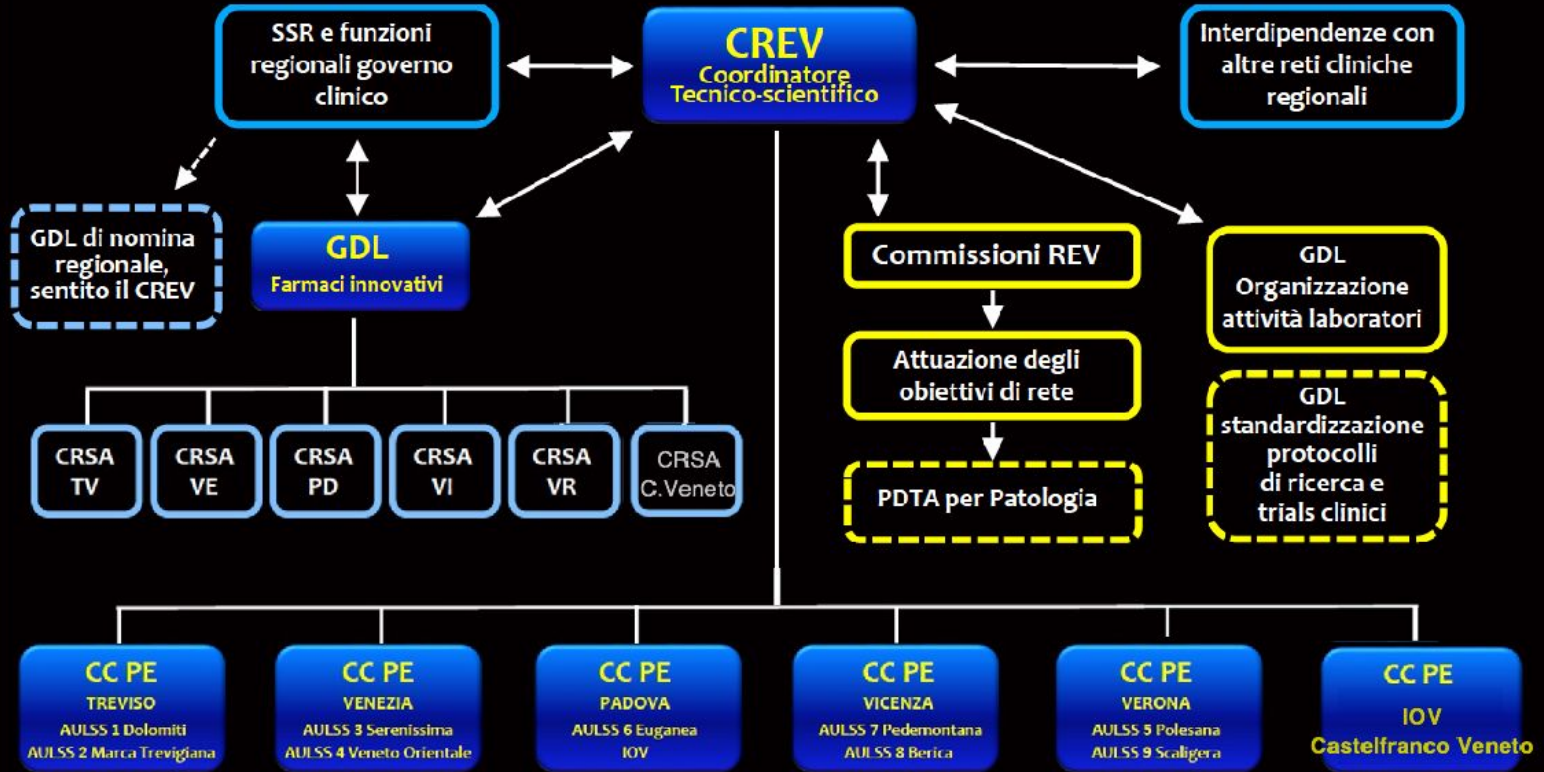
Registro Tumori del Veneto (per cortesia del Dr. Zorzi, dati 2023)

Punto 3

*Importanza del corretto
approccio terapeutico*



Rete Ematologica Veneta (REV) **Strutture di governance**



CREV – Coordinamento Rete Ematologica Veneta

GDL – Gruppi di Lavoro nominati con DGR anche su proposta del CREV

CRSA = Centro di Riferimento Sovra Aziendale (per il monitoraggio dei Centri Prescrittori Farmaci Onco-Ematologici)

CC PE = Commissione Coordinamento Polo Etnatologico

LEUCEMIE ACUTE

Principi di trattamento

- RICOVERO OSPEDALIERO (in media 1 mese ogni ciclo), salvo rare eccezioni
- Ripetuti cicli di (immuno)polichemioterapia (farmaci citotossici + anticorpi monoclonali) e/o con inibitori specifici di vie molecolari patogenetiche □ terapia di induzione + 1-2 cicli di consolidamento + eventuali cicli di mantenimento + eventuale indicazione al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche
- Tossicità da trattamento (mucosa, epatica, renale, cardiaca, neurologica, ecc.)
- Aplasia midollare post-chemioterapia (1-3 settimane) □ complicanze infettive/settiche o emorragiche, frequente necessità trasfusionale, possibile necessità di Terapia Intensiva o di interventi chirurgici urgenti
- Possibili conseguenze a lenta risoluzione o permanenti delle complicanze (micosi polmonari, disturbi sensitivo-motori, esiti cardiologici/epatici/renali, ecc.)
- Possibile refrattarietà o recidiva della leucemia □ varie linee di trattamento
- Possibile perdita dell'autosufficienza o non praticabilità del trattamento □ necessità di Caregiver/Lungodegenza/Hospice/Assistenza domiciliare

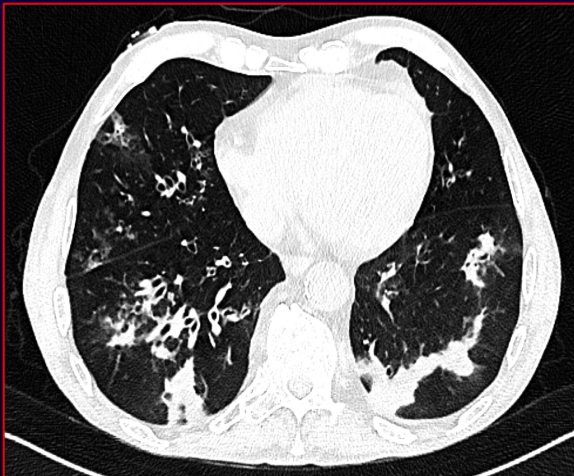
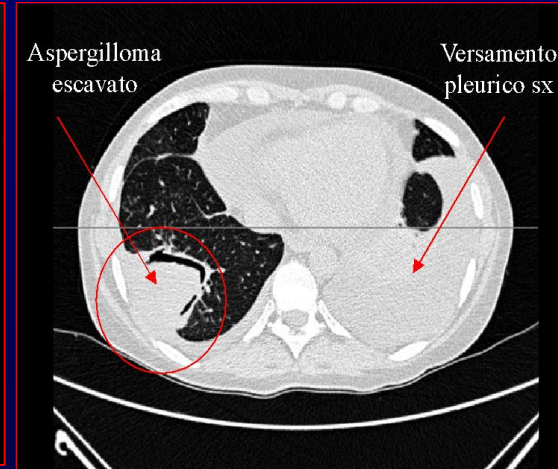
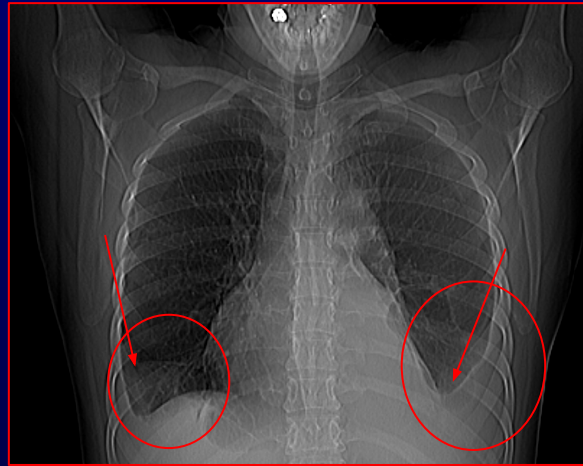
LEUCEMIE ACUTE

Complicanze infettive

Broncopolmonite batterica bilaterale



Micosi polmonare invasiva

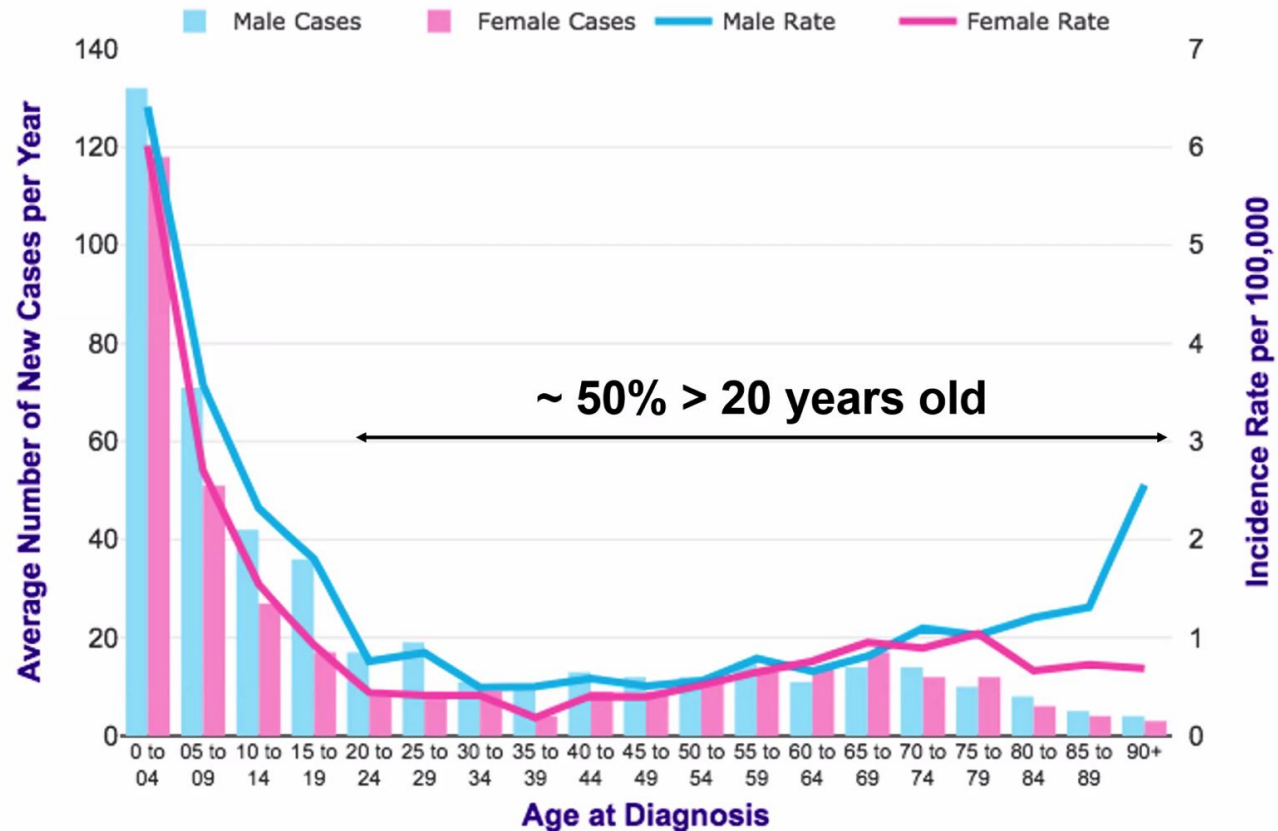


(immagini HRCT)

La leucemia linfoblastica acuta (LLA)

- ▶ È una patologia oncoematologica che deriva dalla proliferazione di cellule della linea linfoide (linfociti B, T e cellule NK)
- Picco di incidenza in età pediatrica, tra i 2 e i 5 anni
- Relativamente rara nell'adulto
- Prognosi buona nel bambino, meno favorevole nell'adulto
- Eziopatogenesi multifattoriale
- Clinica eterogenea, comune lo scadimento delle condizioni generali all'esordio

B-ALL - epidemiology



Kindly by F. Milano, Seattle, March 2022

WHO classification - 5th edition, 2022

Alaggio R et al, Leukemia 2022

ALL

- Morphology: *SUBTYPE* **BASIC DIAGNOSTICS**
- Phenotype: *SUBSETS (B, T and subtypes...)* **IMMUNOTHERAPY**
- Genotype: *MOLECULAR SUBSETS (Ph, Ph-like, KMT2A...)* **TARGET THERAPY**
- Pharmacotype: *DRUG SENSITIVITY* **FUNCTIONAL PRECISION MEDICINE**

WHO classification - 5th edition, 2022

Alaggio R et al, Leukemia 2022



(ETP)

WHO classification - 5th edition, 2022

Alaggio R et al, Leukemia 2022

B-ALL

WHO Classification, 5th edition

WHO Classification, revised 4th edition

Precursor B-cell neoplasms

B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features	<i>Not previously included</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion	<i>Not previously included</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	(Same)

B-ALL

B-ALL with recurrent genetic abnormalities

B-ALL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*

with lymphoid only involvement

with multilineage involvement

B-ALL with t(v;11q23.3)/*KMT2A* rearranged

B-ALL with t(12;21)(p13.2;q22.1)/*ETV6::RUNX1*

B-ALL, hyperdiploid

B-ALL, low hypodiploid

B-ALL, near haploid

B-ALL with t(5;14)(q31.1;q32.3)/*IL3::IGH*

B-ALL with t(1;19)(q23.3;p13.3)/*TCF3::PBX1*

B-ALL, *BCR::ABL1*-like, *ABL1* class rearranged

B-ALL, *BCR::ABL1*-like, JAK-STAT activated

B-ALL, *BCR::ABL1*-like, NOS

B-ALL with *iAMP21*

B-ALL with *MYC* rearrangement

B-ALL with *DUX4* rearrangement

B-ALL with *MEF2D* rearrangement

B-ALL with *ZNF384(362)* rearrangement

B-ALL with *NUTM1* rearrangement

B-ALL with *HLF* rearrangement

B-ALL with *UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2* ("*CDX2/UBTF*")

B-ALL with mutated *IKZF1* N159Y

B-ALL with mutated *PAX5* P80R

Provisional entity: B-ALL, *ETV6::RUNX1*-like

Provisional entity: B-ALL, with *PAX5* alteration

Provisional entity: B-ALL, with mutated *ZEB2* (p.H1038R)/
IGH::CEBPE

Provisional entity: B-ALL, *ZNF384* rearranged-like

Provisional entity: B-ALL, *KMT2A* rearranged-like

B-ALL, NOS

T-ALL

Early T-cell precursor ALL with *BCL11B* rearrangement

Early T-cell precursor ALL, NOS

T-ALL, NOS

Provisional entities (see supplemental Table 7)

Provisional entity: natural killer cell ALL

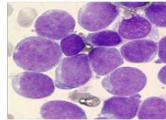
ICC 2022

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

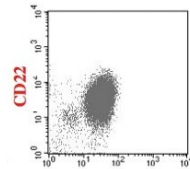
Diagnosi e trattamento

► La **diagnosi** si basa sull'integrazione dei dati derivanti da:

❑ *Esame morfologico*

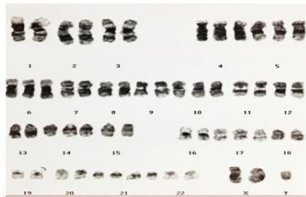


❑ *Studio immunofenotipico*



MRD

❑ *Analisi citogenetica e molecolare*



→ Ricerca del **cromosoma Philadelphia**

gruppo *Ph-pos*

gruppo *Ph-neg*

► **Trattamento:**

- ❑ gruppo *Ph-neg*: chemioterapia a vari livelli di intensità e immunoterapia
es. Blinatumomab (anti-CD19) oppure Inotuzumab (anti-CD22)
- ❑ gruppo *Ph-pos*: inibitori tirosinchinasici (TKI, es. Imatinib, Dasatinib, Ponatinib)

Kindly by M. Bonifacio

Stratificazione del rischio

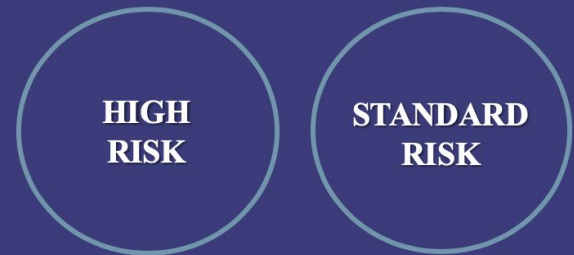
Risk factors	Risk subsets (notes)	Recommendations
Patient-related		
- Age (years)	- >40/55/65	Mandatory
- Performance status (ECOG score)	- >1	Highly recommended
Disease-related		
- WBC ($\times 10^9/l$)	- >30 (B-lineage)/>100 (T-lineage)	Mandatory
- Immunophenotype (B-T-subsets)	- Pro-B/early and mature-T	Mandatory
- Cytogenetics (karyotype)	- Ph+/t(4;11)+/other adverse	Mandatory
- Genetics	- BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/ Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1	Mandatory Recommended for new clinical trials
- Miscellaneous	- Central nervous system involvement	Mandatory
Response dynamics		
- corticosteroid sensitivity (blast count after pre-phase)	- Poor prednisone response ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Recommended
- early blast cell response (BM morphology)	- Day 8–15 blasts $\geq 5\%$	Recommended
- time to CR (no. of courses)	- >1 cycle (late CR)	Mandatory
- MRD (molecular/LAIP)	- MRD+ (post-induction)	Mandatory

*Fattori di rischio per la LLA, linee guida
ESMO (European Society of Medical Oncology)*

➔ Letteratura carente riguardo
all'impatto della **comorbidità**,
argomento di crescente interesse in
altre neoplasie ematologiche

➤ La stratificazione del rischio si basa su:

- ❑ Fattori clinici (età, conta leucocitaria)
- ❑ Fattori biologici (fenotipo, alterazioni citogenetiche)
- ❑ Cinetica di risposta al trattamento (negativizzazione MRD)



Kindly by M. Bonifacio

- Ph+ ALL: TKI, immunotherapy (MoAb)
- Ph-like ALL: TKI, immunotherapy
- B other ALL: immunotherapy
- T-ALL: (immunotherapy, target therapy)

SOC, outcome improved
in trials, **improving**
in trials, **improving**
in (few) trials

Biological and clinical significance of MRD

REVIEW SERIES

C. Saygin et al.
Haematologica 2022

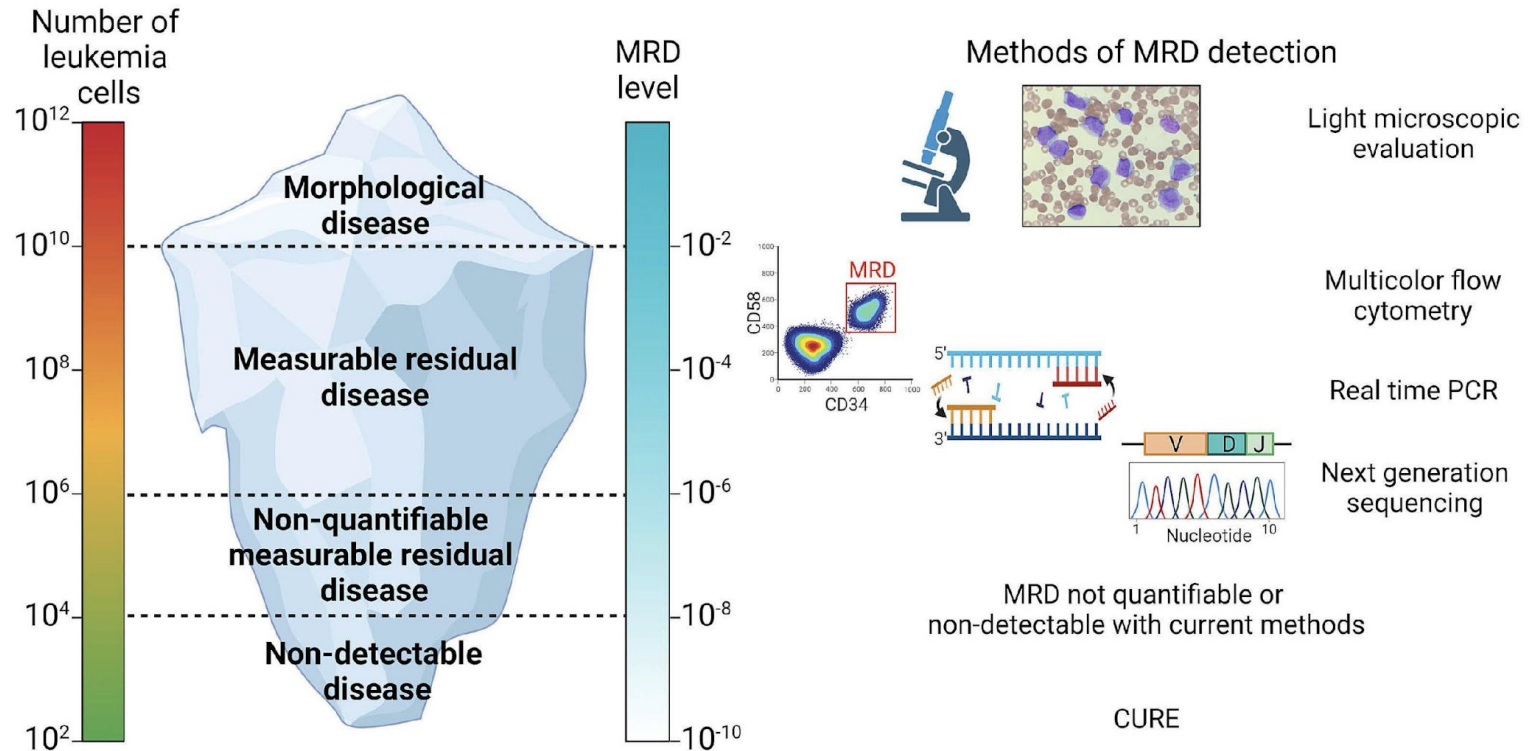
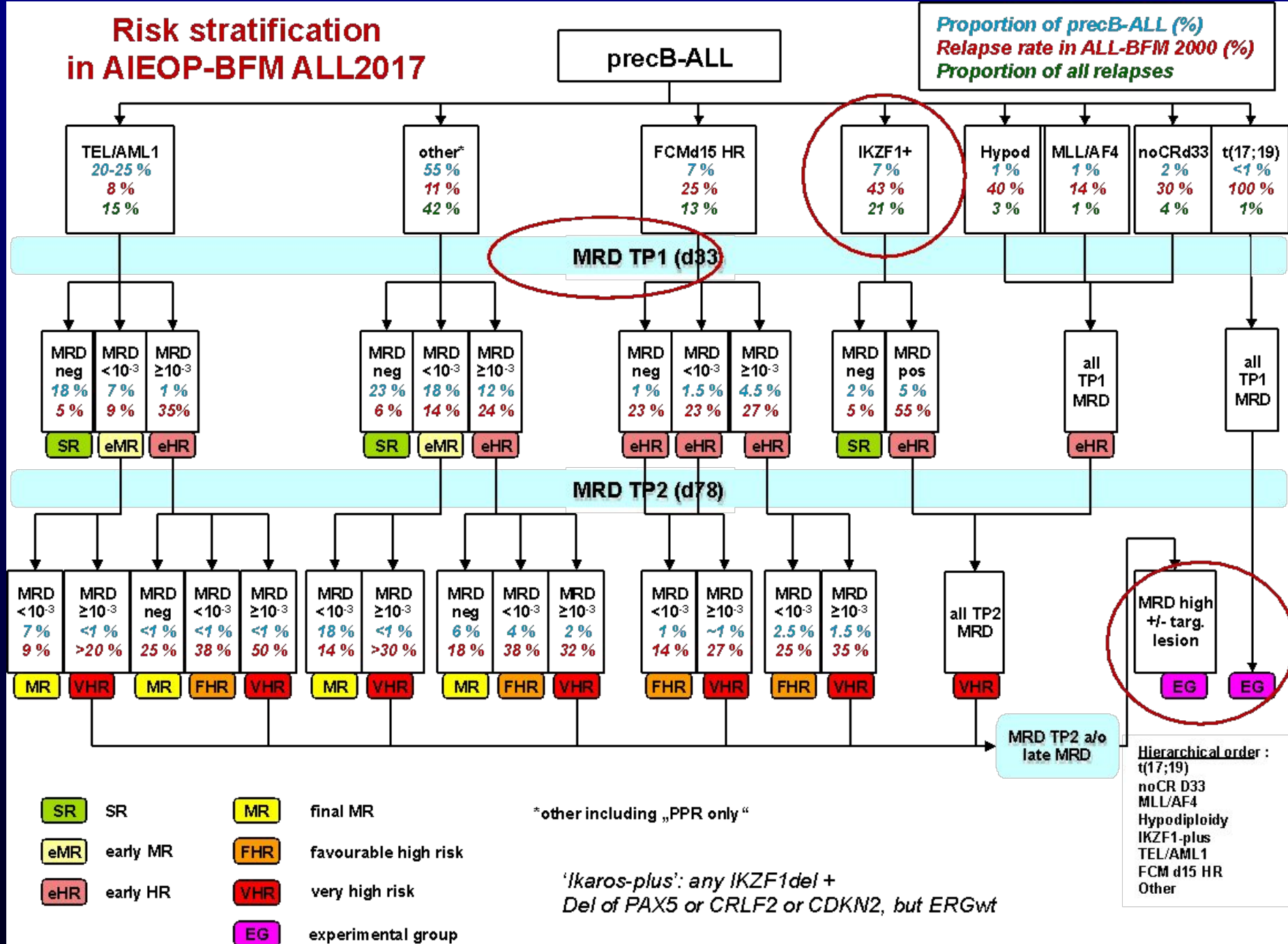


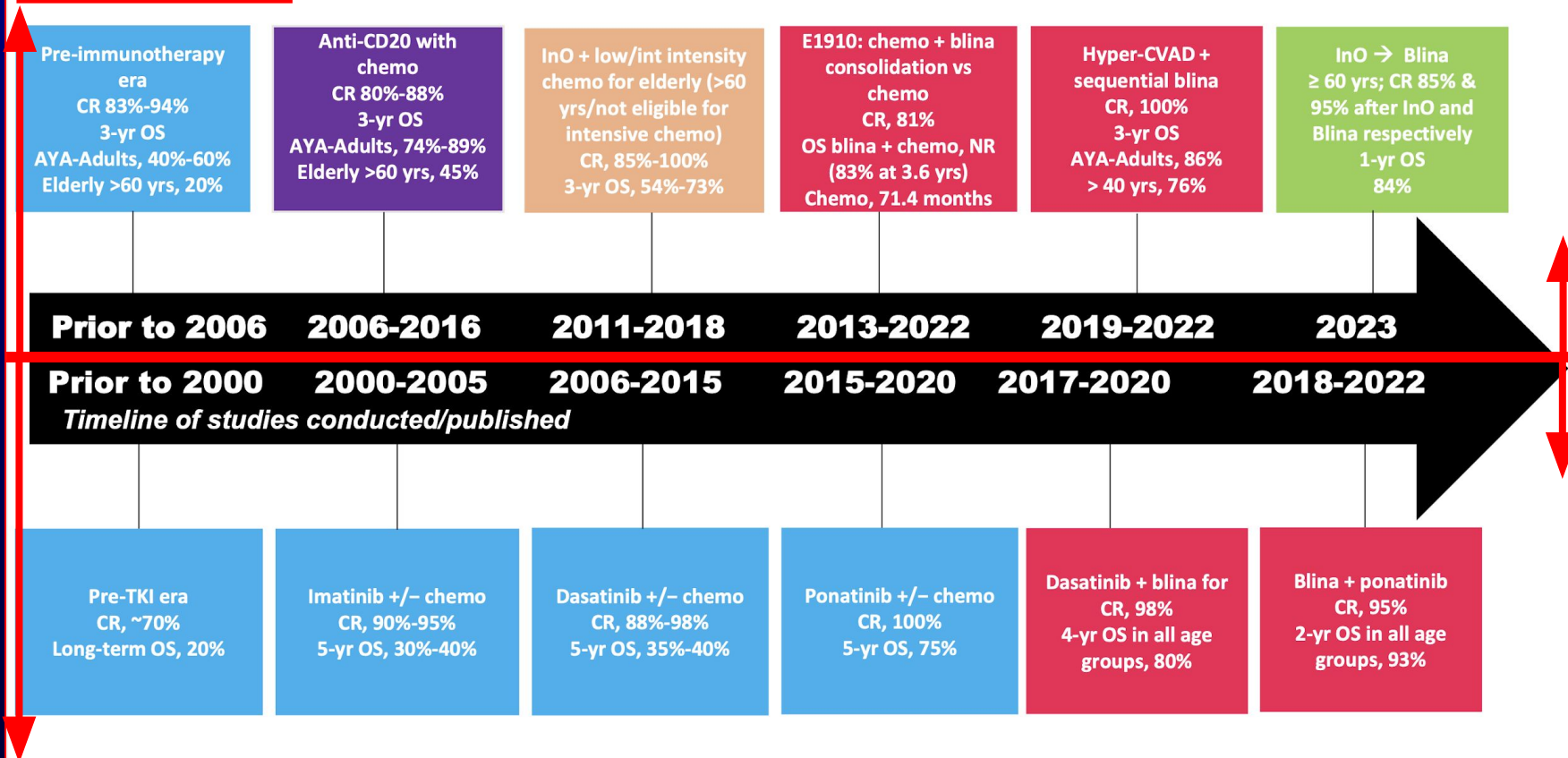
Figure 1. Measurable residual disease assessment in acute lymphoblastic leukemia. Schematic representation of disease levels in acute lymphoblastic leukemia with corresponding measurable residual disease levels. This can resemble an “iceberg”, with different detection methods offering different levels of sensitivity and breadth of detecting residual disease. MRD: measurable residual disease; PCR: polymerase chain reaction.

Risk stratification in AIEOP-BFM ALL2017



B-ALL Ph- e Ph+: evoluzione della terapia

Ph-ve BCP-ALL



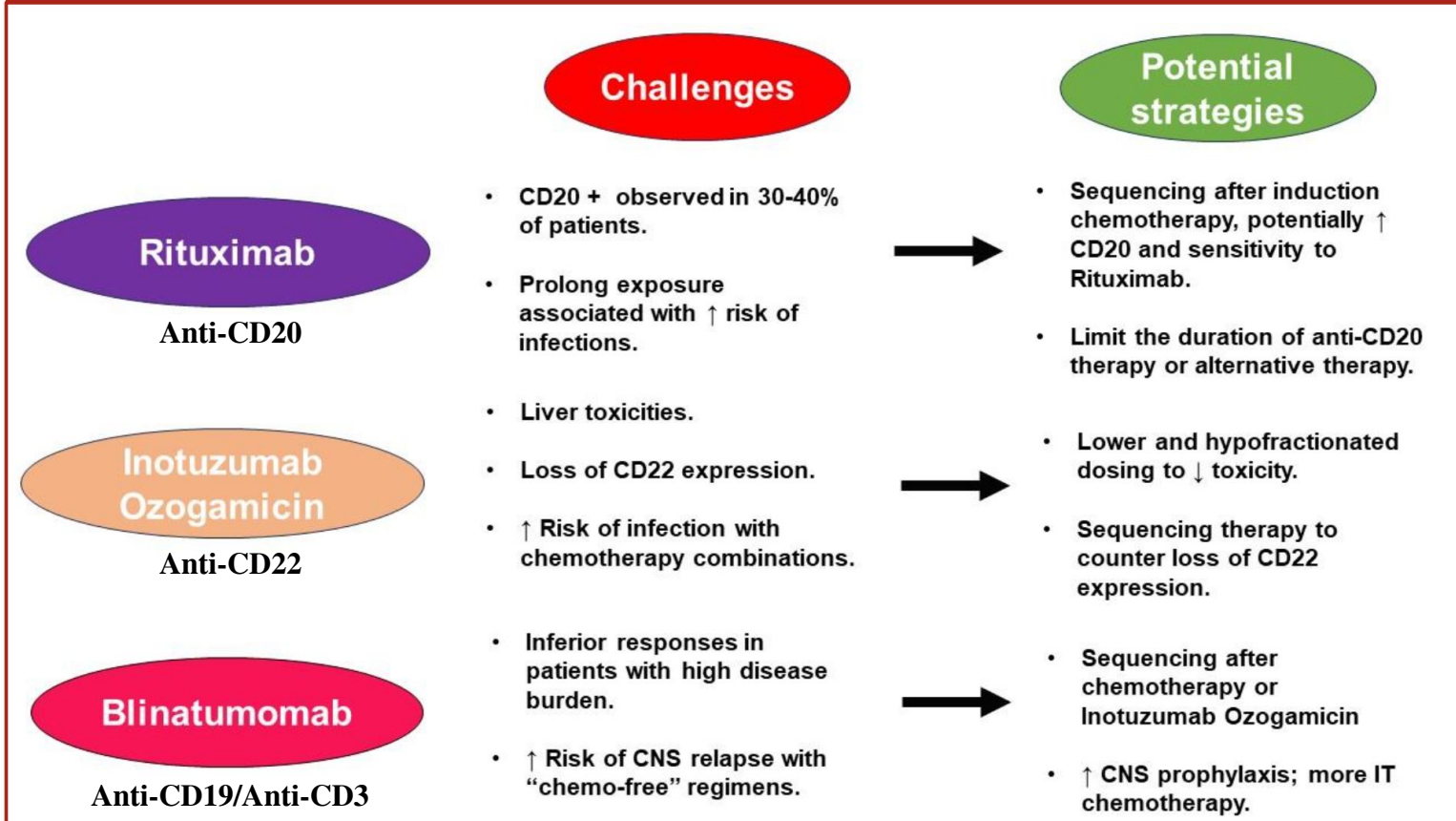
Ph+ve BCP-ALL

Trends in incorporating immunotherapy upfront for treatment of BCP-ALL



B-ALL Ph-negative: evoluzione della terapia

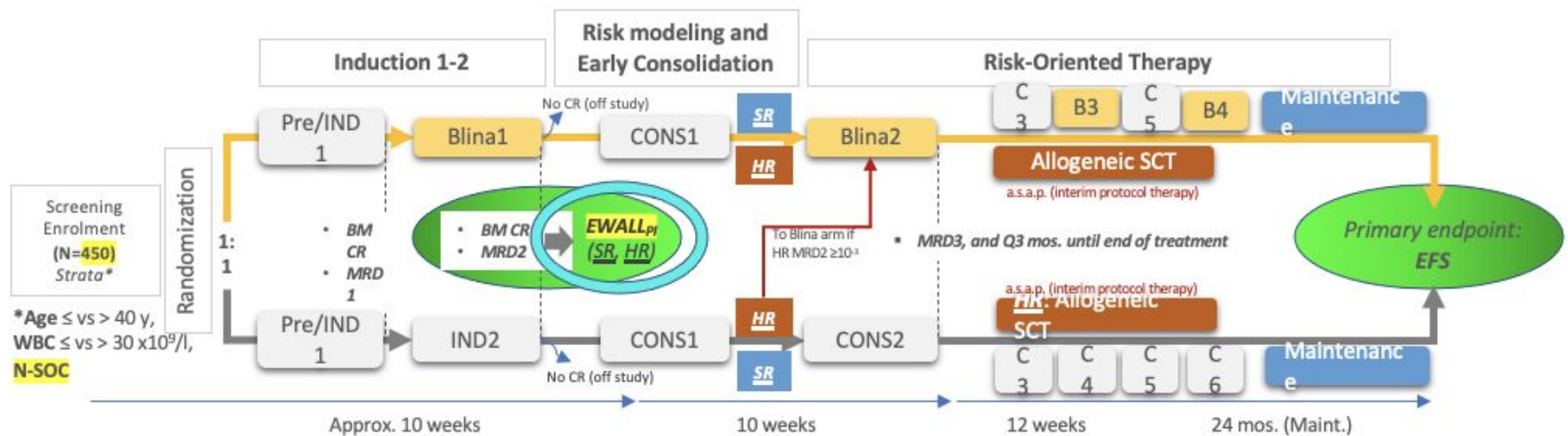
Upfront Immunotherapy combinations for Adults with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia



Conclusion: * Management of treatment naïve BCP-ALL is rapidly evolving with incorporation of immunotherapy. * Further refinement in immunotherapy combinations and dosing schedules have the potential to improve outcome.

Badar et al.

EWALL 'Accademia' Phase 3 trial in adults 18-55 years (B-lineage, Ph-neg)



N-SOC: National Standard of Care (Chemotherapy regimen)

Each participating Group will adopt own chemo protocol elements

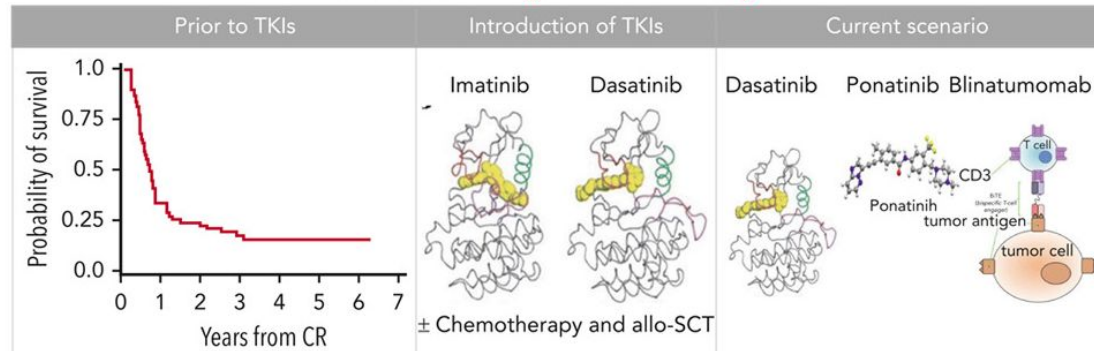
GIMEMA (Italy) – HOVON (The Netherlands) – NCRI (United Kingdom) – PETHEMA (Spain)

Kindly by Renato Bassan, Venezia - Mestre

B-ALL Ph-positive: evoluzione della terapia

How I Treat **Adult** Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

Ph⁺ ALL management over the years



Clinical cases

- 1) Transplant in the era of targeted treatment
- 2) Central nervous system (CNS) relapse
- 3) Ph⁺ ALL relapse in the targeted-immunotherapy era
- 4) Can we stop TKI in Ph⁺ ALL?
- 5) Low positive BCR::ABL1 and IG/TR negative MRD levels

Conclusions: The outcome and management of Ph⁺ ALL patients have greatly improved since the incorporation of 1st, 2nd, and 3rd generation TKIs into the therapeutic backbone, and continue to change with the recent introduction of immunotherapy. Meanwhile, new challenges are emerging.

Chiaretti and Foà, DOI: 10.1182/*blood*.2023023152



B-ALL Ph-positive: evoluzione della terapia

Reference, year	TKI	N	Median age (range), y	CHR, %	ED, %	Allo-SCT, %	OS, %	DFS, %	CIR, %
Chemotherapy-free regimens plus blinatumomab									
Foà et al, 2020 ³⁵	Dasatinib	63	54 (24-82)	98	2	50	88 (2 y)	80 (2 y)	10 (2 y)
Foà et al, 2023 ³⁶							80 (5 y)	76 (5 y)	14 (5 y)
Advani et al, 2023 ³⁹	Dasatinib	24	73 (65-87)	92	8	4	87 (3 y)	77 (3 y)	29 (3 y)
Short et al, 2023 ⁴⁴	Ponatinib	54†	56 (20-83)	94	2	2	90 (2 y)	80 (2 y)*	6 (2 y)

CIR, cumulative incidence of relapse; ED, early death; NA, not available; nr, not reached.

*Event-free survival.

†RFS.

‡Nineteen patients were in CHR at enrollment.

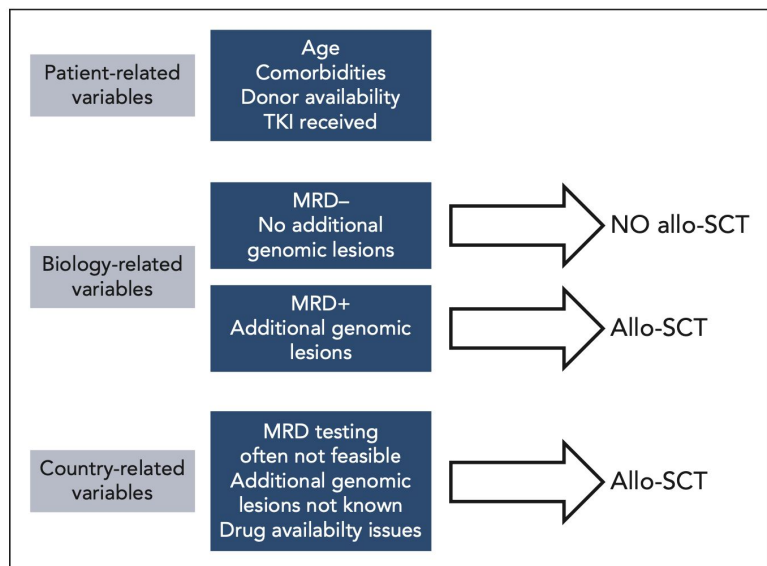


Figure 1. Schematic representation of features affecting allo-SCT allocation.

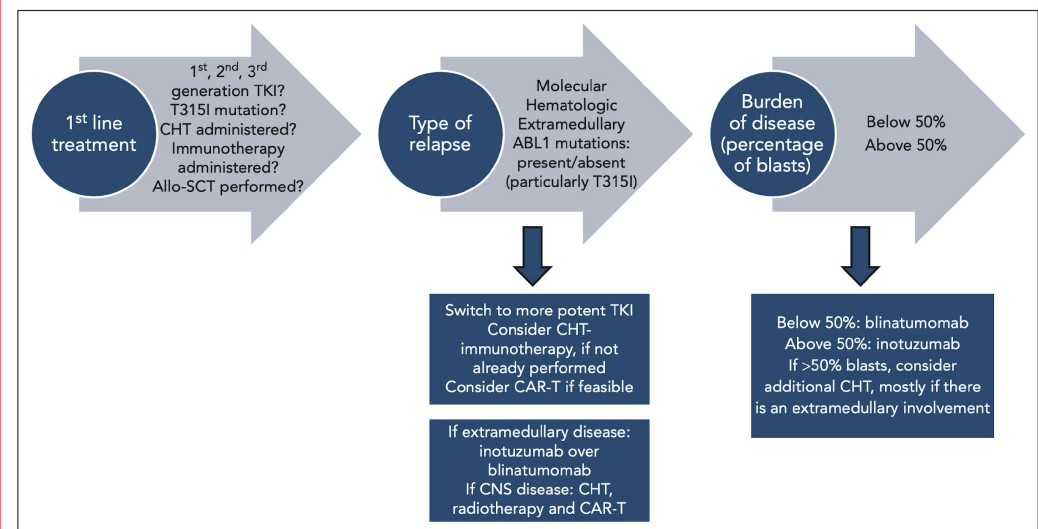
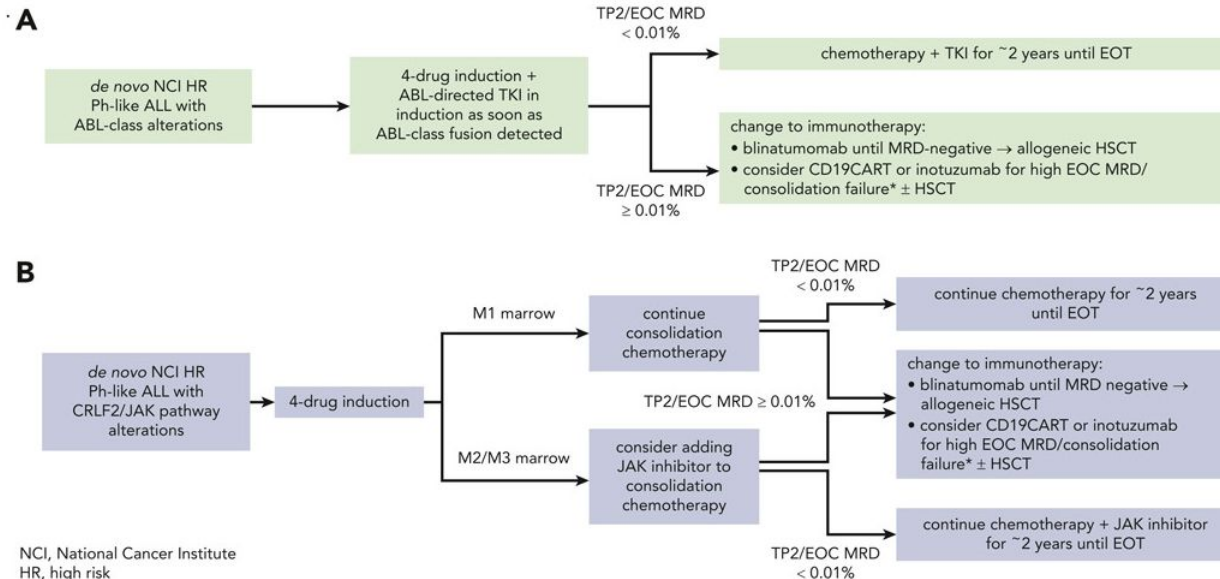


Figure 2. Algorithm of treatment decisions at relapse. CHT, chemotherapy.

B-ALL Ph-like: evoluzione della terapia

How I Treat Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph-Like ALL) in Children, Adolescents, and Young Adults



Conclusions: 1) Patients with Ph-like ALL may benefit from early incorporation of relevant TKIs in combination with chemotherapy similar to the Ph+ ALL treatment paradigm. 2) Clinical trials are actively investigating the efficacy of immunotherapeutic approaches in newly diagnosed and/or relapsed/refractory patients with Ph-like ALL.

Tran & Tasian. DOI: 10.1182/*blood*.2023023153



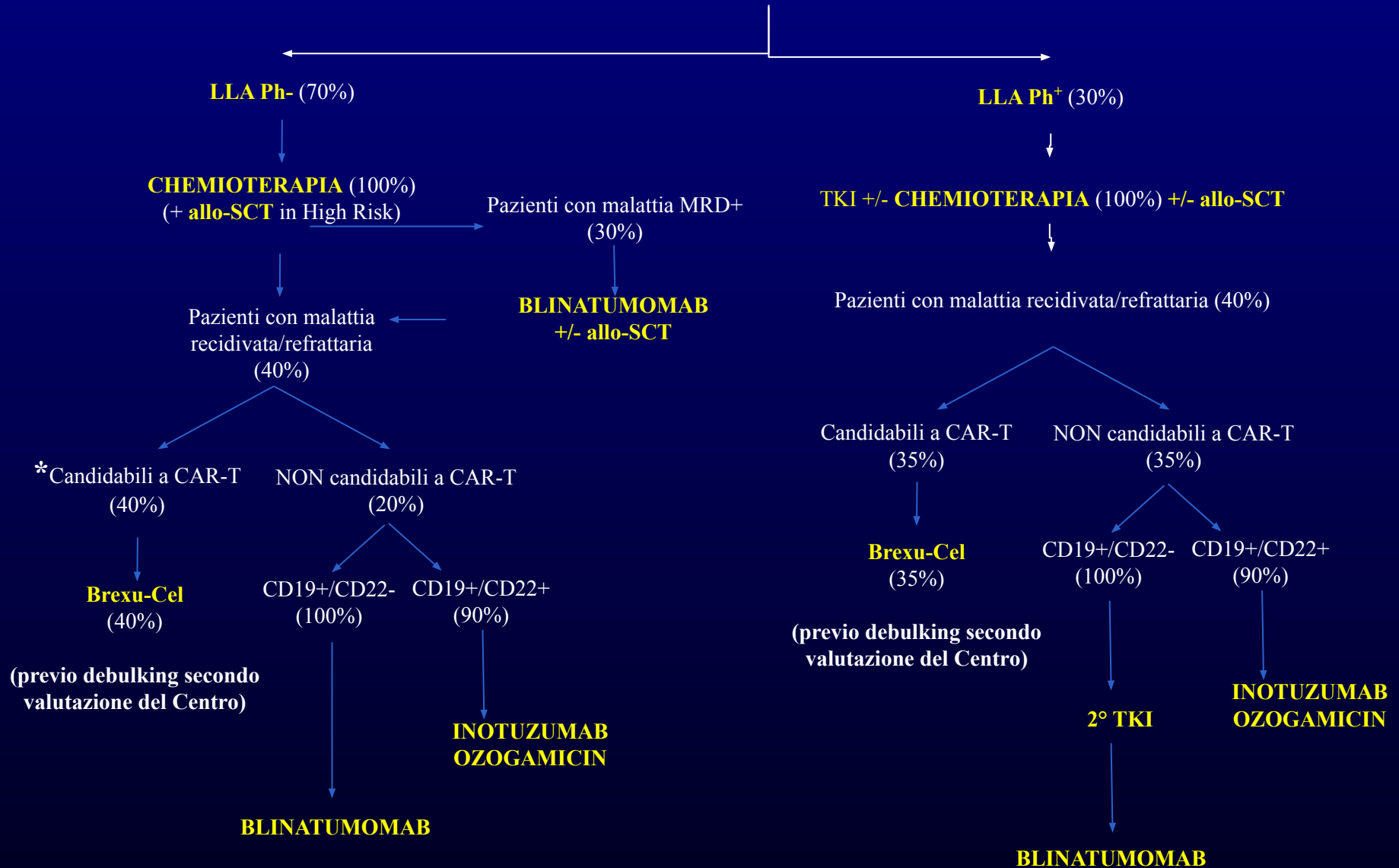
CAR T cells: indications

1. B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL), R/R, $\geq 3L$, childhood / adults,
(Tisa-Cel) (Brexu-Cel)
2. Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL), R/R, $\geq 3L$ or 2L if R/R by 12 months
(Tisa/Axi/Liso-Cel) (Axi-Cel / Liso-Cel)
3. High-grade B-cell Lymphoma (HGBCL), R/R, $\geq 3L$ or 2L if R/R by 12 months
(Tisa/Axi/Liso-Cel) (Axi-Cel / Liso-Cel)
4. Primary Mediastinal B-cell Lymphoma (PMBCL), R/R, $\geq 3L$ (Tisa/Axi/Liso-Cel)
5. Mantle Cell Lymphoma (MCL), R/R, $\geq 3L$ (Brexu-Cel)
6. Follicular Lymphoma (FL), R/R, $\geq 3L$ (Tisa-Cel) or $\geq 4L$ (Axi-Cel)
7. Multiple Myeloma (MM), R/R, $\geq 4L$ (Ide-Cel / no Cilta-Cel) or $\geq 2L$ (Cilta-Cel - in progress)

R/R = relapsed/refractory (R/R)

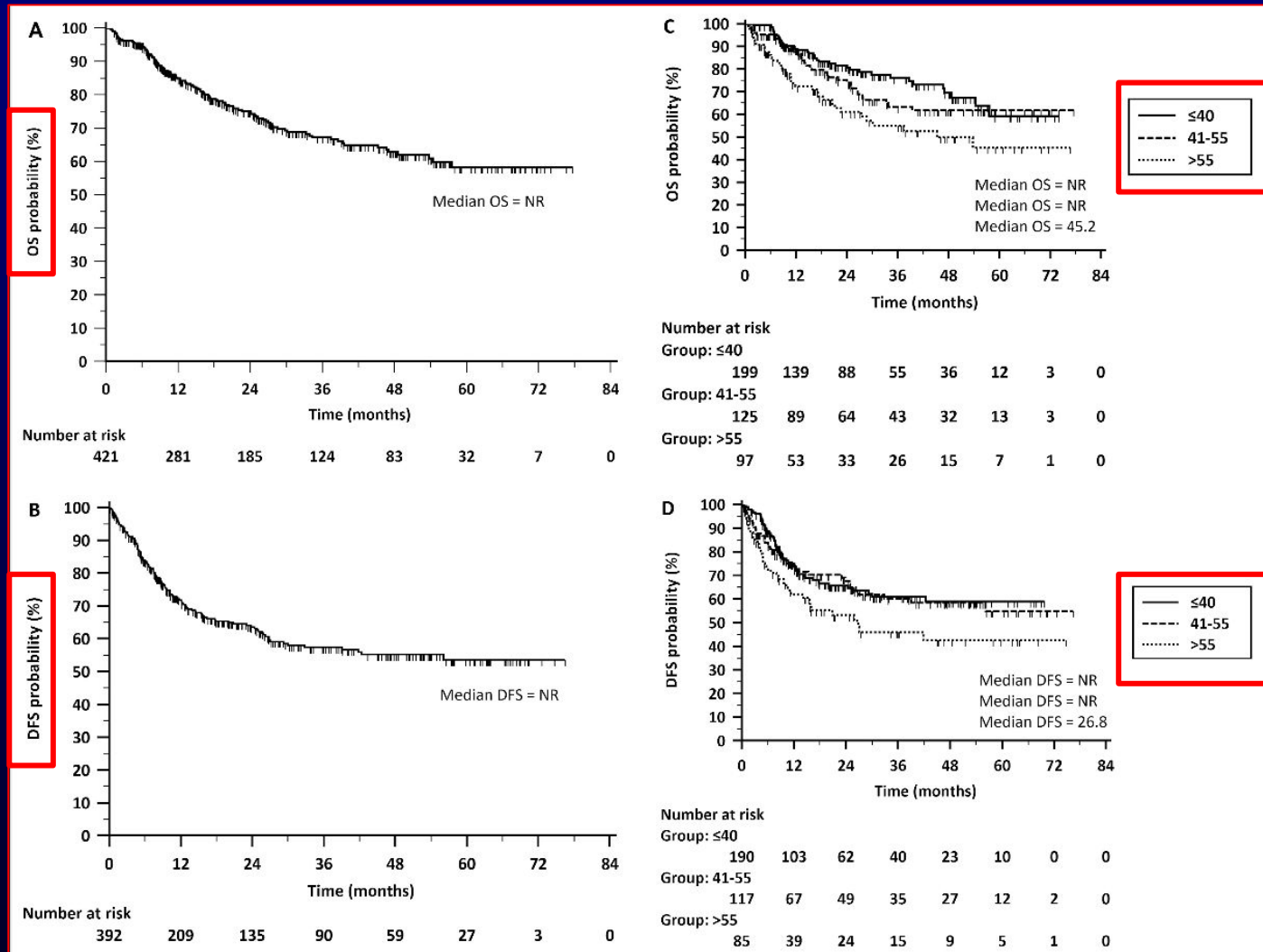
2L or 3L or 4L (second, third or forth line of treatment)

Terapia delle LLA-B dell'adulto



LLA

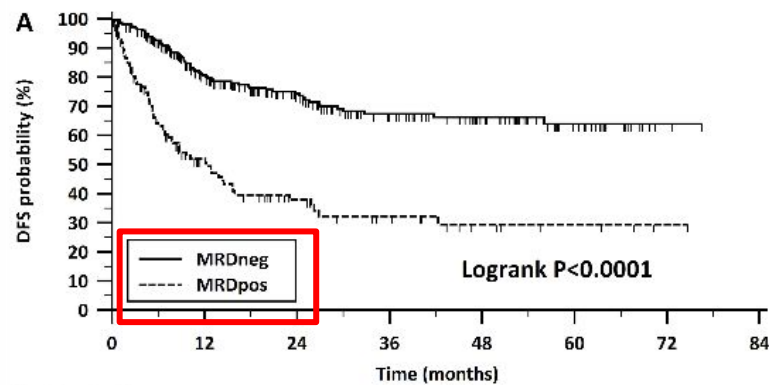
sopravvivenza in base all'età, al trattamento e al rischio



Lazzarotto D et al. Outcome of 421 adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia treated under an intensive program inspired by the GIMEMA LAL1913 clinical trial: a Campus ALL study. Haematologica 2024.

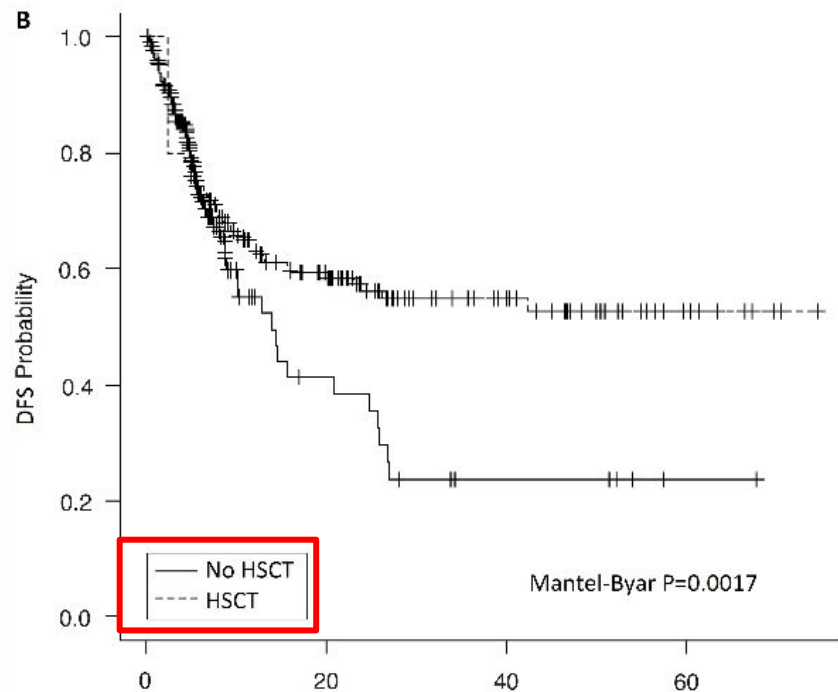
LLA

sopravvivenza in base all'età, al trattamento e al rischio



Number at risk

Group: MRDneg	254	156	106	71	49	22	2	0
Group: MRDpos	116	42	23	14	7	4	1	0

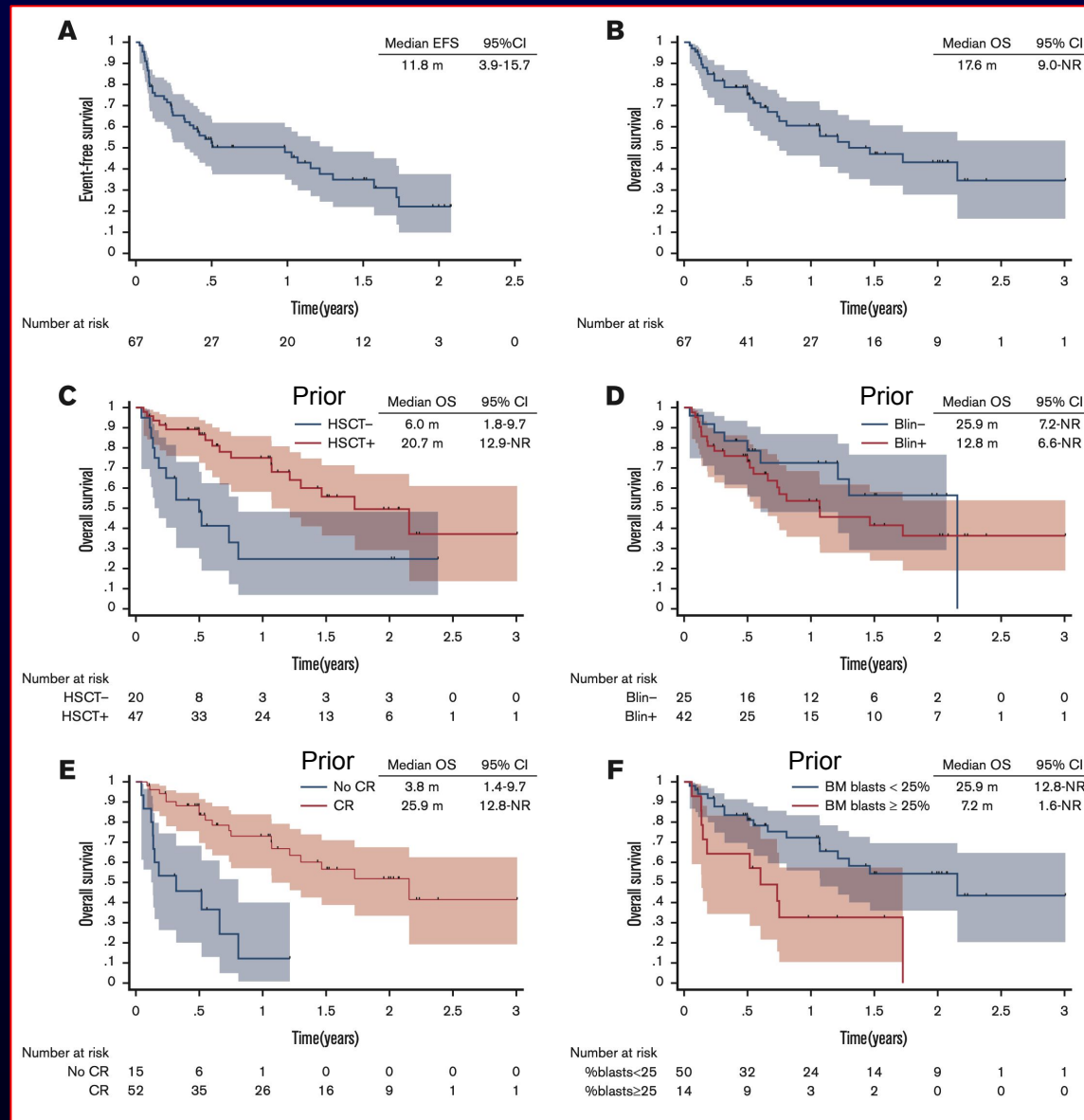


Number at risk

No HSCT	212	14	5	1
HSCT	0	65	28	8

Lazarotto D et al. Outcome of 421 adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia treated under an intensive program inspired by the GIMEMA LAL1913 clinical trial: a Campus ALL study. Haematologica 2024.

CAR T cells in adult B-ALL (Brexu-Cel)



*DESCAR-T
registry
(GRAALL study)*

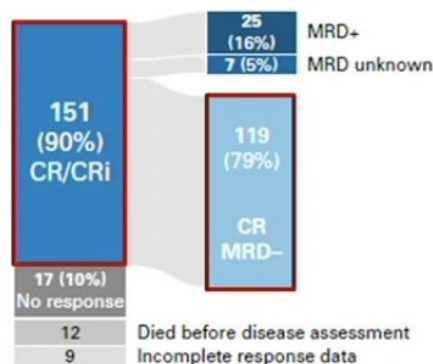
CAR T cells in adult B-ALL (Brexu-Cel)

ROCCA: RWE of brexu-cel in adult ALL

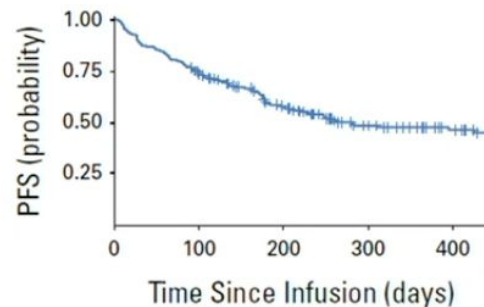
Response and Toxicity in 189 patients (follow up 11 months)



Response Rates



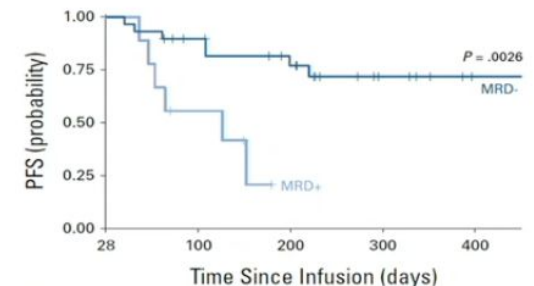
PFS (median 9.5m)



No. at risk:

PFS	189	137	91	56	40
-----	-----	-----	----	----	----

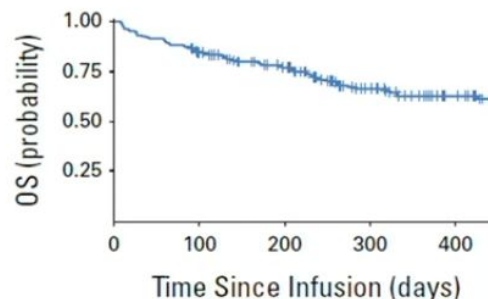
Impact MRD-neg CR on PFS/OS



No. at risk:

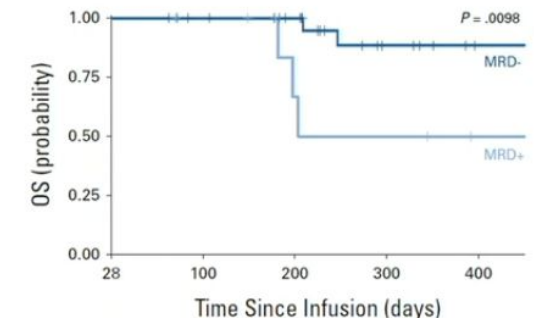
	28	100	200	300	400
MRD-	29	23	17	8	3
MRD+	9	4	0	0	0

Overall Survival (not reached)



No. at risk:

OS	189	155	124	81	55
----	-----	-----	-----	----	----



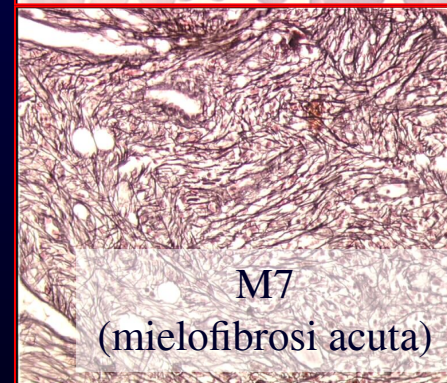
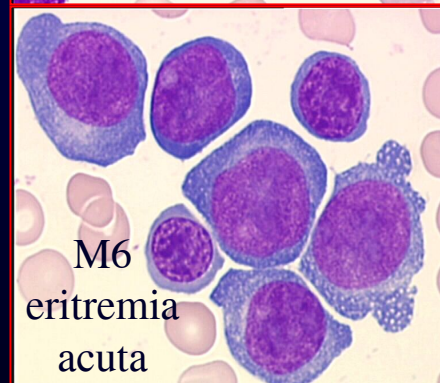
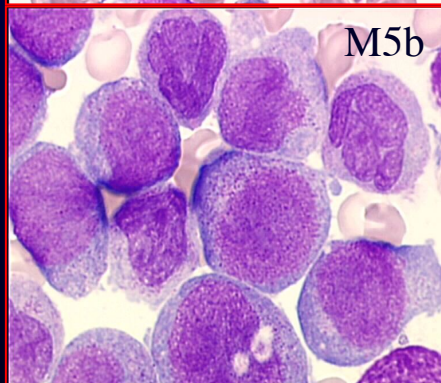
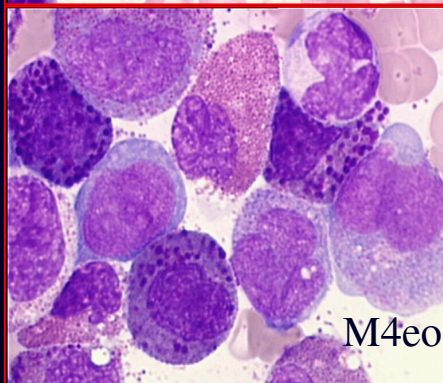
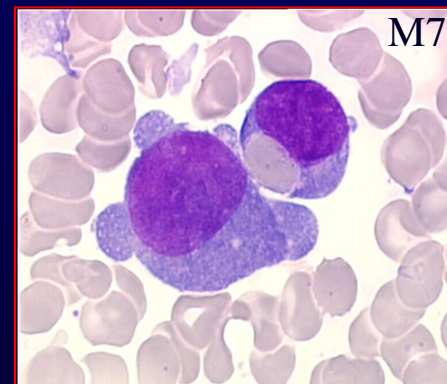
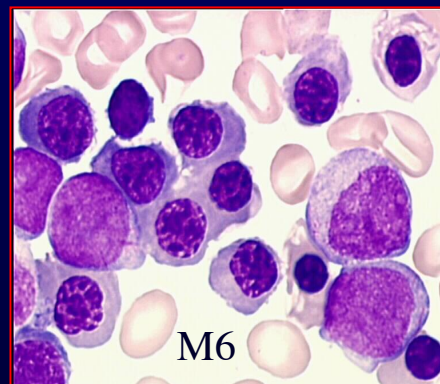
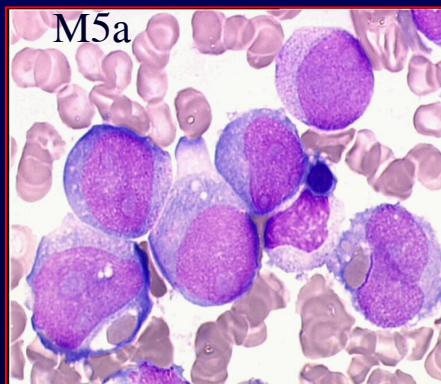
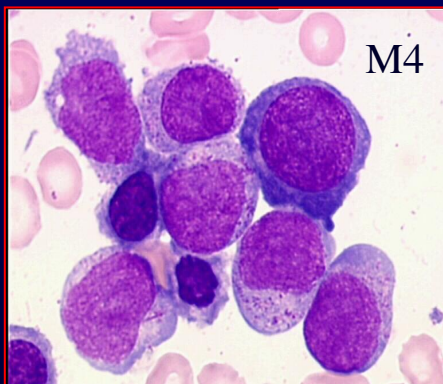
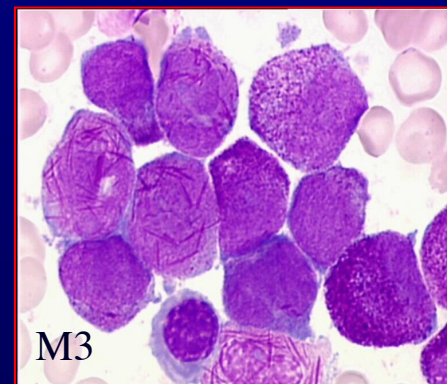
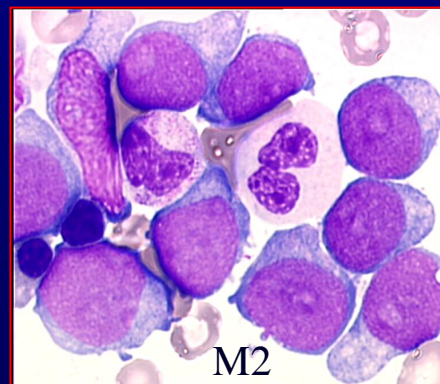
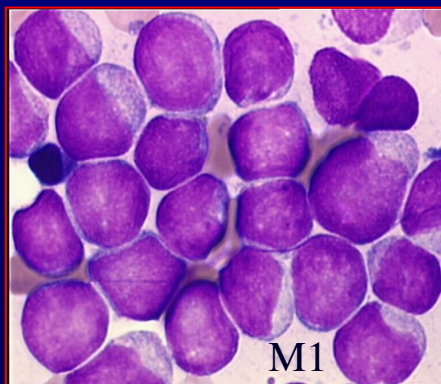
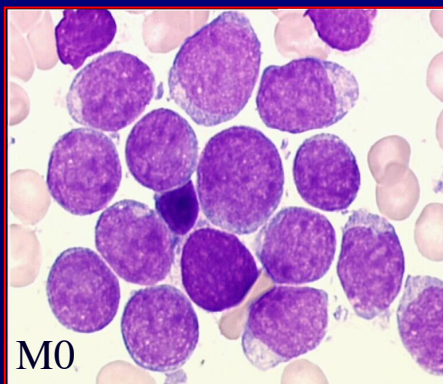
No. at risk:

	28	100	200	300	400
MRD-	29	26	22	11	6
MRD+	9	8	4	3	1

Toxicity

- G3-4 CRS in 11%
- G3-4 ICANS in 31%

Leucemie mieloidi acute (LMA)



Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with BCR-ABL1

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

Provisional entity: AML with mutated RUNX1

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

AML 2016 WHO revision

AML – molecular characterization

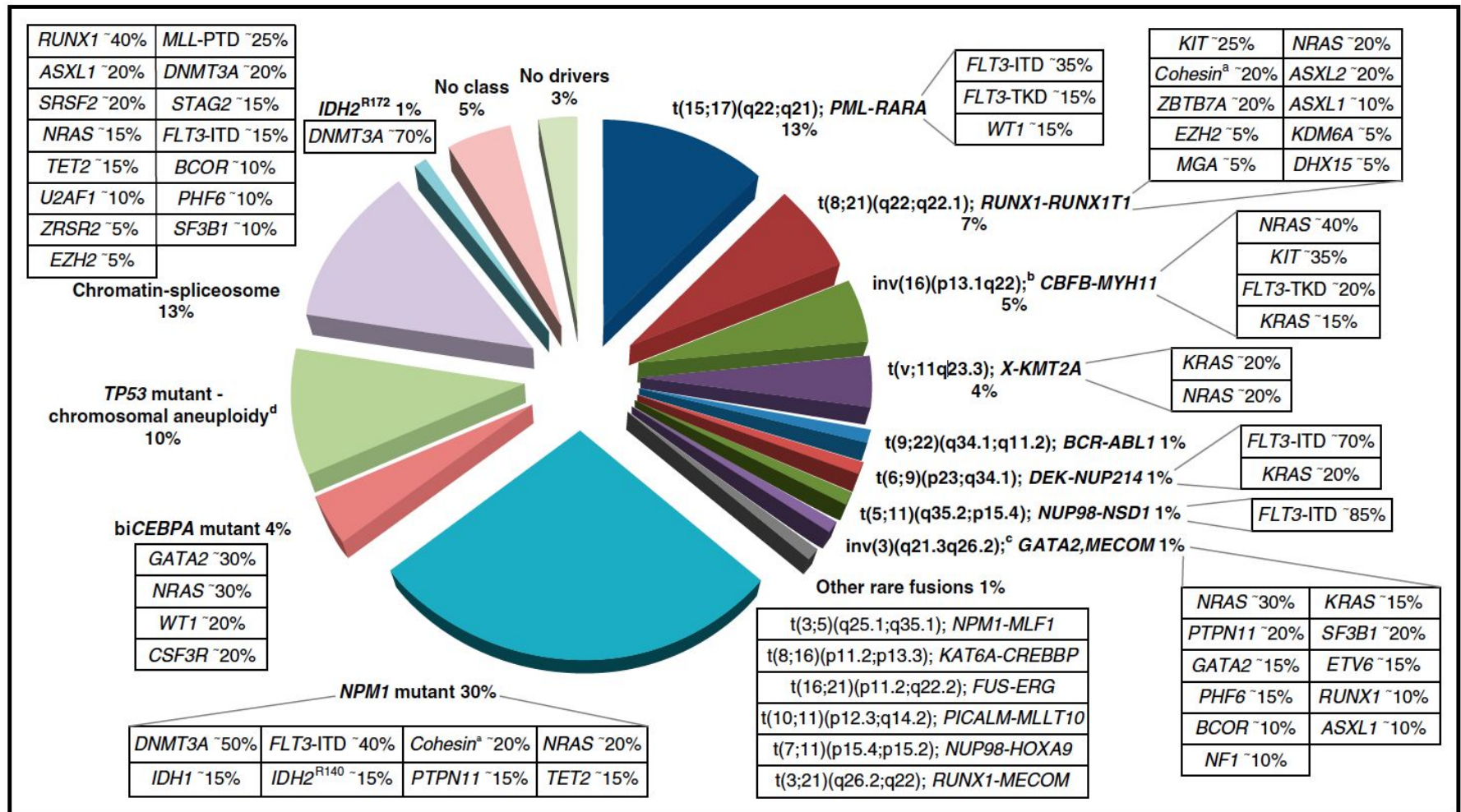
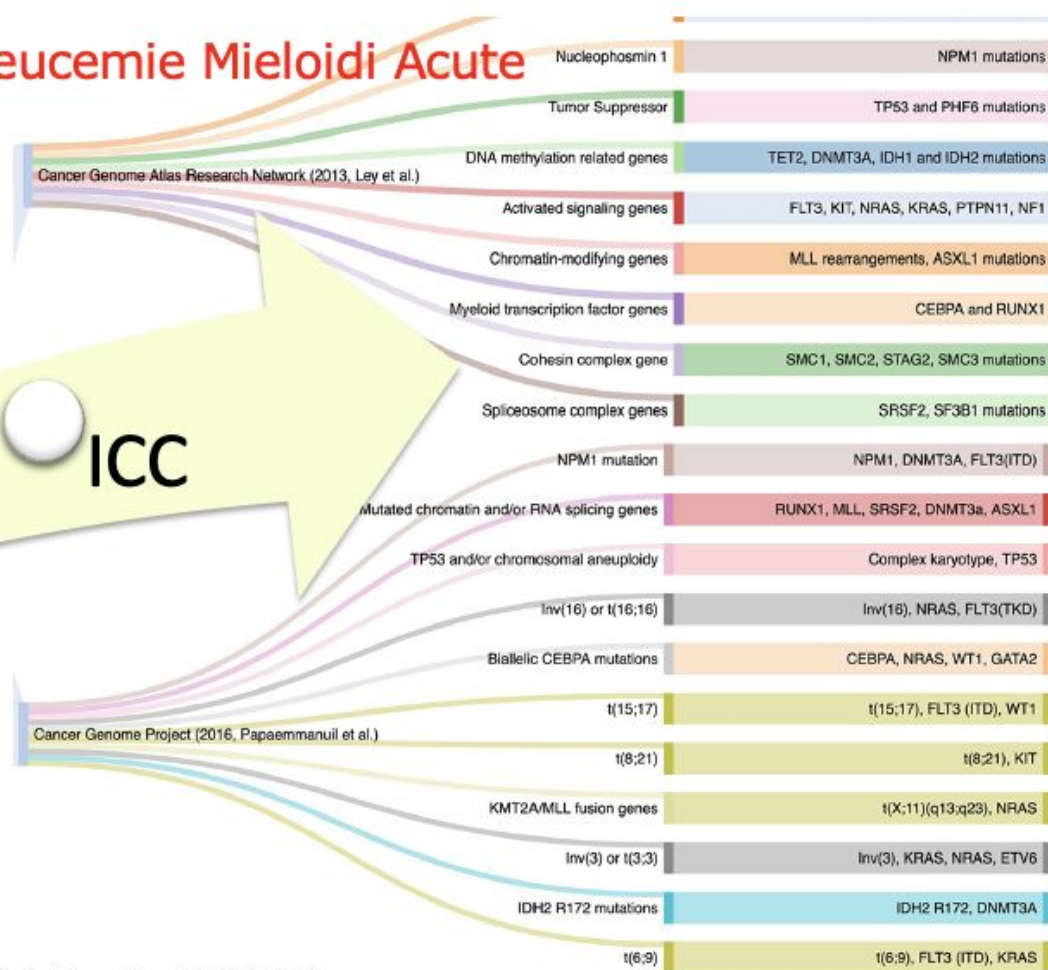


Figure 1. Molecular classes of AML and concurrent gene mutations in adult patients up to the age of ~65 years. Class definition is based on the study by Papaemmanuil et al.³⁷ For each AML class denoted in the pie chart, frequent co-occurring mutations are shown in the respective boxes. Data on the frequency of genetic lesions are compiled from the databases of the British Medical Research Council (MRC), the German-Austrian AML Study Group (AMLSG), and from selected studies.^{37,87,88,299} ^a indicates cohesin genes including *RAD21* (~10%), *SMC1A* (~5%), and *SMC3* (~5%); ^b, *inv*(16)(p13.1q22) or *t*(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*; ^c, *inv*(3)(q21.3q26.2) or *t*(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2,MECOM(EVI1)*; and ^d, *TP53* mutations are found in ~45%, and complex karyotypes in ~70% of this class. The structure of the pie chart is adapted from Grimwade et al,⁵⁰ generated by Adam Ivey (King's College London, London, United Kingdom).

Le nuove classificazioni delle Leucemie Mieloidi Acute

- definizioni basate su eventi genetici causali mutualmente esclusivi
- riduzione della classificazione basta su criteri morfologici
- caratterizzazione genetica indispensabile per la diagnosi e l'inquadramento prognostico



Kindly by Laura Bonaldi, IOV Padova

ICC 2022 – Acute Myeloid Leukemia (AML)

Acute promyelocytic leukemia (APL) with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA ≥ 10%	AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities 10-19% (MDS/AML) and ≥ 20% (AML)
APL with other RARA rearrangements* ≥ 10%	Defined by detecting a complex karyotype (≥ 3 unrelated clonal chromosomal abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities), del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) or del(17p), del(20q), and/or idic(X)(q13) clonal abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 ≥ 10%	AML not otherwise specified (NOS) 10-19% (MDS/AML) and ≥ 20% (AML)
AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 ≥ 10%	Myeloid sarcoma
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A ≥ 10%	*Includes AMLs with t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; cryptic inv(17q) or del(17)(q21.2;q21.2)/STAT5B::RARA; STAT3::RARA; Other genes rarely rearranged with RARA: TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).
AML with other KMT2A rearrangements† ≥ 10%	†Includes AMLs with t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A ^g ; t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A; t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A; t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A; t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL; t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1 (occurs predominantly in infants and children).
AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 ≥ 10%	‡Includes AMLs with t(2;3)(p11~23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.
AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1) ≥ 10%	§The category of MDS/AML will not be used for AML with BCR::ABL1 due to its overlap with progression of CML, BCR::ABL1-positive.
AML with other MECOM rearrangements‡ ≥ 10%	Therapy-related*
AML with other rare recurring translocations (see supplemental Table 5) ≥ 10%	• prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions
AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1§ ≥ 20%	Progressing from MDS
AML with mutated NPM1 ≥ 10%	• MDS should be confirmed by standard diagnostics
AML with in-frame bZIP CEBPA mutations ≥ 10%	Progressing from MDS/MPN (specify)
AML and MDS/AML with mutated TP53† 10-19% (MDS/AML) and ≥ 20% (AML)	• MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics
AML and MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations 10-19% (MDS/AML) and ≥ 20% (AML)	Germline predisposition
Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2	Examples: AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormality, therapy-related; AML with myelodysplasia-related gene mutation, progressed from MDS; AML with myelodysplasia-related gene mutation, germline RUNX1 mutation.
	*Lymphoblastic leukemia/lymphoma may also be therapy-related, and that association should also be noted in the diagnosis.

2022 European LeukemiaNet (ELN) recommendations for AML in adults

Table 1. AML and related neoplasms and acute leukemias of ambiguous lineage

AML and related neoplasms	
AML with recurrent genetic abnormalities (requiring $\geq 10\%$ blasts in BM or PB)* • APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA† • AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 • AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 • AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A‡ • AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 • AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)§ • AML with other rare recurring translocations • AML with mutated NPM1 • AML with in-frame bZIP mutated CEBPA¶ • AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*	Myeloid sarcoma Acute leukemia of ambiguous lineage • Acute undifferentiated leukemia • MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged • MPAL, B/myeloid, not otherwise specified • MPAL, T/myeloid, not otherwise specified
Categories designated AML (if $\geq 20\%$ blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB) • AML with mutated TP53# • AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 • AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities** • AML not otherwise specified	Myeloid proliferations related to Down syndrome • Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome • Myeloid leukemia associated with Down syndrome Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Diagnostic qualifiers†† Therapy-related‡‡ • Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions Progressed from MDS • MDS should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis Progressed from MDS/MPN (specify type) • MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis Germline predisposition (specify type)	

LEUCEMIE ACUTE nella pratica quotidiana

Leucemia acuta promielocitica (APL)

Tabella 8. Categorie di rischio clinico nella LAP

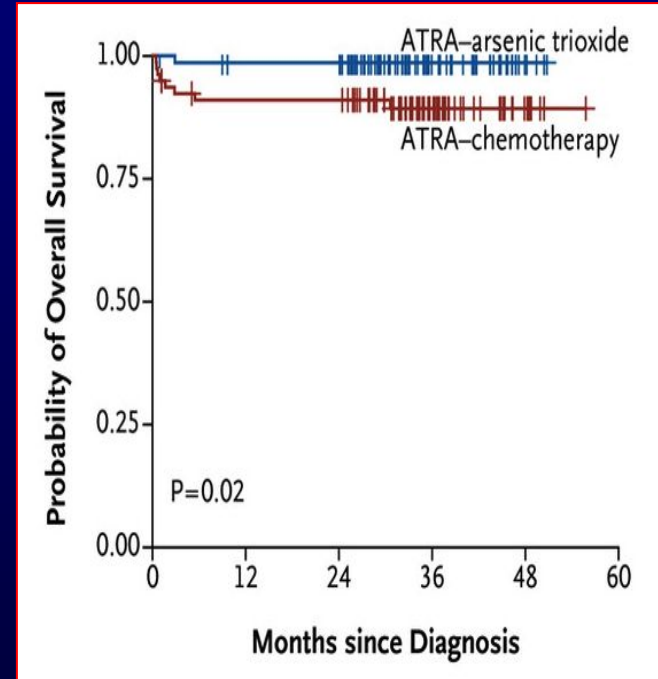
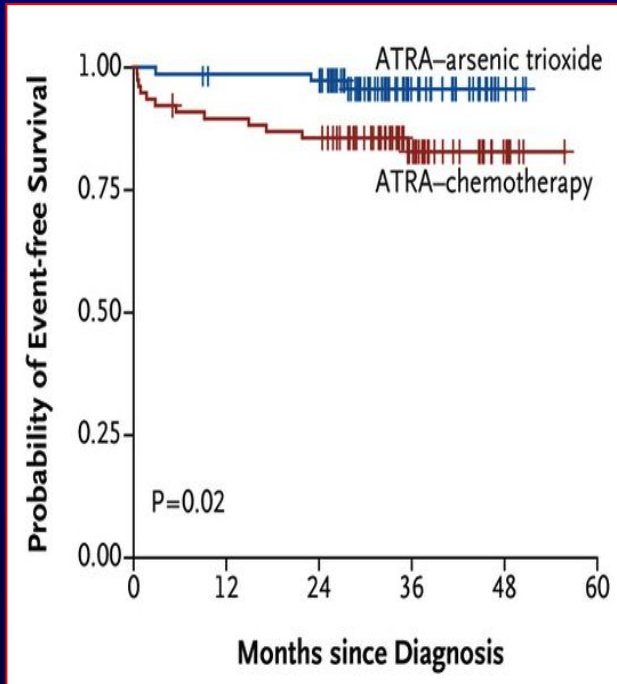
Rischio	Globuli bianchi	Piastrine	Sopravvivenza libera da malattia a 3 anni	Proporzione dei pazienti
Basso	$\leq 10 \times 10^9/L$	$> 40 \times 10^9/L$	98%	75%
Intermedio	$\leq 10 \times 10^9/L$	$< 40 \times 10^9/L$	89%	
Alto	$> 10 \times 10^9/L$		70%	25%

Per i pazienti a rischio basso-intermedio è raccomandato il protocollo ATRA-ATO per induzione e consolidamento, con risultati attesi eccellenti. Per i casi ad alto rischio fuori sperimentazione ATRA/ATO (in corso) si raccomanda lo schema ATRA/idarubicina per induzione RC, con cicli chemioterapici di consolidamento (più ATRA) e mantenimento con chemioterapia a basso dosaggio alternata ad ATRA (2 anni).

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

Leucemia acuta promielocitica

ATRA + chemioterapia *contro* ATRA + Arsenico Triossido



F. Lo Coco et al., N Engl. J. Med. 369: 111-121 (2013)



AML prognosis

Table 6. 2022 ELN risk classification by genetics at initial diagnosis*

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ • inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ • Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD • bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	• Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD • Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) • t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ • Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	• t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 • t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# • t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP • inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) • t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged • -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) • Complex karyotype,** monosomal karyotype†† • Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ • Mutated TP53^a

AML prognosis

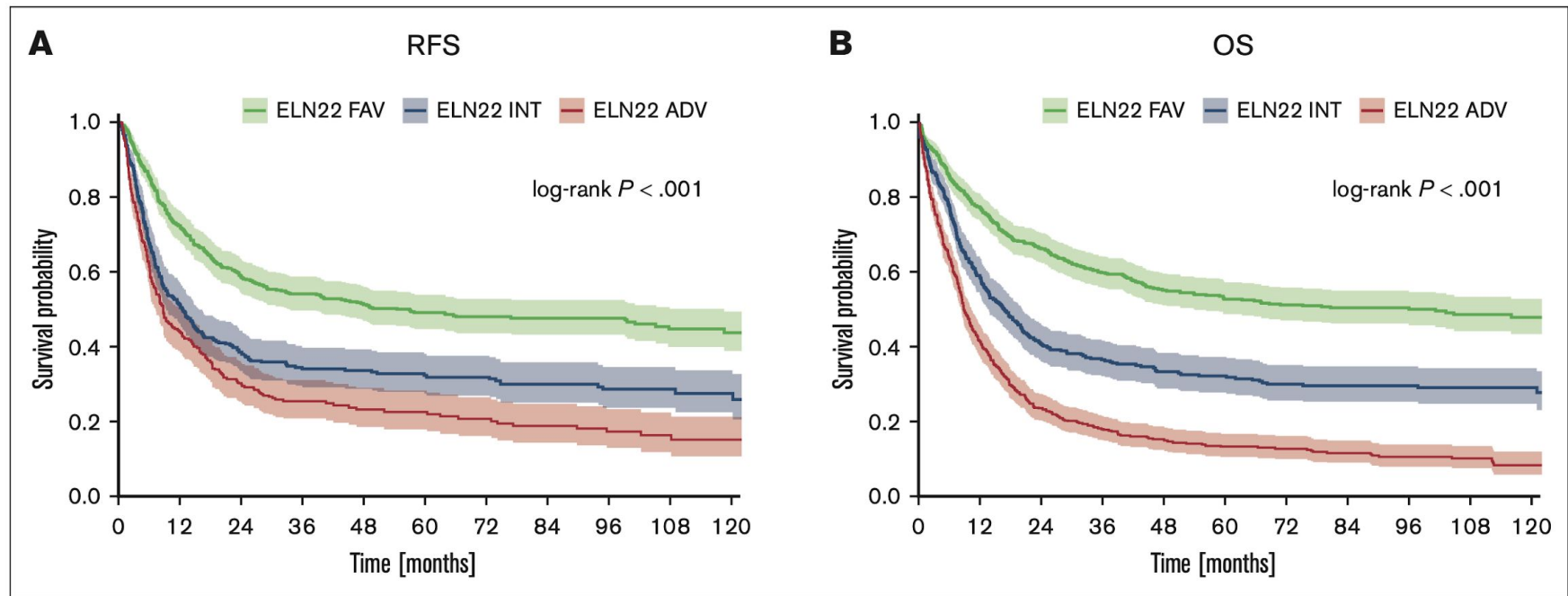


Figure 2. Outcome of patients (N = 1570) stratified according to the ELN22 recommendations. (A) RFS. (B) OS.

Adult non-APL AML - 2022 European LeukemiaNet (ELN) recommendations

AML diagnosis

Table 4. Tests and procedures at diagnosis for a patient with AML

Tests and procedures	
Tests to establish the diagnosis Complete blood count and differential count* Bone marrow aspirate† Bone marrow trephine biopsy‡ Immunophenotyping by flow cytometry (see Table 5)	
Genetic analyses Cytogenetics§ Screening for gene mutations required for establishing the diagnosis and to identify actionable therapeutic targets# • FLT3,¶ IDH1, IDH2 • NPM1 • CEBPA,# DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 Screening for gene rearrangements** • PML::RARA, CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A rearrangements, BCR::ABL1, other fusion genes (if available)	Results preferably available within • 5-7 d • 3-5 d • 3-5 d • 1st cycle • 3-5 d
Additional genes recommended to test at diagnosis†† • ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1	
Medical history Demographics and medical history‡‡ Detailed family history ^a Patient bleeding history ^b Analysis of comorbidities	
Additional tests and procedures Complete physical examination ^c Performance status (ECOG/WHO score) Geriatric assessment ^d (optional) Biochemistry, coagulation tests ^e Hepatitis A, B, C; HIV-1 testing; CMV, EBV, HSV, VZV Serum pregnancy test ^f Eligibility assessment for allogeneic HCT (incl. HLA-typing) ^g Chest x-ray, 12-lead electrocardiogram, echocardiography or MUGA (on indication) Computed tomography of the chest (on indication) ^h Lumbar puncture (on indication) ⁱ Information on oocyte and sperm cryopreservation ^j Biobanking ^k	

- Significato prognostico
 - Monitoraggio MRD
 - Target therapy

Adult non-APL AML - 2022 European LeukemiaNet (ELN) recommendations

MRD monitoring

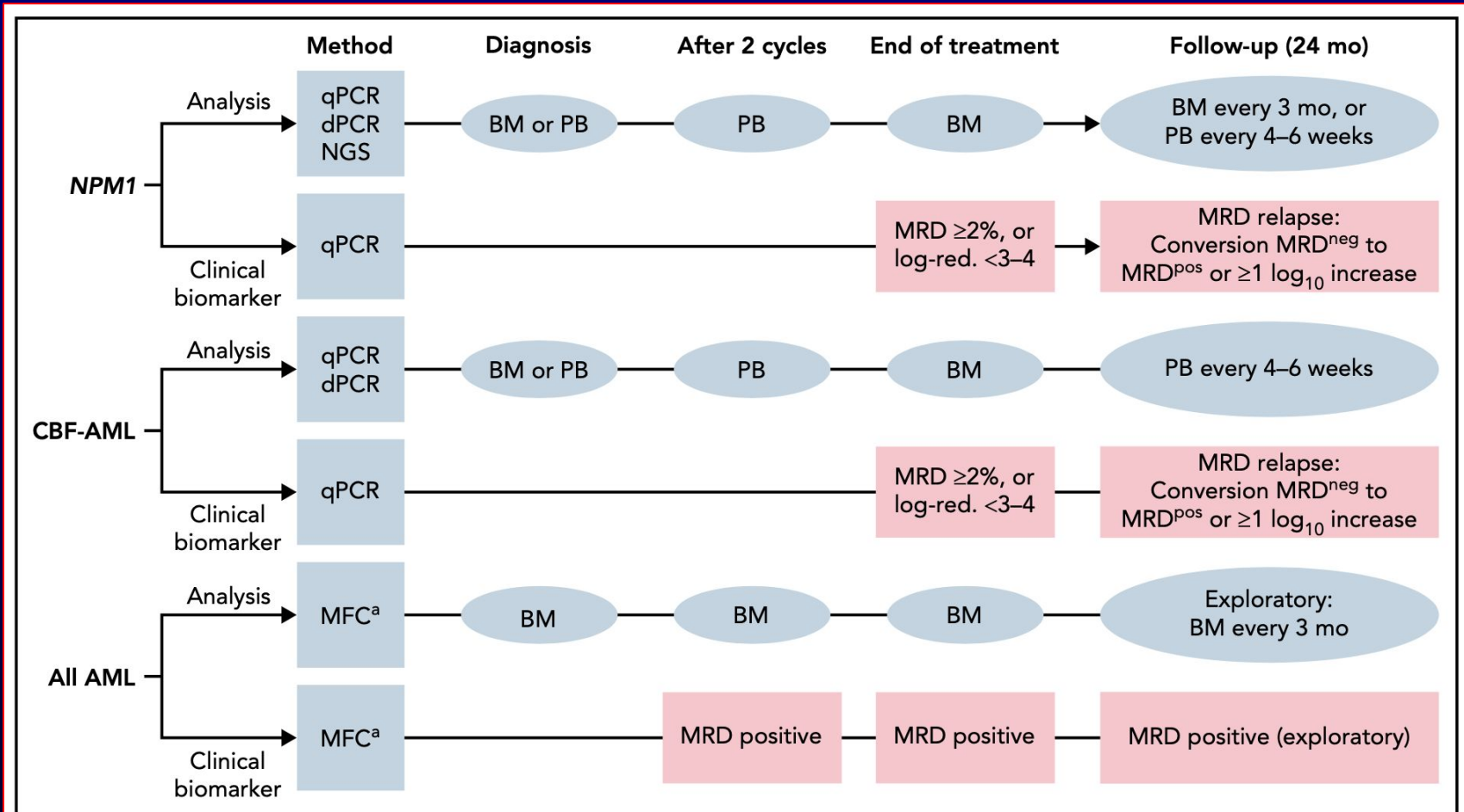


Figure 2. Algorithm of MRD assessment and time points at which MRD is considered a clinically relevant biomarker. Blue squares indicate timepoints of assessment and source of material; pink squares indicate timepoints for treatment modification based on a clinical relevant biomarker: for example, if the level of molecular MRD as assessed by qPCR is $\geq 2\%$ or if there is failure to reduce mutant transcript levels by 3 to 4 log after completion of consolidation chemotherapy, treatment modifications (eg, allogeneic hematopoietic cell transplantation) may be considered; similarly, if patients are still MRD positive by MFC after 2 cycles of intensive chemotherapy or at end of treatment. For patients receiving less intensive therapy, timepoints for assessment and clinical decision making are not yet established. Modified from 2021 ELN MRD recommendations⁶⁷ BM, bone marrow; CBF, core-binding factor. ^aMFC as assessed by LAIP or the DfN method.

LAM non-promielocitica recidivata/refrattaria

Table 3. FDA/EMA approvals for R/R AML

Agent	FDA/EMA approval	Age in study, y	N	ORR, %	CR, %	CRi, %	Median survival, mo	Reference
Ivosidenib	IDH1-mutated R/R AML/not authorized by EMA	18-89	258	42	22	9	8.8	65
Olutasidenib	IDH1-mutated R/R AML/not authorized by EMA	32-87	153	48	32	10	11.6	66
Enasidenib	IDH2-mutated R/R AML/not authorized by EMA	19-100	109	40	19	7	9.3	64
Gemtuzumab ozogamicin	CD33 ⁺ R/R AML as monotherapy/not authorized by EMA	20-87	277	26	13	13 (CRp)	4.9	97
Gilteritinib	FLT3-mutated R/R AML	20-84	247	54	21	26	9.3	27

CRp, CR with incomplete platelet recovery; IC, intensive chemotherapy; N, number of patients in the study.

2024

TREATMENT OF REFRACTORY/RELAPSED AML

 **blood**® 4 JANUARY 2024 | VOLUME 143, NUMBER 1 **15**

Thol F, Dohner H, Ganser A. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia. Blood 2024;143(1):11-20

Adult non-APL AML - 2022 European LeukemiaNet (ELN) recommendations

Table 12. Novel agents: management of selected adverse events

Agent	AE requiring special attention (incidence all grades)	Management
Midostaurin	QT prolongation (10%)	Dose interruption/reduction, substitution of QT prolonging co-medication if possible, otherwise additional ECG controls
Gilteritinib	Transaminase elevation (81%) QT prolongation (9%) PRES (1%)	Dose interruption/reduction (if grade ≥ 3) Dose interruption/reduction, substitution of QT prolonging co-medication if possible Discontinuation
Ivosidenib	Differentiation syndrome (25% single agent, 17% in combination with azacitidine) QT prolongation (21% single agent, 26% combination with azacitidine)	Dexamethasone, hydroxyurea for co-occurring leukocytosis, Dose interruption/reduction Dose interruption/reduction, substitution of QT prolonging co-medication if possible
Enasidenib	Differentiation syndrome (14% single agent, 10% in combination with azacitidine) Bilirubin elevation (81%)	Dexamethasone, hydroxyurea for co-occurring leukocytosis, Dose interruption/reduction Dose interruption/reduction
Gemtuzumab ozogamicin	Transaminase elevation (24.5%)* Bilirubin elevation (13%)* VOD/SOS (2.9-4.6%)	Dose interruption/reduction Dose interruption, supportive care, fluid management, possibly defibrotide
Venetoclax	Neutropenia Thrombocytopenia Tumor lysis syndrome Interaction with CYP3A inhibitors	Early response assessment, eg, on day 14-21 of cycle 1, if bone marrow blasts < 5%, cease venetoclax for up to 14 d to allow count recovery to $\geq$ CRh. If neutropenia does not recover with 7 d of ceasing venetoclax, addition of G-CSF may augment recovery. Subsequent cycles: azacitidine 75 mg/m ² SC/IV d1-7 (or d1-5 + d8-9) or decitabine 20 mg/m ² IV d1-5 plus venetoclax 400 mg QD, or LDC 20 mg/m ² SC d1-10 plus venetoclax 600 mg QD q4 wk until progression. Delayed count recovery or recurrent treatment-emergent grade 4 neutropenia/thrombocytopenia lasting ≥ 7 d require reductions in the duration of administered venetoclax (from 28 to 21 or 14 d, or even less) and/or reductions in the dose of azacitidine, decitabine, or LDC if severe bone marrow hypoplasia. Dose ramp up in cycle 1; hydration, the prophylactic use of uric acid lowering drugs, close electrolyte monitoring and reduction of WBC to < $25 \times 10^9/L$ (< 25 000/ μL) is recommended. - Moderate CYP3A inhibitors (eg, ciprofloxacin): reduce the venetoclax dose by at least 50%; ramp-up phase: 50 mg on d1, 100 mg on d2, 200 mg PO QD from d3 - Strong CYP3A inhibitors (eg, posaconazole): ramp-up phase: 10 mg on d1, 20 mg on d2, 50 mg on d3, 100 mg (or less)²⁰⁷ QD PO from d4
Glasdegib	Muscle spasms (15%) QT prolongation (8.3%)	Dose interruption/reduction Dose interruption/reduction, substitution of QT prolonging co-medication if possible
CPX-351	Prolonged myelosuppression†	Consequent anti-infectious prophylaxis
CC-486/oral azacitidine	Neutropenia (44%) Thrombocytopenia (33%) Nausea (65%), vomiting (60%), diarrhea (50%)	Dose interruption/reduction, myeloid growth factors Prophylactic anti-emetics

AE, adverse event; LDC, low-dose cytarabine; PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome; SmPC, Summary of Product Characteristics; SOS, sinusoidal obstructive syndrome, VOD, veno-occlusive disease.

*Single agent.

†Median times to absolute neutrophil count $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ($\geq 500/\mu L$) were 35 and 29 days; and median times to platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 50 000/\mu L$) were 36.5 and 29 days after CPX-351 vs "7 + 3," respectively, in patients who achieved CR/CRi after initial induction chemotherapy.

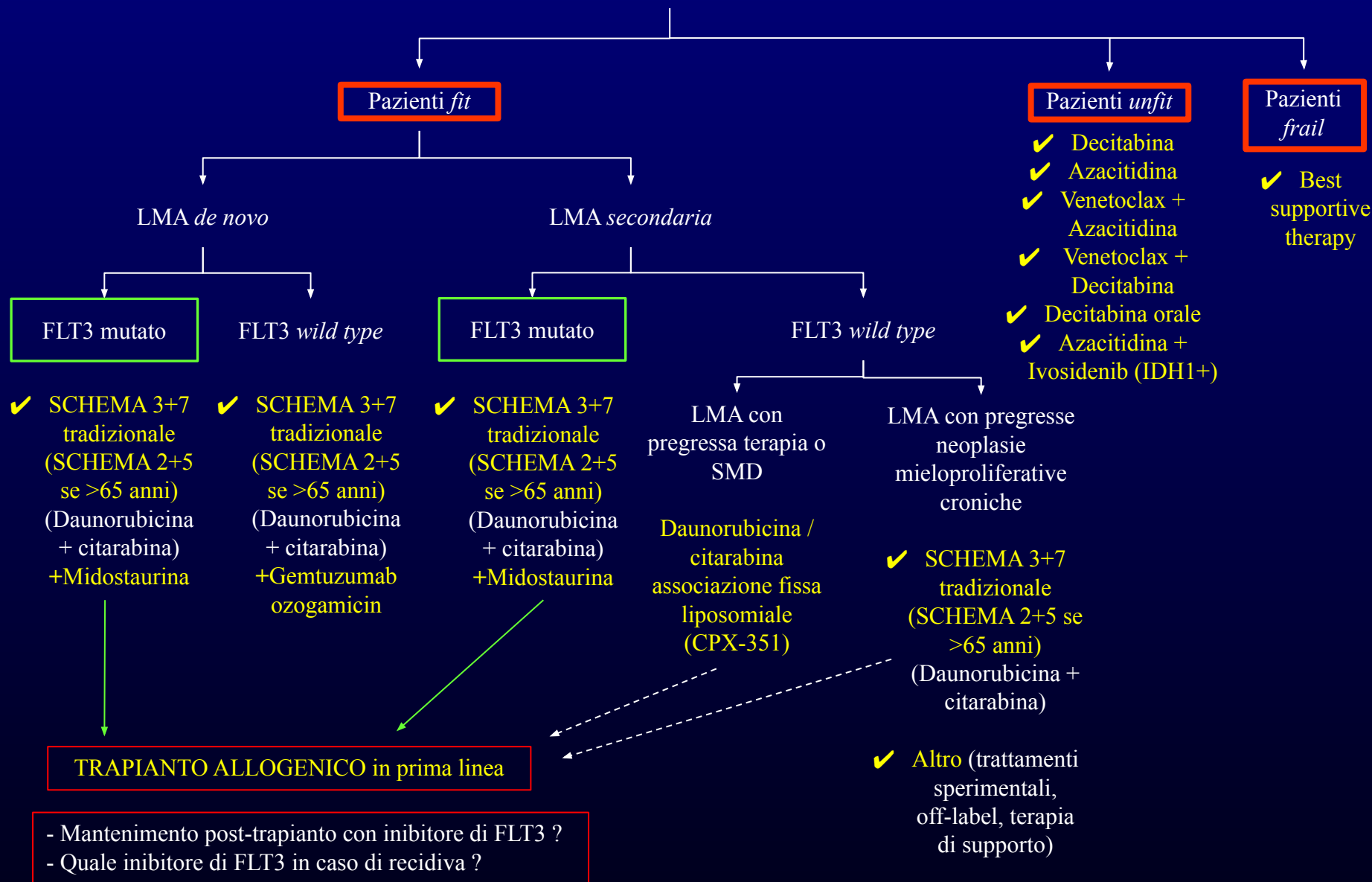
‡In the VIALE-A and VIALE-C trials, an adjusted venetoclax dose of 50 mg was used in the presence of a strong CYP3A4 inhibitor. This venetoclax dose is supported by a pharmacokinetic study examining venetoclax in the presence of posaconazole.²⁰⁷

Treatment – Novel agents

Dohner H et al. Blood **2022**; 140(12):1345-1377

Terapia di induzione LAM non-promielocitica

Leucemia mieloide acuta (LMA) in adulti



Punto 4

*Importanza dell'adeguamento
del trattamento alla fitness del
paziente (non solo età e
performance status)*

Problema

Definizione di anziano



Valutazione complessiva del Performance Status (PS)

Indice di Karnosky

- K: 100 %: paziente senza segni nè sintomi**
- K: 90 %: paziente con segni minori**
- K: 80 %: paziente svolge attività normale con fatica**
- K: 70 %: paziente incapace di lavorare, può badare a se stesso**
- K: 60 %: paziente incapace di lavorare, richiede assistenza occasionale**
- K: 50 %: paziente richiede frequenti cure mediche e spesso assistenza**
- K: 40-30 %: paziente inabile; richiede cure continue**
- K: 20 %: paziente sempre ricoverato; supporto**
- K: 10 %: paziente moribondo**
- K: 0 %: paziente passed away**

Scala ECOG/WHO

- 0: paziente attivo; non analgesici**
- 1: paziente attivo ma limitato, terapia autologa**
- 2: paziente a letto o seduto per meno del 50 % del tempo di veglia**
- 3: paziente a letto o seduto per più del 50 % del tempo di veglia**
- 4: paziente a letto per il 100 % del tempo di veglia**
- 5: paziente passed away**

Età (anni)	Seleziona ▾
Infarto del miocardio	No ▾
Insufficienza cardiaca congestizia	No ▾
Malattia vascolare periferica	No ▾
Malattia cerebrovascolare	No ▾
Demenza	No ▾
Malattia polmonare cronica	No ▾
Malattia del tessuto connettivo	No ▾
Ulcera peptica	No ▾
Diabete	No ▾
Malattia renale moderata/grave	No ▾
Emiplegia	No ▾
Leucemia	No ▾
Linfoma	No ▾
Tumore solido	No ▾
Malattia epatica	No ▾
AIDS	No ▾
Calcola	

Presenza di comorbidità

Charlson Comorbidity Index (CCI)

% di sopravvivenza a 10 anni a seconda dell'età:

- 0-40
- 41-50
- 51-60
- 61-70
- >71

Punteggio da 0 a 33

Sopravvivenza a 10 anni dal 98.3% a 0%

https://www.centrostudigised.it/calcola_indice_charlson.html

12. ALLEGATO A, Indice di Comorbidità CIRS

(Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP: Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc 1995;43:130-137)

1) Patologie cardiache (solo cuore)	①	②	③	④	⑤
2) Ipertensione	①	②	③	④	⑤
si valuta la severità, gli organi coinvolti sono considerati separatamente					
3) Patologie vascolari	①	②	③	④	⑤
sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico					
4) Patologie respiratorie	①	②	③	④	⑤
polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe					
5) O.O.N.G.L.	①	②	③	④	⑤
occhio, orecchio, naso, gola, laringe					
6) Apparato GI superiore	①	②	③	④	⑤
esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas					
7) Apparato GI inferiore	①	②	③	④	⑤
intestino, ernie					
8) Patologie epatiche	①	②	③	④	⑤
solo fegato					
9) Patologie renali	①	②	③	④	⑤
solo rene					
10) Altre patologie genito-urinarie	①	②	③	④	⑤
ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali					
11) Sistema muscolo-scheletro-cute	①	②	③	④	⑤
muscoli, scheletro, tegumenti					
12) Patologie sistema nervoso	①	②	③	④	⑤
sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza					
13) Patologie endocrine-metaboliche	①	②	③	④	⑤
include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici					
14) Patologie psichiatriche-comportamentali	①	②	③	④	⑤
include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi					

①: assente; ②: lieve; ③: moderato; ④: grave; ⑤: molto grave

Indice di severità: _____

Indice di comorbidità: _____

Si ottengono due indici:

L'Indice di severità, che risulta dalla media dei punteggi delle prime 13 categorie (escludendo la categoria patologie psichiatriche/comportamentali);

L'Indice di comorbidità, che rappresenta il numero delle categorie nelle quali si ottiene un punteggio superiore o uguale a 3 (escludendo la categoria patologie psichiatriche/comportamentali).

Indice di comorbidità CIRS (cumulative illness rating scale)



Score di comorbidità secondo Ferrara (*Ferrara score*)

1	Età avanzata (più di 75 anni)
2	Comorbidità cardiaca grave
3	Comorbidità polmonare grave
4	Comorbidità renale grave
5	Comorbidità epatica grave
6	Infezione attiva resistente alla terapia anti-infettiva
7	Decadimento cognitivo
8	Scarso performance status (secondo scala ECOG)
9	Qualsiasi altra comorbidità che il medico giudichi incompatibile con la chemioterapia

Short Physical Performance Battery (SPPB)

Test per valutare la funzionalità degli arti inferiori.

1. Valutazione del cammino (gait) su 4 metri lineari (il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,82")
2. Valutazione della capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il sit to stand da una sedia senza utilizzare gli arti superiori che per la prova devono essere incrociati davanti al petto (il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2")

Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12

Punteggio	0	1	2	3	4
Tempo cammino 4 metri (secondi) *	Incapace	>8.70"	6.21"-8.70"	4.82"-6.20"	<4.82"
Tempo SIT to STAND x 5 (secondi)	Incapace (>60")	>16,7"	13,70"-16,69"	11.19"-13.69"	<11.19"

* Gait speed



Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG)

1. Attività basali funzionali - ADLs

TIPO	SCORE
1. CONTINENZA	
Autonomia completa	1
Necessità di essere aiutato o pulito o sporcarsi\bagnarsi più di una volta alla settimana o totale incontinenza	0
2. ALIMENTARSI	
Autonomia completa	1
Un qualche aiuto durante il pasto o necessità di essere pulito dopo o dover essere aiutato o necessità di notevole aiuto per ogni pasto o totale non autosufficienza	0
3. VESTIRSI	
Autonomia completa anche nello scegliersi i vestiti	1
Minore assistenza, assistenza moderata anche nello scegliersi i vestiti, maggiore assistenza anche se si sforza di collaborare, non autosufficienza totale	0
4. CURA PERSONA(PULIZIA, CAPELLI, MANI, VOLTO, ABITI)	
Autonomia completa	1
Minore assistenza (esempio radersi), assistenza moderata e supervisione, assistenza totale però si mantiene curato, rende vano qualsiasi sforzo degli altri	0
5. SPOSTAMENTI	
Autonomia completa	1
Solo dentro casa, deve essere aiutato, autonomo nella sedia a rotelle ma deve essere aiutato per spostarsi, confinato a letto	0
6. LAVARSI	
Autonomia completa	1
Ogni tipo di aiuto dentro o fuori dalla vasca, può lavarsi faccia e mani ma non il resto, totale aiuto ma collaborante, non autosufficienza completa	0

Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG)

1. Attività basali funzionali - ADLs

Attività del vivere quotidiano: ADLs

Indice di Barthel

FUNZIONI		CODICI					
		1	2	3	4	5	punteggio
1	igiene personale	0	1	3	4	5	
2	fare il bagno	0	1	3	4	5	
3	mangiare	0	2	5	8	10	
4	usare il WC	0	2	5	8	10	
5	fare le scale	0	2	5	8	10	
6	vestirsi	0	2	5	8	10	
7	controllo urine	0	2	5	8	10	
8	controllo alvo	0	2	5	8	10	
9	camminare	0	3	8	12	15	
10	carrozzina (*)	0	1	3	4	5	
11	trasferimento	0	3	8	12	15	
punteggio totale (0 – 100)							

(*) da compilare solo se valutato "0" alla funzione "camminare"

Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG)

2. Attività strumentali funzionali - IADLs

A) CAPACITA' DI USARE IL TELEFONO

1. Usa il telefono di propria iniziativa (alza la cornetta, compone il numero.....)
2. Compone solo alcuni numeri ben conosciuti
3. Risponde al telefono ma non è capace di comporre i numeri
4. Non è in grado di usare il telefono
0. Rifiuto - non applicabile

B) FARE ACQUISTI

1. Fa tutte le proprie spese senza aiuto
2. Fa piccoli acquisti senza aiuto
3. Ha bisogno di essere accompagnato ogni volta che deve acquistare qualcosa
4. Non è in grado di fare acquisti
0. Rifiuto - non applicabile

C) PREPARAZIONE DEL CIBO

1. Organizza, prepara e serve i pasti in modo adeguato e senza aiuto
2. Prepara pasti adeguati se gli vengono forniti gli ingredienti
3. Scalda e serve pasti preparati oppure prepara cibi, ma non mantiene una dieta adeguata
4. I pasti gli devono essere preparati e serviti
0. Rifiuto - non applicabile

Solo donne

D) CAPACITA' DI ACCUDIRE LA CASA

1. Sbriga le faccende domestiche da solo o con assistenza occasionale per i lavori pesanti
2. Esegue autonomamente i lavori domestici non pesanti (rifà il letto, lava i piatti.....)
3. Esegue autonomamente i lavori domestici non pesanti ma non è in grado di mantenere un adeguato livello di pulizia della casa
4. Necessita di aiuto per tutti i lavori domestici
5. Non partecipa a nessuna azione di governo della casa
0. Rifiuto - non applicabile

Solo donne

Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG)

2. Attività strumentali funzionali - IADLs

E) AUTONOMIA NEL LAVAGGIO DELLA BIANCHERIA

1. Lava personalmente tutta la sua biancheria
2. Lava solo i piccoli capi di biancheria (calzini, fazzoletti)
3. Tutta la biancheria deve essere lavata e stirata da altri
0. Rifiuto - non applicabile

Solo donne

F) MEZZI DI TRASPORTO

1. Si sposta da solo utilizzando i mezzi pubblici o guidando la propria auto
2. Per spostarsi usa il taxi, ma non i mezzi pubblici
3. Usa i mezzi pubblici se assistito o accompagnato da qualcuno
4. Può spostarsi soltanto in taxi o in auto con l'assistenza di qualcuno
5. Non si sposta con alcun tipo di mezzo di trasporto
0. Rifiuto - non applicabile

G) RESPONSABILITÀ NELL'USO DEI MEDICINALI

1. Assume i medicinali prescritti nelle dosi giuste e negli orari corretti
2. Assume i medicinali solo se preparati in anticipo in dosi separate
3. Non è in grado di assumere correttamente le terapie da solo
0. Rifiuto - non applicabile

H) CAPACITA' DI GESTIRE LE PROPRIE FINANZE

1. Gestisce le proprie finanze in modo autonomo (scrive assegni, paga le tasse, va in banca, raccoglie e tiene nota delle entrate, riscuote la pensione)
2. E' in grado di fare piccoli acquisti ma necessita di aiuto per le operazioni più complesse (operazioni bancarie, acquisti maggiori....)
3. Non è in grado di maneggiare denaro
0. Rifiuto - non applicabile

Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG)

3. Salute cognitiva e mentale

TEST DI PFEIFFER

Short portable mental status questionnaire

(Pfeiffer E.; A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. "Journal of the American geriatrics Society", Oct.1975, vol.23, n.10, 433-441)

	Si	No
1. Qual è la data di oggi (giorno, mese, anno).....	☐	☐
2. Che giorno della settimana.....	☐	☐
3. Qual è il nome di questo posto.....	☐	☐
4. Qual è il suo numero di telefono.....	☐	☐
4a. Qual è il suo indirizzo.....	☐	☐
5. Quanti anni ha.....	☐	☐
6. Quando è nato.....	☐	☐
7. Chi è il Presidente della Repubblica.....	☐	☐
8. Chi era il Presidente precedentemente.....	☐	☐
9. Quale era il cognome di sua madre da ragazza.....	☐	☐
10. Sottragga 3 da 20 e da ogni numero fino in fondo.....	☐	☐

Numero totale errori ____ / 10

Punteggio corretto ____ / 10

Problema

*Quale medico oggi ha tutto
questo tempo ?*

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

Test di funzione cardiaca e respiratoria: FE VSx, DLCO, FEV1

Abbreviazioni: LNS (limite normale superiore); ECOG (scala Eastern Cooperative Oncology Group, allegato n. X)

Criteri operativi SIES/SIE/GITMO per identificare i pazienti idonei al trattamento (Indici di comorbidità)

Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, Tosi P, Zinzani P, Tura T. Leukemia 2013;27:997-999

- “**UNFIT**” se presente 1 o più criteri in ogni categoria □ paziente candidabile a terapia non-intensiva

- “**FRAIL**” da considerare non idoneo anche a chemioterapia non-intensiva

- “**FIT**” se nessuno dei parametri riportati è presente □ paziente candidabile a terapia intensiva

Criteri operativi SIES/SIE/GITMO

AML treated with hypomethylating agents and venetoclax

LETTER TO THE EDITOR

BJHaem
BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY

e99

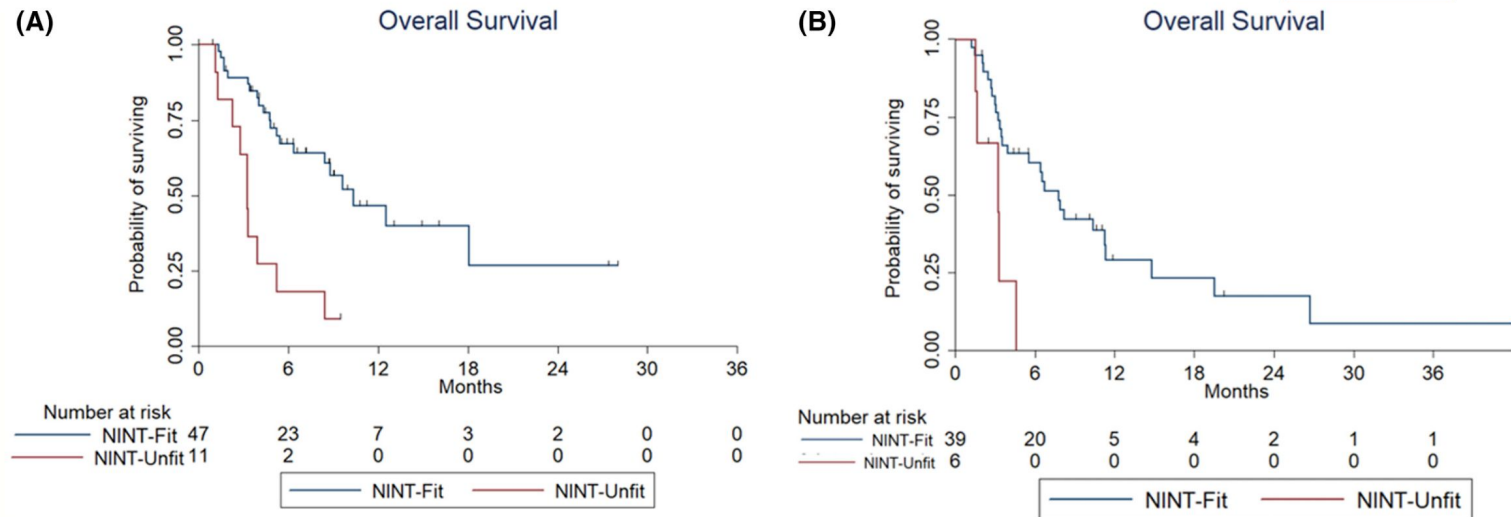


FIGURE 1 (A) overall survival (OS) comparison between NINT-Fit versus Unfit ND patients. (B) OS comparison between NINT-Fit versus Unfit R/R patients.

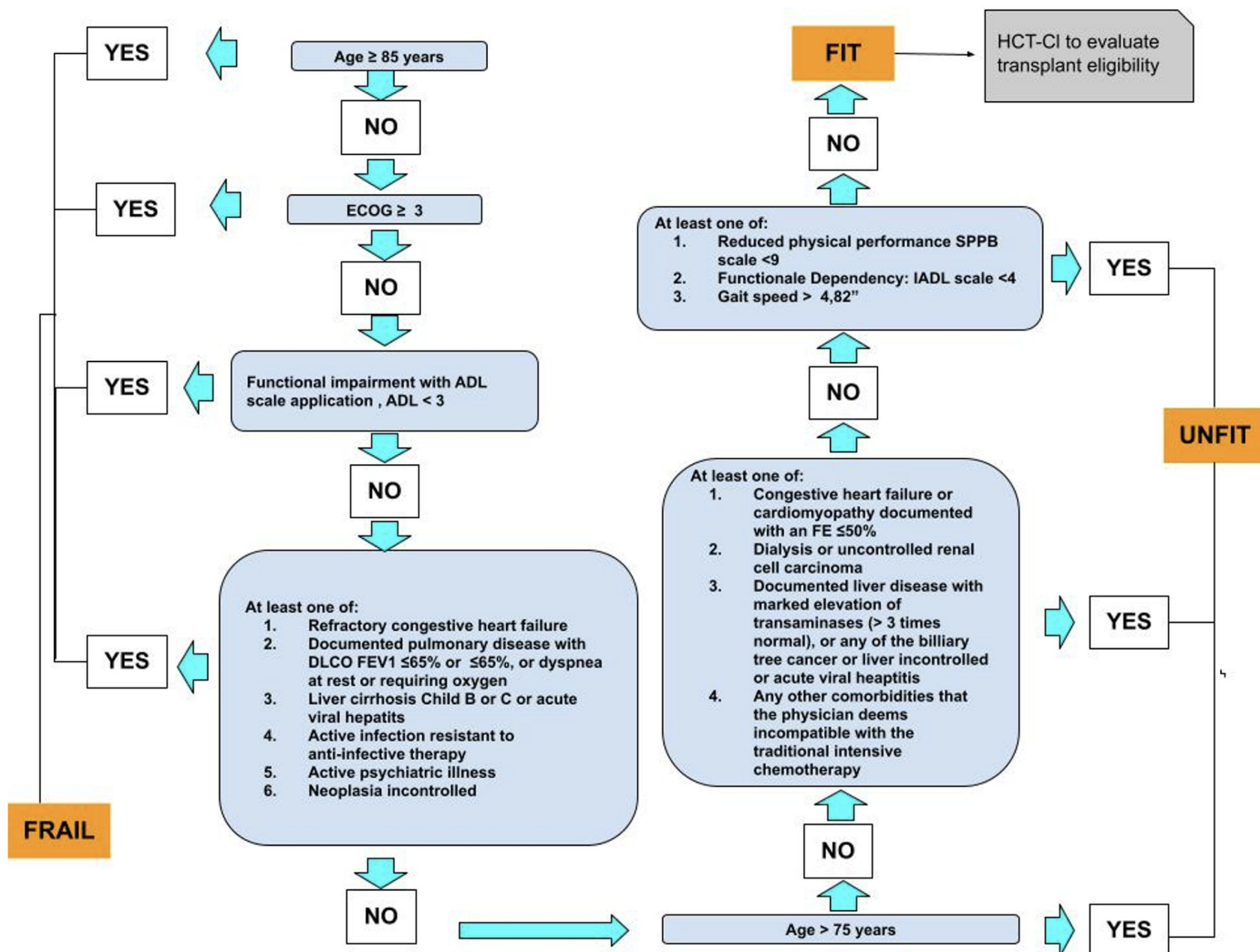
TABLE 1 Multivariate analyses of survival and early mortality in AML patients treated with HMA + venetoclax.

Variable	OS in ND-patients			ED in ND-patients			OS in R/R patients			ED in R/R patients		
	HR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
NINT-Unfit	26.77	3.43–208.78	0.002	10.91	2.00–59.30	0.006	3.40	1.16–9.98	0.026	12.44	1.22–126.17	0.033
WBC count	1.67	1.05–2.66	0.031	—	—	—	1.16	0.80–1.68	0.434	—	—	—
ELN adverse	4.12	1.15–14.80	0.03	6.91	1.38–34.50	0.018	1.09	0.49–2.42	0.826	—	—	—

Abbreviations: AML, acute myeloid leukaemia; ED, early death (defined as death by day 100); ELN, European LeukemiaNet; HMA, hypomethylating agents; HR, hazard ratio; ND, newly diagnosed; NINT-Unfit, unfit to non-intensive chemotherapy; OR, odds ratio; OS, overall survival; R/R, relapsed/refractory; WBC, white blood cells.

Apolito V et al. Validation of SIE/SIES/GITMO consensus criteria for unfit to predict early mortality and survival in acute myeloid leukaemia patients treated with hypomethylating agents and venetoclax. *Br J Haematol.* 2023;203:e98–e101

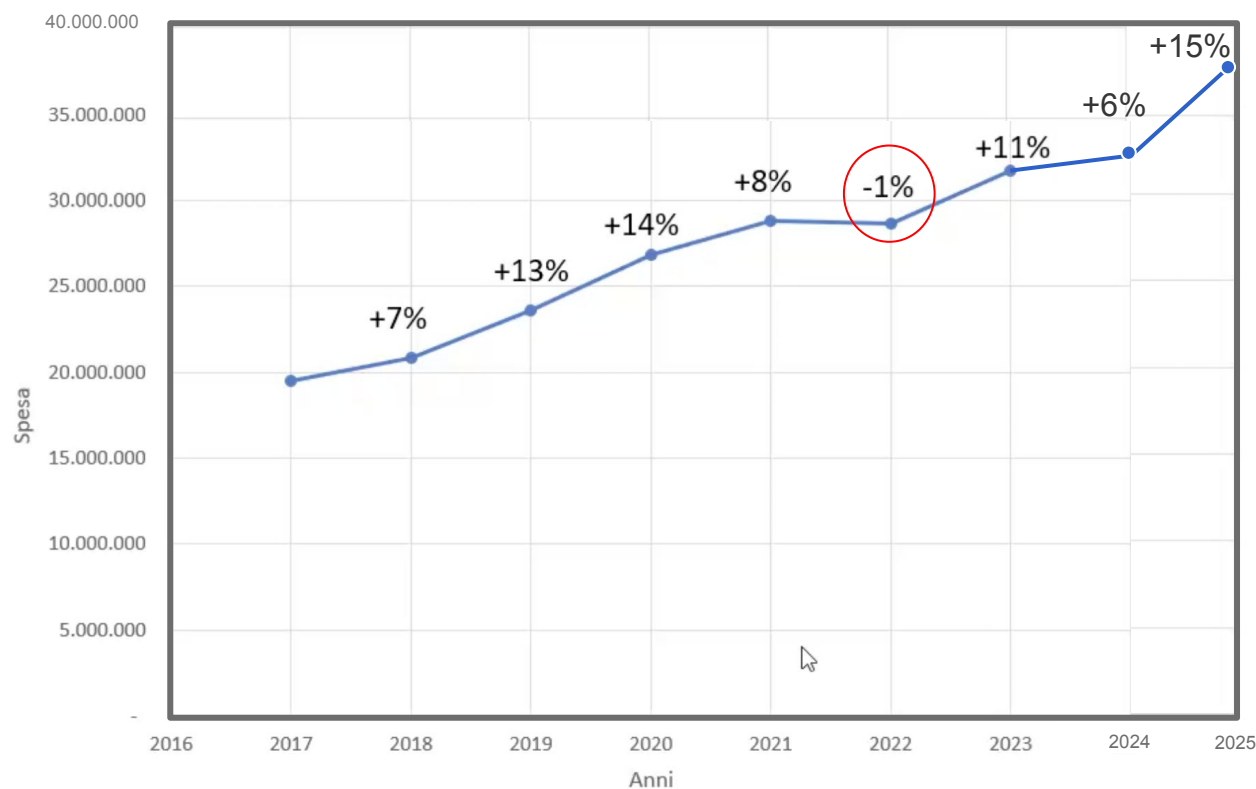
Linee Guida SIE 2023 – AML pazienti > 60 anni



Punto 5

*Sostenibilità dei costi della
diagnostica integrata e dei
trattamenti*

Andamento spesa area ematologica AOUI Verona



Genericazione Lenalidomide
(risparmio effettivo:
2 milioni di Euro)

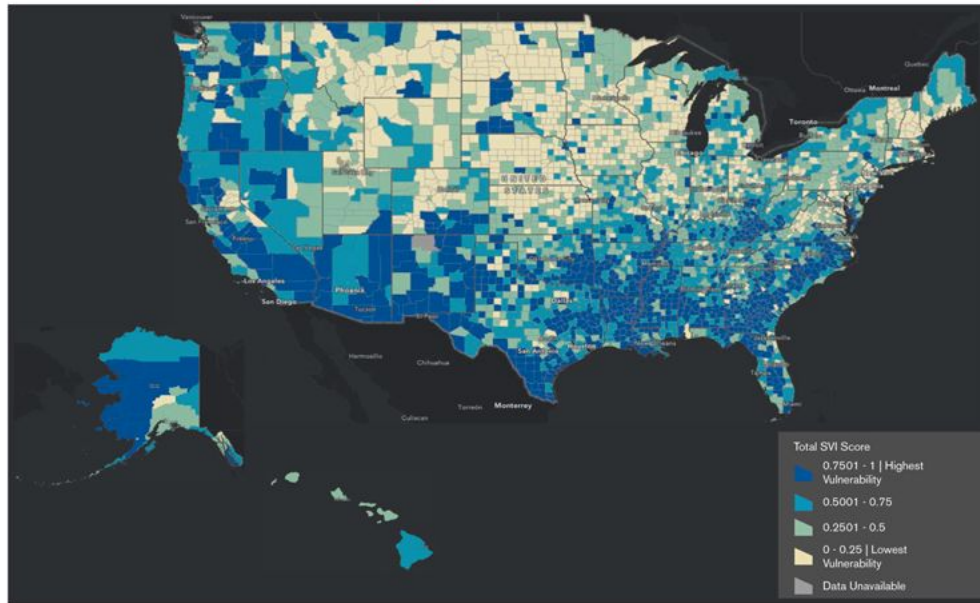
Genericazione
Pomalidomide
(risparmio previsto:
1 milione di Euro)

?

Accesso alle cure antitumorali: un problema globale

Multifactorial Disparities of Hematologic Cancers

26% Patients with hematologic cancer (n = 207 197) experienced higher levels of social vulnerability from 1975 to 2017



Patients with hematologic cancer with increasing social vulnerability experience...

Associations with Decreased Follow-up Surveillance
(*upwards of 33.4%, 39 to 26 months for ALL)

Associations with Decreased Survival Period
(*upwards of 47.2%, 90 to 47 months for Hodgkin lymphoma)

Vulnerabilities among these factors contributed



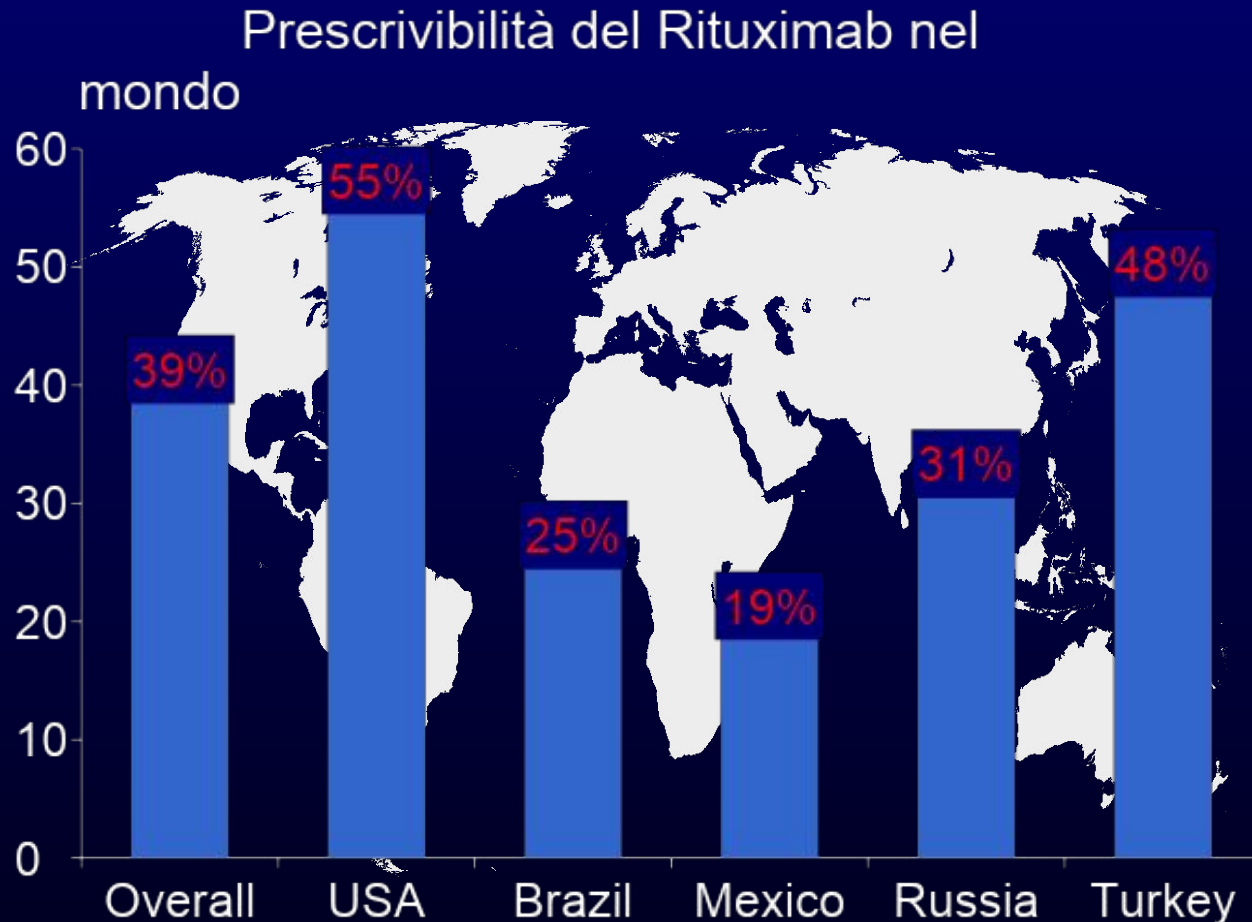
**significant by Linear Regression across increasing levels of Social Vulnerability*

Fei-Zhang et al. DOI: 10.1182/[bloodadvances.2024013956](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013956)



Accesso alle cure antitumorali: un problema globale

Five-country survey of 450 physicians, 2013



Baer et al. Pharmaceuticals 2014;7:530-544

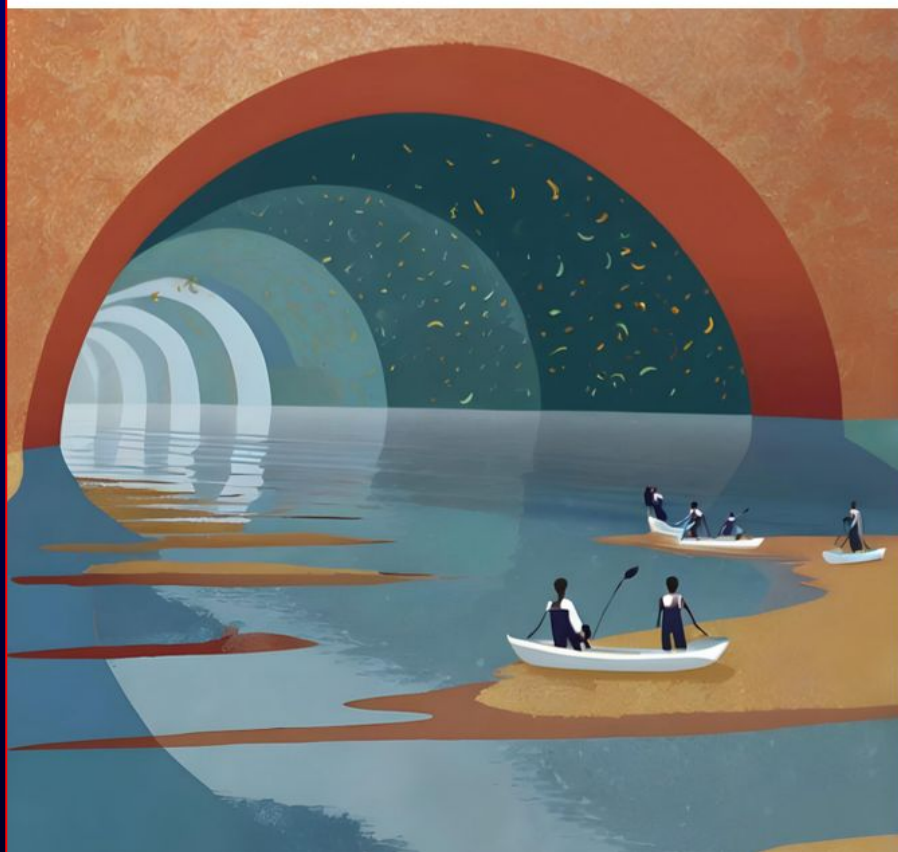
Punto 6

Sostenibilità organizzativa

Le frontiere dell'innovazione terapeutica e gli impatti sull'organizzazione in Ematologia

Position Paper

Novembre 2024



Premessa

L'ematologia rappresenta una delle aree terapeutiche a maggior tasso di innovazione: negli ultimi 20 anni le terapie innovative hanno consentito di aumentare radicalmente la curva di sopravvivenza e di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

L'innovazione terapeutica, che ha rivoluzionato la prognosi e la storia clinica di diverse malattie ematologiche, sia oncologiche che non oncologiche, ha portato e porterà sempre più a una revisione dei modelli clinico-assistenziali, con un peso sempre maggiore dell'assistenza territoriale e anche domiciliare e una crescente centralità dei team e dei percorsi multidisciplinari. Anche la cronicizzazione di diverse malattie, che ha un impatto non solo sulla sfera fisica ma anche su quella psicologica e sociale, richiede maggiori sforzi per far fronte alle sfide farmacologiche, organizzative e regolatorie.

Rispondendo a queste sfide e con l'obiettivo di realizzare una progettualità di ampio respiro volta sia a mettere sotto i riflettori le malattie ematologiche sia a rafforzare il dialogo tra gli stakeholder sul tema, nel 2024 The European House - Ambrosetti (TEHA) ha avviato con il supporto non condizionante di Novartis l'iniziativa «**Le frontiere dell'innovazione terapeutica e gli impatti sull'organizzazione in ematologia**». L'obiettivo finale è contribuire, con raccomandazioni e proposte, al miglioramento della qualità di vita dei pazienti e alla creazione di valore per il sistema sanitario.

Il presente Position Paper ha beneficiato delle riflessioni e degli spunti forniti dagli Expert riportati di seguito. Si ringraziano: **Paolo Corradini** - Presidente, Società Italiana di Ematologia (SIE); **Nicola Di Renzo** - Coordinatore, Rete Ematologica Pugliese; **Mauro Krampera** - Coordinatore, Rete Ematologica Veneta; **Roberto Lemoli** - Referente Ematologia, Dipartimento Interaziendale Regionale Oncoematologico della Liguria; **Massimo Martino** - Presidente, Gruppo Italiano per il trapianto di midollo osseo, delle cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare (GITMO); **Fabrizio Pane** - Referente Malattie del Sangue, Conferenza Permanente Collegi Area Medica; Chairman del Working Party Neoplasie Mieloproliferative Croniche, Fondazione GIMEMA; **Giuseppe Toro**, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma (AIL); **Alessandro Maria Vannucchi** - Presidente, Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES); **Marco Vignetti** - Presidente, Fondazione GIMEMA.

Il documento è stato elaborato dal Gruppo di Lavoro TEHA, a cui è attribuita la totale responsabilità dei contenuti e delle opinioni espresse. Il Gruppo di Lavoro è composto da: Daniela Bianco, Irene Gianotto, Giovanni Brusaporco e Iacopo Del Panta Ridolfi.

Le nuove terapie richiedono un approccio multidisciplinare, con un importante investimento nel capitale umano

Soluzioni diagnostiche e terapeutiche sempre più specifiche, mirate e complesse, con incidenza e prevalenza dei tumori del sangue in aumento, si traducono nella necessità di promuovere un **approccio multidisciplinare e multisettoriale** nella presa in carico e gestione dei pazienti, riconoscendo le competenze, ridefinendo le responsabilità e potenziando il personale dedicato alle attività tecnico amministrative e di ricerca, anche attraverso l'affiancamento di nuovi profili professionali come il data manager. Questo alla luce del fatto che oggi gli ematologi impiegano in media il 47% del loro tempo alle pratiche burocratiche.

Figure essenziali del team multidisciplinare dei Centri ematologici



PRIORITÀ



2 linee di intervento e 7 priorità d'azione

GOVERNANCE

Implementare un modello di **governance nazionale delle reti e dei percorsi ematologici / emato-oncologici** per garantire una migliore gestione dei pazienti, maggiore equità nell'accesso e nella qualità dell'assistenza, tramite:

Istituzione presso il Ministero della Salute di un Coordinamento nazionale delle Reti Ematologiche regionali con un ruolo strategico di indirizzo, armonizzazione e riorganizzazione dell'assistenza, che coinvolga rappresentanti delle reti dei professionisti (ematologi, esperti di laboratorio,...) e dei pazienti

Istituzione presso AGENAS di un Osservatorio per il monitoraggio e la valutazione dello stato di attuazione e del funzionamento delle Reti ematologiche

Riorganizzazione dell'attività diagnostica per garantire equità nell'accesso, attraverso una maggiore centralizzazione degli esami per competenze e il riconoscimento delle reti diagnostiche di alta qualità già esistenti (es. LabNet)

CAPITALE UMANO

Migliorare la **programmazione dei fabbisogni del personale sanitario sia a livello formativo che organizzativo**, tenendo conto dell'evoluzione della pratica clinica e dell'innovazione terapeutica e tecnologica, attraverso alcune azioni prioritarie:

Revisione dei criteri di programmazione a partire dal sistema del «minutaggio» del personale infermieristico

Adeguamento dei corsi di specializzazione per personale medico specialista in ematologia all'evoluzione delle terapie e **previsione di percorsi formativi per infermieri esperti** in ematologia

Rafforzamento e tutela del riconoscimento giuridico-istituzionale dell'infermiere di ricerca clinica

Potenziamento degli organici del personale tecnico e amministrativo a partire dai data manager e definizione del loro inquadramento

Conclusioni

- *non accettiamo l'inevitabilità delle neoplasie ematologiche (prevenzione primaria)*
- *leucemie acute: l'importanza della valutazione multidisciplinare per una corretta scelta terapeutica*
- *terapie innovative: importanza del corretto utilizzo per garantirne la sostenibilità*
- *paziente ematologico oggi: importanza delle reti locali e regionali per una corretta gestione delle risorse umane ed economiche*

UOC di Ematologia – AOUI Verona

