

LAL e LAM : DAY

Stato dell'arte delle Leucemie Acute

ED. CENTRO

31 marzo 2026 Roma

LAL Philadelphia negativa: paziente «UNFIT»

Esperienze di pratica clinica

Antonella Ferrari

UOC Ematologia, Trapianto di CSE e Terapia genica

ASL Frosinone

LAL Ph neg

COME DEFINIRE IL PAZIENTE «UNFIT»

ETA': > 55 55-60/65 > 70

COMORBIDITA': cardiologiche – polmonari epatiche diabete obesità
Neoplasie pregresse Infezioni

SITUAZIONE SOCIALE Facilità di accesso al centro presenza di un caregiver
comprensione e aderenza alla terapia

Uno di questi criteri basta per definire un paziente «unfit» per una chemioterapia «pediatric-like», con aggiustamenti di dose?

LAL Ph neg CASO CLINICO N. 1

DONNA aa 74

9 Ottobre 2018: accesso in PS per astenia, faringodinia e leucocitosi

Hb 12,9 Plts 155000 GB 130000 PMN 10.300 L 113000

LDH 588 Creat. 1,35 GOT 76 GPT 181

IF da SVP: CD 45 +/- CD19+ CD22 neg CD20 neg CD34+ CD10 pos

Agoaspirato midollare: blasti 85% stesso immunofenotipo

Citogenetica NV FISH mutazione di IgH, MYC CEP8

BCR/ABL neg

BOM: cavità ipercellulari sede di compromissione da LAL TdT+, CD34+/-c-kit- MPO- a
fenotipo B cd20+ CD79a+CD10+ CD4- CD8-

TAC TB: linfadenopatie subcentimetriche

DIAGNOSI : LAL B COMMON Ph negativa

LAL Ph neg CASO CLINICO N. 1

Comorbidità: NESSUNA . Nel 2007 isterectomia per prolasso

La paziente viene inserita nel gruppo «fit» del protocollo LAL 1104 e inizia terapia di induzione:

VCR 1,4 mg/mq gg1,8,15,22

DNR 25 mg/mq gg1-3 22-24

PDN 40 mg/mq gg1 -24 poi a scalare in una settimana

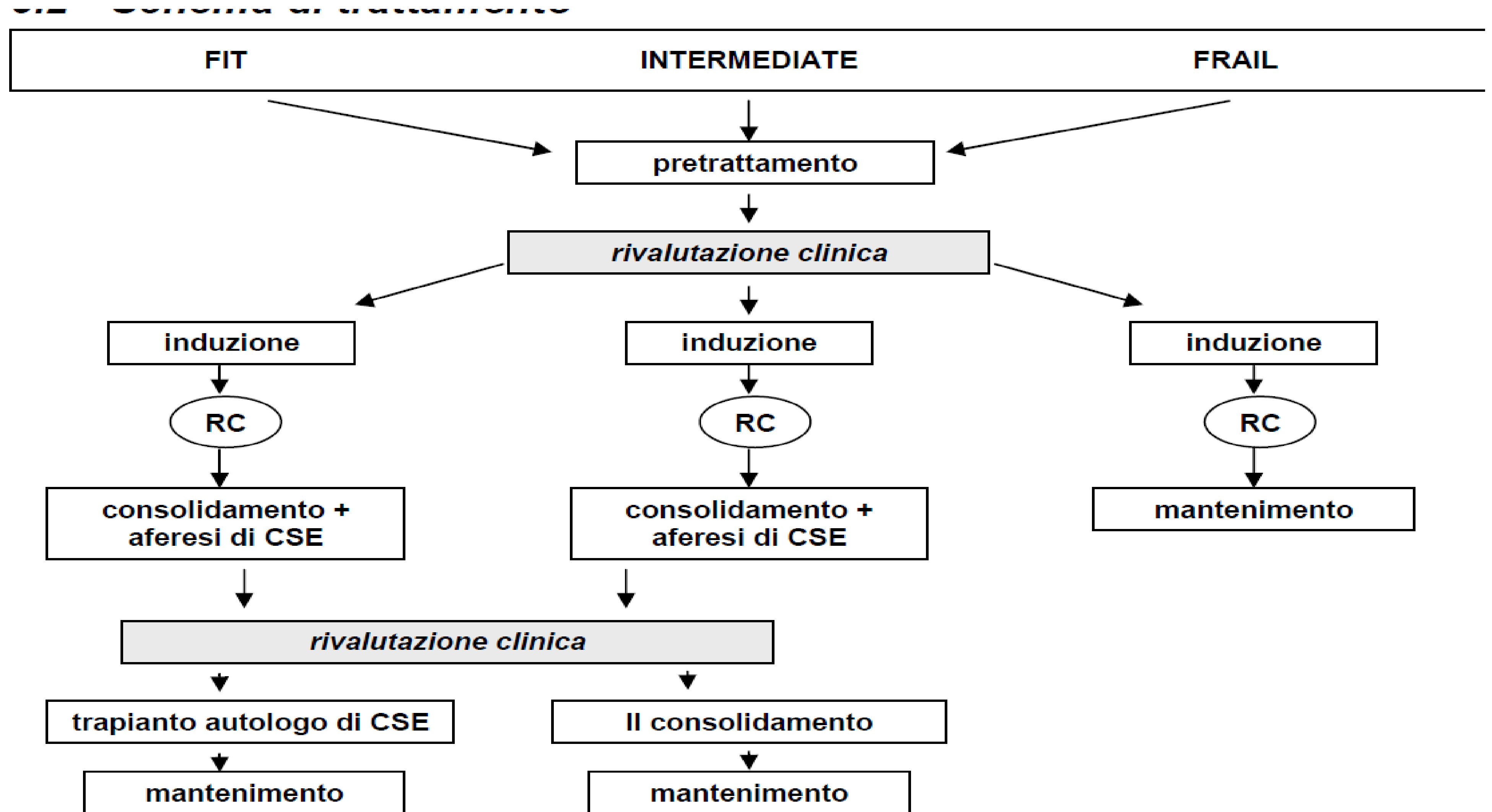
2 PL terapeutiche

13/11/2018: Blasti 75%

Valutazione della risposta: **RESISTENTE**

La paziente, in discrete condizioni generali, viene dimessa

PROTOCOLLO LAL1104 FLOW CHART



Stratificazione dei gruppi nel protocollo LAL 1104

Identificazione di tre gruppi di pazienti sulla base della Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA)

La VGM del paziente anziano consente di inquadrare un paziente anziano in uno dei seguenti tre gruppi, suscettibili di un diverso trattamento terapeutico:

Gruppo 1 (“fit patients”)

E' identificato dalla presenza di tutti i seguenti criteri:

- ADL = 6
- Assenza comorbidità grado 2 (moderata)
- Assenza di sindromi geriatriche

Gruppo 2 (“intermediate patients”)

E' identificato dalla presenza di tutti i seguenti criteri:

- ADL = 6
- Due o meno comorbidità grado 2 (moderata)
- Assenza di sindromi geriatriche

Gruppo 3 (“frail patients”)

E' identificato dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- > 85 anni
- ADL < 6
- Tre o più comorbidità grado 2 (moderata) o una o più di grado 3 (grave)
- Una o più sindromi geriatriche

PROTOCOLLO GIMEMA LAL 1104

PUNTEGGIO ADL PER LA VALUTAZIONE DELLA FITNESS:

1. *Nel lavarsi* (spugnature, vasca da bagno, doccia): Ha bisogno di assistenza sempre o solo per lavarsi una parte del corpo
2. *Nel vestirsi*: Può indossare gli indumenti e vestirsi senza alcuna assistenza, tranne che per allacciarsi le scarpe
3. *Nell'eseguire le funzioni corporali*: Raggiunge la toilette, ne fa uso conveniente, si sistema i vestiti ed esce senza alcuna assistenza (usa il bastone come supporto, fa uso della padella o del pappagallo di notte)
4. *Nel trasferirsi*: Entra ed esce dal letto, si alza dalla sedia e si siede senza assistenza (fa uso del bastone o di altro supporto)
5. *Continenza*: E' in grado di controllare autonomamente la vescica e l'intestino (senza incidenti occasionali)
6. *Nell'alimentarsi*: Si alimenta senza assistenza (tranne un aiuto nel tagliare la carne o nell'imburrare il pane)

Punteggio Totale (N° di risposte positive)

LAL Ph neg

CASO CLINICO N.1

TERAPIA POST INDUZIONE

LA PAZIENTE E' RISULTATA RESISTENTE ALLA 1° INDUZIONE

30/11/2018: Hb 11 GB 7600 N 4900 L 2110 M 510 Plts 258000

7/12/2018 PM Blasti 80%

Esegue terapia con Velbe + PDN + PL terapeutiche, che mantengono stabili Le condizioni cliniche

COME PROSEGUIRE?

4 Febbraio 2019: La paziente viene ricoverata per eseguire I ciclo di Blinatumomab

LAL Ph neg
CASO CLINICO N.1
TERAPIA DI SECONDA LINEA

I ciclo Blinatumumab: ricovero di 10 giorni, la paziente viene dimessa per proseguire a domicilio.

16/2/2019 g+ 12: febbre – Ricovero

Polmonite : la paziente fa Tazocin, poi Merrem e targosid per non risoluzione della febbre.

4/03 T. rettale positivo per klebsiella KPC Tygeciclina + Fosfomicina

Ripresa del blinatumomab dopo breve sospensione.

24/02: Trombosi del CVC

25/02: comparsa di tremore

5/03/2019 Agoaspirato midollare: 20% Piccoli linfociti **IF: 17%**

LAL Ph neg

CASO CLINICO N.1

TERAPIA DI SECONDA LINEA

La paziente esegue II ciclo di blinatumomab

Durante il ricovero, per incremento accidentale della velocità di infusione per pochi minuti, comparsa di febbre con brivido e rialzo transaminasi.

La terapia viene interrotta per circa 5 giorni, e ripresa a risoluzione dei sintomi.

Dopo il II ciclo:

**10/05/2019: remissione completa ematologica IF 1,96% CD34+
CD10+CD45+ CD20-CD22-**

Esegue III ciclo senza complicanze

LAL Ph neg
CASO CLINICO N.1
TERAPIA DI SECONDA LINEA

Dopo il III ciclo:

Giugno 2019: Remissione completa IF: MMR 0,09%

La paziente inizia mantenimento con reinduzioni mensili + PL terapeutiche

6/12/2019: Remissione completa IF MMR 0,05%

7/Febbraio 2020: XII PL – Remissione completa MMR 0,1%

Aprile 2020: Microembolia polmonare

Giugno 2020: Stop terapia di mantenimento

Remissione completa IF MMR 0,045

Dicembre 2020 Remissione completa IF MMR 0,01

LAL Ph neg

CASO CLINICO N.1

FOLLOW UP

La paziente prosegue il follow up

18/02/2022 Remissione completa IF MMR 0,19%

16/12/2022 Remissione completa IF MMR 0,02%

Aprile 2023: RC IF: MMR 0,16%

Settembre 2023 RC IF: MMR 0,24%

Marzo 2024: Polmonite

Compare modesta neuropatia sensoriale arti sup. e inf.

MMR: 0,065%

LAL Ph neg CASO CLINICO N.1 FOLLOW UP

La paziente prosegue il follow up

Settembre 2024: RC IF MMR 0,11%

Riferisce instabilità posturale: RM encefalo: esiti di sofferenza tissutale su base vascolare ischemica e cronica.

Marzo 2025 RC MMR : 0,056%

Diagnosi di parkinsonismo

Settembre 2025

Accesso al PS per vertigini e nistagmo. Angio TC cerebrale: neg

Marzo 2026 : la paziente sta discretamente . RC +83 mesi

CASO CLINICO N.2

PAZIENTE «FIT»

Uomo **aa 62**

Paziente in attività lavorativa. Non fumatore. Non comorbidità di rilievo

3 ottobre 2025: Accesso al PS di Sora per dolore cervicale e toracico.

Dispnea Febbre il giorno prima

Rx Torace Accentuazione della trama broncovascolare in sede parailare bilaterale

Hb 7,7 GB 2000 N 350 Plts 388000

PCR 148

Consulenza ematologica: striscio di SP, Terapia trasfusionale e terapia antibiotica ad ampio spettro. Tac torace

CASO CLINICO N.2

PAZIENTE «FIT»

TAC Torace Addome: grande addensato polmonare LIS , LSD addensamenti in sede apicale, subpleurco , piccoli addensamenti subcentimetrici LM LID e LSS. Quadro di diverticolosi. Fegato e milza: ndp . Non adenopatie.

Infettivologo: Tazocin + azitromicina Coltura: Film array + emocoltura pos. Per S. Aureus

Cardiologo:

ECG Non alterazioni. Ecocardio FEV 60%

7/10/2025 Ricovero in ematologia. Febbre. Inizia Meropenem + Teicoplanina

8/10/2025: PM Leucemia acuta linfoblastica B Ph negativa

IF: CD 34+ HLA-DR+ CD19+ CD10+ CD22+CD33+CD13+

Cariotipo: normale

CASO CLINICO N.2

PAZIENTE «FIT»

Persiste febbre: si sostituisce la teicoplanina con la vancocina. Aciclovir per Herpes esteso del naso

Il paziente presenta ancora febbre fino al 14/10, si programma BAL.

Dal 15/10: apiretico, condizioni generali migliorate. Il 16/10 esegue BAL. Esami colturali su BAL: E. faecium Galattomannano neg

20/10: TAC torace: peggioramento degli addensamenti polmonari con cavitazione. Si aggiunge Ambisome. Reazione allergica

PL terapeutica

Si continua terapia antibiotica: data la reazione allergica e l'esito negativo del GM, non si prosegue con Ambisome

CASO CLINICO N.2

PAZIENTE «FIT»

Miglioramento delle condizioni generali. Apiretico, non dispnoico.

Paziente di aa 63 – Non comorbidità - Infezione sotto controllo

24/10/2025: inizio chemioterapia secondo protocollo LAL 1913 – Prefase con CTX

Il 6/11: Peg-Asp

Condizioni generali discrete. Mucosite del cavo orale.

Sospende la terapia antibiotica

10/11 Peggioramento della mucosite, disfagia. V.ORL: paralisi della corda vocale

Si chiede TAC torace . NO CHEMIOTERAPIA

13/11 Comparsa di febbre. Emocoltura da PICC:

14/11 Film array: Pseudomonas, geni di resistenza neg. Si chiude il PICC Si inizia Merrem 2 gx3+ Vancomicina + Caspofungina

SHOCK SETTICO: EXITUS

COMORBIDITA' IN PAZIENTI CON LAL ALL'ESORDIO- STUDIO GMALL IN > 1200 PAZ.

Type of comorbidity	Younger patients (<55 y), %	Older patients (>55 y), %	Frail patients, %
Arrhythmias	<1	12	22
Cardiac disease	2	19	42
Pulmonary (moderate)	8	14	28
Hepatic (mild)	8	11	14
Prior malignancies	2	25	22
Diabetes	4	22	22
Obesity (BMI >35 kg/m ²)	9	11	14
Infections	15	18	22
Low HCT-CI risk score	54	25	8
High HCT-CI risk score	18	50	59

How I Treat older ..
Gokbuget N.,
Blood 2025

TRATTAMENTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA LAL – ETA' > 55 ANNI

How I Treat older ..
Gokbuget N., Blood 2025

Author	Year	Feature	Age, y	Patients (N)	CR/CRi	Early death	Failure	Death in CR	CCR*	DFS/EFS*	OS†
Chemotherapy (selected recent trials)											
Hunault-Berger et al ⁴⁴	2011	CI-Dox	68 (55-77)	31	90%	7%	3%	32% (2 y)	32% (2 y)	n.r.	35% (2 y)
	Arm 1	PEG-Dox	66 (60-80)	29	72%	10%	17%	19% (2 y)	52% (2 y)		24% (2 y)
Ribera et al ⁴⁵	2016	Ped based	66 (56-79)	54	74%	14%	14%	3%	30%	9% (5 y)	12% (5 y)
Gökbuget et al ⁴	2022	Ped based (total)	68 (56-86)	841	73%	14%	13%		37% (3 y)	n.r.	28% (5 y)
	Group 1	Original		593	72%	15%	13%				32%
	Group 2	Int.Cons. + MRD-based Blina		248	75%	9%	16%				50%
Jabbour et al ⁴⁶	2023	HCVAD ± rituximab	n.r.	60	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	27% (5 y)
Chemoimmunotherapy											
Stelljes et al ⁴⁷	2024	Ino-Chemotherapy C1: 0.8 mg/m ² day 1; 0.5 mg/m ² days 8, 15 C2-3: 0.5 mg/m ² days 1, 8, 15	64 (56-80)	43	100%	0%	0%	17% (3 y)	RR:27%	55% (3 y)	73% (3 y)
Chevallier et al ⁴⁸	2022	Ino-Chemotherapy C1: 0.8 mg/m ² day 1, 0.5 mg/m ² days 8, 15 C2: 0.5 mg/m ² days 1, 8	68 (55-84)	131	90%	3%	7%	18% (2 y)	n.r.	50% (2 y)	54% (2 y)
Gökbuget et al ⁴⁹	2023	Chemotherapy-Blina	66 (56-76)	50	85%	4%	11%	7.5%	83%	60% (3 y)	67% (3 y)
Advani et al ⁵⁰	2022	Blina	75 (66-84)	29	66%	n.r.	n.r.		0%	37% (3 y)	37% (3 y)
Jabbour et al ²³	2023	Ino-Chemotherapy ± Blina	68 (60-87)	80	99%	0%	1%	44%	80% (5y)	44% (5 y)	46% (5 y)
	Pat 1-6	C1: 1.3 mg/m ² day 3 C2-4: 0.8 mg/m ² days 3									
	Pat 7-34	C1: 1.8 mg/m ² day 3 C2-4: 1.3 mg/m ² day 3									
	Pat 35-49	C1: 1.5 mg/m ² day 3 C2-4: 1.0 mg/m ² day 3									
Wieduwilt et al ⁵¹	2023	Pat 50- C1: 0.6 mg/m ² day 2, 0.3 mg/m ² day 8 C2-4: 0.3 mg/m ² days 2, 8	71 (60-84)	33	97%	n.r.	n.r.	9%		75% (1 y)	84% (1 y)
		Ino-Blina C1: 0.8 mg/m ² day 1; 0.5 mg/m ² days 8, 15 C2 (CR): 0.5 mg/m ² days 1, 8, 15 C2 (No CR): 0.8 mg/m ² days 1, 8, 15									

INOTUZUMAB IN PRIMA LINEA PAZIENTI ANZIANI

Moyer P. et al. Cl
Lym, Myel and Leuk,
2025

Table 2 Front-Line Use of Inotuzumab for Ph-Negative B-ALL.							
Study	Treatment Regimen	N	Median Age (Range), Years	Response, %	Overall Survival, % (year)	Relapse Rate, %	Safety Outcomes
MDACC ⁵⁰ (NCT01371630)	Induction: InO (max 5.7 then 2.7 mg/m ²) + mHCVD Conso: blina Maint: POMP + blina	80	68 (60-87)	CR/CRp/CRi: 99% MRD-negative (flow cytometry): 94%	63.6% (2 y) 46% (5 y)	15%	SOS: 8% Early death: 0% (4 wk), 3% (8 wk) Death in remission: 44%
GMALL INITIAL-1 ⁵¹ (NCT03460522)	Induction: InO (max 4.8 mg/m ²) + Dex (x3 cycles) Consol: chemo Maint: POMP	43	64 (56-80)	CR/CRi: 100% MRD-negative (IG/TR PCR): 71%	91% (1 y) 73% (3 y)	27%	SOS: 2% Early death: 0% Death in remission: 17%
EWALL-InO ⁵² (NCT03249870)	Induction: InO (max 2.8 mg/m ²) + CVD (x2 cycles) Conso: chemo Maint: POMP	131	68 (55-84)	CR/CRp: 90% MRD-negative (IG/TR PCR): 80%	73% (1 y) 55% (2 y)	38%	SOS: 1% Early death: 2% Death in remission: 13%
Alliance AD41703 ⁵³ (NCT03739814)	Induction: InO (max 4.2 mg/m ²) Conso: blina Maint: blina	33	71 (60-84)	CR/CRh/CRi: 97%	84% (1 y)	27%	SOS: 3% Early death: 0% Death in remission: 6%
Alliance AD42001 (NCT05303792)	Randomized Induction: InO + mHCVD vs. hyper-CVAD (age adjusted) Conso: blina Maint: POMP	-	≥ 50 y	Results pending			

Abbreviations : Blina = Blinatumomab, chemo = chemotherapy, Conso = consolidation, CR = complete remission, CRi = complete remission with incomplete count recovery, CRp = complete remission with incomplete platelet recovery, Dex = dexamethasone, IG/TR = immunoglobulin and T-cell receptor, InO = Inotuzumab oragancin, Maint = maintenance, mHCVD = mini-hyper-CVD regimen (cyclophosphamide, vincristine, dexamethasone), MRD = measurable residual disease, PCR = polymerase chain reaction, POMP = 6-mercaptopurine, vincristine, methotrexate, prednisone, SOS = sinusoidal obstruction syndrome, y = years.

BLINATUMUMAB IN PRIMA LINEA

PAZIENTI ANZIANI

STUDY	TREATMENT REGIMEN	N	Median Age (range) Years	Response	OS % Years	Relapse Rate %	Safety Outcomes
SWOG 1318	Ind/Cons Maintenance POMP	29	75 (66-84)	CR/Cri 66% MRD-neg (flow) 92%	37% (3Y)	42%	Early Death 0% Death in remission 0%
GMALL BOLD	Ind. Chemo+ blina Con chemo+ blina Maint. POMP	47	66 (56-76)	CR/CRI:85% MRD NEG 88%	80% (1Y) 67% (3Y)	15%	Early Death 4% Death in remission 6%
GOLDEN GATE	Random ind Blina+low cht Vs Soc chemo Con mainten	-	≥55 Or 40-55 with severe comorbidities				

Moyer P. et al CI
Lym, Myel and Leuk,
2025

REAL LIFE:MANAGEMENT OF 476 OLDER ADULTS WITH PHILADELPHIA-NEGATIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A CAMPUS ALL STUDY (HAEMATOLOGICA,2026)

Pazienti di età > 55 anni Età med 66 (55-91)

315 (67%) : regimi pediatric-like

153 (33%) : altri regimi (80 LAL 1104 – 30 mini hypercvad – VCR+PDN/DEX 11 – altro 32)

114 (24%) : Trapianto allogenico

147 (31%) immunoterapia

Analisi multivariata: i regimi pediatric like migliore outcome

CNS+, VHR e età più avanzata: peggiore outcome

L'uso dell'asparaginasi non è associata ad un miglior outcome

ASPARAGINASI NEI PAZIENTI ANZIANI

LAL 1913 : Età > 55 ANNI RIDUZIONE DOSE

Co-morbidità associata ad incremento della tossicità: obesità, epatopatia pregressa, > 2 comorbidità, ECOG > 2

Spesso presenti nei pazienti anziani

Nei pazienti «fit» per regimi pediatric like, senza fattori di rischio, si è dimostrata fattibile

Da valutare: riduzione di dose – Peg vs Asp nativa

Pegaspargase administration and tolerability in patients aged 55 years or older with acute lymphoblastic leukemia treated with the LAL1913 program. A subanalysis of the Campus ALL group

C1 90 paz. > 55 anni 81/90 (90%) PEG ASP

C2 77 paz. > 55 56/77 (27%) PEG –ASP No ASP: tox C1 14/21
tox + inf 3/21
età+com 3/2

Tossicità al C1 Epatica grado ≥ 3 : 23% Coagulopatia grado ≥ 3 : 26%

La tossicità è minore per dosaggi bassi

Non vengono riportate morti direttamente correlate alla PEG-ASP

Pegaspargase administration and tolerability in patients aged 55 years or older with acute lymphoblastic leukemia treated with the LAL1913 program. A subanalysis of the Campus ALL group

Ottenimento della **MRD negatività** nei pazienti che hanno fatto PEG-Asp:

Analisi univariata TP1	42% vs 21% (dose pianificata vs ridotta) p=0,05
TP2	78% vs 39% (dose pianificata vs ridotta) p= 0,01

Analisi multivariata TP2 **PEG-Asp p=0,02**

OS e DFS a 3 anni: (almeno 1 dose di PEG-Asp)
54% e 47%

All'analisi multivariata, solo l'ottenimento della MRD neg al TP2 è significativa (DFS)

LAL B PH NEGATIVE DELL'ANZIANO

QUESTIONI APERTE

MIGLIORE DEFINIZIONE DI FITNESS

CI (SCHEMI PEDIATRIC-LIKE) : LIMITE DI ETA' – VALUTAZIONE
COMORBIDITA' - CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA

CHEMIO-IMMUNOTERAPIA: QUALE COMBINAZIONE?

TRAPIANTO: ANCHE IN QUESTA FASCIA DI ETA' MRD-DRIVEN?

PAZIENTI FRAIL: ANCORA VCR+PDN?

GRAZIE PER L'ATTENZIONE