# Esperienza di pratica clinica sulla gestione del Paziente FIT a rischio basso e intermedio

**VALERIA CARDINALI**
**Ematologia e Immunologia Clinica,**
**Università degli Studi di Perugia**

# Donna, 71 anni

- Comorbidità:

Ipertensione arteriosa
Pregresso NSTEMI trattato con PTCA nel 2012
Dislipidemia
Sindrome ansioso depressiva
BPCO paucisintomatica senza riacutizzazioni

- Terapie in atto

ramipril, bisoprololo, rosuvastatina, ASA, alprazolam, paroxetina

Novembre 2022: Ricovero per leucocitosi con monocitosi, anemia, piastrinopenia moderata e febbre con insufficienza respiratoria

GB 32.000/mmc, M 38%, E 10%, Hb 8.4 g/dl, PLT 60.000/mmc

Consulenza ematologica in PS: Esame morfologico da PB: circa 30% di blasti mieloidi

# Diagnosi

Valutazione midollare: *Acute myeloid leukaemia with CBFB::MYH11 fusion*

Biopsia osteomidollare: infiltrazione diffusa da blasti mieloidi (circa 80%)

Citofluorimetria: 80% di blasti mielomonocitari: CD45 dim, CD34 +, CD117+, HLA-DR+, CD13+, CD33+bright, CD15+, CD64 ±, CD14 ±, MPO+, CD11b ±, CD7 ±, CD56 ±

Analisi citogenetica: inv(16)(p13q22)

Analisi molecolare: CBFB::MYH11, NPM1 wt, FLT3 wt, IDH1/2 wt:, KIT wt, NRAS-mut

# Criteria to define unfitness for intensive chemotherapy to treat AML

- Age ≥ 75 years
- Congestive heart failure or documented cardiomyopathy with an ejection fraction ≤ 50%
- Documented pulmonary disease with DLCO ≤ 65% or FEV1 ≤ 65%, or dyspnea at rest or requiring oxygen, or any pleural neoplasm or uncontrolled lung neoplasm
- Age > 60 years, plus any of the following: Receiving dialysis, or having uncontrolled renal carcinoma, liver cirrhosis (Child B or C), documented liver disease with marked elevation of transaminases (43x normal values), any biliary tree carcinoma or uncontrolled liver carcinoma, or acute viral hepatitis
- Active infection resistant to anti-infective therapy
- Current mental illness requiring psychiatric hospitalization, institutionalization, or intensive outpatient management, or current cognitive status that produces dependence not controlled by the caregiver
- ECOG performance status ≥ 3 not related to leukemia
- Any other comorbidity deemed incompatible with conventional intensive chemotherapy by the physician

Abbreviations: DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FEV1, forced expiratory volume in 1 s.

Ferrara F, et al. Leukemia Research 2013.

# Valutazione della fitness (1)

- ECOG: 3
- Ecocardiografia: Funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata (FE 60%). Lieve ipertrofia ventricolare sinistra. Insufficienza mitralica lieve, non emodinamicamente significativa.
- ECG: RS, ESV isolata, ARIP
- Funzionalità renale ed epatica: nella norma
- RX torace: esteso addensamento parenchimale basale destro, necessità di O2 terapia ad alto flusso
- Febbrile, emocolture negative, BAL negativo, urinocoltura negativa
- *paziente unfit per chemioterapia intensiva*

REVIEW ARTICLE

blood advances

# Fitness assessment in acute myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet

Adriano Venditti,[1,2] Raffaele Palmieri,[1] Luca Maurillo,[2] Christoph Röllig,[3] Agnieszka Wierzbowska,[4,5] David de Leeuw,[6] Fabio Efficace,[7] Antonio Curti,[8] Lok Lam Ngai,[6] Jesse Tettero,[6] Lionel Adès,[9] Antonio Almeida,[10] Lars Bullinger,[11] Mike Dennis,[12] Jordi Esteve,[13] Felicetto Ferrara,[14] Michael Heuser,[15] Gerwin Huls,[16] Michael Lübbert,[17] Priyanka Mehta,[18] Pau Montesinos,[19] Thomas Pabst,[20] Christian Récher,[21] Giuseppe Rossi,[22] Nigel Russell,[23] Jorge Sierra,[24] Reinhard Stauder,[25,26] Norbert Vey,[27] Roland B. Walter,[28] Eunice Wang,[29] Samantha Nier,[30] Carolina Garcez Martins,[30] and Gert Ossenkoppele[6]

Downloac

**Table 4. Timing for fitness/genetic determination**

| Statement | Recommendations: timing for fitness/genetic determination | LoE | GoR | LoA |
|---|---|---|---|---|
| 14 | Because the time to treatment start does not seem to affect short- and long-term outcomes, comprehensive fitness and biological assessment should be conducted before starting therapy. | IV | B | 96% |
| 15 | Fitness level attribution should be performed after appropriate supportive therapy when general condition impairments are suspected to be due to disease burden rather than preexisting conditions. | IV | B | 81% |
| 16 | Fitness improvement/worsening should be assessed dynamically throughout therapy in responding and nonresponding patients to modulate treatment intensity as appropriate. | IV | B | 100% |
| 17 | Biological reassessment should be performed at disease relapse to assist the choice of salvage therapy. | I | A | 100% |

LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; GoR, grade of recommendation.

# Valutazione della fitness (2)

- Inizia citoriduzione con idrossurea, terapia antibiotica per polmonite acquisita in comunità e steroidi
  Dopo 7 giorni stabile apiressia, sospende terapia steroidea e ossigenoterapia, prosegue terapia antibiotica fino al completamento di 2 settimane di terapia

ECOG: 2 (presenza di leucemia acuta in fase attiva)

HRTC: Presenza di ispessimento delle pareti bronchiali a carico dei segmenti medio-basali bilaterali. In sede subsegmentaria del lobo inferiore destro pressochè totale risoluzione del consolidamento parenchimale.

Valutazione cardiologica: conclusione: cardiopatia ischemica pregressa, non attiva

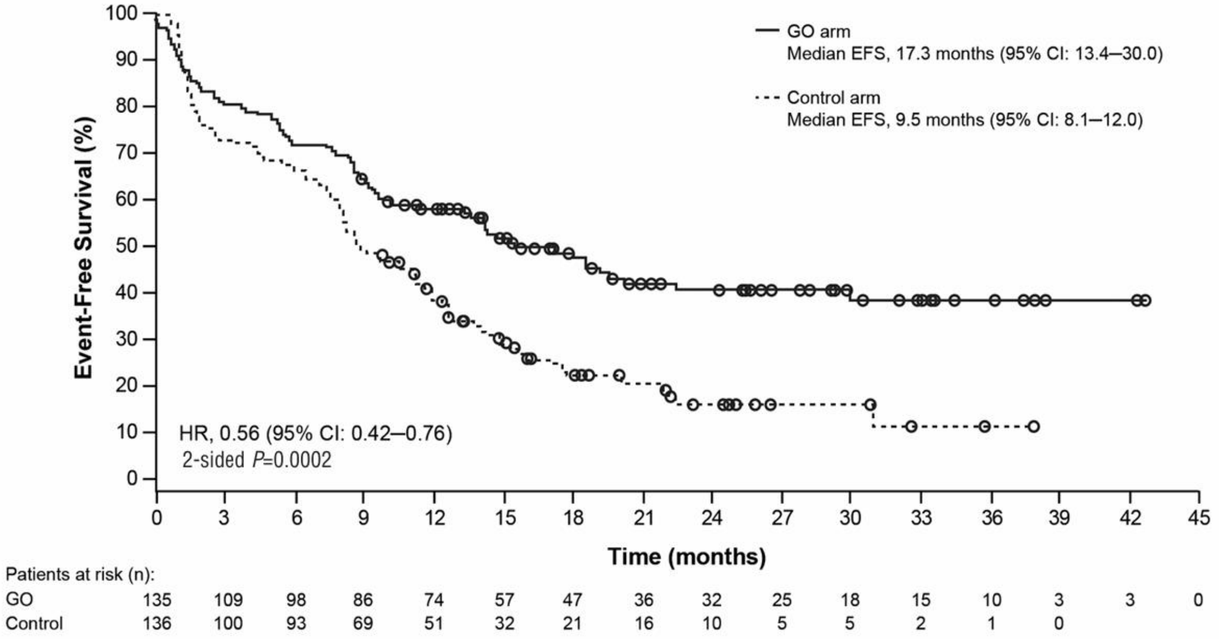
Spirometria: Parametri ventilatori ai limiti inferiori della norma, con rapporto $FEV_1$/FVC lievemente ridotto (68%). $FEV_1$ e FVC nei limiti della norma

Colloquio con paziente e i familiari in merito alla diagnosi e alle opzioni terapeutiche

*Discussione collegiale: paziente fit per chemioterapia intensiva*

# Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial

Ferrata Storti Foundation




EFS: 17.3 vs 9.5 mesi

OS: 27.5 vs 21.8 mesi

The main toxicities associated with GO were prolonged thrombocytopenia and VOD

No differences in early death rate were observed between arms.

**Juliette Lambert et al. Haematologica 2019 Volume 104(1):113-119**

# Terapia effettuata (1)

Chemioterapia di induzione: DNR 60 mg/mq day1-3, ARA-C 100 mg/mq day 1-7, GO 3 mg/mq day 1,4,7.

Profilassi: posaconazolo, levofloxacina

Complicanze: mucosite G1/2, neutropenia febbrile di breve durata risolta con terapia antibiotica ev empirica

Assenza di reazioni infusionali (premedicazione con steroide, paracetamolo e clorfenamina)

Assenza di tossicità epatica significativa (transaminite G1 della durata di 5 giorni)

Gennaio 2023: CR, MRD positiva

Neutrofili > 1000/mmc al giorno 28
Piastrine > 100.000/mmc al giorno 35

# Terapia effettuata (2)

Gennaio-Marzo 2023: Chemioterapia di consolidamento (due cicli) con DNR, ARA-C, GO

Assenza di eventi avversi extra ematologici in entrambi i cicli

Piastrinopenia con recupero di conta > 100.000/mmc al giorno 38 durante il secondo ciclo

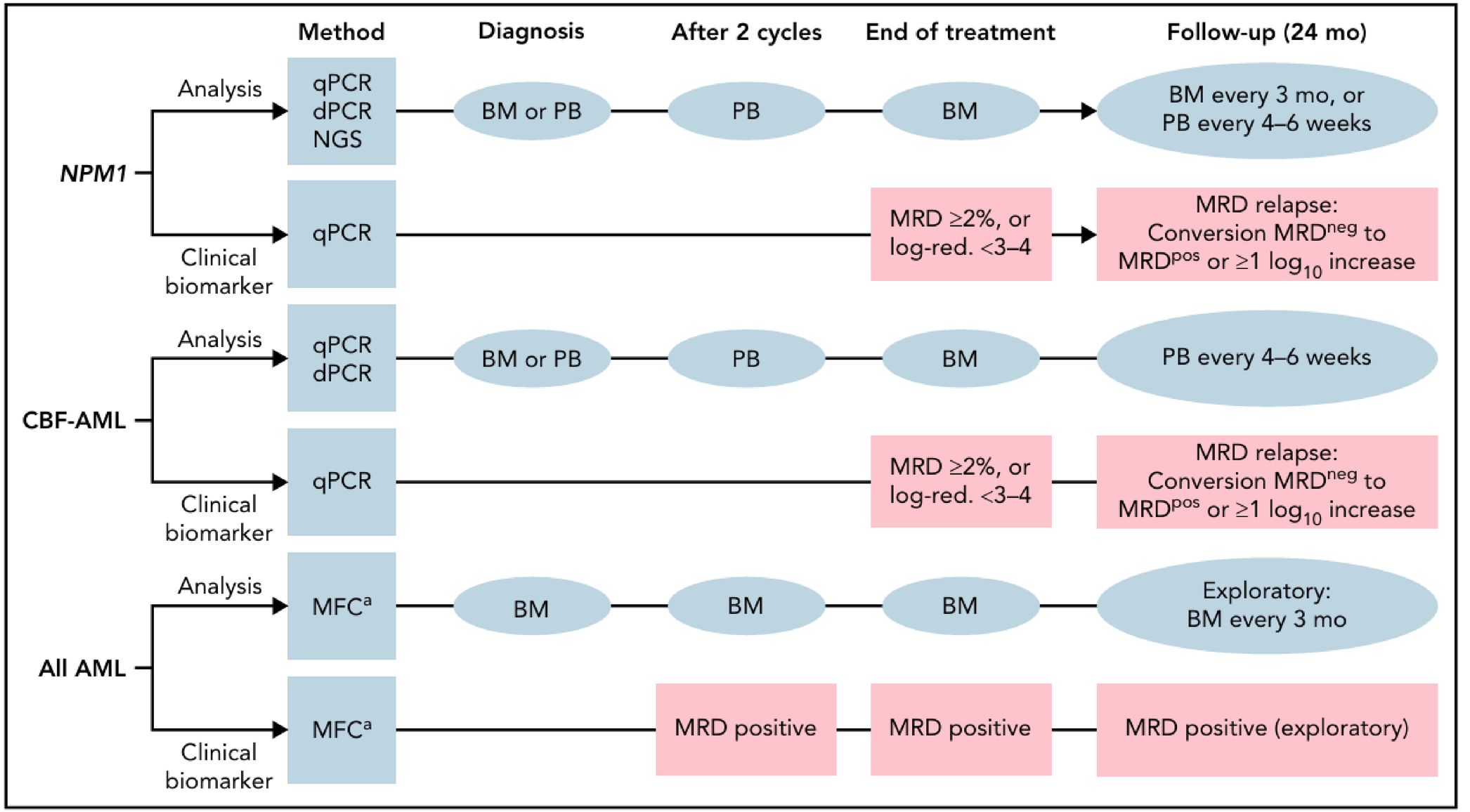
Febbraio e Aprile 2023: Valutazione midollare, post C1 e EOT: CR, MRD neg

Prosecuzione delle valutazioni midollari ogni tre mesi

Aprile 2025: CMR a 24 mesi dalla fine del trattamento

Assenza di complicanze significative durante gli anni di follow up.

# Algorithm of MRD assessment and time points




2022 ELN AML recommendations

# Conclusioni

- L’aggiunta di GO alla chemioterapia intensiva è efficace in LAM CD33+ a rischio favorevole
- Tossicità ematologiche ed extraematologiche sono gestibili con dose frazionata e monitoraggio laboratoristico per identificare precocemente eventuali tossicità
- E’ importante una buona selezione dei paziente e una valutazione dinamica della fitness per evitare tossicità eccessiva ma anche di precludere ai pazienti eventuali trattamenti efficaci