Anno 7 - Numero 1 - 2020

Ematologia Oncologica.it

Neoplasie dell'anziano

Organo Ufficiale
della **Fondazione Matarelli** - Milano

Con il supporto non condizionante di

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company

Ematologia Oncologica.it

www.ematologiaoncologica.it

Neoplasie dell'anziano

Leucemia Linfatica Cronica

Andrea Visentin, Federica Frezzato, Silvia Imbergamo, Stefano Pravato, Filippo Severin, Leila Romano Gargarella, Livio Trentin 7

Mieloma multiplo

Francesca Bonello, Sara Bringhen 23

Linfomi maligni

Francesco Merli, Stefano Luminari, Angelo Fama, Fulvio Massaro 39

Leucemia Mieloide Acuta

Maria Paola Martelli, Giovanni Martino 59

Leucemia Linfoblastica Acuta

Massimiliano Bonifacio, Giovanni Pizzolo 71

Ematologia Oncologica.it
Vol 7 - n.1 - 2020

Direttore Responsabile
Giorgio Maggiani

Direttore Scientifico
Giorgio Lambertenghi Deliliers
Fondazione Matarelli, Milano

Comitato Editoriale
Sergio Amadori
Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Mario Boccadoro
Università degli Studi, Torino

Alberto Bosi
Università degli Studi, Firenze

Michele Cavo
Università degli Studi, Bologna

Paolo Corradini
Università degli Studi, Milano

Antonio Cuneo
Università degli Studi, Ferrara

Marco Gobbi
Università degli Studi, Genova

Cristina Mecucci
Università degli Studi, Perugia

Fabrizio Pane
Università degli Studi, Napoli

Francesco Passamonti
Università degli Studi, Varese

Gianni Pizzolo
Università degli Studi, Verona

Giorgina Specchia
Università degli Studi, Bari

Ematologia Oncologica.it
è una rivista quadrimestrale monotematica, di aggiornamento in lingua italiana, che ha essenzialmente lo scopo educativo di rendere disponibili le informazioni più aggiornate su argomenti pertinenti le malattie del sangue, in particolare quelle neoplastiche. Per raggiungere questo obiettivo la rivista desidera coinvolgere gli specialisti italiani più qualificati e informare il lettore sui più recenti progressi nel campo della ricerca di base, della clinica e della terapia.

La rivista si attiene alle raccomandazioni indicate dal World Association of Medical Editors (WAME) riguardante l'etica delle pubblicazioni in ambito sanitario.

Registrazione Tribunale di Milano
n. 348 del 19/11/2013

Progetto grafico
Dynamicom srl

Sito Internet
www.ematologiaoncologica.it

Coordinamento editoriale
Dynamicom - Milano
Tél. (+39)0289693750 - Fax (+39)02201176

Editore
Fondazione Matarelli

Periodicità
Quadrimestrale

Avvertenze ai lettori
L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Norme per gli Autori
- L'accettazione dei testi inviati è comunque subordinata al parere del Comitato Editoriale che deve verificare la loro compatibilità con le norme redazionali.
- Gli Autori dei testi sono gli unici responsabili del loro contenuto, e della riproduzione delle immagini allegate.
- Il primo Autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora utilizzi figure e/o tabelle già pubblicate altrove.
- La proprietà dell'articolo, una volta pubblicato, appartiene alla Fondazione Matarelli, (Largo Crocetta, 2 - 20122 MI) che ha depositato il nome della rivista presso il Tribunale di Milano in data 19/11/2013
- Il manoscritto deve essere inviato a Dynamicom Edizioni (segreteria@ematologiaoncologica.it) che, dopo averlo controllato ed impaginato, lo invierà al Direttore Scientifico (giorgio.lambertenghi@unimi.it) per la revisione e il controllo della stesura secondo le norme redazionali. Le bozze di stampa verranno quindi rinviate all'Autore per le opportune correzioni, che dovrà provvedere entro cinque giorni lavorativi a rinviarle a: segreteria@ematologiaoncologica.it

Norme redazionali
Il contenuto dell'articolo, redatto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh, non deve superare le 30-35 cartelle dattiloscritte (2000 battute cad.) compresa la bibliografia, e corredato delle illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario, in file ad alta risoluzione (salvate in formato pdf, jpg o eps).

Lo stile del manoscritto, le citazioni bibliografiche e il loro riferimento nel testo del manoscritto devono seguire le raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Per le relative informazioni, gli Autori sono pregati di consultare il sito http://www.icmje.org.

L'articolo deve essere così strutturato:
- **Titolo conciso** e pertinente con il tema della rivista;
- **Prima pagina** con nome e cognome degli Autori, istituzione di appartenenza, foto tessera a colori del primo Autore;
- **Introduzione iniziale** che esponga in maniera chiara lo scopo dell'articolo;
- **Corpo del testo** suddiviso in sottocapitoli a contenuto omogeneo;

Pagina finale:
1) nome e cognome del primo autore, con telefono, fax, e-mail al quale andrà indirizzata la corrispondenza;
2) eventuali **ringraziamenti** a persone e/o associazioni;
3) 3-5 parole chiave.

Bibliografia
Per lo stile nella stesura seguire le seguenti indicazioni o consultare il sito "lnternational Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements far Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Sample References".
Le **voci bibliografiche** non devono superare il numero massimo di 150, numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo, citate tra parentesi con il testo in apice e con i numeri arabi, tenendo presente gli esempi sottostanti.

Articoli con 1-3 autori
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Articoli con più di 3 autori
Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, et al. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

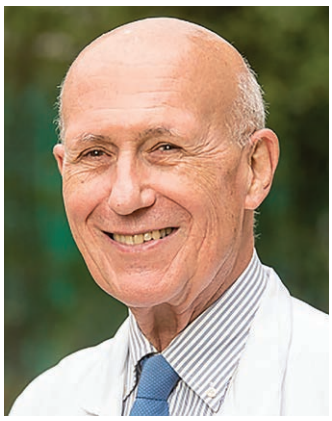
Abstract e Congressi
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts. 2000;100(10):1000.

Capitoli di libri
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. In: Spagnoletti M. ed. The Hemoglobin, Vol 10. London: Raven Livingstone. 1980:10-15.

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 1980:10-15.

Editoriale

Giorgio Lambertenghi Deliliers
Fondazione Matarelli - Milano



Ematologia Oncologica.it dedica questo numero agli anziani affetti da neoplasie del sistema emopoietico, una popolazione eterogenea che necessita di una attenta valutazione sulla base dei parametri clinici e di laboratorio incorporati nei cosiddetti *score geriatrici*, predittivi per la sopravvivenza e la tollerabilità ai trattamenti. Si tratta di valutare lo stato di *fitness*, cioè la presenza di comorbidità che incrementano la fragilità età-dipendente, e di indagare sulla presenza di quelle alterazioni genetico-molecolari specifiche di una determinata neoplasia ematologica e orientative sul piano prognostico. Un esempio significativo è la leucemia linfatica cronica, malattia tipica dell'età avanzata, a decorso molto variabile, spesso stabile e indolente. Negli ultimi anni la sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi ha raggiunto più del 90%, grazie alle varie combinazioni immunochemioterapiche e ai nuovi inibitori, particolarmente indicati nei pazienti recidivati o ritenuti a rischio di progressione sulla base di specifici indicatori biologici.

Anche il mieloma multiplo è una patologia frequente nei soggetti con un'età mediana alla diagnosi di 69 anni dei quali, circa un terzo, con più di 75 anni all'esordio. I pazienti selezionati in base agli *score geriatrici* più favorevoli hanno beneficiato, in termini di sopravvivenza e miglioramento della qualità di vita, dell'introduzione di nuovi farmaci, caratterizzati da una elevata efficacia e da un accettabile profilo di sicurezza. Il trapianto autologo è stato esteso oltre i 65 anni in alcuni trials clinici in corso, con buona tollerabilità della procedura, dovuta all'accurata selezione dei candidati. Nella valutazione dei risultati è opportuno ricordare che a tutt'oggi mancano dati solidi provenienti da studi di *real life*, che includono cioè gli anziani con mieloma multiplo esclusi dalla sperimentazione clinica per polipatologie o scarso *performance status*.

La gestione del paziente affetto da linfoma maligno richiede un approccio integrato che consideri, oltre all'aggressività della malattia, la presenza di significative comorbidità e lo stato funzionale e nutrizionale. È infatti opinione comune che l'essere esperto di linfomi non sia la sola condizione richiesta per la presa in cura, mentre un approccio multidisciplinare che preveda la collaborazione con un geriatra sarebbe sempre opportuno. In questi ultimi vent'anni la storia del sottotipo a grandi cellule è cambiata grazie all'uso sistematico del G-CSF in profilassi primaria e dell'anticorpo monoclonale anti-CD20, oltre all'impiego delle scale di valutazione geriatrica multidimensionale che hanno consentito di identificare meglio i soggetti fragili oggetto di terapie personalizzate. Notevole anche il contributo delle nuove molecole diversamente combinate con i farmaci tradizionali, di recente utilizzo anche nei sottogruppi definiti come indolenti, ma caratterizzati da frequenti recidive, tempi di remissione sempre più brevi e rischio di trasformazione in forme clinicamente aggressive. Negli anziani con linfoma mantellare e di Hodgkin, dove non esiste uno standard terapeutico condiviso, ci si affida ai nuovi regimi chemio-free con lo scopo di ridurre la tossicità farmacologica.

Nelle leucemie acute la scelta del trattamento dipende dall'analisi della fragilità dei pazienti e dalla presenza di specifiche alterazioni genetico-molecolari, predittive di una prognosi sfavorevole. Nella leucemia mieloide acuta vengono applicati algoritmi predittivi per i quali alcuni anziani sono idonei a ricevere una chemioterapia convenzionale, eventualmente combinata a nuovi farmaci, come la midostaurina in caso di mutazione di FLT3. Viceversa nei pazienti recidivati o refrattari o considerati *unfit*, il principale obiettivo è il miglioramento della qualità di vita e l'aumento della sopravvivenza. Anche i pazienti anziani affetti da leucemia linfoblastica acuta e trattati con protocolli intensivi sono a maggior rischio di fallimento, non tanto per le percentuali inferiori di risposta quanto per le complicanze. Farmaci innovativi, come gli anticorpi anti-CD20-CD22-CD3/CD19 sono in corso di valutazione. L'introduzione dei TKI nelle leucemie Ph-pos, in monoterapia o in associazione a chemioterapia, è risultata efficace e poco tossica, ma gravata dal rischio di recidive, dovute alla selezione di cloni resistenti.

In conclusione, sulla base delle attuali conoscenze si può affermare che un atteggiamento di precauzione e di responsabilità costituisce la base per un approccio etico alla gestione delle neoplasie dell'anziano.

Leucemia Linfatica Cronica



Andrea Visentin[1,2], Federica Frezzato[1,2], Silvia Imbergamo[1], Monica Facco [1,2], Stefano Pravato[1], Filippo Severin[1,2], Leila Romano Gargarella[1], Livio Trentin[1,2]

[1] UOC Ematologia e Immunologica Clinica, Dipartimento di Medicina, Università degli studi di Padova, Padova, Italia.

[2] Istituto Veneto di Medicina Molecolare VIMM, Padova, Italia.

Introduzione

La leucemia linfatica cronica (LLC) è un disordine linfoproliferativo cronico clonale derivato dai linfociti B maturi, caratterizzato da una ampia eterogeneità clinica e biologica e che interessa soggetti in età avanzata. Alcuni pazienti presentano esordio asintomatico con lenta progressione, mentre altri mostrano andamento rapidamente progressivo già dalle prime fasi della malattia. Le recenti scoperte sulla biologia della malattia hanno permesso di identificare alcune vie del segnale e proteine fondamentali per l'interazione con il microambiente e la sopravvivenza del clone neoplastico. In questo capitolo riassumeremo i principali dati riguardanti epidemiologia, fisiopatologia, prognosi e terapia della malattia derivati da lavori pubblicati in letteratura.

Epidemiologia

La LLC è la più frequente leucemia derivante dai linfociti B maturi nei paesi industrializzati con una incidenza di circa 4 nuovi casi/100.000 abitanti anno, un rapporto maschio/femmina di 1,5-2:1 e un'età mediana alla diagnosi di 72 anni [(1)]. La LLC impatta per l'1,2% e lo 0,6% di tutte le nuove diagnosi di neoplasie e di morte per neoplasia, rispettivamente. Negli anni la sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi è aumentata passando dal 66% nel 1975 a più del 90% nel 2016 [(2)].

Biologia

Sebbene non siano stati ancora individuati gli agenti eziologici e le lesioni molecolari responsabili dell'insorgenza della LLC, sono stati riconosciuti diversi meccanismi coinvolti nella patogenesi di tale neoplasia. La LLC è considerata il prototipo di neoplasia dipendente dal microambiente, in cui le cellule neoplastiche interagiscono con cellule stromali (*nurse like cells*, cellule stromali mesenchimali [(3)], con cellule dell'immunità innata (macrofagi M2, neutrofili, cellule NK) e adattativa (linfociti T) attraverso contatti fisici (CD40-CD40L, CD31-CD38, CD49d-VCAM), tramite il rilascio di citochine (IL-4, IL-6, IL-9, IL-21, BAFF, APRIL) e chemochine (CXCR3-CXCL9/10/11 [(4)], CXCR4-CXCL12 [(5)], CXCR5-CXCL13, CCL3, CCL4), ricevendo segnali di sopravvivenza, proliferazione, immunomodulazione e resistenza ai trattamenti [(6)].

Il recettore maggiormente studiato è il recettore per l'antigene delle cellule B (BCR). Recenti studi hanno dimostrato che alcuni BCR sono in grado di legare porzioni specifiche delle catene leggere o pesanti di BCR limitrofi ed attivare la segnalazione a valle come dimostrato dalla mobilizzazione del calcio intracellulare [(6)]. L'innesco dell'attività del BCR genera una attivazione di proteine a cascata tra cui le chinasi LYN [(7)], SYK, BTK, PI3K, AKT, MAPK [(8)]. Lo studio di molecole di superficie e l'identificazione delle proteine attivate a valle del BCR hanno permesso la sintesi di inibitori di queste molecole, alcuni dei quali sono entrati nella sperimentazione clinica sull'uomo mentre altri sono ancora in fase pre-clinica [(8)] (Figura 1).

L'importanza del BCR nella patogenesi della LLC è documentata anche dal ruolo prognostico e predittivo dello stato mutazionale del gene IGHV. I pazienti che presentano una omologia di sequenza del gene IGHV ≥98% rispetto alla sequenza germinali, sono definiti non mutati (U-IGHV) e usualmente presentano una malattia aggressiva, una più breve fase asintomatica e una più breve durata della risposta alla chemioimmunoterapia [(1)]. Al contrario, i pazienti con stato mutato (M-IGHV), che presentano cioè una omologia di sequenza <98%, hanno generalmente una malattia indolente ed ottengono risposte più durature dopo chemioimmunoterapia [(1, 9)].

I linfociti B di LLC sono antigenicamente esperti con un profilo di espressione genica simile a quello dei linfociti B della memoria CD27+ [(9,10)], indipendentemente dallo stato mutazionale del gene IGHV (vedi dopo). Secondo il modello attualmente riconosciuto, i pazienti M-IGHV rappresenterebbero l'espansione di cellule B della memoria CD27+ che, in seguito al legame con un antigene T-dipendente hanno attraversato il centro germinativo e sono andati incontro al processo delle ipermutazioni somatiche ed, in alcuni casi, allo scambio isotipico della classe di immunoglobuline; i casi U-IGHV deriverebbero da linfociti B CD27+ che hanno incontrato l'antigene in maniera T-indipendente e hanno sviluppato un fenotipo di memoria senza passaggio attraverso il centro germinativo (Figura 2) [(6)].

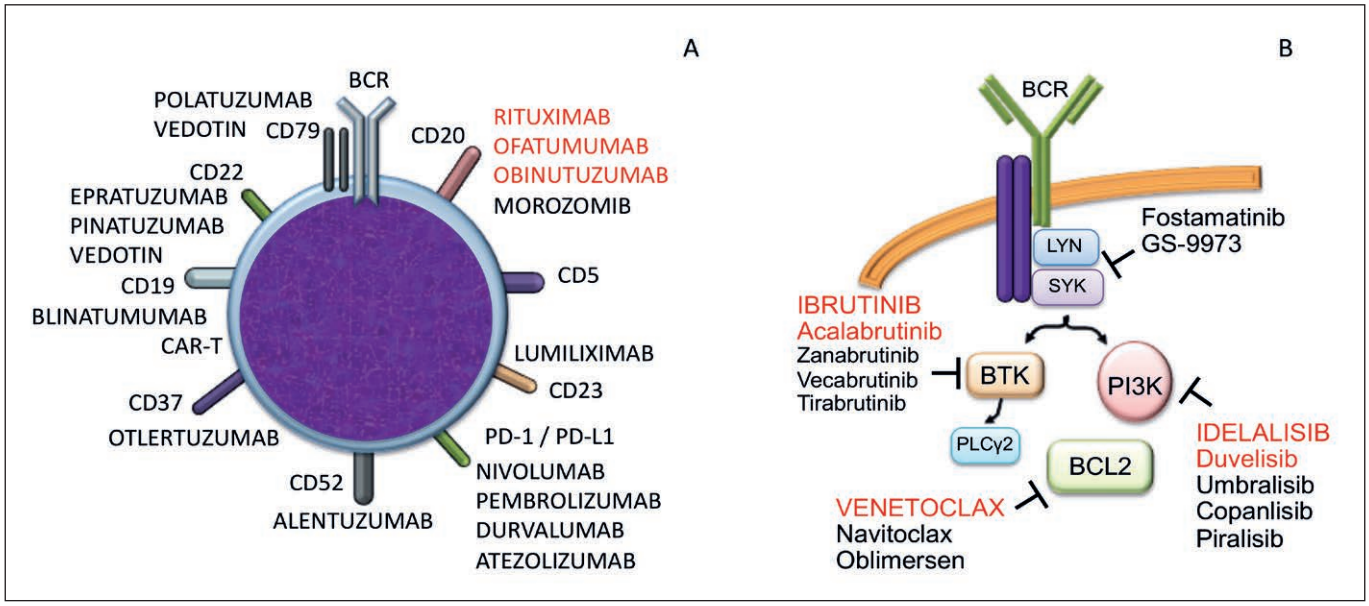


Figura 1 - Molecole di superficie espresse dalle cellule di LLC (A) e via del segnale a valle del BCR (B) bersaglio di farmaci approvati AIFA (rosso maiuscolo), FDA (rosso minuscolo) o sperimentali (nero).

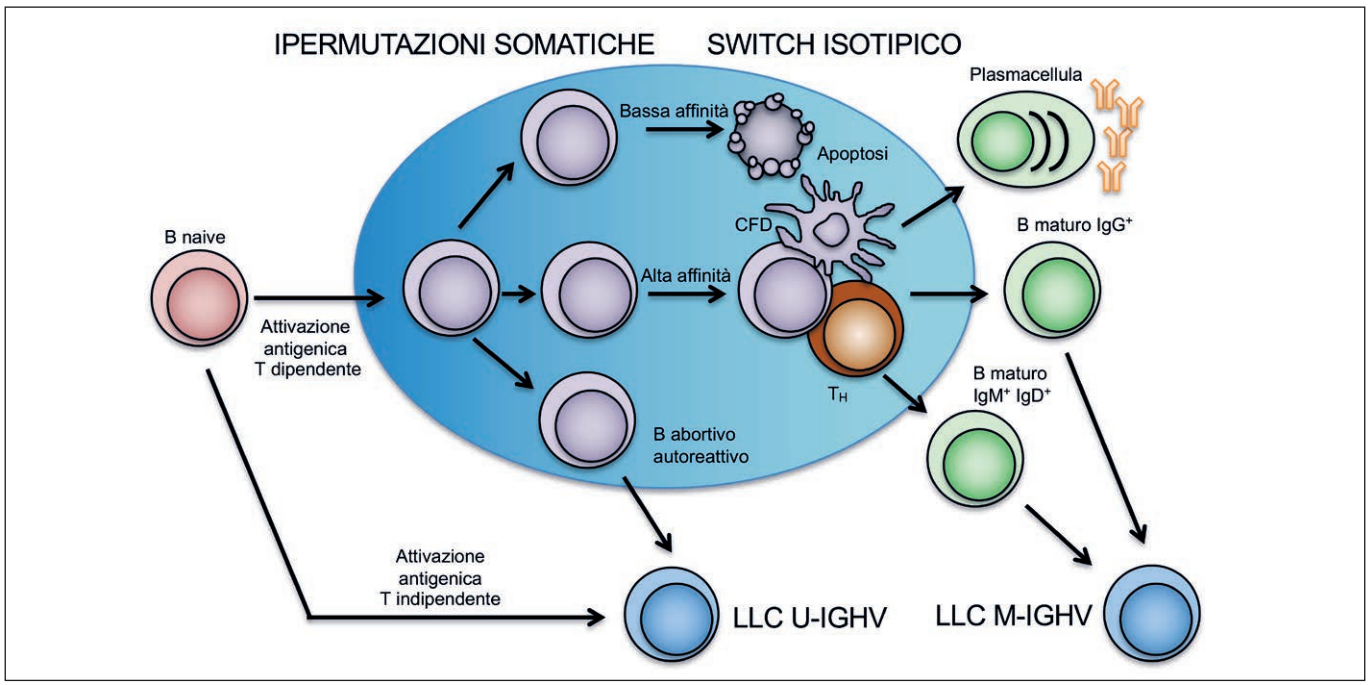


Figura 2 - Patogenesi della LLC. Il clone leucemico di pazienti M-IGHV deriva da linfociti B naive che sono andati incontro ad un processo di maturazione dipendente dai linfociti T, cioè attraverso il centro germinativo dove avvengono i processi di ipermutazioni somatiche ad opera dell'enzima AID e, in rari casi, allo switch di classe isotipico. Le cellule dei pazienti U-IGHV esprimono comunque marcatori di maturazione probabilmente attraverso un processo indipendente dai linfociti T.

Alterazioni cromosomiche nella LLC sono riscontrabili in circa il 70-80% dei pazienti ed il loro ruolo prognostico è noto fin dal 2000 [6]. Tramite citogenetica interfase FISH è possibile identificare delezione del cromosoma 13q14.2 (13q-), 11q22-23 (11q-), 17p13 (17p-) e la trisomia 12. La delezione 13q- è la lesione genetica presente in più del 50% dei casi, può essere presente sia in forma monoallelica che biallelica, è associata usualmente ad M-IGHV e ad una malattia indolente. La delezione 13q- determina la perdita dei geni che codificano per due miRNA, mir15-a e mir16-1, che a loro volta regolano negativamente l'espressione di geni anti-apoptotici quali BCL2. La delezione dei due miRNA determina l'aumento di sintesi della proteina BCL2 [6]. La trisomia 12, presente in circa il 15-20% dei casi, è ricorrente nei pazienti con morfologia atipica, stato non mutato IGHV, espressione di CD49d e mutazione di NOTCH1 [6]. La delezione 11q- si trova in circa il 15% dei pazienti non pretrattati e si caratterizza per

la presenza di importante linfoadenopatia, un più breve tempo al primo trattamento ed una minore sopravvivenza globale. La delezione 11q- è associata ad instabilità genetica perché coinvolge il gene ATM, molecola coinvolta nei processi di riparazione del DNA, e talvolta anche il gene BIRC3, regolatore negativo del segnale di NF-kB. Inoltre in circa un terzo dei casi 11q- è presente una mutazione inattivante il rimanente gene ATM, impattando negativamente sulla prognosi del paziente [6]. La delezione 17p- è presente nel circa 10% dei pazienti alla diagnosi ma può essere acquisita al momento del primo trattamento o alle successive ricadute (25-30% dei casi refrattari). Questa alterazione è spesso associata a U-IGHV, alla mutazione del rimanente gene TP53 nella maggior parte dei casi, ad una elevata instabilità genetica, un più breve tempo al primo trattamento, chemioimmuno refrattarietà e minore sopravvivenza globale [6].

Più recentemente, l'introduzione di nuovi mitogeni, quali l'oligonucleotide CpG e IL-2, ha permesso di identificare più efficacemente alterazioni cromosomiche rispetto alle tecniche di bandeggio tradizionale. In particolare circa il 22-36% dei pazienti normali alla FISH presentano alterazioni cromosomiche aggiuntive [6]. In particolare, il cariotipo complesso, definito per la presenza di almeno 3 alterazioni citogenetiche nello stesso clone, è riscontrabile nel 14-30% dei pazienti alla diagnosi e fino al 35% di quelli recidivati [10]. Il cariotipo complesso sta emergendo come un nuovo fattore prognostico e predittivo negativo di malattia [11]. Nonostante l'impiego delle nuove terapie mirate (ibrutinib, venetoclax) abbiamo migliorato l'andamento clinico dei pazienti con LLC soprattutto rispetto alla chemioimmunoterapia, la durata della risposta nei pazienti con anomalie di TP53 (includente delezione e/o mutazione) o cariotipo complesso è più breve.

Criteri diagnostici

Nella maggioranza dei casi il paziente viene inviato dai medici di medicina generale per valutazione ematologica per il riscontro di una linfocitosi assoluta (linfociti >5.000/µl), usualmente riscontrata occasionalmente ad un esame emocromocitometrico eseguito per altri motivi (richiesta di visita a breve). In una piccola percentuale di casi il paziente giunge al pronto soccorso per valutazione di linfocitosi assoluta associata ad anemia e/o piastrinopenia e/o epatosplenomegalia e/o linfoadenomegalie e/o sintomi sistemici ingravescenti e/o ricorrenti episodi infettivi (richiesta di visita urgente).

In caso di linfocitosi assoluta (linfociti >5.000/µl) persistente per più di tre mesi non riconducibile a cause secondarie (per es. virus Epstein-Barr o virosi simil-mononucleosiche, cause farmacologiche, pregresso infarto miocardico acuto, asma, tabagismo, tireotossicosi e morbo di Addison) gli accertamenti da eseguire alla prima visita e considerati indispensabili sono:

- raccolta dell'anamnesi (con particolare riferimento alla storia di infezioni);
- esame obiettivo con valutazione dei parametri biometrici e vitali;
- emocromo completo con formula, con valutazione morfologica del sangue periferico;
- LDH, elettroforesi proteica, creatinina, AST, ALT, Bilirubina totale e frazionata;
- immunofenotipo su sangue periferico eseguito da personale esperto nella diagnosi di malattie linfoproliferative secondo un metodo standardizzato.

Accertamenti raccomandati alla seconda valutazione:

- Reticolociti, beta2-microglobulina sierica, glicemia, sierologia per HBV, HCV, HIV, Quantiferon, dosaggio IgG IgA IgM, aptoglobina, test di Coombs diretto;
- immunofenotipo su sangue periferico allargato;
- radiografia del torace standard (se indicato dalla clinica);
- ecografia addome.

La diagnosi di LLC richiede la presenza di una linfocitosi B monoclonale >5.000/µl esprimente CD5, CD19, CD20dim, CD23, CD43, CD200 e immunoglobuline di superficie a bassa intensità (Tabella 1) [12]. La diagnosi di linfocitosi B monoclonale (MBL) LLC-like richiede la presenza di linfociti B monoclonali <5.000/µl,

Esame	Indicazione
TC collo-torace-addome con e senza mdc	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
FISH su sangue periferico Citogenetica su sangue periferico	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Ricerca di mutazioni di TP53	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Stato mutazionale IGHV	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Tipizzazione HLA	LLC/linfoma linfocitico sintomatico <65 anni
Valutazione geriatrica (CIRS)	LLC/linfoma linfocitico sintomatico
Test di gravidanza	Donne età fertile
Biopsia osteomidollare ed agoaspirato	LLC/linfoma linfocitico sintomatico con citopenie

Tabella 1 - Accertamenti da eseguire nel paziente sintomatico prima di iniziare un trattamento.

un profilo immunofenotipo simile alla LLC e l'assenza di linfoadenomegalie o organomegalia, citopenie o sintomi B costituzionali [12].
La MBL è una condizione pre-leucemica associata ad un aumentato rischio di infezione e di seconde neoplasie [1]. Sulla base di un *cut-off* di 500 linfociti B clonali/µl la MBL è classificata in *high-count* e *low-count*. La prima presenta una conta di cellule B clonali compresa tra 500 e 5.000/µl, con un rischio di evoluzione in LLC pari a circa 1%/anno, richiede un follow up ematologico periodico e ha delle caratteristiche cliniche e genetico/molecolari molto simili alle LLC in fase iniziale. Mentre, la *low-count* MBL (<500 cellule B clonali/µl) è caratterizzata da un minimo rischio di progressione a LLC e non richiede usualmente un follow up ematologico [12].
La diagnosi di linfoma a piccoli linfociti (SLL) richiede la presenza di linfoadenomegalie, linfociti B monoclonali <5.000/µl e l'assenza di citopenie causate da infiltrazione midollare [12]. La diagnosi va confermata dall'esame istologico della biopsia linfonodale dove possibile.
Non è raccomandato eseguire una TC *total-body* alla diagnosi a tutti i pazienti, salvo casi di malattia attiva in fase di progressione già alla diagnosi [1,12].
Non è indicato eseguire biopsia midollare a tutti i pazienti alla diagnosi o prima del trattamento, ma solo nei casi in cui siano presenti delle citopenie e per i quali sia necessario chiarire se siano dovute a infiltrazione midollare di LLC, cause autoimmuni o altre malattie ematologiche quali ad esempio le sindromi mielodisplastiche o le leucemie acute [1,12].

Valutazione prognostica e/o predittiva

La LLC è una malattia estremamente eterogenea poiché in alcuni casi ha un andamento tipicamente indolente senza impatto sulla vita dei pazienti mentre in altri si presenta come una malattia in rapida progressione e che richiede numerosi trattamenti [1,12].
La sopravvivenza globale di un paziente dipende da:

- caratteristiche del paziente (età, sesso, comorbidità e *performance status*);
- caratteristiche della malattia (dimensioni linfonodi, cinetica cellulare, biologia del tumore);
- sensibilità della malattia al trattamento.

Numerosi fattori clinici e biologici possono condizionare la prognosi dei singoli soggetti [6]. I fattori che hanno dimostrato un impatto significativamente sfavorevole comprendono lo stadio avanzato, sesso maschile, età >65 anni, scarso performance status (ECOG>1), il numero delle comorbidità (CIRS >6), ridotta funzionalità renale (Cl. Creatina <70 ml/min), tempo di raddoppiamento della conta linfocitaria (LDT) <6 mesi, beta-2-microglobulina >3,5 mg/L, lo stato non mutato dei geni della regione variabile della catena pesante della immunoglobuline (IGHV), espressione di proteine di membrana (CD49d, CD38 ecc.) presenza di delezione o mutazioni del gene TP53 (del17p13) o di ATM (del11q22-23), cariotipo complesso (definito come la presenza di 3 o più anomalie cromosomiche) o mutazioni di geni identificate con nuove metodiche di sequenziamento (tra cui NOTCH1, SF3B1, MYD88 e BIRC3) [1,12]. Attualmente, i principali fattori prognostici e predittivi nella LLC sono rappresentati dallo stato mutazionale di IGHV, mutazioni di TP53 e le delezioni 17p13 e 11q22-23. Tuttavia, nessuna indicazione ad iniziare una terapia deve essere basata sulla presenza di un determinato fattore prognostico al momento della diagnosi [1,12].
I due principali sistemi di stadiazione sono quelli di Rai e di Binet e sono basati su parametri emocromocitometrici e clinici (Tabella 2). Lo stadio III-IV secondo Rai o C di Binet caratterizza una malattia in fase attiva che richiede usualmente un trattamento [1,12].
Prima di qualsiasi trattamento è necessaria la ricerca della delezione del gene TP53 localizzata sul cromosoma 17 tramite citogenetica FISH e della mutazione di TP53 sequenziando almeno gli esoni dal 4 al 10. Valutazioni importanti da eseguirsi prima di un trattamento sono l'analisi della citogenetica tramite FISH (con sonde per 11q22-23, trisomia 12, 13q34), l'analisi dello stato mutazione di IGHV e la citogenetica stimolata con IL-2 e CpG (Tabella 3) [1,12].
Numerosi studi hanno dimostrato che le anomalie (delezione e/o mutazioni) di TP53 e dello stato non mutato di IGHV identificano dei gruppi di pazienti con alta probabilità di recidiva precoce dopo una chemioimmunoterapia (Figura 3) [1,6,12].
Variabili cliniche, biochimiche e citogenetiche e molecolari sono state combinate in numerosi score e modelli prognostici/predittivi.

Stadiazione RAI		Stadiazione BINET	
0	Linfocitosi > 15.000/mmc	A	Linfocitosi e <3 stazioni nodali*
I	Linfocitosi + linfonodi	B	Linfocitosi + >3 stazioni nodali*
II	Linfocitosi + epato-splenomegalia	C	Anemia <10 g/dl e/o piastrinopenia <100.000/mmc
III	Anemia < 11 g/dl		
IV	Piastrinopenia < 100.000/mmc		
* Le stazioni linfonodali comprendono i linfonodi del collo (compreso l'anello di Waldeyer), ascellari, inguinali, il fegato e la milza.			

***Tabella 2** - Stadiazione clinica Rai e Binet.*

Recentemente, attraverso uno studio cooperativo internazionale su 3.472 pazienti arruolati in protocolli clinici e mai trattati, sono stati identificati cinque parametri prognostici indipendenti a costituire l'*International Prognostic Index* (CLL-IPI) [13]. Questo score prognostico considera il peso relativo di anomalie del gene TP53 (4 punti), stato mutazionale IGHV (2 punti), beta-2 microglobulina (2 punti), lo stadio clinico (1 punto) e l'età del paziente (1 punto) identificando quattro gruppi di rischio stratificati per la sopravvivenza globale a 5 anni [13]. Tuttavia, la gestione del paziente con LLC deve essere indipendente dal punteggio del CLL-IPI.

Marcatore	Diagnosi	Malattia attiva
Stato mutazionale IGHV	Non obbligatorio	Indispensabile
FISH su sangue periferico	Non obbligatorio	Indispensabile
Mutazione di TP53	Non obbligatorio	Indispensabile
Beta2-microglobulina	Non obbligatorio	Indispensabile
CIRS	Non obbligatorio	Raccomandato
Cariotipo stimolato	Non obbligatorio	Raccomandato
Mutazioni NOTCH1	Sperimentale	Raccomandato
Espressione CD49d	Non obbligatorio	Non Obbligatorio
Mutazione/delezione BIRC3	Sperimentale	Sperimentale
Mutazione SF3B1	Sperimentale	Sperimentale

***Tabella 3** - Indicazioni alla richiesta di marcatori biologici.*

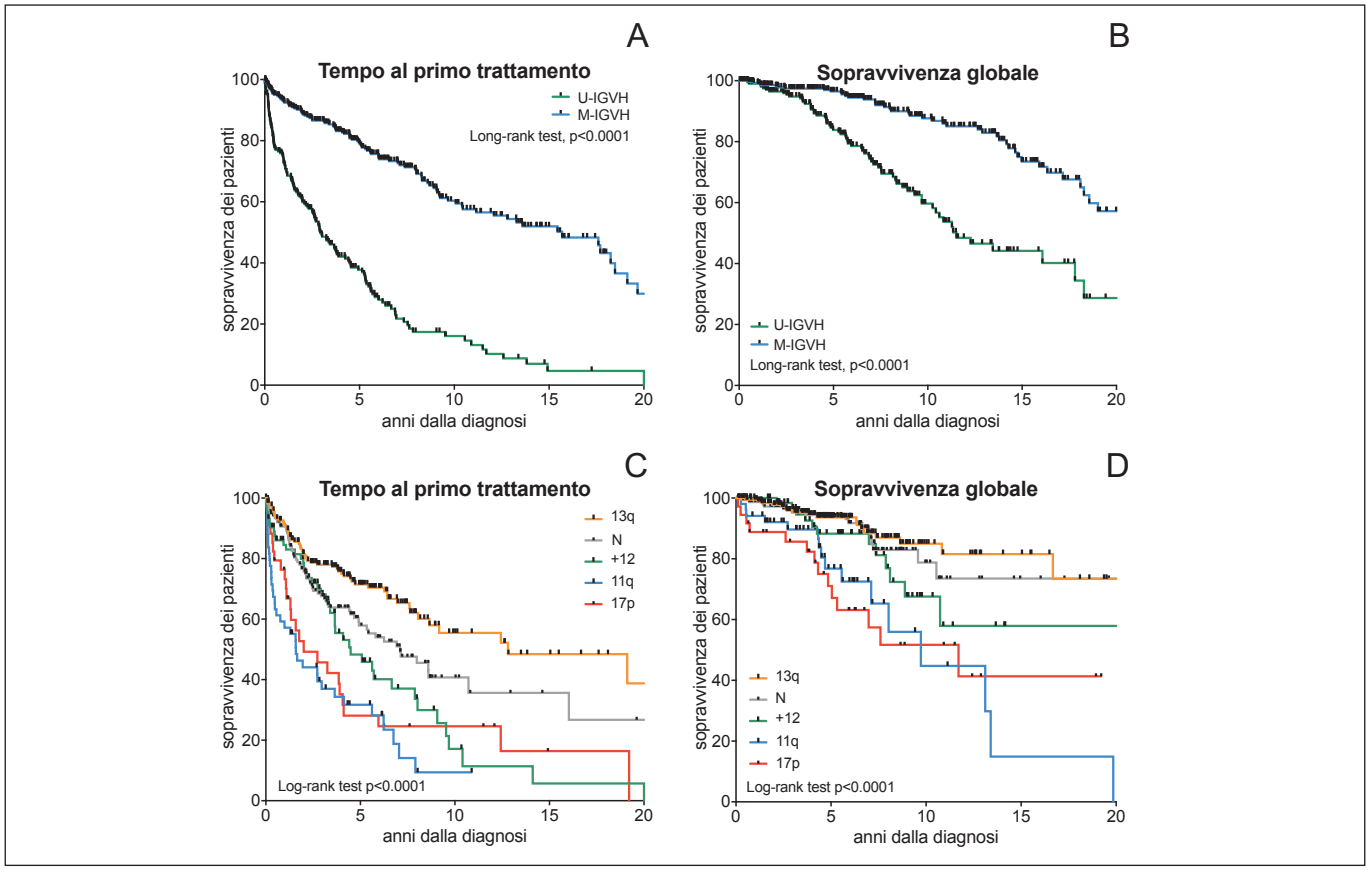


***Figura 3** - Tempo al primo trattamento e sopravvivenza globale dei pazienti seguiti presso l'Ematologia di Padova secondo lo stato mutazionale delle IGHV (A, B) e la FISH (C, D). Analisi dal database LLC di Padova di 600 pazienti.*

Età	<65 anni	65-85 anni	>85 anni
Clearance creatinina	>70 ml/min	<70 ml/min	
CIRS *(Cumulative illness rating scale)*	<6 (senza gravi malattie)	> 6	

Tabella 4 *- Variabili cliniche.*

Valutazione delle comorbidità

L'indicazione e la scelta del trattamento dovranno considerare la fitness del paziente valutando in particolare l'età, le comorbidità e la clearance creatinina come riportato nella Tabella 4 [1,12]. Tuttavia, nell'epoca dei nuovi farmaci biologici la scelta della terapia in base alla fitness è opinabile, data la buona tollerabilità degli inibitori del BCR e di BCL2 anche in pazienti anziani e con comorbidità.

Screening microbiologico

Tutti i pazienti che devono eseguire un trattamento per la LLC (chemioterapia, chemioimmunoterpia o nuovi inibitori orali) in particolare se comprendenti anticorpi monoclonali anti-CD20 devono eseguire uno screening per il virus dell'epatite B (HBV; HBsAg, HBsAb, HBcAb e, in caso di positività di HBsAg e/o HBcAb la ricerca di HBV-DNA), virus dell'epatite C (HCV; anticorpi anti-HCV ed in caso di positività HCV-RNA) e virus dell'immunodeficienza umana (HIV; anticorpi anti-HIV ed in caso di positività HIV-RNA) [12,14]. In presenza di HBsAg+ o replicazione attiva il paziente dovrà essere indirizzato allo specialista infettivologo o epatologo di riferimento prima di iniziare un trattamento antivirale. I pazienti con pregresso contatto con HBV (HBsAg-, HBcAb+ e HBsAb+) dovranno ricevere una profilassi con lamivudina, o altro antivirale indicato dall'epatologo o infettivologo, da almeno 10 giorni prima e fino a 6-12 mesi dal termine del trattamento. Prima e durante i primi mesi di trattamento con idelalisib è consigliato valutare la sierologia e la viremia per CMV [1,14]. In caso di riattivazione della viremia è consigliato trattamento con valganciclovir. È consigliato eseguire il test Quantiferon solo in caso di anamnesi personale o familiare positiva per tubercolosi, riscontro radiologico di pregressi specifici. In presenza di infezione tubercolare latente (quantiferon + ma senza lesioni tipiche) il trattamento prevede 9 mesi di isoniazide e piridossina o secondo le linee guida locali di riferimento dell'ospedale. La profilassi per la pneumocistosi con trimetroprim/sulfometossazolo 1 compressa tre volte alla settimana o ½ tutti i giorni è consigliata in tutti i pazienti in terapia con fludarabina, bendamustina, anticorpi anti-CD20, idelalisib e venetoclax. Una profilassi anti-herpetica con aciclovir è consigliata come profilassi antivirale in tutti i pazienti che richiedono un trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 [12,14]. Mentre appare ragionevole profilassare i pazienti con LLC recidivata, non ci sono ancora chiare evidenze se sia necessario utilizzare profilassi antibiotiche o antivirali (anti-herpes e anti-HBV) in pazienti di prima linea trattati con ibrutinib o venetoclax. Altri tipi di profilassi antibiotiche o antimicotiche non devono essere abitualmente effettuate per evitare interazioni farmacologiche e lo sviluppo di resistenze [14]. L'uso di vaccini inattivati o semisintetici con proteine ricombinanti (quali ad esempio i vaccini anti-influenzale stagionale, anti-pneumococco, anti-meningococco tipo C) o ottenuti con tecniche di biologia molecolare (ad esempio anti-HBV o anti-tetano), non è controindicato neanche durante il trattamento con i nuovi farmaci orali quali ibrutinib, idelalisib o venetoclax. Sono altamente raccomandati nei pazienti con LLC i vaccini anti-influenza, anti-pneumococco e anti-HBV. Presenta una controindicazione relativa l'uso dei vaccini vivi attenuati (ad es. anti-morbillo) data l'immunodeficienza secondaria dei pazienti con LLC. Per i pazienti già trattatati è consigliato utilizzare i vaccini almeno dopo 6 mesi dall'ultima infusione di rituximab.

L'ipogammaglobulinemia (IgG <4 g/l) può essere presente sia alla diagnosi che comparire durante il follow up dei pazienti, prevalentemente dopo trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 o inibitori di BTK. L'ipogammaglobulinemia può in alcuni pazienti essere associata allo sviluppo di gravi e ricorrenti infezioni (batteriche e micotiche) che predispongono allo sviluppo di bronchiectasie, danni cronici peggiorando nettamente la qualità di vita dei pazienti. In caso di ipogammaglobulinemia (IgG <4 g/L) sintomatica per infezioni batteriche è consigliata una terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena o sottocutanee, con dosaggi diversi a seconda del grado di ipogammaglobulinemia [1,12,14]. Le formulazioni sottocutanee presentano una maggiore efficacia, maneggevolezza, gestione domiciliare in rapporto alla compliance del paziente e minori eventi avversi [15,16].

Definizione del piano terapeutico

Il decorso della LLC è molto variabile. Alcuni pazienti non hanno sintomi, hanno una malattia stabile e un'aspettativa di vita normale, altri sviluppano presto dei sintomi e hanno una malattia che progredisce rapidamente. Negli ultimi anni oltre ai fattori clinici di rischio (quali per esempio tempo di raddoppiamento dei linfociti <6 mesi, la presenza di più di 3 sedi linfonodali, la presenza di anemia e/o piastrinopenia secondarie all'infiltrazione midollare di malattia), sono individuati fattori biologici di rischio di progressione. Tra questi ultimi i più importanti sono la presenza dello stato non mutato della porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (U-IGHV), la presenza della delezione del braccio corto del cromosoma 17 (17p-) e del braccio lungo del cromosoma 11 (11q-), la presenza della mutazione di TP53 e la presenza di cariotipo complesso. È indicato iniziare il trattamento solo in pazienti con malattia attiva e sintomatica in presenza dei segni e sintomi riportati nella Tabella 5 [1,12,14].

Per definire una malattia in fase attiva deve essere presente almeno uno dei seguenti parametri:
Progressiva insufficienza midollare dimostrata da comparsa o peggioramento di anemia e/o trombocitopenia, non causata da fenomeni autoimmuni;
Anemia e/o trombocitopenia autoimmune resistente alla terapia immunosoppressiva;
Splenomegalia massiva (>6 cm dall'arcata costale o progressiva o sintomatica) o epatomegalia;
Linfoadenopatia massiva >10 cm, progressiva o sintomatica;
Linfocitosi progressiva con LDT < 6 mesi (per linfocitosi >30.000/µl);
Sintomi sistemici legati alla malattia: • Perdita del 10% del peso negli ultimi 6 mesi; • Profonda astenia (ECOG 2); • Febbre > 38°C che dura da almeno 15 giorni in assenza di infezione evidente o sospetta, di altra malattia neoplastica o autoimmune; • Sudorazione notturna profusa in assenza di altra patologia che la giustifichi, per >1 mese senza evidenza di infezione;
La presenza di 17p- o TP53 mutata, o di altri marcatori associati ad una prognosi sfavorevole, in assenza delle caratteristiche di malattia attiva non comportano l'indicazione al trattamento;
I pazienti con LLC possono presentare una marcata leucocitosi. Tuttavia la leucostasi è un evento raro. Perciò la conta assoluta dei leucociti, anche molto elevata, non è un indicatore di trattamento ma può essere necessario utilizzare un uricosurico.

***Tabella 5** - Definizione di LLC in fase attiva*

Gestione della malattia in stadio iniziale

Stadio A o B di Binet o 0-I-II di Rai senza evidenza di malattia attiva

Precedenti studi hanno dimostrato che il trattamento precoce con farmaci chemioterapici non migliora la sopravvivenza dei pazienti con LLC in stadio iniziale [17], per cui lo standard terapeutico dei pazienti con malattia in fase iniziale è l'osservazione, *watch and wait strategy*, con controlli clinici e bioumorali ogni 3-12 mesi a seconda della linfocitosi e della presenza di eventuali organomegalie [1,12,14]. Data l'assenza di studi clinici per i pazienti con SLL localizzato in stadio iniziale, non si possono stilare delle raccomandazioni sul trattamento basate sull'evidenza [14].

Trattamento iniziale della malattia in stadio avanzato

Stadio A o B di Binet o 0-I-II di Rai con evidenza di malattia attiva; Binet C o Rai III-IV

Il trattamento dovrebbe essere iniziato solo in pazienti sintomatici con malattia attiva che presentano le caratteristiche riportate in Tabella 1. La presenza della sola delezione 17p e/o mutazione di TP53 in assenza dei criteri di malattia attiva non costituisce una indicazione al trattamento [12,14].

Pazienti senza delezioni e/o mutazioni di TP53

In pazienti al di sotto di 65 anni senza numerose e/o significative comorbidità, con buona funzionalità renale senza delezione/mutazione di TP53, lo standard terapeutico di prima linea è la chemioimmunoterapia secondo lo schema fludarabina-ciclofosfamide-rituximab (FCR, fludarabina 25mg/m^2 + ciclofosfamide 250mg/m^2 giorni 1-2-3 e rituximab 375mg/m^2 giorno 1 del primo ciclo e 500mg/m^2 giorni 1 dei cicli 2-6). Rispetto a FC il trattamento FCR ha dimostrato un aumento della sopravvivenza dei pazienti, in particolare per quelli con stato mutato per il gene delle immunoglobuline IGHV (Figura 4) [18]. Analisi della letteratura hanno dimostrato che 6 cicli di FCR permettono di raggiungere risposte ematologiche, citofluorimetriche e molecolari maggiori rispetto a trattamenti più brevi (per es. 3-4 cicli) e quindi un controllo più duraturo della malattia [19]. Combinazioni basate su altri analoghi delle purine quali cladribina [20] o pentostatina [21] hanno dimostrato una attività simile, ma non è chiarito se possano sostituire la fludarabina nel regime FCR. Lo studio CLL10 di fase 3 ha confermato la superiorità di FCR in prima linea rispetto a bendamustina-rituximab (BR, bendamustine 90 mg/m^2 e rituximab 375 mg/m^2 giorno 1 del primo ciclo e 500 mg/m^2 giorni 1 dei cicli 2-6) soprattutto in pazienti <65 anni [22]. Lo studio multicentrico americano del gruppo cooperativo EGOC-ECRIN ha dimostrato la superiorità di ibrutinib in termini di sopravvivenza libera da progressione e globale rispetto FCR. Tale vantaggio è risultato particolarmente evidente per i pazienti U-IGHV [23]. Tuttavia l'uso di ibrutinib in pazienti <65 anni è *off-label* in Italia.

In pazienti con più di 65 anni senza numerose e significative comorbidità, buona funzionalità renale, senza delezioni/mutazioni di TP53 la terapia con BR è una buona opzione terapeutica. In pazienti al di sopra di 65 anni la sopravvivenza libera da progressione dopo FCR o BR è risultata simile a BR, nonostante una minor percentuale di risposte complete, perché, in questo sottogruppo, FCR è gravato da un maggior numero di eventi avversi e infezioni severe [22]. Studi hanno dimostrato che questo schema è più efficace in pazienti M-IGHV e che ricevono almeno una intensità di

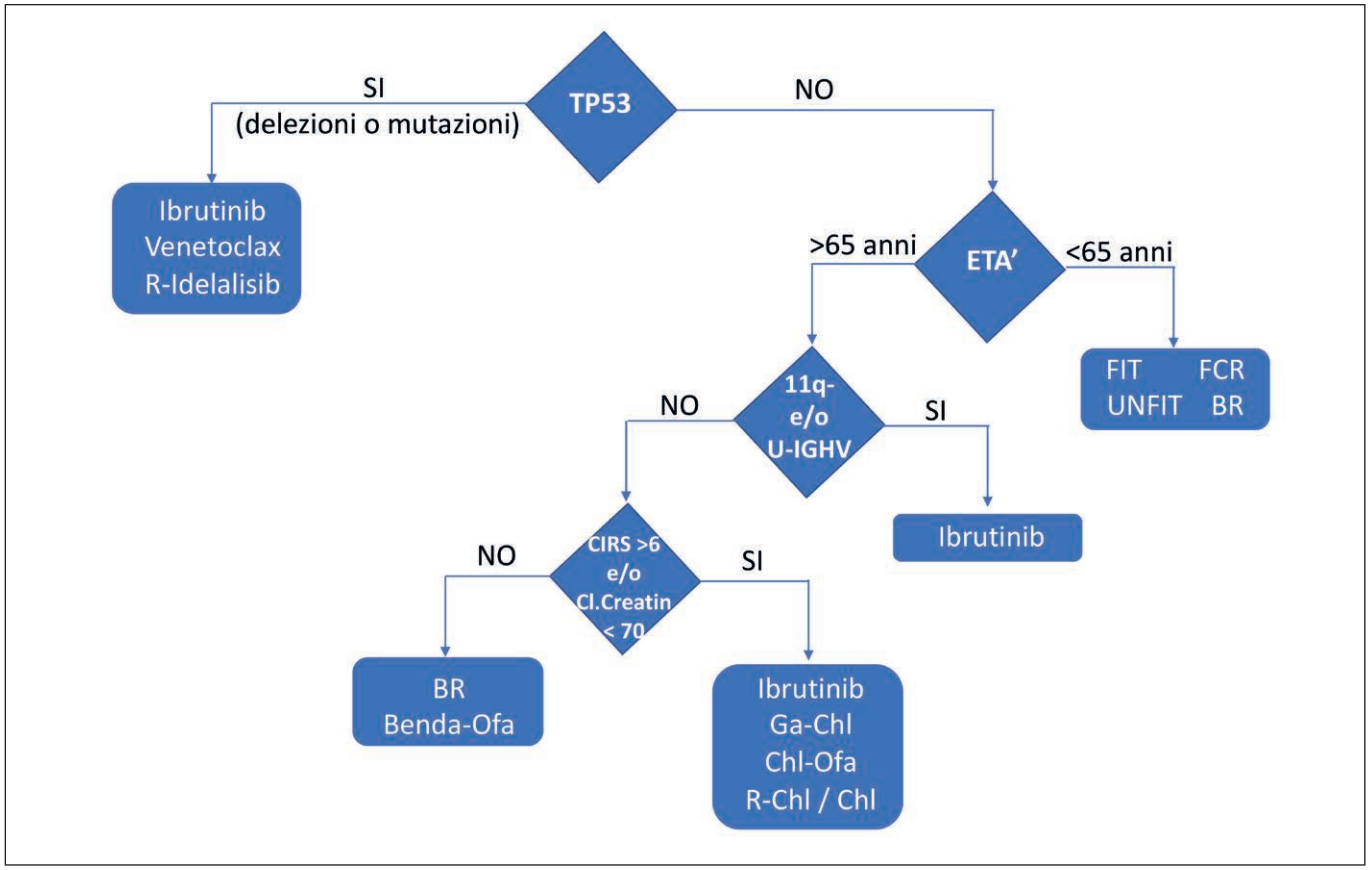


***Figura 4** - Flow-chart della terapia di prima linea. TP53 = anomalie TP53, U-IGHV = stato non mutato del gene IGHV, 11q- = delezione 11q, Cl. Creatin = clearance creatinina, FCR = fludarabina ciclofosfamide rituximab, BR = bendamustina rituximab, Benda-Ofa = bendamustina ofatumumab, Chl = clorambucile, R-Chl = rituximab clorambucile, Ga-Chl = obinutuzumab clorambucile, Chl-Ofa = clorambucile ofatumumab.*

dose del 80% (più di 4 cicli di terapia e una dose di bendamustina >70 mg/m^2) [24]. In uno studio di fase II la combinazione di bendamustina (6 cicli al dosaggio di 90 mg/m^2 in prima linea e 70 mg/m^2 nei pazienti recidivati) e ofatumumab (300 mg giorno 1 del ciclo 1 seguito da 1.000mg il giorno 8 e successivamente 2.000 mg i giorni 1 dei cicli 2-6) ha dimostrato un tasso di risposte complete del 43% e 11% in pazienti precedentemente mai trattati e in quelli recidivati, rispettivamente [25]. Benché la mediana di tempo alla recidiva con combinazione bendamustina-ofatumumab sembri essere maggiore di BR, non esiste nessuno studio di confronto diretto e non possono essere tratte conclusioni sulla superiorità tra questi due schemi terapeutici. Inoltre ofatumumab non è più disponibile in Italia. Lo studio di fase III ALLIANCE ha dimostrato che ibrutinib in monoterapia determina una più duratura sopravvivenza libera da progressione ma non di sopravvivenza globale rispetto al braccio trattato con BR. I due trattamenti risultavano sovrapponibili nei pazienti M-IGHV [26].

In pazienti con più di 65 anni con varie e/o significative comorbidità (CIRS >6), ridotta funzionalità renale (*clearance* creatinina <70 ml/min) e senza delezioni/mutazioni di TP53 la combinazione clorambucile più anticorpo monoclonale anti-CD20 (obinutuzumab, ofatumumab e rituximab) prolunga la sopravvivenza libera da progressione e ritarda il successivo trattamento rispetto alla monoterapia con clorambucile è lo standard terapeutico [1 27-29]. In uno studio clinico randomizzato di fase 3 l'associazione di clorambucile e dell'anticorpo ingegnerizzato obinutuzumab (clorambucile 0,5 mg/kg giorni 1 e 15 cicli 1-6, obinutuzumab 100 mg giorno 1 e 900 mg giorno 2 del ciclo 1, seguito da 1.000 mg giorni 8 e 15 ciclo 1 e giorno 1 dei cicli 2-6) è risultato superiore alla combinazione con rituximab per il numero delle risposte complete, il tasso di malattie minime residue negative, l'aumento della sopravvivenza libera da progressione e globale, anche se gravato da una percentuale maggiore di eventi avversi [29]. Lo studio di fase III ILLUMINATE ha dimostrato che la combinazione ibrutinib-obinutuzumab è superiore a clorambucile-obinutuzumab in termini di risposta completa, sopravvivenza libera da progressione e tempo al successivo trattamento soprattutto nei pazienti U-IGHV [30]. Tuttavia, la combinazione ibrutinib-obinutuzumab è *off-label* in Italia. Al fine di ridurre il numero e la gravità delle reazioni alle infusioni da obinutuzumab ogni trattamento dovrebbe essere premedicato secondo le politiche del centro (per es. soluzione fisiologica 250 ml 0,9%, pantoprazolo 40 mg ev, prednisolone 40 mg e paracetamolo 1 g) o può essere preceduto da un debulking con solo clorambucile. Il trattamento di clorambucile 8 mg/m^2 giorni 1-7 per 6-8 cicli con o senza prednisone dovrebbe essere riservato solo a pazienti molto anziani

con significative compromissioni d'organo e che non possono tollerare il frequente accesso all'ambulatorio ematologico o l'infusione di anticorpi monoclonali.
L'inibitore di BTK ibrutinib si è dimostrato superiore al clorambucile in termini di sopravvivenza libera da progressione e globale in uno studio randomizzato di fase 3 RESONATE-2 su pazienti di età >65 anni senza anomalie TP53 e indipendentemente dalla comorbidità [31]. Ibrutinib è risultato particolarmente efficace nel sottogruppo di pazienti con delezione 11q e U-IGHV [31].
Secondo le indicazioni AIFA, ibrutinib può essere utilizzato come terapia di prima linea in pazienti con almeno 70 anni o tra i 65-69 anni in presenza di *clearance* creatinina <70 ml/min, ECOG 1-2, anemia <10 g/dl o piastrinopenia <100.000/µl.

Pazienti con delezioni e/o mutazioni di TP53

I pazienti sintomatici con malattia attiva (Tabella 5) e presenza di delezione 17p e/o mutazione di TP53 dovrebbero essere avviati a una terapia comprendente i nuovi inibitori (ibrutinib, venetoclax, idelalisib) dato che la risposta alla chemio-immunoterapia ha dimostrato risultati non soddisfacenti [12,14].

Ibrutinib

Ibrutinib alla dose di 420 mg/die è il trattamento di prima scelta per questa classe di pazienti [1,3]. Non vi è indicazione ad iniziare la terapia ad un dosaggio inferiore e dovrebbe essere continuato fino alla progressione di malattia o finché tollerato dal paziente.
È particolarmente importante mantenere una buona *compliance* dei pazienti cercando di risolvere/alleviare gli effetti collaterali non-ematologici eventualmente presenti.
L'utilizzo di ibrutinib richiede una particolare attenzione in pazienti che presentino le seguenti condizioni e dovrebbe essere valutata la possibilità di scegliere un'altra terapia [32,33]:

- diatesi emorragica maggiore;
- trattamento con warfarin o doppia anti-aggregazione piastrinica;
- infezioni fungine invasive attive;
- compromissione epatica grave (classe C di Child Pugh);
- *clearance* creatinina <30 ml/min.

Ibrutinib è metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 CYP3A4. Sono pertanto da tenere in considerazione alcune situazioni in cui potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

- Funzionalità epatica:
  - nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh), la dose raccomandata è di 280 mg/die;
  - nei pazienti con compromissione epatica moderata (classe B di Child Pugh), la dose raccomandata è di 140 mg/die.
- Assunzione farmaci [14,32,33]:
  - forti e moderati inibitori CYP3A4: dovrebbero essere evitati per quanto possibile; in caso di necessaria assunzione contemporanea, la dose di ibrutinib raccomandata è di 140 mg/die;
  - farmaci inibitori di P-gp: ibrutinib è un inibitore della P-gp *in vitro*. Siccome non sono disponibili dati clinici su questa interazione, non si può escludere che ibrutinib possa inibire la P-gp intestinale dopo una dose terapeutica. Per evitare una potenziale interazione nel tratto gastrointestinale, i substrati di P-gp con indice terapeutico ristretto, come la digossina, devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo l'assunzione di ibrutinib;
  - antiaggreganti piastrinici: ibrutinib interferisce con la funzionalità piastrinica; la contemporanea assunzione di un antiaggregante piastrinico non necessità comunque di riduzione del dosaggio di ibrutinib, ma uno stretto monitoraggio del paziente;
  - anticoagulanti: ibrutinib è controindicato nei pazienti che assumono warfarin ma non vi sono indicazioni chiare su una riduzione di dose di ibrutinib durante l'uso di eparina o dei nuovi anticoagulanti orali.
- Interventi chirurgici: l'assunzione di ibrutinib dovrebbe essere sospesa 3-7 giorni prima e dopo un intervento chirurgico invasivo per ridurre il rischio di sanguinamento [14,32,33].

L'insorgenza di reazioni avverse non è dose dipendente e non può essere predetta. Qualora sia necessaria una sospensione o una modifica della terapia questa dovrebbe avvenire secondo lo schema riportato in Tabella 6.

Evento avverso: tossicità non ematologica di grado ≥ 3, neutropenia febbrile/infezione di grado ≥ 3, o tossicità ematologica di grado 4.	Modifiche della dose dopo risoluzione dell'evento avverso:
1° episodio	riprendere con 420 mg/die
2° episodio	riprendere con 280 mg/die
3° episodio	riprendere con 140 mg/die
4° episodio	interrompere Ibrutinib

***Tabella 6** - Modifiche del dosaggio di ibrutinib.*

Particolari condizioni che possono verificarsi durante l'assunzione di ibrutinib [19-20,31,33]:

- linfocitosi dopo l'inizio del trattamento: è dovuta a una ridistribuzione dei linfociti dai vari distretti anatomici per effetto del farmaco e non è segno di progressione di malattia. Normalmente non è necessario attuare nessun trattamento per una marcata linfocitosi;
- diatesi emorragica:
  - minore (grado 1-2): non vi sono indicazioni a ridurre il dosaggio di ibrutinib;
  - maggiore (grado ≥ 3): interrompere assunzione di ibrutinib e trasfusione piastrinica (per emorragie non al SNC) anche in assenza di piastrinopenia. Valutare il passaggio ad altra terapia.
- fibrillazione atriale: se il paziente sviluppa una FA di grado 1-2 è possibile continuare il trattamento con ibrutinib se, invece, di grado ≥3 potrebbe essere utile sospendere ibrutinib per gestire l'aritmia con l'aiuto di un cardiologo. La sospensione permette

di utilizzare farmaci antiaritmici metabolizzati dal CYP3A4. Dopo l'eventuale risoluzione/stabilizzazione della FA è possibile riprendere la terapia con ibrutinib. Per i pazienti candidati a terapia anticoagulante concomitante, il warfarin è una controindicazione assoluta alla terapia con ibrutinib mentre è possibile il trattamento con antiaggreganti o i nuovi anticoagulanti [32,33]. Sono stati sviluppati alcuni score prognostici per il rischio di sviluppare FA nei pazienti trattati con ibrutinib [34]. Tuttavia, mancano per ora delle raccomandazioni solide;

- ipertensione: in caso di comparsa di ipertensione o di peggioramento di un quadro preesistente dovrebbe essere portata avanti la terapia con ibrutinib e l'ipertensione trattata secondo le apposite linee guida.

Venetoclax

Venetoclax rappresenta un trattamento nei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica, non precedentemente trattati, con malattia attiva e presenza di del(17p) e/o mutazioni di TP53 e che non siano idonei al trattamento con un inibitore del recettore del BCR [14,35].

Venetoclax causa una rapida riduzione della massa tumorale nelle prime fasi della terapia esponendo il paziente a rischio di sviluppare una sindrome da lisi tumorale (SLT) (Tabella 7). Inoltre, venetoclax è metabolizzato a livello epatico. Prima dell'inizio del trattamento è necessario valutare la presenza di patologie concomitanti che aumentino il rischio di SLT o che richiedano l'utilizzo di farmaci inibitori di CYP3A e di P-gp. Particolare attenzione deve essere posta nelle seguenti condizioni [1,14]:

- necessità di trattamento con inibitori di CYP3A4 (l'utilizzo di forti inibitori di CYP3A richiede un adeguamento delle dosi di venetoclax ma non lo controindica);
- ridotta funzionalità renale (*clearance* della creatinina < 60ml/min);
- disidratazione o intolleranza all'idratazione forzata.

Le condizioni elencate non controindicano in assoluto l'uso di venetoclax, ma un attento monitoraggio.

Accanto alle comorbidità deve essere valutato anche il carico di malattia:

- conta linfocitaria
- linfadenopatie.

In base a tali parametri si identificano pazienti a basso, intermedio o elevato rischio di SLT [3,20]:

Rischio SLT	Conta linfocitaria	Linfadenopatie
Basso (entrambe)	< $25x10^9$/L	<5 cm
Intermedio (solo 1)	>$25x10^9$/L	5-10 cm
Alto	>$25x10^9$/L	>5 cm
	Qualsiasi valore	>10 cm

***Tabella 7** - Rischio sindrome da lisi tumorale.*

La dose iniziale è 20 mg di venetoclax una volta al giorno per 7 giorni, e deve essere aumentata gradualmente secondo il seguente schema di *ramp-up*: 20-50-100-200-400 mg durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg. In casi selezionati ad alto rischio di SLT può essere indicato iniziare con 10 mg. Tale schema di somministrazione è finalizzato a ridurre il rischio SLT riducendo gradualmente la massa tumorale [14,35]. È inoltre indicato [14,35]:

- eseguire terapia a livello ambulatoriale per pazienti a basso o moderato rischio di SLT, mentre per i pazienti ad alto rischio può essere consigliato iniziare trattamento in regime di ricovero;
- eseguire un'adeguata idratazione del paziente: i pazienti devono essere istruiti a bere 1,5-2 l di acqua al giorno a partire dal giorno -2. La somministrazione di fluidi per via endovenosa è indicata in pazienti ad alto rischio di SLT o in pazienti che non riescono a mantenere un livello adeguato di idratazione orale;
- farmaci anti-iperuricemici (allopurinolo, febuxostat o rasburicasi): devono essere somministrati 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con venetoclax ai pazienti con livelli elevati di acido urico o a rischio di SLT; la somministrazione può proseguire durante tutta la fase di *ramp-up*.
- Esami di laboratorio:
  - pre-dose: esaminare le analisi ematochimiche di tutti i pazienti prima della dose iniziale, per valutare la funzione renale e correggere eventuali anomalie preesistenti. Le analisi ematochimiche devono essere riesaminate prima di ogni successivo incremento della dose durante la fase di *ramp-up*;
  - post-dose: Nei pazienti a rischio di SLT le analisi ematochimiche devono essere monitorate da 4 a 8 ore e a 24 ore dopo la prima dose di venetoclax, all'inizio del primo incremento di dose ed eventualmente nei successivi se permane un aumentato rischio di SLT. Anomalie degli elettroliti devono essere corrette prontamente. La dose successiva di venetoclax deve essere somministrata solo dopo aver valutato i risultati delle analisi ematochimiche a 24 ore.

Se un paziente evidenzia cambiamenti nelle analisi ematochimiche che suggeriscono la SLT, la dose di venetoclax prevista per il giorno successivo deve essere sospesa. Se le anomalie si risolvono entro 24-48 ore dall'ultima dose, il trattamento con venetoclax può essere ripreso alla stessa dose. In caso di eventi di SLT clinica o cambiamenti delle analisi ematochimiche che richiedono più di 48 ore per risolversi seguire lo schema di aggiustamento della dose riportato in Tabella 8 [14,35]. L'utilizzo di farmaci inibitori di CYP4A e P-gp è in generale sconsigliato (per i forti inibitori di CYP4A è controindicato) durante la fase di *ramp-up*. Possono essere somministrati in caso di necessità riducendo la dose di venetoclax del 50%. Forti inibitori di CYP3A possono essere somministrati dopo la fase di *ramp-up* riducendo la dose di venetoclax del 75% [14]. Il trattamento con venetoclax deve essere temporaneamente sospeso in caso di [14]:

- qualsiasi tossicità non ematologica di grado 4;
- neutropenia di grado 3 o 4 con infezione o febbre (neutropenia febbrile);

Dose al momento dell'interruzione (mg)	Dose alla ripresa (mg*)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

**La dose modificata deve essere continuata per 1 settimana prima di aumentare la dose.*

***Tabella 8** - Modifiche del dosaggio di venetoclax.*

• tossicità ematologiche di grado 4 non legate all'infiltrazione midollare di LLC, ad eccezione della linfopenia.

Quando la tossicità si è risolta la terapia con venetoclax può essere ripresa alla stessa dose. Se la tossicità si ripresenta e in caso di qualsiasi evento successivo, seguire le linee guida per la riduzione della dose sopra indicata in tabella quando il trattamento con venetoclax viene ripreso dopo la risoluzione.

Per i pazienti che necessitano di riduzioni della dose a valori inferiori a 100 mg per più di 2 settimane, deve essere valutata l'interruzione della terapia con venetoclax.

Idelalisib

Idelalisib rappresenta un trattamento di terza scelta nei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica, non precedentemente trattati, con malattia attiva e presenza di del(17p) e/o mutazioni di TP53 non idonei ad altre terapie [14,36]. Lo schema terapeutico prevede [36]:

• rituximab 375 mg/m^2 ev il giorno 1 della settimana 1 seguito da 500 mg/m^2 nelle settimane 2-4-6-8-12-16-20;
• idelalisib 150 mg per os due volte al giorno continuativamente fino a progressione di malattia.

Comorbidità che controindicano un trattamento con idelalisib + rituximab [14,37]:

• infezioni sistemiche batteriche, micotiche o virali in atto;
• l'uso di forti inibitori del CYP3A4;
• malattie infiammatorie intestinali;
• precedenti reazioni allergiche gravi al rituximab.

Durante il trattamento con idelalisib bisogna impostare le seguenti profilassi antimicrobiche e fare attenzione alle interazioni farmacologiche [14,37]:

• profilassi antinfettiva:
  - tutti i pazienti devono ricevere una profilassi per la PJP durante il trattamento con idelalisib. La profilassi deve proseguire per un periodo compreso tra 2 e 6 mesi dopo la sospensione del farmaco;
  - si raccomanda un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da CMV nei pazienti con sierologia positiva per CMV all'inizio del trattamento con idelalisib o che presentino evidenze di infezione da CMV all'anamnesi. I pazienti con viremia da CMV che non presentano segni clinici di infezione da CMV devono essere altresì monitorati con attenzione. Nei pazienti con evidenza di viremia da CMV e segni clinici di infezione da CMV deve essere valutata l'interruzione di idelalisib.
  - Indicazioni profilassi per rituximab
• interazioni farmacologiche:
  - terapia con induttori di CYP3A può comportare una riduzione dell'efficacia di idelalisib e deve essere quindi evitata;
  - il principale metabolita di idelalisib è un potente inibitore di CYP3A. Si devono evitare trattamenti contemporanei con farmaci substrato di CYP3A per evitare reazioni avverse.

Di seguito alcune reazioni avverse associate al trattamento con idelalisib che richiedono un particolare management [14,37]:

• diarrea: sono stati descritti due tipi di diarrea:
  - il primo tipo di diarrea tende ad essere autolimitante. Questo tipo si verifica generalmente entro le prime 8 settimane ed è tipicamente lieve o moderato (grado 1-2) e reattivo agli agenti antidiarroici comuni. Questa diarrea è autolimitante e non complicata, e può essere gestita con terapia antidiarroica (ad esempio loperamide, diosmectide) e modificazione della dieta. Tuttavia sono necessarie frequenti rivalutazioni per garantire che la diarrea irrisolta sia gestita in modo più aggressivo;
  - il secondo tipo di diarrea, colite immunomediata, tende a manifestarsi relativamente tardi e risponde scarsamente alla terapia antidiarroica o antimicrobica empirica. Per questo tipo di diarrea è indicata la sospensione di idelalisib e la gestione iniziale deve includere test diagnostici per escludere cause infettive (parassiti, CMV, ecc.) e la biopsia colica. Dopo l'esclusione delle cause infettive, si raccomanda l'inizio di una terapia steroidea con budesonide per via orale (3mg 3 volte al giorno) o steroide endovenosa che dovrebbe essere continuata fino alla completa risoluzione della diarrea e correzione della disidratazione e delle disionie;
• polmonite: se si sospetta una polmonite, il trattamento con idelalisib deve essere interrotto fino a quando viene determinata la causa. Sono stati descritti sia casi di polmoniti infettive che forme interstiziali immunomediate. Queste ultime richiedono un trattamento steroideo;
• transaminiti: aumenti di ALT o AST oltre il limite superiore della norma si verificano solitamente entro le prime 12 settimane di trattamento. La maggior parte degli incrementi delle transaminasi è reversibile con l'interruzione della terapia. Pertanto si raccomanda di monitorare ALT e AST ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di trattamento, ogni 4 settimane per i successivi 3 mesi di trattamento e successivamente ogni 1-3 mesi.
  - In caso di ALT o AST> 3 volte il limite di norma si consiglia monitoraggio settimanale fino alla risoluzione.
  - In caso di ALT/AST> 5 volte il limite di norma, si raccomanda di sospendere idelalisib e monitorare ALT/AST almeno una volta alla settimana fino alla normalizzazione; idelalisib può quindi essere ripreso con una dose ridotta di 100mg per 2 volte al giorno.
  - Se si verifica un innalzamento ALT/AST> 20 volte il limite di norma, idelalisib deve essere sospeso definitivamente.

Trattamento della malattia recidivata o refrattaria

Anche nel paziente ricaduto o refrattario vi è indicazione al trattamento solo in caso di malattia attiva. Pertanto, non deve essere ritrattato il paziente ricaduto ma asintomatico [14].

Nei pazienti in recidiva dopo chemioimmunoterapia, è fondamentale rivalutare alcune caratteristiche cliniche e biologiche per valutare la necessità di un trattamento di seconda linea e per la scelta della terapia più appropriata [12,14]. Tra gli esami laboratoristici sono indicati emocromo, profilo biochimico, beta2-microglobulina ed LDH (al momento del trattamento); tra quelli strumentali, TC torace-addome con mezzo di contrasto oppure se non possibile ecografia addome e Rx torace. La biopsia midollare è indicata solo in caso di citopenie, non a tutti i pazienti recidivati. Inoltre, in caso di sospetta evoluzione in sindrome di Richter, è consigliabile l'esecuzione di PET-TC con 18FDG ed eventuale biopsia delle lesioni maggiormente captanti [1, 12,14].

I pazienti che presentano una malattia in progressione tale da richiedere un trattamento è necessario rivalutare il paziente e la malattia con sierologie virali, ecocardiografia, ricerca di anomalie di TP53 (delezione e mutazioni) [12,14]. Suggerite ma non obbligatorie risultano anche le analisi su sangue periferico di cariotipo stimolato con CpG e IL-2, citogenetica FISH e mutazione di NOTCH1 [12,14]. Non è necessario ripetere l'analisi dello stato mutazionale del gene IGHV, perché rimane stabile nel tempo.

Nel caso in cui la remissione dopo la prima chemioimmunoterapia sia stata di durata inferiore a 3 anni dalla precedente chemioimmunoterapia o siano presenti fattori prognostici sfavorevoli (anomalie TP53, U-IGHV o delezione 11q), è consigliabile il passaggio ad inibitori del recettore delle cellule B (BCR), ossia ibrutinib o venetoclax-rituximab scelti anche in base al profilo di tossicità e alle comorbidità del paziente [12,14,38,39]. Nei pazienti senza fattori prognostici sfavorevoli (anomalie TP53, delezione 11q o U-IGHV) e precedentemente trattati con chemio-immunoterapia con una lunga durata della prima remissione, può essere preso in considerazione il ritrattamento [40,41]. Tuttavia l'efficacia della chemio-immunoterapia come seconda o successiva linea è inferiore a quella dei nuovi farmaci orali. In particolare lo studio di fase III MURANO ha dimostrato che il trattamento per 24 mesi di venetoclax-rituximab è capace di ottenere una maggior numero di risposte complete, negativizzazioni della malattia minima residua e più durature sopravvivenze libere da progressione e globali rispetto a BR [39]. Inoltre la maggior parte dei pazienti che ha completato i 24 mesi di trattamento rimane libera da recidiva dopo un anno dal termine di venetoclax [39]. Per i pazienti non trattati con chemio-immunoterapia, che hanno quindi ricevuto ibrutinib o venetoclax in prima linea, le opzioni terapeutiche comprendono venetoclax-rituximab o ibrutinib, rispettivamente (Figura 5) [38,39].

Se un paziente si mostra intollerante ad uno dei due inibitori di BCR, è possibile il passaggio all'altro inibitore o l'uso di venetoclax +/- rituximab. Al contrario, in caso di recidiva/progressione di malattia dopo un inibitore di BCR, è raccomandato l'utilizzo di venetoclax-rituximab [42,43].

Rituximab-idelalisib rimane una valida opzione terapeutica di terza linea o successiva linea.

Mentre i trattamenti con ibrutinib, idelalisib e venetoclax in monoterapia sono da continuare fino a progressione o intolleranza, la combinazione venetoclax-rituximab ha una durata di 24 mesi (venetoclax fase di rampa 20-50-100-200-400 mg per 7 giorni e mantenimento con 400 mg per 24 mesi, rituximab 375 mg/m^2 terminata la fase di rampa e successivamente 500 mg/m^2 ogni 4 settimane per 5 somministrazioni) e, secondo le indicazioni AIFA, può essere offerto a pazienti trattati al massimo con 3 precedenti

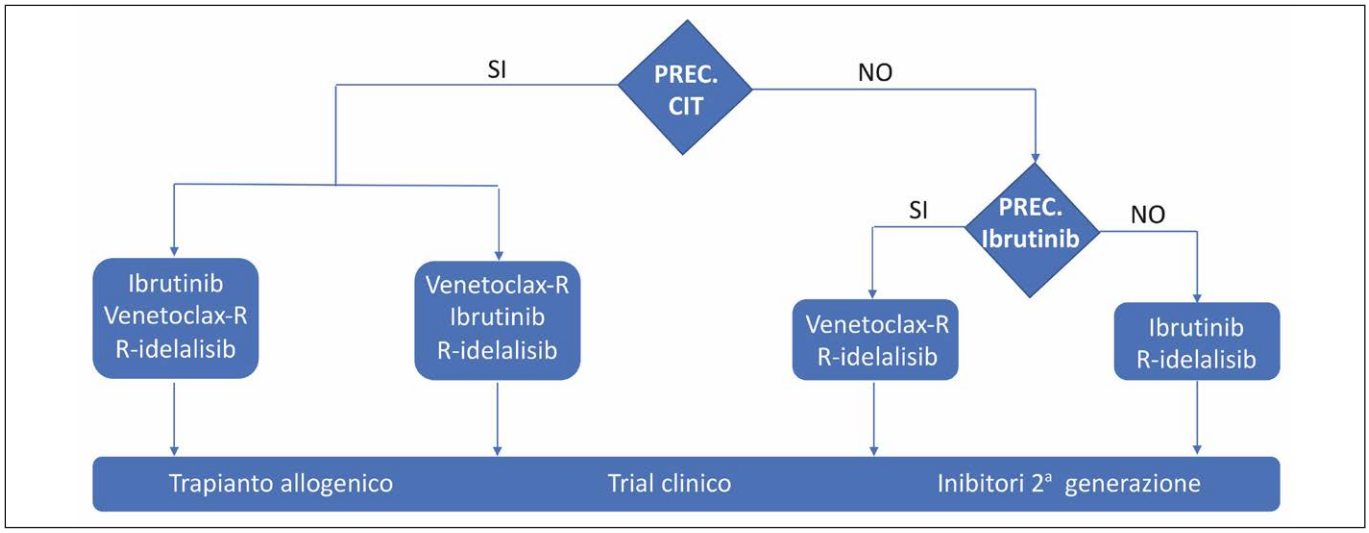


***Figura 5** - Flow-chart della terapia dei pazienti recidivati-refrattari. PREC. CIT = precedente chemioimmunoterapia, PREC. Ibrutinib = precedente ibrutinib. Nei pazienti recidivati senza anomalie di TP53 è possibile prescrivere venetoclax in monoterapia dopo fallimento della chemioimmunoterapia ed un inibitore di BCR. La chemioimmunoterapia può essere considerata nei pazienti a basso rischio genetico che ricadono dopo più di 3 anni dalla prima chemioterapia (contati come anni dall'inizio trattamento alla recidiva di LLC, non alla progressione). Tutti i pazienti dovrebbero ricevere gli inibitori di BCR o BCL2 dalla terza linea.*

linee terapeutiche. Il consolidamento allotrapiantologico può essere considerato in pazienti con età <65 anni, fit, con anomalie TP53 e che hanno ottenuto una buona risposta in corso di terapia con inibitore di BCR o BCL2 [44]. Dato il potenziale rischio di recidiva rapida di malattia dopo la sospensione degli inibitori orali, i pazienti dovrebbero sospendere il trattamento pochissimi giorni prima della terapia di condizionamento.

Un riassunto delle indicazioni ministeriali all'uso dei nuovi farmaci è disponibile nella Tabella 9.

La sindrome di Richter rappresenta la trasformazione di una LLC in un linfoma aggressivo ad alto grado di malignità che, nella maggior parte dei casi è classificabile come linfoma non Hodgkin B a grandi cellule o linfoma di Hodgkin classico [12,14]. La prevalenza stimata è di circa 5-10% delle LLC. Essa può comparire sia dopo chemioimmunoterapia che durante l'uso dei nuovi farmaci soprattutto dopo linee avanzate di terapia. Nessuno dei nuovi farmaci si associa ad un maggior rischio di sviluppare sindrome di Richter. Il sospetto di evoluzione deve insorgere quando un paziente con LLC presenti linfoadenopatie a rapida crescita associate ad aumento LDH, eventuale ipercalcemia, comparsa di sintomi sistemici B ed elevate ipercaptazioni alla 18FDG PET-TC. Il sospetto clinico deve essere sempre confermato dalla biopsia del linfonodo maggiormente captante 18FDG [12,14]. La prognosi dei pazienti con sindrome di Richter è infausta perché gravata da un elevato tasso di chemiorefrattarietà ed una scarsa risposta ai trattamenti convenzionali (es. R-CHOP, R-DHAP e R-DA-EPOCH). I pazienti giovani con buon *perfomance status*, basso numero di comorbidità dovrebbe ricevere un consolidamento con il trapianto di midollo al raggiungimento di almeno una risposta metabolica adeguata.

Ibrutinib	LLC in prima linea con anomalie TP53 (delezioni o mutazioni)
	LLC in prima linea >70 anni o >65 anni in presenza di anemia, piastrinopenia, ECOG o clearance creatinina <70 ml/min
	LLC recidivata
Idelalisib	LLC in prima linea con anomalie TP53 (delezioni o mutazioni)
	LLC recidivata
Venetoclax	LLC in prima linea con anomalie TP53 (delezioni o mutazioni) quando non sono indicati gli inibitori del BCR
	LLC recidivata dopo chemioimmunoterapia e inibitore del BCR
	LLC recidivata in combinazione con rituximab (fino alla 4^ linea)
Obinutuzumab	LLC in prima linea in associazione con clorambucile in pazienti non candidati ad una terapia a base di fludarabina
Ofatumumab	LLC in prima linea in associazione con clorambucile o bendamustina in pazienti non candidati ad una terapia a base di fludarabina
	LLC recidivata dopo fludarabina e alentuzumab

***Tabella 9** - Riassunto delle indicazioni AIFA.*

Follow up

Non esistono precise indicazioni sul follow up dei pazienti con LLC. Nella maggior parte dei casi sono sufficienti gli esami ematochimici e l'esame obiettivo eseguito durante la visita ambulatoriale. Non sono raccomandati esami strumentali per il monitoraggio di pazienti asintomatici o in remissione dopo la terapia (Tabella 10) [12]. Lo studio 18FDG PET-TC e la biopsia linfonodale sono indicati nel sospetto di trasformazione in sindrome di Richter.

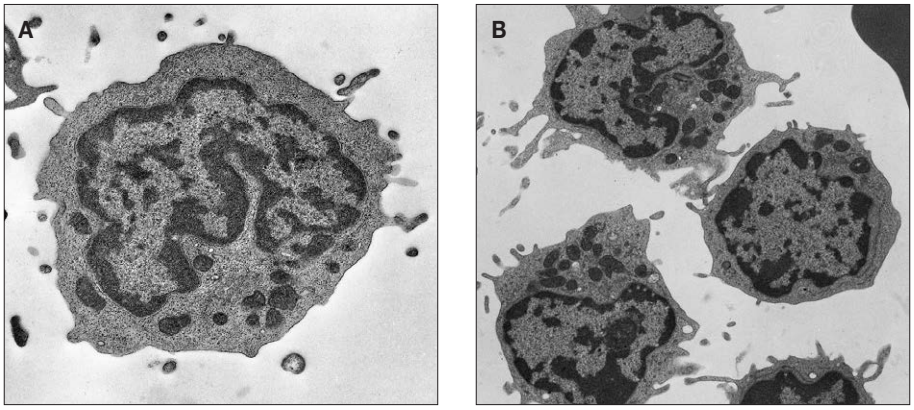
Monitoraggio e controllo	Tipo di accertamento	Periodicità/raccomandazioni
Controllo clinico ematologico	Visita ematologica	Ogni 3 - 12 mesi nel paziente asintomatico, mentre controlli più ravvicinati nel paziente con malattia attiva o durante il trattamento.
Controllo clinico specialistico	Visita specialistica	Solo in presenza di concomitanti malattie infettive attive o che richiedano profilassi specifica, o in presenza di complicanza dai trattamenti in atto.
Esami ematochimici	Emocromo e biochimica Microbiologici	Ogni 3 - 12 mesi nel paziente asintomatico Solo in presenza di malattia attiva
Esami radiologici	TC collo-torace-addome con mezzo di contrasto Ecografia addominale e linfonodale 18FDG PET-TC	Solo in presenza di malattia attiva Solo in caso di controindicazioni al mezzo di contrasto iodato Solo nel sospetto di sindrome di Richter
Controllo cito/istologico	Biopsia midollare Biopsia linfodale	Solo in presenza di citopenie Solo nel sospetto di sindrome di Richter

***Tabella 10** - Suggerimenti di monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale.*

Bibliografia

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019;94(11):1266-1287.
2. Seymour EK, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, et al. Real-world testing and treatment patterns in chronic lymphocytic leukemia: A SEER patterns of care analysis. Cancer. 2019;125(1):135-143.
3. Trimarco V, Ave E, Facco M, et al. Cross-talk between chronic lymphocytic leukemia (CLL) tumor B cells and mesenchymal stromal cells (MSCs): implications for neoplastic cell survival. Oncotarget. 2015;6(39):42130-42149.
4. Trentin L, Agostini C, Facco M, et al. The chemokine receptor CXCR3 is expressed on malignant B cells and mediates chemotaxis. J Clin Invest. 1999;104(1):115-121.
5. Martini V, Gattazzo C, Frezzato F, et al. Cortactin, a Lyn substrate, is a checkpoint molecule at the intersection of BCR and CXCR4 signalling pathway in chronic lymphocytic leukaemia cells. Br J Haematol. 2017;178(1):81-93.
6. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):684-701.
7. Trentin L, Frasson M, Donella-Deana A, et al. Geldanamycin-induced Lyn dissociation from aberrant Hsp90-stabilized cytosolic complex is an early event in apoptotic mechanisms in B-chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;112(12):4665-4674.
8. Burger JA, Wiestner A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. Nat Rev Cancer. 2018;18(3):148-167.
9. Visentin A, Facco M, Gurrieri C, et al. Prognostic and Predictive Effect of IGHV Mutational Status and Load in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on FCR and BR Treatments. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(10):678-685 e674.
10. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood. 2019;133(11):1205-1216.
11. Visentin A, Bonaldi L, Rigolin GM, et al. The combination of complex karyotype subtypes and IGHV mutational status identifies new prognostic and predictive groups in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Cancer. 2019;121(2):150-156.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760.
13. International CLLIPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17(6):779-790.
14. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(1):12-20.
15. Visentin A, Compagno N, Cinetto F, et al. Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Protective role of immunoglobulin replacement therapy. Haematologica. 2015;100(12):e515-518.
16. Visentin A, Imbergamo S, Gurrieri C, et al. Major infections, secondary cancers and autoimmune diseases occur in different clinical subsets of chronic lymphocytic leukaemia patients. Eur J Cancer. 2017;72:103-111.
17. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1998;338(21):1506-1514.
18. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-215.
19. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016;127(3):303-309.
20. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). J Clin Oncol. 2010;28 (11):1863-1869.
21. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2007;109(2):405-411.
22. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):928-942.
23. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2019;381(5):432-443.
24. Gentile M, Zirlik K, Ciolli S, et al. Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. Eur J Cancer. 2016;60:154-165.
25. Flinn IW, Panayiotidis P, Afanasyev B, et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. Am J Hematol. 2016;91(9):900-906.
26. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379(26):2517-2528.
27. Foa R, Del Giudice I, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. Am J Hematol. 2014;89(5):480-486.
28. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1873-1883.
29. Langerak AW, Ritgen M, Goede V, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. Blood. 2019;133(5):494-497.
30. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):43-56.
31. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia. 2020;34(3):787-798.
32. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. Blood. 2018;131(4):379-386.
33. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. Br J Haematol. 2018;180(5):666-679.
34. Visentin A, Deodato M, Mauro FR, et al. A scoring system to predict the risk of atrial fibrillation in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol. 2019;37(4):508-512.
35. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With

Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. J Clin Oncol. 2018;36(19):1973-1980.
36. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2019;37(16):1391-1402.
37. Cuneo A, Barosi G, Danesi R, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment in chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma: A multidisciplinary position paper. Hematol Oncol. 2019;37(1):3-14.
38. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94(12):1353-1363.
39. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2019;37(4):269-277.
40. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood. 2011;117(11):3016-3024.
41. Cuneo A, Follows G, Rigolin GM, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab as first salvage treatment in chronic lymphocytic leukemia and indirect comparison with ibrutinib: a GIMEMA, ERIC and UK CLL FORUM study. Haematologica. 2018;103(7):1209-1217.
42. Innocenti I, Morelli F, Autore F, et al. Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience. Br J Haematol. 2019;187(1):e8-e11.
43. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Ann Oncol. 2017;28(5):1050-1056.
44. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. Blood. 2018;132(1):31-39.



A e B: LLC a cellule B: linfociti al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Leucemia linfatica cronica, ibrutinib, venetoclax, obinutuzumab, IGHV.

Indirizzi per la corrispondenza

Livio Trentin
UOC Ematologia e Immunologica Clinica
Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
Tel. 049 8212298
Fax 049 8211970
livio.trentin@unipd.it

Mieloma multiplo



Francesca Bonello, Sara Bringhen

Divisione di Ematologia, Università degli Studi di Torino, Azienza Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

Introduzione

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia ematologica caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo, che producono elevate quantità di immunoglobuline aberranti o delle loro catene leggere e inducono danno d'organo. Con un'incidenza di circa 6,9: 100.000 abitanti anno è la seconda neoplasia ematologica più frequente dopo il linfoma, e nel 2019 sono state stimate circa 32.100 nuove diagnosi. Il MM è tipicamente una patologia dell'anziano, con un'età mediana alla diagnosi di 69 anni e con circa un terzo dei pazienti con più di 75 anni all'esordio [1]. Ancora oggi è considerata una patologia incurabile, nonostante l'introduzione di nuovi farmaci abbia permesso di compiere notevoli progressi nella ricerca della sua cura. Negli ultimi anni infatti si è assistito a un progressivo incremento della sopravvivenza dei pazienti, e i dati recentemente presentati ad ASCO 2019 dal gruppo della Mayo Clinic indicano una sopravvivenza a 4 anni del 75% per i pazienti con una diagnosi successiva al 2013 [2]. Storicamente il miglioramento della sopravvivenza negli anni ha riguardato i soggetti giovani (<65 anni) sottoposti a trapianto autologo (ASCT), mentre i dati sulla sopravvivenza nel paziente anziano risultano più controversi [3]. Le evidenze più recenti indicano comunque un miglioramento della sopravvivenza anche nei pazienti anziani fino all'età di 80 anni [2,4,5]. Tale miglioramento deriva dall'introduzione nella pratica clinica di nuove classi di farmaci caratterizzati da elevata efficacia e da un profilo di sicurezza favorevole, tra cui gli agenti immunomodulanti (IMiD), gli inibitori del proteasoma (PI) di nuova generazione e gli anticorpi monoclonali (mAb). La maggior parte dei dati sui nuovi regimi terapeutici disponibili proviene dai trial clinici, che arruolano una popolazione di pazienti altamente selezionata, senza severe comorbidità. Ad oggi mancano dati provenienti dal cosiddetto *real life,* ovvero dalla comune pratica clinica, che include una proporzione significativa dei pazienti anziani non arruolabili in studi clinici per polipatologie o scarso performance status. Pertanto, la corretta gestione del paziente anziano affetto da MM risulta estremamente complessa e richiede un'attenta calibrazione dei dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche in base alle caratteristiche del paziente da trattare. La popolazione anziana è infatti estremamente eterogenea e la scelta dell'intensità e dell'obbiettivo del trattamento rappresenta oggi una delle sfide più complesse per l'ematologo.

L'argomento di questo capitolo verterà sull'approccio al paziente anziano affetto da MM, con particolare focus sul suo inquadramento clinico e sulla scelta del regime terapeutico ottimale in base a comorbidità e performance status.

Gli score geriatrici

La corretta valutazione del paziente anziano è fondamentale nella scelta del trattamento appropriato, che risulti efficace e allo stesso tempo non induca eccessiva tossicità né limitazioni nella qualità di vita. La popolazione anziana è estremamente eterogenea e l'età cronologica da sola non è sufficiente per la caratterizzazione dei pazienti. Numerosi parametri sono stati identificati negli anni come predittivi di aumentata vulnerabilità, tra i quali la capacità funzionale del paziente, il performance status e i marker sierologici di senescenza cellulare. Diversi parametri sono stati incorporati in altrettanti score geriatrici, con l'obiettivo di identificare modelli predittivi per la sopravvivenza e la tollerabilità dei trattamenti. Gli score geriatrici sono infatti volti a indentificare i pazienti dotati di maggiore fitness e in grado di ricevere terapie più intense, con l'obiettivo di eradicare la malattia e i pazienti fragili, i quali richiedono un approccio terapeutico volto a preservare la qualità di vita limitando le tossicità. La definizione di fragilità, in inglese *frailty*, indica una sindrome geriatrica complessa caratterizzata dal declino delle funzioni fisiologiche e da una ridotta capacità di adattamento a condizioni sfavorevoli [6,7]. Spesso il paziente fragile è escluso dagli studi clinici; la sua identificazione tramite score ottenuti su parametri valutati proprio in studi clinici è attualmente una delle sfide più complesse nella gestione del paziente anziano affetto da MM. Inoltre, tutti gli score sono ottenuti su pazienti alla diagnosi, mentre non sono ad oggi disponibili gli stessi dati sui pazienti alla recidiva. Di conseguenza, una valutazione dinamica dello stato di fragilità del paziente nel tempo potrebbe essere utile per

la sua gestione nelle fasi di malattia successive alla prima linea. I principali score geriatrici e gli studi che hanno portato al loro sviluppo sono riassunti nella Tabella 1 e descritti di seguito.

IMWG *Frailty Score*

Nel 2015 l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) ha sviluppato uno score basato su età, comorbidità (secondo la scala *Charlson Comorbidity Index*, CCI) e riserva funzionale dei pazienti (valutata tramite i questionari di *activity of daily living*, ADL e *instrumental activity of daily living*, IADL), includendo 869 pazienti non eleggibili al trapianto alla diagnosi arruolati in 3 trial clinici multicentrici (EMN01-NCT01093136; 26866138MMY2069-NCT01190787; IST-CAR-506 NCT01346787). L'età mediana dei pazienti era 74 anni. In analisi multivariata, questi fattori sono risultati essere delle variabili predittive di sopravvivenza (*overall survival*, OS) e sono stati incorporati in uno score additivo in cui il peso di ciascun parametro è dipeso dall'*hazard ratio* (HR) ottenuto nell'analisi multivariata (HR 1-2 → 1 punto; HR >2 → 2 punti). Lo score classifica i pazienti come fit (score=0, sopravvivenza a 3 anni 84%), a fitness intermedia (score=1, sopravvivenza a 3 anni 76%, HR 1,61 a confronto con i pazienti fit, p 0,04) e fragili (score≥2, sopravvivenza a 3 anni 57%, HR 3,57 a confronto con i pazienti fit, p<0,001). Oltre che per mortalità, lo score è risultato predittivo per rischio di progressione (HR in pazienti fragili vs. fit 1,68, p<0,001), interruzione della terapia per tossicità entro 1 anno (HR in pazienti fragili vs. fit 2,21, p<0,001) e rischio di eventi avversi (AEs) non ematologici di grado (G)≥3 (HR in pazienti fragili vs. fit 1.57, p=0,008).[8] Lo score IMWG è stato successivamente validato in una coorte di 125 pazienti alla diagnosi in una popolazione *real life* afferente a un singolo centro tedesco. La sopravvivenza a 3 anni è risultata rispettivamente del 91%, 77% e 47% per i pazienti fit, intermedi e frail [9].

Lo score IMWG è attualmente uno dei più utilizzati in Europa. Il vantaggio della sua utilizzazione risiede nella sua facilità di

Score	Popolazione in cui è stato sviluppato	Parametri analizzati	Categorie di pazienti	Predittività dello score
IMWG Frailty score [8,9]	869 NDMM ≥ 65 anni (mediana 74 aa) Non candidabili a ASCT 3 studi clinici	- Età - Comorbidità (CCI) - Stato funzionale (ADL e IADL)	Fit Fitness intermedia Fragili	OS PFS Interruzione terapia Tossicità G ≥3
R-MCI [10,11]	801 NDMM Candidabili e non a ASCT Età mediana 63 anni Pratica clinica, singolo centro	- Età - Performance status (KPS) - Patologie polmonari* - Compromissione renale - Fragilità** - Comorbidità - ± citogenetica	Fit Fitness intermedia Fragili	OS PFS
MAYO Frailty score [12]	351 NDMM Candidabili e non a ASCT Età mediana 65 anni Pratica clinica, singolo centro	- Età - Performance status (ECOG) - ntproBNP	No fattori di rischio 1 fattori di rischio 2 fattori di rischio 3 fattori di rischio	OS
FIRST simplified frailty score [14,15]	1623 NDMM Non candidabili a ASCT Età mediana 73 anni Studio clinico	- Età - Comorbidità (CCI) - Performance status (ECOG)	Non fragili Fragili	OS PFS Interruzione terapia Tossicità G ≥3
UK MRP [17]	2372 NDMM Non candidabili a ASCT Età mediana 74 anni 2 studi clinici	- Età - Performance status (WHO) - Stadio ISS - PCR	Basso rischio Rischio intermedio Alto rischio	OS PFS Mortalità precoce

Abbreviazioni: NDMM: nuova diagnosi mieloma multiplo; **ASCT:** trapianto autologo; **CCI:** Charlson comorbidity Index; **ADL** activity of daily living; **IADL:** instrumental activity of daily living; **OS:** overall survival; **PFS:** progression free survival; **KPS:** Karnofsky Performance Status; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **ISS:** International Staging System; **PCR:** proteina C reattiva. *Intesa come dispnea, riduzione di FEV_1/FVC, FEV_1, TLC, presenza di insufficienza respiratoria. ** Fragilità secondo il modello di Fried: perdita di peso involontaria, la facile esauribilità, la bassa spesa energetica, il rallentamento nella velocità del cammino e la debolezza muscolare.

***Tabella 1** - Principali score geriatrici utilizzati nel MM.*

compilazione, in quanto parte dei parametri sono auto-riportati dal paziente (questionari ADL e IADL), mentre i dati sulle comorbidità (CCI) posso essere facilmente reperiti durante l'anamnesi iniziale. Lo score può essere calcolato online (www.myelomafrailtyscorecalculator.net) e richiede circa 5-7 minuti di tempo.

Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI)

Lo score R-MCI è stato sviluppato nel 2017 in una coorte iniziale di 552 pazienti con mieloma alla diagnosi (NDMM) provenienti da un singolo centro in Germania ed è stato successivamente validato internamente in una coorte di 249 pazienti. L'età mediana era di 63 anni, e circa il 50% dei pazienti è stata sottoposto a trapianto autologo. In analisi multivariata, i parametri con impatto significativo sulla sopravvivenza sono risultati le comorbidità polmonari, l'alterata funzionalità renale, il performance status secondo Karnofski (KPS), l'età e la presenza di fragilità. Per la definizione di fragilità sono stati presi in considerazione la perdita di peso involontaria, la facile esauribilità, la bassa spesa energetica, il rallentamento nella velocità del cammino e la debolezza muscolare, secondo il modello di Fried (≤2 fattori fragilità moderata, ≥3 fattori fragilità severa) [10]. Lo score R-MCI classifica i pazienti in tre categorie distinte: fit (R-MCI<3, OS mediana 10 anni), fitness intermedia (RMCI 4-6, OS mediana 4,4 anni) e fragili (R-MCI>6, OS mediana 1,2 anni) [11]. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata rispettivamente di 4,1, 1,9 e 0,9 anni.
Il R-MCI può essere calcolato online (www.myelomacomorbidityindex.org). Lo score R-MCI è stato sviluppato anche su pazienti sottoposti ad autotrapianto di cellule staminale (ASCT), per cui è tra i più indicati per valutare la candidabilità ad ASCT. A differenza dell'IMWG score, per calcolarlo sono richiesti dati aggiuntivi come i parametri spirometrici e alcune variabili utilizzate per la definizione di fragilità secondo Fried (e.g. il *test time up and go*), che, per quanto semplici da calcolare, potrebbero non essere di comune pratica clinica.

MAYO *Clinic Frailty Score*

Lo score proposto dalla MAYO Clinic è stato ottenuto su 351 pazienti con NDMM afferenti a un singolo centro, sia candidabili sia non candidabili ad autotrapianto di cellule staminali (ASCT), con un'età mediana di 65 anni. Questo modello prende in considerazione l'età (≥70 anni), il performance status (ECOG≥2) e il nt-proBNP (≥300 ng/L) come biomarker di senescenza. In base a questo modello, i pazienti sono classificati in 4 categorie e, con un follow up mediano di 5,4 anni, presentano una sopravvivenza mediana non raggiunta se non hanno nessuno dei fattori elencati, di 4,8 anni se hanno un solo fattore di rischio, di 2,3 anni se ne hanno 2 e di 1,5 anni se li hanno tutti e 3 (p<0,001) [12]. A differenza degli score precedenti, questo score non è ad oggi validato in un'ulteriore coorte di pazienti, ma rappresenta uno strumento semplice e rapido che potrebbe risultare utile nella pratica clinica.

FIRST frailty score semplificato

Recentemente, il gruppo francese di Thierry Facon et al. [13] ha proposto uno score geriatrico semplificato sviluppato sulla popolazione di 1.623 pazienti di nuova diagnosi non candidabili a trapianto arruolati nello studio randomizzato di fase III FIRST [13]. Questo score si basa su età, comorbidità (CCI) e performance status secondo ECOG e identifica due categorie di pazienti: non fragili (0-1 punti) e fragili (≥2 punti). Indipendentemente dal trattamento ricevuto, i pazienti fragili hanno mostrato un maggior rischio di progressione (PFS mediana 19 vs. 24 mesi, HR 1,36, p< 0,001) e di morte (OS mediana 42 vs. 70 mesi, HR 1,86, p<0,001) rispetto ai pazienti non fragili. Inoltre, il rischio di interrompere il trattamento per tossicità (HR 1,66, p=0,003) e di sviluppare eventi avversi (AEs) di grado G≥3 ematologici (HR 1,16, p=0,04) e non ematologici (HR 1,18, p=0,005) è risultato maggiore per i pazienti fragili [14]. Lo score è stato recentemente validato dai colleghi olandesi su 612 pazienti arruolati nello studio HOVON87/NMSG18, mostrando un rischio significativamente maggiore di morte (HR per OS 1,53, p<0,001) e di AEs non ematologici G3-4 (HR 1,38, p=0,001) per i pazienti fragili rispetto ai pazienti non fragili. Nessuna differenza è stata invece riscontrata in termini di PFS, AEs ematologici G3-4 o interruzione del trattamento per tossicità [15]. Un possibile vantaggio di questo modello risiede nella semplicità dei parametri analizzati e nella sua facile riproducibilità nella pratica clinica e in analisi retrospettive, in quanto i dati considerati sono facilmente reperibili in tutti gli studi clinici. Tuttavia, considerare solo il performance status come valutazione funzionale del paziente anziano potrebbe risultare troppo semplicistico e limitare la corretta identificazione della fragilità [16]. Inoltre, questo modello è stato sviluppato su una popolazione che esclude i pazienti con ECOG>2, ed estenderlo a una popolazione *real life*, in cui questi pazienti sono invece rappresentati, potrebbe rendere la categoria di pazienti fragili troppo eterogenea, includendo nella categoria fragili dei soggetti con caratteristiche e necessità terapeutiche molto differenti. Anche nel modello usato per la validazione dello score, solo il 4% dei pazienti aveva ECOG >2.

UK *Myeloma Research Alliance Risk Profile* (MRP)

Nel 2019 Cook et al. [17] hanno sviluppato e validato uno score su 2.372 pazienti alla diagnosi non eleggibili a trapianto autologo arruolati in due studi clinici randomizzati (Myeloma IX e Myeloma XI). Si tratta, finora, della più grande coorte di pazienti utilizzata per la definizione di uno score geriatrico nel MM. I parametri inclusi nel modello sono il performance status secondo WHO, l'età, lo stadio ISS e i valori sierici di proteina C reattiva (PCR). Questo score, chiamato *UK Myeloma Research Alliance Risk Profile* (MRP) definisce pazienti a basso, intermedio ed alto rischio, ed è risultato predittivo per sopravvivenza (OS mediana 5 anni, 3,6 anni e 2 anni rispettivamente), PFS (20 mesi, 17 mesi e 12 mesi rispettivamente) e mortalità precoce (OR 2,14 per i pazienti a rischio intermedio e OR 4,76 per

i pazienti ad alto rischio rispetto ai pazienti a basso rischio), indipendentemente dal tipo di terapia e dal rischio citogenetico dei pazienti [17]. Si tratta anche in questo caso di un modello semplice, che include dati facilmente reperibili nella routine clinica. Come per il modello francese, utilizza solo il performance status valutato dal clinico come indice di riserva funzionale del paziente, e non considera parametri riportati dal paziente come nel caso di ADL (Activity of Daily Living) e IADL (Instrumental Activities of Daily Living). Inoltre, include la valutazione della PCR come marker di senescenza cellulare, che tuttavia presenta una bassa specificità in questa accezione [18].

Nuovi parametri in corso di valutazione

Lo score geriatrico ottimale dovrebbe includere parametri oggettivi, facilmente riproducibili e ottenibili nella comune pratica clinica. Tra questi, sta acquistando rilevanza crescente la valutazione della sarcopenia come indice predittivo di sopravvivenza e tolleranza al trattamento. Per sarcopenia si intende uno stato di declino muscoloscheletrico caratterizzato da perdita di forza muscolare e prestanza fisica e diminuzione della massa muscolare [19]. La forza muscolare viene valutata mediante un dinamometro manuale, la prestanza fisica tramite diversi test tra i quali il più standardizzato è la velocità del cammino e, infine, la massa muscolare tramite metodiche di imaging, tra le quali il gold standard è la TC dell'area muscolo-scheletrica della terza vertebra lombare. La sarcopenia è una condizione clinica che interessa circa il 5-10% della popolazione >65 anni e più di un terzo dei pazienti oncologici, e la sua presenza è stata associata a outcome inferiori e aumentata mortalità [20-22]. In uno studio olandese su pazienti con NDMM a fitness intermedia e fragili, la presenza di sarcopenia è risultata rispettivamente del 5% e del 18% e la diminuzione della massa muscolare è risultata associata ad aumentato rischio d'interruzione del trattamento per tossicità (HR 2,84, p 0,002) e mortalità (HR per OS 2,76, p 0,008) [23]. Altri studi sono in corso per valutare l'impatto della sarcopenia e il suo ruolo nella valutazione geriatrica.

Altri parametri in corso di valutazione includono lo stato nutrizionale, il numero di farmaci assunti e la presenza di depressione o declino cognitivo.

Scelta del trattamento in base alla fitness: *primum non nocere*

Personalizzare la terapia sulla base della fitness del paziente contribuisce a migliorarne l'outcome. Se è ormai chiaro che la valutazione geriatrica è essenziale alla diagnosi, quale score utilizzare è ancora oggetto di discussione e, per rispondere a questa domanda, servono dati da studi clinici prospettici. Le recenti linee guida dell'*European Myeloma Network* (EMN) indicano il *frailty* score IMWG e lo score R-MCI come strumenti raccomandati per identificare i pazienti anziani fit, a fitness intermedia e fragili [24].

Il paziente anziano fit è candidato a terapie a dose piena in regimi di associazione a 3 o più farmaci, con lo scopo di ottenere una remissione completa di malattia e lo stato di malattia minima residua (MRD) negativa. Tra questi regimi, la recente introduzione delle combinazioni daratumumab-VMP e daratumumab-Rd promette di rivoluzionare lo scenario attuale. Il paziente fit con una buona funzione d'organo può anche essere valutato per l'ASCT condizionato con melphalan a dose piena o ridotta in base all'età (≤70 anni vs >70 anni) e alle condizioni generali. L'ASCT è ormai considerato terapia standard fino ai 70 anni di età, salvo controindicazioni, e molti trial clinici recenti hanno posto a 70 anni il cut-off per eleggibilità.

Il paziente a fitness intermedia è candidato a terapie a due farmaci o a triplette a intensità ridotta come per esempio il VMP con bortezomib a schema settimanale. In questo caso, l'obiettivo è un bilancio tra l'ottenimento di buona risposta e tollerabilità. Infine, il paziente fragile richiede un approccio personalizzato con doppiette a dose ridotta, volto a controllare la malattia per garantire una buona qualità di vita, evitando il più possibile le tossicità. In altri casi, come per esempio in presenza di severo declino cognitivo, la sola terapia di supporto volta al controllo dei sintomi può essere indicata. Nei pazienti fragili infatti l'obiettivo della terapia non è la massima efficacia quanto piuttosto il controllo dei sintomi, limitando il più possibile le tossicità correlate al trattamento.

In questa direzione, lo studio randomizzato EMN01 è stato il primo studio a dimostrare che i regimi a tre farmaci non offrono alcun vantaggio sui regimi a due farmaci nei pazienti non fit. Infatti, nessun vantaggio in termini di PFS e OS è stato osservato nei pazienti a fitness intermedia e fragili riceventi le triplette MPR (melphalan, prednisone, lenalidomide) e CRD (ciclofosfamide, lenalidomide, desametasone) rispetto alla doppietta Rd (lenalidomide, desametasone). Nei pazienti a fitness intermedia, la OS mediana è risultata rispettivamente di 61, 67 e non raggiunta nei tre bracci; nei pazienti fragili, la OS mediana di 45, 41 e 48 mesi rispettivamente. Al contrario, nei pazienti fit la sopravvivenza è risultata maggiore per coloro che hanno ricevuto una tripletta (OS mediana 80 mesi per braccio MPR, 81 mesi per braccio CRD e 50 mesi per braccio Rd)[25].

La scelta dei possibili trattamenti in base alla fitness del paziente è riassunta nella Tabella 2.

Terapie standard nel paziente non candidabile a trapianto alla diagnosi

In passato la terapia standard del paziente anziano non candidabile ad ASCT consisteva in regimi contenenti agenti alchilanti e steroidi, tra i quali l'associazione di melphalan e prednisone (MP) [26,27]. Nell'ultimo ventennio l'introduzione di nuovi farmaci come i PI, gli IMiD, e, più recentemente, i mAb ha consentito lo sviluppo di nuovi regimi terapeutici dotati di maggiore efficacia e tollerabilità rispetto alle terapie convenzionali. Gli schemi ad oggi più utilizzati sono la combinazione di bortezomib, melphalan e prednisone (VMP) e l'associazione di lenalidomide e desametasone (Rd). Ad oggi non sono disponibili dati

FIT 0 IMWG frailty score / 0-3 R-MCI / 0 Mayo score OBIETTIVO: **MASSIMA EFFICACIA**	FITNESS INTERMEDIA 1 IMWG frailty score / 4-6 R-MCI / 1-2 Mayo score OBIETTIVO: **BILANCIO EFFICACIA-TOSSICITÀ**	FRAGILE 2 IMWG frailty score / 7-9 R-MCI / 3 Mayo score OBIETTIVO: **MINIMA TOSSICITÀ**
• ASCT * • Daratumumab-VMP • Daratumumab-Rd • VRd • VMP o Rd* • VCd	• VMP settimanale • Rd (o Rd-R) • VRd light • Vd • VCd settimanale	• Rd ad intensità ridotta • Vd ad intensità ridotta • Terapia di supporto
Abbreviazioni: **ASCT**: trapianto autologo; **VMP**: bortezomib,melphalan,prednisone; **Rd**: lenalidomide, desametasone; **VRd**: bortezomib, lenalidomide, desametasone; **VCd**: bortezomib, ciclofosfamide, desametasone; **Vd**: bortezomib, desametasone. * In pazienti selezionati con buona funzione d'organo. Condizionamento standard fino a 70 anni, eventuale condizionamento ridotto nei pazienti > 70 anni. ** VMP o Rd quando dove non disponibili i regimi con daratumumab.		

***Tabella 2** - Scelta del trattamento nel paziente anziano alla diagnosi in base alla fitness*

prospettici da studi randomizzati per definire la superiorità di un regime rispetto all'altro. Una meta-analisi su 474 pazienti arruolati in due studi clinici (GIMEMA-MM-03-05 e EMN01) non ha dimostrato alcuna differenza significativa in termini di PFS e OS tra VMP e Rd nei pazienti a rischio citogenetico standard (HR per PFS 0,96; HR per OS 1,08) con un beneficio in OS a favore del gruppo Rd nei pazienti >75 anni (HR 1,81). Nei pazienti ad alto rischio è stato osservato un beneficio significativo per il braccio VMP, indipendentemente dall'età (HR per PFS 0,54; HR per OS 0,73) [28]. Lo studio randomizzato REAL-MM è il primo a confrontare direttamente i due regimi e fornirà risultati più completi (NCT03829371). I recenti risultati dei due studi di fase III (descritti in seguito) che associano il mAb anti-CD38 daratumumab promettono di cambiare ulteriormente lo scenario clinico attuale, con i regimi di combinazione daratumumab-VMP e daratumumab-RD presto nella pratica clinica.
I risultati degli studi principali sul paziente anziano alla diagnosi sono riportati nella Tabella 3.

Regimi con bortezomib

L'aggiunta del bortezomib al regime MP (VMP) è stata valutata nello studio di fase III VISTA su 682 pazienti che sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere 9 cicli di VMP vs. MP. Il regime VMP si è dimostrato superiore in termini di tasso di risposta (*overall response rate* [ORR] 71% vs 35%, p<0,001), PFS (24 vs. 17 mesi, p<0,001) e sopravvivenza (OS mediana 56 vs. 43 mesi, p<0.001) [29]. Il beneficio in termini di sopravvivenza è stato osservato anche nei pazienti ≥75 anni (30% dei pazienti arruolati, OS mediana 51 vs. 33 mesi, HR 0,70) [30]. I pazienti nel braccio VMP hanno sperimentato un tasso maggiore di AEs G3-4 tra i quali figurano la trombocitopenia (38 vs. 31%) e la neuropatia periferica (13% vs. 0), mentre i tassi di neutropenia sono risultati simili (40% vs. 38%). Le tossicità sono diminuite dopo il quarto ciclo di VMP con il passaggio alla somministrazione di bortezomib settimanale, diventando sovrapponibili a quelle del braccio MP [31]. Rispetto ai pazienti trattati con MP, i pazienti trattati con VMP hanno riportato una peggiore qualità di vita durante il trattamento, conseguente al maggior numero di AEs riportati. Questo dato è risultato tuttavia transitorio e nessuna differenza significativa è rimasta tra i due bracci al termine della terapia [32].
Con lo scopo di ridurre la tossicità, diversi schemi e vie di somministrazione del bortezomib sono stati valutati negli anni. La somministrazione settimanale di bortezomib ha dimostrato una sensibile riduzione dei tassi di neuropatia e di tossicità ematologica, senza inficiare l'efficacia della terapia. Infatti, la dose cumulativa di bortezomib è risultata simile a quella dello schema bisettimanale a causa del minor tasso d'interruzione della terapia [33,34]. Anche la somministrazione sottocute invece che per via endovenosa ha ridotto sensibilmente il tasso di neuropatia (38% vs. 53%, p=0,04; G≥3 6% vs. 16%, p=0,02), senza riduzione dell'efficacia, ed è ormai diventata la prima scelta nella pratica clinica [33-35].
Lo studio di fase III UPFRONT ha confrontato tre regimi contenenti bortezomib (Vd, VTd e VMP) in 502 pazienti con NDMM. Nessuna differenza in termini di PFS (15, 15 e 17 mesi rispettivamente) e OS (50, 52, 53 mesi rispettivamente) è stata osservata tra i tre bracci, suggerendo che anche la doppietta può essere presa in considerazione come trattamento iniziale. La PFS osservata, inferiore a quella degli altri studi con regimi contenenti bortezomib alla diagnosi, può essere spiegata dall'elevato tasso di sospensione della terapia per tossicità correlate al trattamento (22%, 26% e 28% nei tre bracci) nei pazienti in studio, certamente influenzato dalla somministrazione endovenosa e bisettimanale del farmaco. Un'altra spiegazione è data dal fatto che lo studio ha arruolato pazienti *real life* e non una popolazione altamente selezionata come generalmente avviene per gli studi clinici. Infatti, il 42% dei pazienti in studio aveva un'età ≥75 anni (vs. 30% nel VISTA) e il 18% dei pazienti un'età ≥80 anni; inoltre, sono stati arruolati anche pazienti con comorbidità [36].
Uno studio olandese in corso sta valutando il regime VMP a

STUDIO	POPOLAZIONE	REGIME	PFS (mesi)	OS (mesi)	TOSSICITÀ (G3-4)
Vista [29-32]	n 682 età mediana 71 30% ≥ 75 anni	VMP vs. MP	24 vs. 17 p<0,0011	56 vs. 43 p<0,001	Trombocitopenia 38% vs. 31% Neutropenia 40% vs. 38% Neuropatia 13% vs. 0
Upfront [36]	n 502 età mediana 73 42% ≥ 75 anni	Vd vs. VTd vs. VMP	15 vs. 15 vs. 17 p ns	50 vs. 52 vs. 53 p ns	Trombocitopenia 2% vs. 4% vs. 15% Neutropenia 2% vs. 3% vs. 19% Neuropatia 22% vs. 27% vs. 20% Infezioni 21% vs. 16% vs. 18%
First [13,37-39]	n 1623 età mediana 73 35% ≥ 75 anni	Rd vs. MPT	26 vs. 22 p< 0,001	59 vs. 49 p< 0,001	Neutropenia 28% vs. 45% Neuropatia 3% vs. 9% Infezioni 29% vs. 17%
Swog S0777 [41]	n 525 età mediana 63	VRd vs. Rd	39 vs. 20	63 vs. 31	Neuropatia periferica 33% vs. 11%
Alcyone [43,44]	n 702 età mediana 71 30% ≥ 75 anni	Dara-VMP vs. VMP	36 vs. 19 p< 0,001	OS nr HR 0.60	Neutropenia 39% vs. 38% Trombocitopenia 34% vs. 37% Infezioni 22% vs. 15% Neuropatia 1 vs. 4%
Maia [45]	n 737 età mediana 73 43% ≥ 75 anni	Dara-Rd vs. Rd	NR vs. 31 p< 0,001	NR	Neutropenia 50% vs. 35% Infezioni 32% vs. 23%
Clarion [46]	n 955 età mediana 72 31% ≥ 75 anni	KMP vs. VMP	22 vs. 22 p ns	NR HR 1.2	Neutropenia 22% vs. 29% Trombocitopenia 15% vs. 21% Ipertensione 9% vs. 3% Neuropatia 0 vs. 8%

Abbreviazioni: **PFS:** progression free survival; **OS:** overall survival; **VMP:** bortezomib,melphalan,prednisone; **MP:** melphalan, prednisione; **Vd:** bortezomib, desametasone, **VTd:** bortezomib, talidomide, desametasone; **Rd:** lenalidomide, desametasone; **MPT:** melphlan, prednsione, talidomide; **VRd:** bortezomib, lenalidomide, desametasone; **KMP:** carfilozmib, melphalan,prednsione; **Dara:** daratumumab.

***Tabella 3** - Principali studi di fase III nel paziente anziano alla diagnosi*

dose ridotta (bortezomib secondo schema settimanale, melphalan a 6 mg/m^2 e prednisone a 30 mg/m^2) in una coorte di pazienti a fitness intermedia e fragili. Risultati preliminari con un follow up mediano di 22 mesi mostrano una PFS mediana di 17 mesi per tutti i pazienti. La OS mediana invece è di 45 mesi per i pazienti a fitness intermedia e di 31 mesi per i pazienti fragili (HR 2,13, p=0,009). Il tasso di sospensione del trattamento per AEs è risultato significativamente maggiore nei pazienti fragili (51% vs. 29%, HR 2,52, p 0,005), suggerendo che per questa categoria di pazienti siano preferibili regimi a intensità ulteriormente ridotta [23].

Regimi con lenalidomide

Nello studio di fase III FIRST 1623 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Rd fino a progressione vs. 18 cicli di Rd (Rd18) vs. 12 cicli di MPT (melphalan, prednisone, talidomide).

I pazienti trattati con Rd in continuo hanno mostrato un vantaggio in termini di PFS rispetto agli altri due bracci (PFS mediano 26, 21 e 22 mesi rispettivamente; HR per Rd vs MPT 0,69, p>0,001) e una riduzione nel rischio di morte rispetto al braccio MPT (OS mediana 59, 62, 49 mesi rispettivamente; HR per Rd vs. MPT 0,78, p=0,002) [13,37]. Anche nei pazienti >75 anni (35% della popolazione) il vantaggio in termini di PFS (HR per Rd vs. MPT 0,78) e OS (HR per Rd vs. MPT 0,78) è stato mantenuto, ma non nei pazienti ad alto rischio citogenetico [38]. Il trattamento con Rd è risultato associato a un minor tasso di neutropenia (G≥3 28% vs. 45%) e neuropatia (G≥3 1% vs. 9%), ma ad un tasso maggiore di infezioni (G≥3 29% vs. 17%) rispetto al braccio MPT. I risultati di una meta-analisi su 1133 pazienti non candidabili a trapianto trattati con Rd arruolati in 3 studi randomizzati hanno mostrato una PFS mediana di 29 mesi e una OS mediana di 67 mesi [39].

Lo studio di fase III RV-MM-PI-0752 confronta un regime Rd *light* o Rd-R (Rd standard per 9 cicli seguiti da lenalidomide alla dose ridotta di 10 mg fino a progressione) con il regime Rd standard in pazienti anziani a fitness intermedia (IMWG *frailty score* 1). I risultati preliminari presentati ad ASH 2018, dopo un follow up mediano di 25 mesi, non mostrano alcuna differenza significativa in termini di PFS (18,3 vs. 15.5 mesi, HR 0,93, p ns) e OS (a

18 mesi 85% vs. 81%, HR 0,73, p=ns) tra i due bracci. Il tasso di AEs ematologici G4 e non ematologici G3-4 è risultato inferiore nel braccio Rd-R (30% vs. 39%), così come il tasso di riduzione del dosaggio di lenalidomide dopo i primi 9 cicli (1% vs 21%) [40]. Questo studio si colloca nello scenario della terapia modulata sulla fitness del paziente e suggerisce che un regime con nuovi farmaci ad intensità ridotta possa essere una scelta ottimale per il paziente a fitness intermedia, mantenendo un'elevata efficacia al pari di un profilo di tossicità più favorevole.

L'aggiunta di bortezomib allo schema Rd (VRd) è stata confrontata con Rd nello studio di fase III SWOG S0777, che ha arruolato sia pazienti candidabili sia non candidabili a trapianto (età mediana 63 anni). L'outcome nei pazienti >75 anni in termini di PFS e OS è stato simile a quello nella popolazione generale, mostrando un vantaggio per il braccio VRd (PFS mediana 39 vs. 20 mesi; OS mediana 63 vs. 31 mesi). Il tasso di interruzione della terapia per tossicità è risultato maggiore nel braccio VRd (23% vs. 10%). Come atteso, il tasso di neuropatia G≥3 è risultato maggiore nel braccio VRd (33% vs. 11%, p<0,001) e particolarmente elevato anche in luce della somministrazione di bortezomib per via endovenosa e con schema bisettimanale [41]. Su queste basi il regime VRd potrebbe pertanto essere preso in considerazione anche nel paziente anziano, specialmente se fit, nonostante i numerosi limiti di questo studio richiedano attenta valutazione. In particolare, i due bracci prevedevano schemi di dosaggio differenti (VRd: 8 cicli di 21 giorni; Rd: 6 cicli di 28 giorni) e l'età non è stata considerata come fattore di stratificazione, creando uno sbilanciamento tra i due gruppi (età ≥65 anni 38% in VRd vs. 48% in Rd) e rendendo difficile il confronto per età.

Uno studio di fase II ha valutato uno schema VRd a dosi ridotte (lenalidomide 15 mg e bortezomib settimanale) per 9 cicli, seguiti da 6 cicli di consolidamento con lenalidomide alla stessa dose e bortezomib ogni 15 giorni. Sono stati arruolati 53 pazienti con un'età mediana di 73 anni. Dopo un follow up mediano di 30 mesi, il PFS è risultato di 35 mesi e la OS mediana non raggiunta. Solo un paziente ha sviluppato neuropatia G3, suggerendo elevata efficacia e ottima tollerabilità per regime VRd *light*, che richiederà la conferma in studi randomizzati [42].

Regimi con daratumumab

I risultati ottenuti con l'avvento del mAb anti-CD38 daratumumab promettono di rivoluzionare lo scenario della terapia iniziale del paziente anziano non candidabile a trapianto autologo. Nello studio di fase III ALCYONE, 702 pazienti sono stati randomizzati a ricevere VMP per 9 cicli con o senza daratumumab. I pazienti nel braccio con daratumumab, dopo l'induzione hanno continuato a ricevere infusioni mensili di daratumumab fino a progressione. L'età mediana dei pazienti era di 71 anni, con circa il 30% dei pazienti sopra i 75 anni [43].

In base ai dati aggiornati pubblicati a gennaio 2020, con un follow up mediano di 40 mesi, i pazienti nel braccio sperimentale continuano a mostrare un rischio significativamente inferiore di progressione o morte (PFS mediana 36 vs. 19 mesi, HR 0,42, p<0,001, endpoint principale dello studio) e di morte (OS mediana non raggiunta in entrambi i bracci, HR 0,60, p<0,001) rispetto al braccio di controllo [44]. Il vantaggio in termini di PFS e OS è stato osservato anche nei pazienti con età ≥75 anni, ma non nei pazienti ad alto rischio citogenetico. Anche i tassi di MRD negatività (il maggiore predittore di OS disponibile oggi), sono risultati 4 volte maggiori nel braccio con daratumumab (28% vs. 7%, p<0,001, cut-off 10^{-5}), così come il tasso di MRD sostenuta a 12 mesi. Durante l'induzione non sono state osservate differenze significative in termini di AEs G3-4 tra i due bracci, con l'eccezione degli eventi infettivi (22% vs. 15%), mentre il profilo di tossicità durante il mantenimento con daratumumab è risultato estremamente favorevole. Su queste basi la combinazione daratumumab-VMP è stata approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e dalla *European Medicines Agency* (EMA). Il vantaggio di questo schema risiede, oltre che nell'efficacia della combinazione, nel fatto che i pazienti ricevono una sorta di mantenimento, dopo un'induzione a maggiore intensità, che, in maniera simile al mantenimento nel setting post-ASCT, potrebbe consentire un miglior controllo di malattia nel tempo.

Daratumumab è stato valutato anche in combinazione con Rd vs. Rd standard su 737 pazienti alla diagnosi nello studio di fase III MAIA. La popolazione in studio è risultata leggermente più anziana rispetto all'ALCYONE, con un'età mediana alla diagnosi di 73 anni e il 43% dei pazienti con ≥75 anni. Dopo un follow up mediano di 28 mesi, i pazienti trattati con la tripletta hanno mostrato un rischio significativamente minore di progressione o morte (PFS mediano non raggiunto vs. 31 mesi, HR 0,56, p<0,001) e un tasso di MRD negatività superiore (24% vs. 7%, p<0,001, cut-off 10^{-5}) rispetto ai pazienti trattati con Rd standard [45]. I pazienti trattati con daratumumab-Rd hanno sperimentato un tasso maggiore di neutropenia (50% vs. 35%) e infezioni (32% vs. 23%) G3-4, ma il tasso d'interruzione per AEs è risultato maggiore nel braccio Rd (7% vs. 16%). Anche questa combinazione si è dimostrata favorevole in tutti i sottogruppi, senza tuttavia riuscire a superare l'impatto sfavorevole dell'alto rischio citogenetico. La tripletta è già approvata da FDA e verrà presto approvata anche a livello europeo.

I risultati ottenuti con queste nuove combinazioni sono straordinari sia in termini di profondità della risposta che di profilo di sicurezza e verosimilmente rappresenteranno lo standard of care per il paziente anziano non candidabile a trapianto, specialmente se con buona fitness. Quale possa essere l'applicabilità nella popolazione non selezionata di anziani a fitness intermedia e fragili rimane una questione aperta. Nonostante il buon profilo di sicurezza dimostrato nei trial, è possibile che questi pazienti beneficino maggiormente di regimi con nuovi farmaci ma a intensità ridotta. In questo senso, uno studio randomizzato francese (IFM 2017_03) sta confrontando la combinazione daratumumab-lenalidomide con Rd nei pazienti fragili alla diagnosi.

Nuovi regimi terapeutici in corso di valutazione

Il PI di seconda generazione carfilzomib è uno degli agenti-cardine dei trattamenti alla recidiva ed è stato valutato anche come terapia di prima linea nel paziente anziano. Nello studio randomizzato di fase III CLARION, la combinazione carfilzomib, melphalan, prednisone (KMP) per 9 cicli non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di PFS rispetto al VMP standard (PFS mediana 22 mesi in entrambi i bracci). Il tasso di AEs G≥3 è risultato simile nei due gruppi (75% vs. 76%), ma le incidenze di insufficienza renale, tossicità cardiovascolare, dispnea e ipertensione sono risultate maggiori nel braccio KMP [46]. Il tasso lievemente maggiore di AEs severi, fatali o risultanti l'interruzione del trattamento registrato nel braccio KMP potrebbe contribuire a spiegare l'assenza del beneficio atteso, a dimostrazione che nella popolazione anziana è fondamentale mantenere profili di sicurezza favorevoli per consentire aderenza terapeutica e risposte durature. Un'altra possibile spiegazione potrebbe risiedere nella durata definita (9 cicli) della terapia prevista, rispetto all'approccio continuativo, che sta dimostrando i maggiori vantaggi in termini di PFS negli studi più recenti. In questa direzione, due studi di fase I/II, hanno dimostrato come la combinazione di carfilzomib, ciclofosfamide e desametasone seguita da mantenimento con carfilzomib fino a progressione sia estremamente efficace, con una PFS mediana di circa 36 mesi in entrambi gli studi [47]. Alla luce dei risultati dello studio CLARION, verosimilmente la combinazione KMP non verrà approvata in questo setting, ma altre triplette sono attualmente in corso di valutazione. Tra queste, l'associazione di carfilzomib a Rd (KRd) appare la più promettente ed è stata valutata in uno studio di fase I/II su 53 pazienti alla diagnosi sia candidabili sia non candidabili a trapianto. In particolare, nella popolazione di pazienti non candidabile a trapianto (23 pazienti, età mediana 72 anni), i tassi di PFS ed OS a 3 anni sono stati dell'80% e del 100% rispettivamente, e l'80% dei pazienti ha raggiunto una risposta completa (CR). Il regime si è dimostrato ben tollerato e gli AEs G≥3 più frequenti sono stati quelli ematologici (piastrinopenia 39%, neutropenia 30%) [48]. Recentemente è iniziato l'arruolamento nello studio randomizzato EMN20, che compara KRd con Rd in pazienti fit o a fitness intermedia e ha come obiettivi principali la valutazione del tasso di MRD e la PFS.

Ixazomib, PI di terza generazione, rappresenta un farmaco estremamente promettente per la terapia continuativa del paziente anziano, in quanto è l'unico agente di questa classe a biodisponbilità orale. L'associazione di ixazomib con Rd seguita da mantenimento con ixazomib è stata valutata in 65 pazienti alla diagnosi. Nel sottogruppo di pazienti non candidabili a trapianto la PFS mediana è risultata di 21 mesi e il regime è stato ben tollerato, senza differenze significative in AEs rispetto alla popolazione giovane [49]. Uno studio di fase III (NCT01850524) sta attualmente confrontando la tripletta IRd con Rd.

Lo studio di fase II HOVON 143 sta valutando la tripletta ixazomib, daratumumab e desametasone in pazienti anziani a fitness intermedia e fragili. Risultati preliminari presentati ad ASH 2019 sui primi 46 pazienti arruolati mostrano una PFS mediana di 23 mesi per la coorte a fitness intermedia e di 12 mesi per la coorte di pazienti fragili, con una OS a 12 mesi stimata rispettivamente del 96% e 74%. Il regime si è dimostrato estremamente ben tollerato nei pazienti a fitness intermedia, mentre per i pazienti fragili sono state registrate un numero maggiore di tossicità G≥3, in particolare di piastrinopenia (21%) e gastrointestinali (21%). Circa un terzo dei pazienti ha interrotto il trattamento e il 9% è andato incontro a morte tossica nei primi 3 mesi dall'arruolamento. Questo indica la necessità di una migliore identificazione del paziente fragile a elevato rischio di complicanze [50].

Nuove combinazioni con il mAb anti-CD38 isatuximab sono in corso di valutazione nel paziente anziano con buon performance status. Sia l'associazione isatuximab-VRd seguita da mantenimento con isatuximab e lenalidomide, sia la combinazione isatuximab-VCd seguita da mantenimento con isatuximab hanno ottenuto risultati incoraggianti in studi preliminari, con un ORR intorno al 90% e il 40% di pazienti con MRD negatività [51,52]. Lo studio di fase III IMROZ sta confrontando la quaterna isatuximab-VRd con VRd, mentre un altro studio randomizzato (NCT02513186) sta confrontando l'associazione di isatuximab a VRd vs. VCd. I risultati di questi studi sono attesi con impazienza, e potrebbero modificare ulteriormente lo scenario terapeutico del paziente anziano alla diagnosi.

Ruolo del trapianto autologo alla diagnosi: eleggibilità e sicurezza

Storicamente l'età limite per definire la candidabilità ad ASCT è stata posta a 65 anni, con circa 2/3 dei pazienti esclusi da questo percorso terapeutico [1]. Oggi le linee guida europee (ESMO 2017) raccomandano invece il trapianto autologo fino ai 70 anni in pazienti fit, mentre quelle americane (NCNN 2017) non definiscono un'età limite, previa un'accurata selezione del paziente [53,54]. In linea con questi cambiamenti, alcuni trial clinici come il GRIFFIN e il PERSEUS (daratumumab-VRd vs. Vrd) su pazienti alla diagnosi candidati ad ASCT hanno esteso l'età fino a 70 anni tra i criteri d'inclusione. In presenza di buoni performance status e funzione d'organo si può considerare l'ASCT condizionato con melphalan 200 mg/m^2 come terapia standard fino ai 70 anni, mentre tra i 71 e i 75 anni la scelta deve essere attentamente valutata e dosi minori di melphalan (es 100 mg/m^2 o 140 mg/m^2) dovrebbero essere prese in considerazione.

In questi pazienti, infatti, il rischio di tossicità correlata a trapianto potrebbe inficiare la potenziale maggiore efficacia terapeutica. Uno studio del 2001 di Badros et al. [55] su 70 pazienti oltre i 70 anni (età mediana 72 anni) sottoposti ad ASCT ha riportato un'elevata mortalità correlata a trapianto (TRM, 16%) con il condizionamento standard (melphalan 200 mg/m^2). Con una dose ridotta a 140 mg/m^2 la procedura è stata tollerata in modo significativamente migliore (TRM 5%) a fronte di un'ef-

ficacia sovrapponibile in tassi di risposte complete (CR 28% e 27% rispettivamente) e sopravvivenza libera da eventi (EFS) [55]. Il doppio ASCT condizionato con melphalan 100 mg/m^2 dopo un'induzione *bortezomib-based* e seguito da mantenimento con lenalidomide è stato valutato in uno studio prospettico di fase II su pazienti fino a 75 anni di età. Questo regime si è rivelato estremamente efficace (PFS mediana 48 mesi, OS a 5 anni 63%), nonostante una TRM nei pazienti >70 anni significativamente maggiore (19%) rispetto ai pazienti più giovani (TRM 5%) [56]. Uno studio francese su 56 pazienti con età ≥65 anni sottoposti a singolo (94%) o doppio (6%) trapianto autologo condizionato con melphalan 200 mg/m^2 (64%) o 140 mg/m^2 (36%) dopo un'induzione *bortezomib-based* ha mostrato un ORR del 96% (40% CR) e una PFS a 2 anni del 76%, con una tendenza a una maggiore efficacia per i pazienti trattati con melphalan 200 mg/m^2. In questi pazienti altamente selezionati (età mediana 67 anni, 80% dei pazienti con ≤1 comorbidità) la TRM a 100 giorni è stata dello 0% [57]. Infine, i dati presentati all'ASH 2018 di uno studio prospettico di fase II su 41 pazienti ≥65 anni (età mediana 68, range 65-75) sottoposti ad ASCT condizionato con melphalan 200 mg/m^2 dopo induzione con VTD dimostrano una buona tollerabilità della procedura (TRM 2,7%) e un'ottima efficacia (PFS a 3 anni 82%, OS a 3 anni 90%) [58]. Nonostante il confronto tra studi clinici sia da prendere con cautela, una possibile spiegazione nella minore TRM osservata negli studi più recenti potrebbe risiedere nella migliore selezione del paziente anziano da sottoporre ad ASCT. Anche le evidenze provenienti dal *real life* indicano buoni risultati nei pazienti ≥65 anni sottoposti ad ASCT. I dati europei del registro EBMT su pazienti con MM sottoposti ad ASCT indicano un incremento nel tempo del numero di pazienti sottoposti a trapianto, soprattutto nella popolazione con età ≥65 anni. Negli anni 1991-1995 questi pazienti rappresentavano solo il 3% dei pazienti sottoposti ad ASCT, percentuale salita al 18% negli anni 2006-2010 [59]. In uno studio retrospettivo italiano su 83 pazienti fit con età mediana 67 anni (range 65-74 anni) sottoposti ad ASCT, il tasso di ORR è stato del 93% con circa il 40% di CR e una PFS mediana di 35 mesi. Solo l'11% dei pazienti è andato incontro ad AEs G3-4, senza differenza tra i pazienti con più o meno di 70 anni; la TRM a 100 giorni è stata dello 0% [60]. Questi dati di efficacia e sicurezza dovranno essere valutati nel contesto clinico attuale, nel quale nuovi schemi terapeutici recentemente approvati o in fase di approvazione (Dara-VMP e Dara-Rd) potrebbero mettere in discussione il vantaggio finora dimostrato dell'ASCT, specialmente nei pazienti con età ≥65 anni.

Terapia alla recidiva

Negli ultimi anni le opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti alla recidiva si sono ampliate notevolmente. I principali trial clinici in questo setting sono condotti sui pazienti indipendentemente dall'età, e i pazienti più anziani (≥ 75 anni) e fragili risultano spesso sottorappresentati o esclusi per comorbidità o performance status o a causa di pregresse tossicità dalle terapie precedenti. Gli obiettivi del trattamento in base alla fitness sono gli stessi del paziente alla diagnosi, anche se mancano dati sulla valutazione geriatrica del paziente alla recidiva. Diventa dunque cruciale nella pratica clinica capire quale terapia scegliere per il paziente anziano in base alla sua fitness, basandosi sulle evidenze disponibili e sul giudizio clinico.
I principali studi clinici sulle combinazioni terapeutiche approvate in recidiva e i dati sull'efficacia nei pazienti anziani sono riassunti nella Tabella 4.

Carfilzomib

Nello studio di fase III ASPIRE, pazienti non refrattari a PI e lenalidomide sono stati randomizzati a ricevere KRd vs. Rd. L'età mediana era di 64 anni e il 12% dei pazienti aveva ≥75 anni. Il vantaggio di PFS ottenuto per il braccio KRd (PFS mediano 26,3 vs. 17,6 mesi, HR 0,69) è stato mantenuto anche nel sottogruppo di pazienti con età ≥75 anni (PFS mediano 30.3 vs. 16,6 mesi, HR 0,62). Per quanto riguarda la sopravvivenza (OS mediana 48 vs. 40 mesi, HR 0,79), è stato osservato anche un vantaggio in termini di OS per i pazienti ≥75 anni trattati con KRd (HR 0,80, 95% CI 0,50-1,3) [61]. Nel braccio KRd (ma non nel braccio Rd) i pazienti con età ≥70 anni hanno riportato tassi maggiori di AEs G≥3 cardiovascolari (14% vs. 5%) e d'interruzione del trattamento per tossicità cardiovascolare (6,8% vs. 1,4%) rispetto ai pazienti più giovani. A parità di età, i tassi di interruzione del trattamento per tossicità nei pazienti ≥70 anni sono comunque risultati simili nei due bracci (34% vs. 35%) [62,63].
Nello studio ENDEAVOR pazienti non refrattari a PI sono stati randomizzati a ricevere Kd vs. Vd. Anche in questo studio, l'età mediana era di 65 anni, con il 15% dei pazienti con età ≥75 anni. Il vantaggio del Kd in termini di PFS (mediana 18,7 vs. 9,4, HR 0,53) è risultato evidente anche nei pazienti ≥75 anni (19 vs. 9 mesi, HR 0,38), così come il vantaggio in termini di OS (mediana 47,8 vs. 38,8, HR 0,76; in ≥75 anni 36,1 vs. 23,9 mesi, HR 0,78)[64]. Anche in questo studio, tra i pazienti trattati con carfilzomib quelli con età ≥75 anni hanno sperimentato un tasso maggiore di AEs G≥3 cardiovascolari rispetto ai pazienti più giovani (10,4% vs. 3,6%). Tra i pazienti ≥75 anni, il tasso d'interruzione del trattamento per AEs è risultato comunque minore nel braccio Kd rispetto a Vd (26% vs 35%) [65,66]. I regimi contenti carfilzomib possono essere considerati efficaci e sicuri nel paziente anziano e le combinazioni KRd e Kd sono entrambe approvate in Europa. Tuttavia, particolare attenzione dovrebbe essere rivolta alla selezione del paziente, specialmente in presenza di comorbidità cardiovascolari preesistenti o ipertensione non controllata.
Nuove combinazioni terapeutiche con carfilzomib sono in corso di valutazione. Tra queste l'associazione di isatuximab a Kd appare tra le più promettenti, e i primi dati dello studio randomizzato di fase III IKEMA (NCT03275285, isatuximab-Kd vs. Kd) sono attesi a breve.

STUDIO	POPOLAZIONE	REGIME	PFS (mesi)	PFS in ≥ 75 anni
Aspire [61-63]	n 792 età mediana 64 12% ≥ 75 anni mediana terapie 2	KRd vs. Rd	26 vs. 18 HR 0,69	30 vs. 17 HR 0,62
Endeavor [64-66]	n 929 età mediana 65 15% ≥ 75 anni mediana terapie 2	Kd vs. Vd	19 vs. 9 HR 0,53	19 vs. 9 HR 0,38
Tour Maline-MM1 [67-69]	n 722 età mediana 66 15% ≥ 75 anni mediana terapie nr	IxaRd vs. Rd	21 vs. 15 HR 0,74	19 vs. 13 HR 0,87
MM-003 [70]	n 302 età mediana 65 8% > 75 anni mediana terapie 5	Pd vs. desametasone	4 vs. 2 HR 0,48	Nr HR 0,36
Optimismm [72]	n 712 età mediana 68 16% ≥ 75 anni mediana terapie 2	PVd vs. Vd	10 vs. 6 HR 0,65	Nr HR 0,78
Icaria [73]	n 307 età mediana 67 20% ≥ 75 anni mediana terapie 3	IsaPd vs. Pd	12 vs. 7 HR 0,59	Nr HR 0,48
Castor [74-76]	n 498 età mediana 64 12% ≥ 75 anni mediana terapie 2	DaraVd vs. Vd	17 vs. 7 HR 0,31	18 vs. 8 HR 0.26
Pollux [74,77]	n 569 età mediana 65 11% ≥ 75 anni mediana terapie 1	DaraRd vs. Rd	NR vs. 18 HR 0,41	29 vs. 11 HR 0,27
Eloquent2 [79,80]	n 321 età mediana 66 20% ≥ 75 anni mediana terapie 2	EloRd vs. Rd	19 vs. 15 HR 0,7**0**	nr HR 0,63

Abbreviazioni: **PFS:** progression free survival; **KRd:** carfilzomib, lenalidomide, desametasone; **Rd:** lenalidomide, desametasone; **HR** hazard ratio; **Kd** carfilzomib desametasone; **Vd:** bortezomib, desametasone; **IRd:** ixazomib, lenalidomide, desametasone; **Pd** pomalidomide, desametasone; **PVd:** pomalidomide, bortezomib, desametasone; **IsaPd:** isatuximab, pomalidomide, desametasone; **daraVd:** daratumumab, bortezomib, desametasone; **DaraRd:** daratumumab, lenalidomide, desametasone; **elorRd:** elotuzumab, lenalidomide, desametasone

__Tabella 4__ - Principali studi di fase III alla recidiva e outcome nel paziente anziano.

Ixazomib

Il PI ixazomib in associazione con Rd (IRd) è stato confrontato con Rd (+placebo) nello studio di fase III TOURMALINE-MM1 in pazienti non refrattari a PI e lenalidomide. I pazienti trattati con la tripletta (età mediana 66 anni) hanno mostrato un vantaggio in termini di PFS (20,6 vs. 14,7 mesi, HR 0,74), mantenuto anche nei pazienti ≥75 anni (18,5 vs. 13,1 mesi, HR 0,87) che rappresentavano il 15% della popolazione dello studio. Il beneficio in termini di PFS è stato osservato anche nei pazienti ad alto rischio citogenetico [67]. La tripletta si è rivelata ben tollerata con i principali AEs G≥3 rappresentati dalla piastrinopenia (19% vs. 9%) e dalla diarrea (6% vs. 3%)[68]. Anche i dati relativi alla qualità di vita, endpoint secondario dello studio, sono risultati molto positivi [69].

La combinazione ixazomib-Rd rappresenta ad oggi l'unica tripletta approvata con somministrazione completamente orale e presenta un profilo di sicurezza favorevole. Queste caratteristiche la rendono particolarmente invitante specialmente nella popolazione anziana, per gli indubbi vantaggi sulla qualità di vita garantiti dai limitati accessi ospedalieri richiesti durante la terapia.

Pomalidomide

L'IMiD di terza generazione pomalidomide associato a desametasone (Pd) ha dimostrato un vantaggio rispetto a desametasone ad alte dosi in termini di PFS (4 vs. 1,9 mesi, HR 0,48) e OS (13 vs. 8 mesi, HR 0,78) in pazienti fortemente pretrattati, tra i quali il 90% era refrattario a lenalidomide e il 75% anche a bortezomib. Nessuna differenza in termini di PFS è stata osservata nei pazienti con più o meno di 65 anni riceventi Pd. Gli AEs G≥3 principali riportati sono stati la neutropenia (48%), le infezioni (34%) e l'anemia (33%) [70]. In uno studio di fase II l'aggiunta di ciclofosfamide orale a Pd ha mostrato un vantaggio in termini di PFS rispetto a Pd (9,5 vs. 4,4 mesi, HR 0,54), senza un significativo aumento dei tassi di citopenia o infezioni [71]. Secondo il consenso EMN del 2018 nei pazienti anziani refrattari a lenalidomide e PI, specialmente se fit, la combinazione di pomalidomide e desametasone con eventuale aggiunta di ciclofosfamide rappresenta un'opzione ragionevole [24].

Una consistente proporzione di pazienti anziani riceve regimi contenenti lenalidomide come prima o seconda linea, per cui diventa fondamentale capire come trattare la quota sempre maggiore di pazienti refrattari a lenalidomide, sui quali mancano dati conclusivi nella maggior parte dei trial clinici con i nuovi farmaci. Una risposta a questo problema arriva dallo studio di fase III OPTIMISMM in cui la combinazione pomalidomide, bortezomib, desametasone (PVd) è stata confrontata con Vd in una popolazione di pazienti esposta a lenalidomide, tra i quali il 70% di refrattari. Il regime PVd si è dimostrato significativamente superiore in termini di PFS (9,5 vs 5,5 mesi, HR 0,65), specialmente se somministrato in prima recidiva (17,8 vs 9,4 mesi, HR 0,55). Una tendenza verso una migliore PFS è stata riportata anche nei pazienti con età >75 anni (16% della popolazione, HR 0,78). Il regime PVd ha riportato tassi maggiori di neutropenia (41% vs. 9%) e infezioni G≥3 (31% vs. 18%) [72]. Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio di fase III ICARIA, che confronta l'associazione di isatuximab a Pd vs. Pd in pazienti trattati con una mediana di 3 linee di terapia precedenti, esposti a lenalidomide (93% refrattari) e stratificati in base all'età (20% dei pazienti ≥75 anni). Il braccio sperimentale ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS (11,5 vs. 6,6 mesi, HR 0,59), mantenuto anche nei pazienti con età ≥75 anni (HR 0,48). Il tasso di tossicità G≥3 è risultato sovrapponibile nei due bracci, salvo un tasso lievemente maggiore di neutropenia nel braccio sperimentale (85% vs. 70%)[73].

Daratumumab

Lo studio randomizzato di fase III CASTOR ha confrontato l'associazione di daratumumab a 8 cicli di Vd seguiti da mantenimento con daratumumab fino a progressione, con 8 cicli di Vd standard in pazienti non refrattari ai PI. L'aggiunta di daratumumab a Vd ha dimostrato un vantaggio in termini di tassi di MRD negatività (12% vs. 2%, soglia 10^{-5}) e di PFS (mediano 16,7 vs 7,1, HR 0,31), mantenuto anche nei pazienti ≥75 anni (17,9 vs. 8,1 mesi; HR 0,26; 12% della popolazione in studio) [74]. I pazienti trattati con Dara-Vd hanno sperimentato tassi maggiori di tossicità ematologica G≥3, in particolare di piastrinopenia (45% vs. 33%). Il tasso di piastrinopenia G≥3 è risultato sovrapponibile nei pazienti ≥75 anni [75,76]. Lo studio POLLUX ha invece comparato la tripletta daratumumab-Rd con Rd standard. I pazienti nel braccio sperimentale hanno riportato un vantaggio in termini di MRD negatività (26% vs. 6%, soglia 10^{-5}) e di PFS (NR vs. 17,5 mesi, HR 0,41), con un beneficio pronunciato anche nei pazienti ≥75 anni (28,9 vs. 11,4 mesi; HR 0,27, 11% della popolazione in studio) [74,77]. L'aggiunta di daratumumab a Rd non ha aumentato significativamente il tasso di tossicità G≥3, con l'eccezione della neutropenia (54% vs. 39%) e delle infezioni (28,3% vs. 22,8%). I pazienti ≥75 anni hanno riportato tassi di AEs sovrapponibili a quelli della popolazione in studio. Le due triplette con il mAb sono attualmente approvate sia da FDA sia da EMA e ampiamente utilizzate nella pratica clinica. I dati di questi due studi, nonostante il numero limitato di pazienti ≥75 anni arruolati, suggeriscono che le triplette contenenti daratumumab possano essere utilizzate con sicurezza anche nei pazienti anziani. Le reazioni infusionali, principale tossicità correlata a daratumumab, sono risultate maneggevoli e limitate alle prime infusioni anche nei pazienti anziani, con un tasso lievemente maggiore di reazioni G3-4 nei pazienti ≥75 anni rispetto ai pazienti tra i 65 e i 74 anni nello studio POLLUX (13,8% vs. 4,9%) ma non nello studio CASTOR (10% vs. 8,5%) [74].

Daratumumab è in corso di valutazione anche associato ad altre combinazioni. Lo studio Apollo (NCT03180736) sta confrontando la tripletta daratumumab-Pd con Pd. La tripletta ha già ricevuto un'approvazione accelerata da FDA sulla base dei risultati preliminari di uno studio di fase II, che ha mostrato una PFS di circa 9 mesi, superiore alla PFS dell'associazione Pd riportata in altri studi (circa 4 mesi) [78].

Elotuzumab

Il mAb anti-SLAMF7 elotuzumab è stato valutato nello studio randomizzato di fase III ELOQUENT-2 in associazione a Rd (Elo-Rd vs. Rd). Il 20% dei pazienti aveva un'età di 75 anni. I pazienti trattati con Elo-Rd hanno riportato un vantaggio in termini di PFS (19,4 vs. 14.9, HR 0,70), mantenuto anche nella fascia di età ≥75 anni (HR 0,63), e OS (48 vs. 40 mesi). La tripletta ha dimostrato di non incrementare il tasso di tossicità correlata al trattamento e le reazioni infusionali sono state rare (1%) e di lieve entità [79,80]. Questa combinazione, approvata sia da FDA che da EMA, risulta pertanto ampiamente utilizzabile nella popolazione anziana e può essere presa in considerazione anche nei pazienti più fragili proprio in considerazione del profilo di sicurezza favorevole.

Nello studio di fase II ELOQUENT-3 l'aggiunta di elotuzumab a Pd ha mostrato un vantaggio di PFS rispetto a Pd (10,3 vs. 4,7 mesi, HR 0,54) con un profilo di tossicità sovrapponibile tra i due bracci [81]. Per questo motivo l'associazione Elo-Pd è stata approvata da FDA per i pazienti trattati con almeno due linee e con lenalidomide. La combinazione Elo-Vd non ha invece dimostrato un vantaggio significativo in termini di efficacia in studi preliminari [82].

Terapia di supporto nel paziente anziano fragile

L'idea di terapia personalizzata nel paziente anziano è incentrata sull'identificazione dei fattori correlati al paziente che possano aumentare il rischio di outcome avverso inteso come mortalità precoce (entro 2 mesi dalla diagnosi), tossicità e declino funzionale correlati alla terapia. I risultati di una meta-analisi su 1.146 pazienti anziani arruolati in studi clinici con nuovi farmaci hanno mostrato un tasso di mortalità correlata a tossicità del trattamento del 4,1%. In particolare, l'incidenza di morti tossiche è stata del 3% nei pazienti <80 anni e del 12% in quelli ≥80 anni. La maggior parte delle morti tossiche è stata causata da complicanze cardiologiche (28%), infettive (26%) o vascolari (15%) [83]. Lo studio MRC XIV fitness (NCT03720041) si occuperà di confrontare la terapia con IRd a dose standard indipendentemente dallo stato di fragilità con IRd a dosi aggiustate in base alla fitness in pazienti anziani alla diagnosi. In questo contesto, è pertanto fondamentale riuscire a distinguere i pazienti in grado di tollerare una terapia, anche se a dosi aggiustate in base alla loro fitness, dai pazienti da destinare a sola terapia di supporto volta ad alleviare i sintomi e garantire una discreta qualità di vita. I pazienti fragili con severe comorbidità, specialmente alla recidiva, possono beneficiare di una terapia contenitiva (con basse dosi di ciclofosfamide o melphalan, prednisone con o senza talidomide) volta solamente a controllare i sintomi della malattia [24]. In un'analisi sulla qualità di vita di 557 pazienti con MM, i sintomi più invalidanti riportati sono risultati il dolore (72%), l'astenia (88%) e la dispnea (61%) [84]. Il controllo del dolore con una terapia analgesica appropriata ed eventualmente con la radioterapia è fondamentale anche in assenza di un trattamento antineoplastico attivo [85].

Prospettive future

Nell'era della medicina personalizzata, riuscire a scegliere il trattamento migliore per il paziente affetto da MM è un'esigenza quanto mai attuale. Questo è particolarmente vero per la popolazione anziana, che è quella più colpita dalla patologia ed è formata da individui estremamente eterogenei per età, comorbidità e riserva funzionale. È ormai assodato che l'età da sola non è sufficiente come criterio guida per la scelta del trattamento. A dimostrazione di questo, in passato i pazienti con MM sono stati spesso considerati candidabili ad ASCT fino ai 65 anni, mentre oggi, tanto nella pratica clinica quanto nei protocolli sperimentali, stiamo assistendo a uno spostamento in avanti dell'età limite per l'ASCT fino ai 70 anni e, in alcuni casi, anche oltre. Negli anni, modelli di valutazione geriatrica più o meno complessi sono stati sviluppati per guidare il giudizio clinico, che pur rimane fondamentale nell'inquadramento del paziente. Quali siano i parametri migliori da prendere in considerazione è oggi uno degli argomenti più dibattuti in questo setting. Il modello ideale dovrebbe contenere parametri oggettivi, rapidi e facili da valutare nella routine ambulatoriale, ed economici. Tra i vari modelli, lo score IMWG e lo score R-MCI sono quelli raccomandati da un recente consenso EMN, ma nuovi score e nuovi parametri sono in corso di valutazione nella comunità scientifica, ad indicare che siamo ancora lontani dal modello perfetto [24]. Alcuni biomarcatori di senescenza cellulare e la composizione muscolare associata alla performance fisica appaiono come strumenti promettenti. Un'altra questione riguarda il peso da attribuire all'età - parametro presente in tutti i modelli proposti - nella valutazione del paziente. Ad esempio, lo score IMWG classifica come fragili tutti i pazienti con età >80 anni, indipendentemente da comorbidità e capacità funzionali. Rimane tuttavia da definire quanto l'età da sola possa essere considerata un criterio di fragilità e come si differenzi l'outcome per i pazienti fragili per comorbidità e per quelli fragili solo per età. I modelli disponibili oggi sono stati tutti sviluppati su pazienti con MM alla diagnosi. Purtroppo, il ruolo della valutazione geriatrica nei pazienti alla recidiva rimane ancora oggi inesplorato e studi futuri sono necessari per valutare come modulare il trattamento in questi pazienti. Una valutazione geriatrica dinamica, che tenga conto anche delle possibili tossicità residue causate dai trattamenti di prima linea, potrebbe infatti contribuire a migliorare la gestione dei pazienti alla recidiva.

In base alla valutazione geriatrica del paziente viene stabilito l'obiettivo del trattamento di prima linea. Nei pazienti con buona fitness va scelta una terapia volta a ottenere una risposta quanto più profonda e duratura possibile (CR, MRD negatività). Nei pazienti a fitness intermedia l'intensità della terapia va modulata per non indurre eccessiva tossicità, pur mantenendo la profondità della risposta come obiettivo principale. Infine, nel paziente fragile l'obiettivo è preservare la qualità di vita scegliendo un approccio contenitivo volto a controllare la malattia e i suoi sintomi piuttosto che alla sua eradicazione.

Tra i pazienti alla diagnosi non candidabili ad ASCT le terapie standard in Europa sono state fino a pochi mesi fa quelle bortezomib-based (VMP) e quelle lenalidomide-based (Rd). La scelta tra le due è sempre stata basata sul giudizio clinico e sulla volontà del paziente. La recente associazione del mAb anti-CD38 daratumumab a questi schemi (Dara-VMP e Dara-Rd) promette di rivoluzionare lo scenario terapeutico. Saranno tuttavia da identificare i candidati ideali per ricevere questi trattamenti, in particolare tra i pazienti a fitness intermedia. Inoltre, di fronte a queste combinazioni efficaci e con un profilo di tossicità favorevole, specialmente nel paziente con buona fitness, il vantaggio dimostrato dall'ASCT potrebbe essere messo in discussione. Allo stesso tempo, sarà ne-

cessario capire come trattare il paziente anziano alla recidiva che ha già ricevuto daratumumab, scegliendo il trattamento in base ai profili di tossicità e sicurezza delle combinazioni disponibili.
Un'altra questione aperta riguarda il trattamento ottimale del paziente anziano con malattia ad alto rischio citogenetico. Gli studi recenti dimostrano che i nuovi farmaci migliorano l'outcome dei pazienti ad alto rischio senza tuttavia abrogarne del tutto l'impatto negativo. Allo stato attuale, nessuno studio ha dimostrato chiare evidenze di beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti anziani ad alto rischio alla diagnosi. I dati più recenti suggeriscono il trattamento di associazione con un IMiD di seconda o terza generazione e un PI [86,87].
La gestione ottimale del paziente anziano fragile è estremamente complessa e deve essere mirata al controllo dei sintomi di malattia con terapie che risultino tollerate e non impattanti negativamente sulla qualità di vita. In questi pazienti sono spesso fondamentali gli approcci multidisciplinari, oltre ad una rete sociale e assistenziale in grado di gestirne le esigenze.
Infine, una delle questioni più controverse nell'approccio al paziente anziano affetto da MM riguarda l'applicabilità dei dati provenienti dai trial clinici alla popolazione *real life* che il clinico si trova a gestire ogni giorno in ambulatorio. Ad oggi mancano dati solidi sulla scelta del trattamento nel paziente normalmente escluso dagli studi clinici per comorbidità o performance status [88]. Possibili risposte a questa esigenza proverranno dallo studio in corso REAL-MM, che confronta i due standard VMP e Rd e arruola una popolazione non selezionata di pazienti, riproducendo così quella della pratica clinica. Altri studi clinici futuri sui pazienti anziani non candidabili a trapianto dovranno far luce sulla gestione ottimale di questa categoria di pazienti.

Bibliografia

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Myeloma - Cancer Stat Facts, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html (2017, accessed 12 February 2019).
2. Nandakumar B, Binder M, Dispenzieri A, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma (MM) including high-risk patients. J Clin Oncol. 2019;ASCO 37th Annual Meeting. Abstract: 8039.
3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol. 2016;43 (6):676-681.
4. Kristinsson SY, Anderson WF, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. Leukemia. 2014;28(6):1346-1348.
5. Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma. Leukemia. 2015;29(7):1616-1618.
6. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752-62.
7. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. Blood. 2018;131(5):515-524.
8. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. Blood. 2015;125(13):2068-2074. Erratum in: Blood. 2016 ;127(9):1213.
9. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. Haematologica. 2016;101(9):1110-9.
10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56.
11. Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, et al. A concise revised myeloma comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. Haematologica. 2017;102(5):910-921.
12. Milani P, Rajkumar SV, Merlini G, et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Am J Hematol. 2016;91(11):1129-1134.
13. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):906-917.
14. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. Leukemia. 2020;34(1):224-233.
15. Stege CAM, van der Holt B, Dinmohamed AG, et al. Validation of the FIRST simplified frailty scale using the ECOG performance status instead of patient-reported activities. Leukemia. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1038/s41375-020-0713-4.
16. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. J Clin Oncol. 2002;20(2):494-502.
17. Cook G, Royle K-L, Pawlyn C, et al. A clinical prediction model for outcome and therapy delivery in transplant-ineligible patients with myeloma (UK Myeloma Research Alliance Risk Profile): a development and validation study. Lancet Haematol. 2019;6(3):e154-e166.
18. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. Ageing Research Reviews 2018;47:214-277.
19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(4):16-31.
20. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014;5(4):253-9.
21. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. Clin Nutr. 2018;37(4):1101-1113.
22. Otten L, Stobäus N, Franz K, et al. Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer. Age Ageing. 2019;48(3):413-418.
23. Stege CAM, Nasserinejad K, Levin M-D, et al. Geriatric Impairments and Low Muscle Mass Are Associated with Treatment Discontinuation and Overall Survival in Newly Diagnosed Non-Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients (nte-NDMM) Treated with Dose-Adjusted Melphalan-Prednisone-Bortezomib (MPV) —Blood. 2018;ASH 60th Annual Meeting. Abstract:1889.
24. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). Leukemia. 2018;32(8):1697-1712.

25. Bringhen S, D'Agostino M, Paris L, et al. Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial. Haematologica. 2019; [Epub ahead of print].

26. Facon T, Mary JY, Pégourie B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. Blood. 2006;107(4):1292-8.

27. Hernández JM, García-Sanz R, Golvano E, et al. Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. Br J Haematol. 2004;127(2):159-164.

28. Larocca A, Mina R, Offidani M, et al. First-line therapy with either bortezomib-melphalan-prednisone or lenalidomide-dexamethasone followed by lenalidomide for transplant-ineligible multiple myeloma patients: a pooled analysis of two randomized trials. Haematologica. 2019; [Epub ahead of print].

29. San-Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. Engl J Med. 2008;359(9):906-17.

30. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol. 2013;31(4):448-55.

31. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. J Clin Oncol. 2010;28(13):2259-66.

32. Delforge M, Dhawan R, Robinson D, et al. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. Eur J Haematol. 2012;89(1):16-27.

33. Mateos MV, San-Miguel J, Goldschmidt H, et al. The effects of different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone for patients with newly diagnosed multiple myeloma who are transplant ineligible: a matching-adjusted indirect comparison. Leuk Lymphoma. 2020;61(3):680-690.

34. Mateos M-V, Bringhen S, Richardson PG, et al. Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. Haematologica. 2014;99(6):1114-22.

35. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol. 2011;12(5):431-40.

36. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. J Clin Oncol. 2015;33(33):3921-3929.

37. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood. 2018;131(3):301-310.

38. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. J Clin Oncol. 2016;34(30):3609-3617.

39. Manier S, Robinson S, Owen M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Metaanalysis of Efficacy in Pivotal Randomized Controlled Trials. In: 17th International Myeloma Workshop. Abstract Book. International Myeloma Society. 2019. Abstract:OAB-012.

40. Larocca A, Salvini M, Paoli L De, et al. Efficacy and Feasibility of Dose/Schedule-Adjusted Rd-R Vs. Continuous Rd in Elderly and Intermediate-Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: RV-MM-PI-0752 Phase III Randomized Study. Blood. 2018;ASH 60th Annual Meeting.Abstract:305.

41. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519-527.

42. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. Br J Haematol. 2018;182(2):222-230.

43. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2018;378(6):518-528.

44. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10218):132-141.

45. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-2115.

46. Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2019;133(18):1953-1963.

47. Bringhen S, Mina R, Petrucci MT, et al. Once-weekly versus twice-weekly carfilzomib in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A pooled analysis of two phase i/ii studies. Haematologica. 2019;104(8):1640-1647.

48. Dytfeld D, Jasielec J, Griffith KA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. Haematologica. 2014;99(9):e162-4.

49. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up including ixazomib maintenance. Leukemia. 2019;33(7):1736-1746.

50. Stege CAM, Nasserinejad K, van der Spek E, et al. Efficacy and Tolerability of Ixazomib, Daratumumab and Low Dose Dexamethasone (Ixa Dara dex) in Unfit and Frail Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients; Results of the Interim Efficacy Analysis of the Phase II HOVON 143 Study. Blood. 2019;ASH 61st Annual Meeting. Abstract:695.

51. Ocio EM, Otero PR, Bringhen S, et al. Preliminary Results from a Phase I Study of Isatuximab (ISA) in Combination with Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Non-Eligible for Transplant. Blood. 2018;ASH 60th Annual Meeting.Abstract:595.

52. Ocio EM, Bringhen S, Oliva S, et al. A Phase Ib Study of Isatuximab in Combination with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (VCDI) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Non-Eligible for Transplantation. Blood. 2017; ASH 59th Annual Meeting.Abstract:3160.

53. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4): iv52-iv61.

54. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(2):230-269.

55. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. Br J Haematol. 2001;114(3):600-7.

56. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. Blood. 2013;122(8):1376-83.

57. Garderet L, Beohou E, Caillot D, et al. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. Haematologica. 2016;101(11):1390-1397.

58. Nadiminti K, Strouse C, Vikas P, et al. A Single Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) Followed By Two Years of Post-Transplant Therapy in Recently Diagnosed Elderly Multiple Myeloma (MM) Patients. Safety and Response Results from the Prospective Phase II Trial (NCT01849783). Blood. 2018; ASH 60th Annual Meeting.Abstract:2153.

59. Auner HW, Szydlo R, Hoek J, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. Bone Marrow Transplant. 2015;50(2):209-215.

60. Antonioli E, Nozzoli C, Buda G, et al. Autologous stem cell transplantation is safe in selected elderly multiple myeloma patients. Eur J Haematol. 2020;104(2):138-144.

61. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2018;36(8):728-734.

62. Stewart a. K, Rajkumar SV, Dimopoulos M a., et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372(2):142-152.

63. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. Br J Haematol. 2017;177(3):404-413.

64. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(8):522-530.e1.

65. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016;17(1):27-38.

66. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. Leuk Lymphoma. 2017;58(10):2501-2504.

67. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng W-J, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood. 2017;130(24):2610-2618.

68. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621-34.

69. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol 2018;93(8):985-99.

70. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.

71. Baz RC, Martin TG, Lin H-Y, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood. 2016;127(21):2561-8.

72. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(6):781-794.

73. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019; 394(10214):2096-2107.

74. Mateos M-V, Spencer A, Nooka AK, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Haematologica. 2020;105(2):468-477.

75. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(8):754-766.

76. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica. 2018;103(12):2079-2087.

77. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica. 2018;103(12):2088-2096.

78. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood. 2017;130(8):974-981.

79. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(7):621-631.

80. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer. 2018;124(20):4032-4043.

81. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018;379(19:1811-1822.

82. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. Blood. 2016;127(23):2833-40.

83. Bringhen S, Offidani M, Palmieri S, et al. Early mortality in myeloma patients treated with first-generation novel agents thalidomide, lenalidomide, bortezomib at diagnosis: A pooled analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;130:27-35.

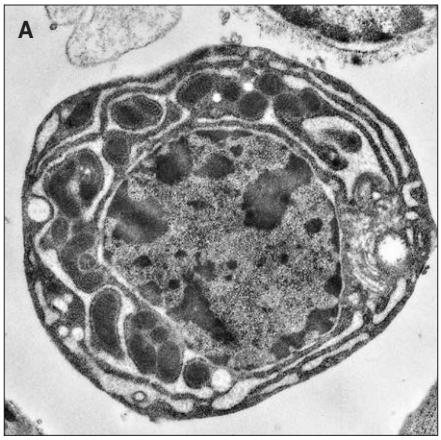
84. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: A multi-centre study. BMC Cancer. 2016;16:427.

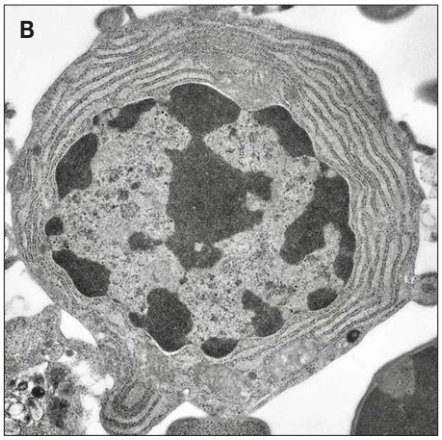
85. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. Haematologica. 2015;100(10):1254-1266.

86. Avet-Loiseau H, Facon T. Front-line therapies for elderly patients with transplant-ineligible multiple myeloma and high-risk cytogenetics in the era of novel agents. Leukemia. 2018;32(6):1267-1276.

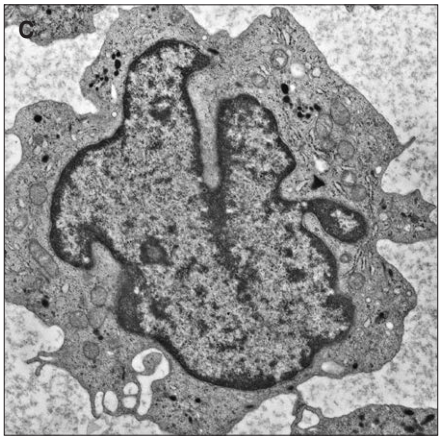
87. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016;127(24):2955-62..

88. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. N Engl J Med. 1999;341(27):2061-2067.

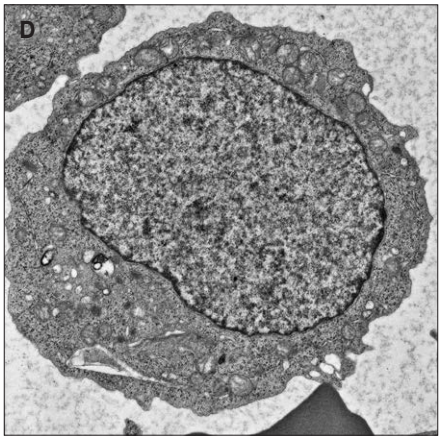




A-B: plasmacellule midollari al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).



C: LMA-M5: blasto midollare al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).



D: LMA-M1: blasto midollare al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Mieloma multiplo, paziente anziano, terapia personalizzata, valutazione geriatrica.

Indirizzi per la corrispondenza

Sara Bringhen, MD PhD
Divisione di Ematologia, Università degli studi di Torino, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino
Via Genova 3 - 10126 Torino
Tel: +39 011 6334301
Fax: +39 011 6334187
e-mail: sarabringhen@yahoo.com

Linfomi maligni



Francesco Merli, Stefano Luminari, Angelo Fama, Fulvio Massaro

Ematologia, Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia

Introduzione

L'età media della popolazione va progressivamente aumentando: se nel 2018 in Europa le persone con età maggiore di 65 anni rappresentavano il 19,8% della popolazione, nel 2060 saranno il 29,1% [Fonte: Eurostat].

Un effetto atteso dell'invecchiamento della popolazione è l'incremento delle patologie età correlate tra le quali le malattie oncologiche, inclusi i linfomi maligni. Oltre al dato epidemiologico va però registrato che proprio nei pazienti anziani, negli ultimi anni, si sono verificati i maggiori progressi in fatto di sopravvivenza. Nelle malattie onco-ematologiche in generale la sopravvivenza a 5 anni è aumentata del 30% circa nei pazienti con età superiore a 75 anni ed anche per quanto riguarda i linfomi non Hodgkin la forbice della sopravvivenza fra pazienti giovani ed anziani si è progressivamente ridotta (Figura 1) [(1)]. La gestione del paziente anziano affetto da linfoma richiede un approccio integrato (Figura 2), che consideri oltre alla presentazione della malattia, le caratteristiche del paziente, di cui oltre all'età avanzata occorre valutare il performance status, lo stato funzionale, le comorbidità e l'aspetto nutrizionale. Il fisiologico processo di invecchiamento si associa ad alterazioni significative della composizione corporea e di frequente ad un peggioramento della funzionalità epatica e renale, con conseguente alterato assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci. Nel caso specifico del paziente anziano con linfoma ne può derivare un'aumentata tossicità da farmaci (ematologica da adriamicina ed etoposide, cardiaca da antracicline, polmonare da bleomicina, neurologica da vincristina). Inoltre, la frequente presenza di significative comorbidità rappresenta un ulteriore fattore di complessità nella gestione della terapia del paziente anziano. Questa serie di elementi determina una ridotta tolleranza ai trattamenti convenzionali, associata a maggiore tossicità e morti correlate alla terapia, una significativa difficoltà nel mantenere un'intensità di dose ottimale ed una ridotta sopravvivenza dopo recidiva di malattia, elementi che rendono più severa la prognosi per questa coorte di pazienti [(2,3)].

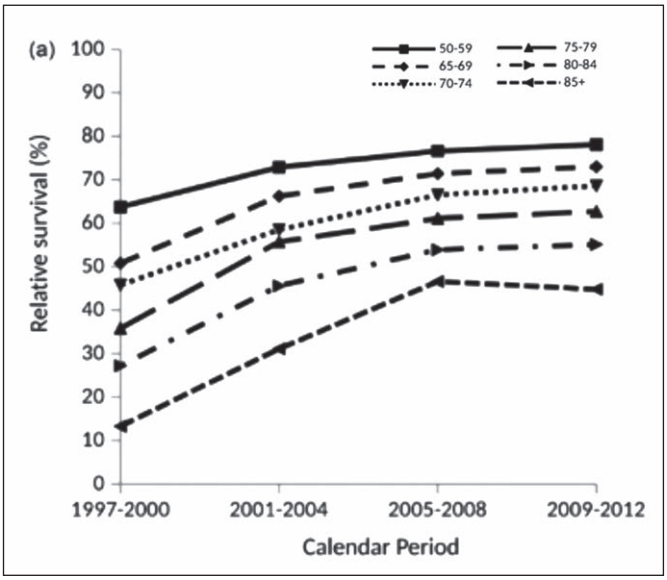


***Figura 1** - Andamento della sopravvivenza a 5 anni dei linfomi non Hodgkin per gruppi di età nel periodo 1997-2012 [SEER Data Base].*

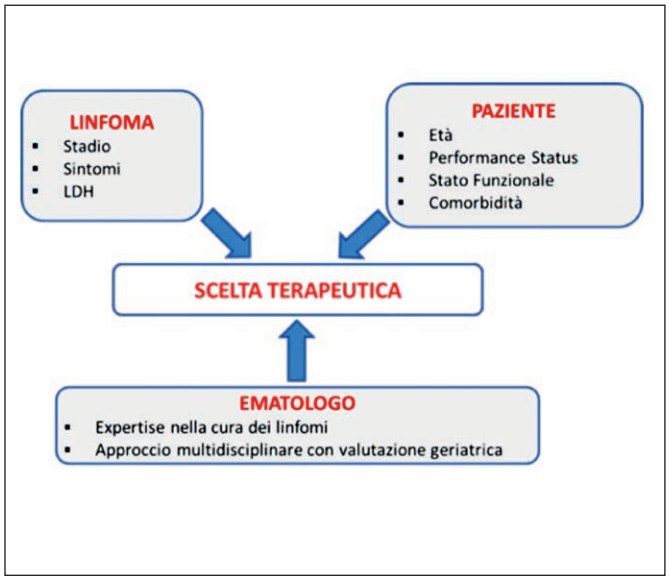


***Figura 2** - Approccio integrato per valutare le opzioni terapeutiche nei pazienti anziani*

Queste caratteristiche del paziente fanno sì che l'essere esperto di linfomi non sia la sola condizione richiesta al clinico per la presa in cura, mentre più adeguato sarebbe un approccio multidisciplinare che preveda la presenza di un geriatra.
La frequente presenza di comorbidità è anche il motivo principale della sottorappresentazione dei linfomi dell'anziano negli studi clinici. Soltanto il 5% dei trial sulle malattie oncoematologiche si focalizza esclusivamente sul paziente anziano e il 69% dei trial esclude il paziente anziano sulla base soltanto dell'età anagrafica [4]. Inoltre, molto spesso, questi trial sono disegnati utilizzando endpoint tradizionali di efficacia, tossicità, sopravvivenza globale e libera da progressione, mentre non sono considerati outcomes rilevanti per un paziente anziano come la valutazione della qualità di vita (valutata nell'8% dei trial), tassi di ospedalizzazione (4%), esiti funzionali (0,7%) [5]. Sempre nell'ambito delle malattie oncoematologiche la valutazione geriatrica (*geriatric assessment*) è scarsamente utilizzata, sebbene sia in grado di fornire informazioni aggiuntive anche in un paziente con un buon performance status incrementando gli interventi medici di tipo non oncologico del 70%. Nella maggior parte degli studi, quando introdotto, il *geriatric assessment* fa perdere in analisi multivariata il valore predittivo per la sopravvivenza di età e performance status. Inoltre, un deterioramento delle funzioni esplorate si associa spesso con un'aumentata tossicità da trattamento, pertanto dovrebbe essere parte integrante dell'algoritmo di trattamento personalizzato [6].
Il numero ridotto di trials clinici dedicati alla popolazione anziana rende importante la presenza di studi di *real life*, meglio se prospettici, che permettano di acquisire una migliore conoscenza di una popolazione che costituirà la maggioranza dei pazienti che affolleranno gli ambulatori oncoematologici negli anni a venire.

Linfoma non Hodgkin diffuso a grandi cellule

Il linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL), rappresenta circa il 30% dei linfomi non-Hodgkin (LNH). Ha una mediana di età di insorgenza attorno ai 65 anni, ed è più frequente nel sesso maschile.

La terapia di prima linea

La storia della terapia del DLBCL dell'anziano ha subito una notevole evoluzione negli ultimi decenni. Fino alla fine degli anni '80 in letteratura se ne trova traccia solo all'interno di studi retrospettivi, come sottoanalisi di casistiche comprendenti pazienti di tutte le età. All'inizio degli anni '90 cominciano ad essere disegnati protocolli specificatamente dedicati agli anziani. Si tratta prevalentemente di studi di fase 2, non randomizzati, che avevano come principi ispiratori una riduzione del dosaggio dei principali chemioterapici o un programma terapeutico di durata più breve, spesso a cadenza settimanale, Macop-B-like, ma frazionato su 8 settimane anziché 12 [7-13].
Pur con tutti i limiti delle piccole casistiche e i bias derivanti dalle differenti età minime di inclusione, le percentuali di remissioni complete (RC) (fra il 50 e il 70 %) e di sopravvivenza libera da malattia (EFS) a 5 anni (intorno al 40%) hanno il grande merito di affermare l'idea che l'obiettivo della guarigione sia perseguibile anche per il paziente anziano.
Verso la fine degli anni '90 compaiono i primi protocolli randomizzati dedicati esclusivamente agli anziani e viene introdotto l'uso sistematico del G-CSF in profilassi primaria [14-20].
I risultati di questi studi confermano una sostanziale superiorità del CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone), per cui la maggior parte dei regimi per anziani viene progressivamente abbandonata nella pratica clinica. Il cut-off dell'età per definire un paziente anziano trova una sua progressiva definizione più uniforme nei diversi studi, venendo quasi universalmente accettato a 70 anni.
È l'avvento dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab (R), all'inizio degli anni 2000, a collocare la popolazione anziana in una posizione centrale nella ricerca clinica sui DLBCL. Lo studio del gruppo francese GELA LNH 98.5, che sancisce la superiorità di R-CHOP su CHOP e che renderà la presenza di rituximab irrinunciabile negli schemi terapeutici dei pazienti con linfomi a linfociti B CD20 positivi, raccoglie infatti pazienti di età compresa fra i 60 e gli 80 anni [21-22].
Negli anni successivi alla pubblicazione dei risultati dello studio di Coiffier [21] i pazienti anziani troveranno una collocazione definitiva negli studi clinici prospettici. Spesso si tratta ancora di declinazioni di R-CHOP, ma diversamente dal passato, anziché formulazioni ridotte vengono proposte intensificazioni, in particolare secondo un approccio dose-dense che prevede un intervallo di soli 14 giorni fra un ciclo e l'altro confrontate con i canonici 21. Lo studio Ricover-60 [23] su 1222 pazienti di età compresa fra 61 e 80 anni dimostra una superiorità di 6 cicli di R-CHOP 14 rispetto a 8 dello stesso schema (EFS a 3 anni 66,5% vs 63,1%). Uno studio successivo del GELA [24] su 602 pazienti della stessa fascia di età mostra una maggiore efficacia di 8 cicli di R-CHOP 21 nei confronti di 8 cicli di R-CHOP 14 (EFS a 3 anni: 60% vs 56%) rendendo sconsigliabile l'approccio dose-dense nel paziente anziano. Quest'ultimo risulta oltretutto gravato di un significativo incremento di tossicità ematologica di grado 3-4. I risultati sfavorevoli all'approccio dose-dense vengono confermati da uno studio inglese [25] su 1.080 pazienti nel quale 8 cicli R-CHOP 21 mostrano dati di efficacia sovrapponibili a 6 cicli R-CHOP 14 seguiti da due R. Tale studio non era destinato ai soli anziani, ma i dati della sottopopolazione di età superiore a 65 anni erano sovrapponibili al resto della casistica.
Nell'ultimo decennio la principale novità è rappresentata dall'avvento delle nuove molecole: solitamente si tratta di farmaci non chemioterapici che vengono diversamente combinati con R-CHOP, o in associazione o come mantenimento.
Per quanto riguarda gli studi in associazione riassunti nella Tabella 1 raramente sono protocolli dedicati specificatamente all'anziano, ma l'età media dei partecipanti è costantemente superiore a 60 anni.

Studio	Terapia	Endpoint primario	Criteri di Inclusione	Pazienti (N)	Risultati
Goya Obinutuzumab + CHOP [26]	G-CHOP vs R-CHOP	PFS	IPI≥2, IPI=1 (eccetto IPI=1 per età), o IPI=0+bulky	1.418 (età media 62 anni)	**Negativo** 3-anni PFS G-CHOP: 70% vs R-CHOP: 67% P=0,39
Main Bevacizumab + R-CHOP [27]	RA-CHOP vs R-CHOP	Tossicità, PFS	Età≥18 anni	787 (38%≥65 anni)	**Negativo** Aumento della cardiotossicità senza aumento della PFS. PFS mediana: RA-CHOP 40,2 months R-CHOP: 42,9 months P=0,49
REMoDL Bortezomib + R-CHOP [28]	RB-CHOP vs R-CHOP	PFS	ABC e GCB [GEP]	918 (età media 64 anni)	**Negativo** 30-mesi PFS RB-CHOP 74,3% R-CHOP 70,1% P=0,28
Robust Lenalidomide + R-CHOP [31]	R2-CHOP vs R-CHOP	PFS	ABC (GEP) IPI≥2 Stages II-IV	570 (età media: 65 anni; 52%≥65 anni)	**Negativo** Endpoint primario non raggiunto HR=0,85 (95%CI 0,63-1,14) P=0,29
Phoenix Ibrutinib + R-CHOP [32]	RI-CHOP vs R-CHOP	EFS	non-GCB (ICH, algoritmo di Hans) Stage II-IV R-IPI≥1	838 (età media: 62 anni; ≥50% ultra sessantenni)	**Negative** Endpoint primario non raggiunto Pazienti ABC: HR=0,949 (95%CI 0,704-1,279) P=0,7311

Abbreviazioni: R=rituximab; G=obinutuzumab; A=bevacizumab; B=bortezomib; I=ibrutinib; R2=rituximab+lenalidomide; IPI=International Prognostic Index; PFS=Sopravvivenza Libera da Progressione; EFS=Sopravvivenza Libera da Eventi; GEP=Profilo di Espressione Genica; ABC=Activated B-Cell; GCB=Germinal B-Cell; HR=Hazard ratio; ICH=immunoistochimica;

***Tabella 1** - Studi randomizzati di fase 3 con CHOP + nuovi farmaci per il trattamento di prima linea del DLBCL*

Lo studio GOYA [26] realizzato su 1.418 pazienti ha randomizzato R-CHOP con CHOP associato ad obinutuzumab, un anticorpo anti-CD20 umanizzato. Purtroppo obinutuzumab nei DLBCL non ha confermato i risultati incoraggianti registrati nei linfomi follicolari e nella leucemia linfatica cronica. Il vantaggio in termini di *progression free survival* (PFS) a 3 anni nei confronti del braccio standard è infatti risultato esiguo (70% vs 67%; p=ns).

Nello studio MAIN l'associazione di bevacizumab a R-CHOP non comporta un miglioramento della PFS, registrando invece un incremento della cardiotossicità [27]. Anche nello studio REMODL il braccio R-CHOP + bortezomib presenta una PFS a 30 mesi sovrapponibile a quella del solo R-CHOP (74,3% vs 70,1%; p= ns) [28].

Una molecola considerata molto promettente nella terapia dei DLBCL è la lenalidomide. Un primo studio pubblicato nel 2014 da Vitolo [29] per la Fondazione Italiana Linfomi (FIL) raccoglie 49 pazienti di età compresa fra 60 e 80 anni trattati con 6 cicli R-CHOP 21 associati a lenalidomide 15 mg/die nei giorni 1-14 di ogni ciclo. Il tasso di RC è elevato (86%), ma soprattutto sono confortanti i dati di tossicità, in quanto viene erogato il 94% dei cicli programmati, una neutropenia di grado 3-4 viene registrata nel 31% dei pazienti, mentre non è riportata alcuna tossicità ematologica di grado 4 [29].

Uno studio simile che coinvolge 64 pazienti viene pubblicato da Nowakowski et al. [30] con la differenza che la lenalidomide è somministrata a 25 mg/die anziché 15 mg e che l'arruolamento è aperto anche a pazienti giovani; il 70% della casistica è però rappresentato da soggetti over 60 [30]. Il dato più interessante che emerge da entrambi gli studi è la capacità dell'associazione di superare l'impatto negativo rappresentato dal fenotipo non *germinal center*.

Da questa osservazione e dall'impegno congiunto di FIL e Mayo Clinic nasce ROBUST, uno studio in doppio cieco che randomizza fra 6 cicli R-CHOP 21 + placebo e R-CHOP 21 + lenalidomide 15 mg per 14 giorni destinati ai soli pazienti con *Activated B-Cell type* (ABC-type) DLBCL. L'età media della popolazione in esame è di 65 anni. I dati preliminari presentati al ICML di Lugano nel 2019 mostrano una PFS sovrapponibile nei due bracci, anche se sembra esservi un trend a favore del braccio sperimentale nei pazienti in stadio avanzato e ad alto rischio [31].

Un'altra molecola che, forte dei successi ottenuti nel linfoma mantellare, viene testata nei DLBCL è l'inibitore della bruton tirosina chinasi, ibrutinib. Nello studio PHOENIX [32] vengono

randomizzati 838 pazienti fra R-CHOP + ibrutinib (560 mg/die somministrati oralmente) e R-CHOP + placebo. A fronte di risultati soddisfacenti nella popolazione più giovane, una sottoanalisi dei 496 pazienti over-60 segnala un peggioramento di EFS, PFS e *Overall Survival* (OS) nel braccio con ibrutinib verosimilmente secondario all'aumentata percentuale di eventi avversi (63,4% vs 38,2%) e alla difficoltà di completare la terapia programmata (73,7% dei pazienti del braccio con ibrutinib hanno completato i 6 cicli previsti rispetto all'88,8% del braccio standard).

Se i risultati dell'inserimento delle nuove molecole nella terapia di induzione non appaiono, per ora, in grado di scalzare R-CHOP dal ruolo di gold standard nella terapia dei DLBCL, i risultati ottenuti da un loro posizionamento come terapia di mantenimento dopo R-CHOP non sembrano molto diversi (Tabella 2).

Unica eccezione lo studio REMARC in cui al termine di 6-8 cicli R-CHOP vengono somministrati 24 mesi di terapia con lenalidomide 25 mg/die per 21 giorni ogni 28 in alternativa a placebo [33]. Lo studio randomizza 650 pazienti di età compresa fra i 60 e gli 80 anni: con un follow up di 39 mesi la PFS mediana del braccio con lenalidomide non è ancora stata raggiunta, mentre è di 58,9 mesi per il braccio con placebo (p=0,0135); non vi sono differenze in termini di OS, mentre, come atteso, vi è una maggiore incidenza di effetti collaterali nel braccio sperimentale, in particolare di neutropenie di grado 3-4 (56% vs 22%). Decisamente più deludenti i tentativi di mantenimento con altri farmaci impiegati in casistiche non selezionate dal punto di vista anagrafico, ma con età media di circa 60 anni.

Il rituximab, somministrato ogni 2 mesi per 2 anni seguendo lo schema dello studio PRIMA riservato ai linfomi follicolari, mostra percentuali di EFS a 3 anni di 80,1% nel braccio con R versus il 76,5% nel braccio sola osservazione (p = ns) [34]. Anche gli studi PRELUDE con enzastaurin [35] e PILLAR-2 con everolimus [36] non hanno evidenziato alcun vantaggio in termini di DFS per la terapia di mantenimento.

Nello scenario terapeutico un discorso a parte meritano i pazienti a basso rischio (IPI = 0; no bulky). I dati dello studio FLYER recentemente pubblicato [37], dove 4 cicli R-CHOP + 2 rituximab hanno un efficacia sovrapponibile ai 6 cicli standard, fanno di questo schema abbreviato una opzione terapeutica particolarmente indicata per il paziente anziano.

Studio	Terapia di mantenimento	Endpoint primario	Criteri di inclusione	Pazienti (N)	Risultati
NHL13 Mantenimento con rituximab [34]	Rituximab ogni 2 mesi per 2 anni vs osservazione	EFS	Età ≥18 anni RC (RCu) dopo R-CHOP	683 Età media: 57 anni	**Negativo** follow up mediano: 45 mesi 3 anni EFS: R mantenimento: 80,1% osservazione: 76.5% [HR 0,79, 95%CI 0,57-1,08; p=0,1433]
PRELUDE Mantenimento con enzastaurin [35]	Enzastaurin (o placebo) per 3 anni (o progressione)	DFS	Età ≥18 anni IPI≥3 stadio III-IV o II bulky RC dopo R-CHOP	758 Età media: 64 anni	**Negativo** follow up mediano: 48 mesi 4 anni DFS: enzastaurin: 70% placebo: 71% [HR 0,92, 95%CI 0,689-1,216; p=0,541]
PILLAR-2 Mantenimento con everolimus [36]	Everolimus (o placebo) per 1 anno (o progressione)	DFS	IPI≥3 RC dopo R-chemio	742 Età media: 64 anni (≥65 anni ~47%)	**Negativo** follow up mediano: 50,4 mesi 2 anni DFS: everolimus: 77,8% placebo: 77,0% [HR 0,92, 95%CI 0,69-1.22; p=0,276]
REMARC Mantenimento con lenalidomide [33]	Lenalidomide 25 mg/die per 21 giorni (ogni 28) [per 2 anni, max 26 cicli]	PFS	Età: 60-80 anni RC o RP dopo 6-8 cicli R-CHOP	650 Età media: 68 anni (≥70 anni ~43%)	**Positivo** follow up mediano: 39 mesi PFS mediana: mantenimento con lenalidomide: non raggiunta placebo: 58,9 mesi [HR 0,708, 95%CI 0,708-0,933; p=0,0135]

Abbreviazioni: **IPI**=International Prognostic Index; **PFS**=Sopravvivenza Libera da Progressione; **EFS**=Sopravvivenza Libera da Eventi; **DFS**=Sopravvivenza Libera da malattia; **HR**=Hazard ratio; **RC**=Remissione Completa; **RCu**=Remissione Completa unconfirmed; **RP**=Remissione Parziale

***Tabella 2** - Studi clinici di fase 3 con terapia di mantenimento dopo terapia di induzione di prima linea con R-CHOP.*

Un'altra novità dell'ultimo decennio, in questo caso di tipo metodologico è l'uso più sistematico delle scale di valutazione geriatrica multidimensionale (VGM). Le VGM sono strumenti che integrano il fattore età con altre dimensioni della salute: solitamente vengono considerate le comorbidità ed il grado di autonomia del paziente in relazione alle normali attività quotidiane.
Lo studio monocentrico pubblicato da Tucci et al. [38] su 84 pazienti di età superiore a 65 anni, trattati a libera scelta del clinico e valutati all'esordio con VGM, conclude, per la prima volta, che uno strumento come la VGM consente di identificare con maggiore precisione rispetto al semplice giudizio clinico i pazienti che possono beneficiare di una terapia a dosi piene (R-CHOP like). I pazienti UNFIT presentano infatti una prognosi peggiore a prescindere dal trattamento eseguito.
Due successivi studi [39, 40] rispettivamente di 91 e 81 pazienti utilizzano la VGM per indirizzare i pazienti a terapie differenti modulate sulla base dello stato di fitness. Pur nella limitatezza dei numeri, in entrambi i casi, una scelta operata sulla base della VGM sembra in grado di indirizzare meglio la scelta terapeutica riducendo il rischio di *undertreatment* per i pazienti FIT e di *overtreatment* per i pazienti fragili.
Uno dei problemi è rappresentato dalla scelta della scala di valutazione geriatrica, dal momento che ne sono disponibili numerose varianti [41, 42]. La FIL adotta una VGM derivata da un modello proposto da Balducci [43] che divide i pazienti in tre categorie (FIT, UNFIT e FRAIL) classificati in base ai punteggi di *Activity of Daily Living* (ADL) [44], *Instrumental Activity of Daily Living* (IADL) [45] e *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G) [46] e considerando non-FIT tutti i pazienti di età superiore ad 80 anni (Figura 3).
Dopo uno studio pilota prospettico, osservazionale, multicentrico pubblicato da Tucci et al. [47] su 173 pazienti di età maggiore di 70 anni che ha confermato le differenze di OS (84% vs 47% a 2 anni)

	FIT	UNFIT	FRAIL
ADL	6	5*	≤ 4*
IADL	8	7-6*	≤ 5*
CIRS-G	0 di grado 3-4 o <5 di grado 2	0 di grado 3-4 o 5-8 di grado 2	≥ 1 di grado 3-4 o > 8 di grado 2
Età		≥ 80 FIT	≥ 80 UNFIT

* numero di funzioni residue

ADL=Activity of Daily Living; IADL=Instrumental ADL; CIRS-G=Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

***Figura 3** - Valutazione geriatrica multidimesionale adottata dalla Fondazione Italiana Linfomi.*

fra il gruppo FIT e non-FIT, la FIL ha intrapreso un progetto denominato *Elderly Project* che, impiegando la stessa VGM, ha arruolato 1.353 pazienti registrati prospetticamente ed inquadrati in base allo stato di fitness mediante l'accesso ad una piattaforma informatica di facile fruibilità.
I risultati preliminari di questo *Elderly Project* sono stati presentati al meeting ASH del 2019 [48] ed hanno validato la VGM confermando su larga scala l'esistenza di tre gruppi di pazienti con differente OS in base allo stato di fitness ed indipendentemente dal trattamento eseguito (Figura 4).
L'analisi dei pazienti di età >80 anni, considerati automaticamente non-FIT, ha permesso di evidenziare una quota di pazienti privi di comorbidità o limitazioni. Questo ha consentito di rivisitare la VGM originale e di definire tre gruppi a sopravvivenza omogenea: il primo, a prognosi migliore, comprendente i pazienti FIT e gli UNFIT con età <80 anni, un secondo a prognosi intermedia con gli UNFIT di età >80 anni e i FRAIL di età <80 anni ed un terzo a prognosi peggiore costituito dai frail con età >80 anni. Queste tre popolazioni, integrate con l'IPI ed il valore di emoglo-

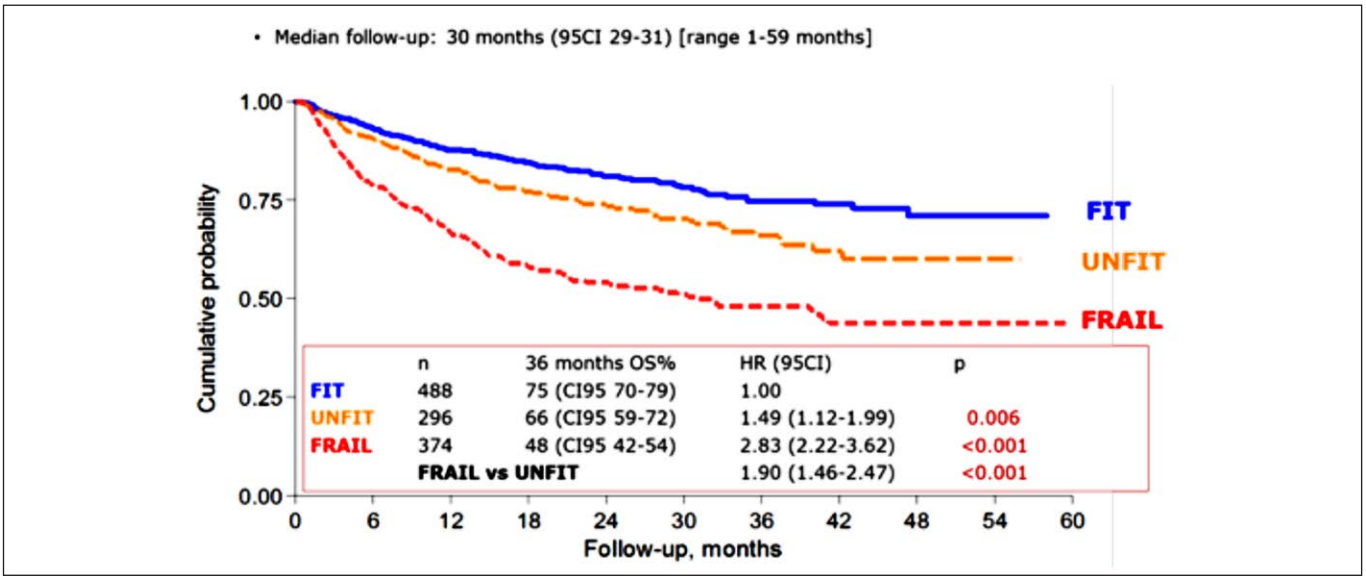


***Figura 4** - Elderly Project - Sopravvivenza Globale a 36 mesi per categoria geriatrica (FIT, UNFIT e FRAIL) [48].*

bina (cut-off 12 g/dl) hanno permesso di costruire il primo indice prognostico dedicato alla popolazione anziana affetta da DLBCL (*Elderly Prognostic Index* - EPI) che identifica tre gruppi di rischio in base allo score ottenuto (0-1: 87% di OS a 3 anni; 2-4: OS 69%; 5-7: OS 42%) [http://www.filinf.it/epi]. EPI-index, per il quale è' in corso una validazione esterna, potrebbe rivelarsi un utile strumento nell'indirizzare il clinico nella scelta terapeutica.
L'impiego della VGM in fase diagnostica viene raccomandato con un buon livello di evidenza (III A) dalle linee guida ESMO [49] sia negli studi clinici controllati che nella pratica clinica quotidiana.
Il problema della selezione al trattamento dei pazienti anziani rimane cruciale e certamente le VGM sono suscettibili di ulteriori miglioramenti introducendo variabili fino ad oggi ancora poco esplorate (es. sarcopenia).

La terapia dei pazienti fragili

L'uso della VGM ha consentito di identificare meglio i pazienti fragili che sono stati oggetto di terapie personalizzate con una tossicità inferiore rispetto a R-CHOP.
La terapia di riferimento per questi pazienti rimane ad oggi R-mini-CHOP testata dal gruppo GELA su 149 pazienti di età superiore ad 80 anni [50]. Lo schema prevede la semplice riduzione al 50% dei chemioterapici previsti nel CHOP. La PFS a 2 anni in questa casistica è pari al 47% con una OS sullo stesso periodo del 59%. La percentuale di morti attribuibili a tossicità da trattamento è del 8%, mentre gli effetti collaterali principali sono le neutropenie di grado 3 (50%) e le infezioni (8%). Un successivo studio sempre del gruppo francese [51] su 120 pazienti over 80 ha sostituito il rituximab con ofatumumab in associazione a mini-CHOP. I risultati sono stati superiori allo studio precedente in termini di efficacia (PFS a 2 anni 57.2), ma non è chiaro quanto abbia concorso al miglioramento dell'outcome l'introduzione della pre-phase therapy (1 mg di vincristina orale al giorno - 7 e 60 mg di prednisone orale nei giorni dal -7 al -4 nella settimana che precede il primo ciclo R-mini-CHOP) e quanto il monoclonale differente.
La *pre-phase therapy* introdotta per la prima volta dal gruppo tedesco (vincristina 1 mg; prednisone 100 mg per 7 giorni) è ormai diventata di pratica comune nel trattamento dei pazienti anziani in quanto è stato osservato che il più alto tasso di mortalità secondaria a trattamento chemioterapico si verifica in coda al primo ciclo e che la *pre-phase* è in grado di ridurre la percentuale di morti tossiche dal 5% a meno del 2% [52].
Altre esperienze volte a ridurre la tossicità di R-CHOP sono quelle di Stefoni et al. [53] con l'impiego di radioimmunoderivato (^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan) al termine di soli 4 R-CHOP (PFS a 7 anni: 36,1%; OS a 7 anni: 38,9%). La radioimmunoterapia è però quasi completamente scomparsa dall'offerta terapeutica nella pratica clinica quotidiana.
L'associazione di obinutuzumab a mini-CHOP in un gruppo di pazienti UNFIT secondo VGM (studio FIL_GAEL) ha fornito una percentuale di risposte inferiore all'atteso [54], in linea con i dati dello studio GOYA [26]. Su un gruppo di pazienti fragili secondo VGM, la FIL ha impiegato la combinazione R-Bendamustina (studio FIL_R-Benda Frail) ottenendo risultati incoraggianti (PFS a 2 anni: 38%; OS a 2 anni: 51%) [55], soprattutto in considerazione delle caratteristiche dei pazienti; anche la tollerabilità è stata buona. L'impiego di bendamustina può essere una buona alternativa in pazienti che devono evitare l'uso di antracicline.
Luminari ha impiegato lo schema R-COMP [56], che prevede l'uso di doxorubicina liposomiale su 50 pazienti (di cui 47 con età > 60 anni) affetti da cardiopatia, non registrando nessuna morte per tossicità cardiaca e dovendo sospendere il trattamento per cardiotossicità solo in 6 pazienti. La PFS a 3 anni è del 38%, decisamente inferiore al 69% riportato dallo stesso autore su una casistica di 72 pazienti over 60, di cui però solo la metà aveva una storia di pregressa cardiopatia [57]. L'assenza di uno studio randomizzato fra uno schema con antraciclina (R-CHOP) ed uno con antraciclina liposomiale (R-COMP) rende l'uso di quest'ultima molto vincolato al giudizio del clinico e difficilmente obiettivabile.
Dati preliminari su una casistica di pazienti fragili, sia in prima linea di trattamento che recidivati trattati con terapia metronomica orale (schema DEVEC), mostrano il 65% di *Overall Response Rate* (ORR). Si tratta di un tipo di terapia in cui l'endpoint non è più la guarigione, ma un allungamento della sopravvivenza con una buona qualità di vita [58].
Un approccio che si è molto diffuso per i DLBCL è quello che considera la cellula di origine, inquadrando i linfomi di derivazione dai linfociti del centro germinativo (GCB) a prognosi migliore rispetto a quelli da linfociti B attivati (ABC). Una valutazione in immunoistochimica non è raccomandata per prendere decisioni nella pratica clinica [49]. L'identificazione del sottogruppo a prognosi sfavorevole *double-hit* (riarrangiamento dei geni BCL-2 e C-MYC) può avere una ricaduta solo nel caso di pazienti anziani che, per il loro *fitness status*, siano in grado di sottoporsi ad una terapia più aggressiva di R-CHOP.

La terapia delle recidive

Sebbene il miglioramento nell'outcome dei DLBCL dell'anziano sia stato negli ultimi anni ragguardevole residuano ancora un 30-40% di pazienti ricaduti o refrattari alla terapia. La maggior parte delle ricadute si verifica nei primi due anni successivi alla terapia con un 10% di pazienti che possono essere classificati come refrattari. La migliore terapia di salvataggio per questi pazienti non è ancora stata identificata.
Se, infatti, la terapia di elezione per i giovani affetti da DLBCL è quella che prevede un regime di salvataggio contenente platino (R-ICE, R-DHAP) seguito da un consolidamento con terapia ad alte dosi e supporto di cellule staminali autologhe [59], tale evenienza è assai difficile da applicare per i pazienti anziani. Due casistiche retrospettive di pazienti trapiantati [60, 61] riportano nei pazienti con età maggiore di 60 anni un rischio di mortalità trapiantologica superiore di 1,6 e 1,86 volte rispetto ai pazienti giovani. La terapia ad alte dosi dovrebbe, pertanto, essere presa in

considerazione solo per i pazienti FIT con età inferiore a 70 anni. Se i pazienti non sono candidabili a terapia ad alte dosi è preferibile utilizzare terapie meno tossiche rispetto ai cicli già menzionati. Uno schema di salvataggio alternativo largamente utilizzato, anche per la sua praticabilità in regime ambulatoriale, è R-GEMOX che associa alle dosi standard di R, gemcitabina 1000 mg/m^2 e oxaliplatino 100 mg/m^2 con ORR del 43-83% [62, 63].

Un altro schema somministrabile come *outpatient* è R-GDP (R, gemcitabina, cisplatino, desametasone), che in una casistica retrospettiva ha mostrato un buon controllo della malattia anche in pazienti non candidabili al trapianto [64]. Lo schema R-Bendamustina trova una sua collocazione soprattutto per i pazienti che avevano impiegato l'antraciclina in prima linea. In uno studio di fase 2 bendamustina era somministrata al dosaggio di 120 mg/m^2 in 63 pazienti ricaduti/refrattari (R/R) ottenendo 62,7% di ORR e 37,3% di RC [65]. Arcari et al. [66] in uno studio retrospettivo considera 55 pazienti con età media di 76 anni, trattati con dosaggi più bassi di bendamustina (70 mg/m^2 o 90 mg/m^2) in grado di ottenere 50% di ORR, 28% di RC e una PFS mediana di 8,8 mesi [66].

Nei pazienti anziani R/R i nuovi farmaci a somministrazione orale rappresentano la nuova frontiera, anche perché consentono un minor numero di accessi alla struttura ospedaliera.

La lenalidomide è certamente tra i più studiati per i suoi molteplici effetti antineoplastici (citotossico, immunomediato mediante le cellule del microambiente, antiangiogenetico). Nei DLBCL R/R è stata impiegata come agente singolo [67], ma anche in combinazione a R [68] o desametasone [69]. Una casistica retrospettiva italiana su 153 pazienti, di cui il 50% con età superiore a 60 anni e con una media di due linee di trattamento pregresse, ha evidenziato il 23,5% di RC alla lenalidomide in monoterapia. La PFS a 80 mesi è del 14,6% con la mediana raggiunta a 6 mesi. La migliore risposta viene osservata negli anziani (PFS 2,5 mesi nei più giovani vs 9,5 mesi nel gruppo degli anziani; p = 0,0001) probabilmente per la più alta incidenza di pazienti refrattari all'ultima linea di terapia nel gruppo dei giovani [70].

L'associazione di lenalidomide a R, metilprednisolone e gemcitabina (R-GEM-L) randomizzata con un braccio privo di lenalidomide nel LEGEND trial che arruolava anche pazienti anziani non ha dato i risultati sperati ed il trial è stato chiuso dopo che all'interim analysis nessuno dei due bracci superava il 40 % di RC [71].

Anche ibrutinib è stato studiato in uno studio di fase II con 80 pazienti con DLBCL R/R [72] con una età media di 60 anni [39-89] confermando la sua attività prevalentemente nel sottotipo ABC (ORR 37%) rispetto al GCB (ORR 5%), probabilmente dovuta all'elevata frequenza di mutazioni di BCR nel sottotipo ABC. L'impiego di CAR-T e di anticorpi bispecifici, pur con i possibili problemi di tossicità, si configura come una futura opportunità per i pazienti anziani recidivati, già inclusi nelle prime casistiche pubblicate [73-75].

Linfomi non-Hodgkin indolenti

I linfomi indolenti sono malattie tipiche dell'età avanzata e gli istotipi più frequenti sono, in ordine, il linfoma follicolare (LF) i linfomi della zona marginale (MZL) e i linfomi linfoplasmacitici (LPL) [76]. La storia naturale del linfoma indolente è quella di una neoplasia associata ad un andamento poco aggressivo, caratterizzata da un'ottima risposta al trattamento, ma segnata da frequenti recidive con tempi di remissione sempre più brevi ad ogni ricaduta e da un rischio di trasformazione in linfoma aggressivo. Di queste caratteristiche è necessario tenere conto trattando di soggetti anziani, poiché indicazioni e obiettivi dei trattamenti validi per i soggetti più giovani devono cambiare tenendo conto dei bisogni e dei rischi tipici dell'età avanzata. Per questi motivi un coinvolgimento consapevole ed informato del paziente nelle scelte terapeutiche è quanto mai necessario.

Il decorso della malattia nei pazienti con linfoma indolente è piuttosto eterogeneo e l'estensione della malattia è considerata uno dei più importanti fattori prognostici e decisionali nella scelta terapeutica.

Per i linfomi follicolari l'indice FLIPI è il modello attualmente più utilizzato per valutare la prognosi [77]. Il principale limite del FLIPI è tuttavia rappresentato dal fatto che i pazienti analizzati non sono stati trattati con rituximab. L'indice FLIPI2, frutto di uno studio prospettico, apporta alcune novità rispetto al precedente, quali l'inclusione di pazienti trattati con rituximab e la scelta della PFS come endpoint di sopravvivenza (Tabella 3) [78].

	FLIPI		FLIPI2	
Età	≥ 60 anni		≥ 60 anni	
Stadio	III-IV		-	
Hb	< 12 g/dl		< 12 g/dl	
LDH	aumentato		-	
N° sedi linfonodali	> 4		-	
Beta2 microglobulina	-		aumentato	
Coinvolgimento midollare	-		presente	
Diametro nodale maggiore	-		> 6 cm	
Rischio Basso	0-1	5 anni-OS: 90,6%	0	5 anni-OS: 79%
Rischio Intermedio	2	5 anni-OS: 77,8%	1-2	5 anni-OS: 51%
Rischio Alto	3-4-5	5 anni-OS: 52,5%	3-4-5	5 anni-OS: 20%

***Tabella 3** - Indici Prognostici per il linfoma follicolare (FLIPI e FLIPI2) [77-78].*

Relativamente ai MZL e ai LPL sono disponibili indici prognostici dedicati che tengono conto delle peculiarità cliniche e biologiche dei diversi istotipi [79].
Per tutti gli indici prognostici citati l'età è indicata come fattore prognostico indipendente con un cut off a 60 anni. Il significato prognostico di un'ulteriore valutazione di pazienti anziani per gruppi di età distinti non è valutato anche se è ragionevole ipotizzare una correlazione lineare tra l'incremento dell'età e l'aumento del rischio di morte o progressione di malattia.

Terapia degli stadi localizzati (I-II)

Quando il linfoma si presenta in stadio localizzato (stadio I-II) con lesioni contigue, l'opzione di prima scelta è il trattamento radioterapico (RT). Come emerso da una revisione sistematica del 2003 con la RT è possibile guarire una percentuale di pazienti compresa tra il 30 e il 50% [80]. Un recente studio randomizzato inglese ha dimostrato nei linfomi indolenti (per la maggior parte LF) analoga efficacia terapeutica di 24 Gy in 12 frazioni rispetto ai tradizionali 40-45 Gy in 20-23 frazioni [81].
La possibilità di ridurre ulteriormente la dose è stata valutata dalla studio FORT, che confrontava nei LF localizzati trattati con sola RT, 24 Gy in 12 frazioni versus 4 Gy in 2 frazioni. Lo studio ha documentato un buon controllo di malattia con entrambi i dosaggi ma ha anche mostrato una maggiore frequenza di recidive con la terapia a basse dosi consigliandone l'utilizzo sono per finalità palliativa o sintomatica [82].
L'indicazione al trattamento con RT esclusiva per i pazienti in stadio localizzato si applica soprattutto ai LF: per quanto riguarda i MZL e in particolare i linfomi MALT, l'opzione radioterapica andrebbe considerata in assenza di infezioni patogenetiche eradicabili (ex *Helicobacter pylori* nei MALT gastrici) o in caso di recidiva localizzata dopo terapia eradicante.
I risultati ottenuti con RT esclusiva potrebbero migliorare ulteriormente utilizzando criteri di stadiazione basati sull'utilizzo della FDG-PET che consente di definire con maggiore accuratezza i pazienti con malattia in stadio localizzato [83, 84]. In alternativa alla RT può essere presa in considerazione anche la sola osservazione o un trattamento con rituximab in monoterapia in casi selezionati, nei quali si voglia evitare la tossicità legata al trattamento radiante, o in presenza di controindicazioni alla RT [85, 86].

Terapia degli stadi avanzati (III-IV)

Relativamente ai pazienti con malattia in stadio avanzato la valutazione dell'estensione della malattia e della presenza di sintomi è un requisito fondamentale. Tra gli strumenti oggi disponibili i criteri più utilizzati sono quelli proposti dal GELF per i LF che definiscono il cosiddetto tumor burden di malattia (Tabella 4)[87].
L'astensione dal trattamento è un'opzione che deve essere valutata in ogni paziente al momento della diagnosi e che può essere considerata in alcuni casi al momento della recidiva. La scelta di non trattare è ragionevole per i pazienti che presentano malattia a basso *tumor burden* ed è particolarmente raccomandata nella gestione del paziente anziano o con comorbidità [88].

Criteri GELF
Massa nodale o extranodale > 7 cm *(bulky)*
Più di tre sedi linfonodali - ciascuna di > 3 cm
Sintomi sistemici
Splenomegalia
Sindrome da compressione
Versamento pleurico o ascitico
Citopenia (neutrofili < $1x10^9$/l e/o Plt< $100x10^9$/l)
Conta linfocitaria > $5,0x10^9$/l

***Tabella 4** - Criteri GELF per la valutazione del tumor burden [87].*

Per i pazienti che richiedono trattamenti sistemici una immunochemioterapia di induzione che preveda la combinazione tra l'anticorpo anti-CD20 e uno schema di chemioterapia è la prima opzione. L'introduzione dell'immunochemioterapia come standard terapeutico ha migliorato di molto la sopravvivenza dei pazienti con linfoma indolente rispetto al passato [89-92].
Nei soli LF l'utilizzo di terapia di mantenimento con anti-CD20 dopo l'induzione consente di prolungare la durata della risposta proiettando la durata mediana della PFS ad oltre 8 anni [93, 94].
Va sottolineato che ad oggi nessuna tra le possibili opzioni terapeutiche è riuscita a dimostrare un vantaggio rispetto alle altre in temini di OS. La scelta del trattamento nel singolo paziente è pertanto basata su una valutazione dei rischi benefici individuali e deve considerare necessariamente anche i desideri del paziente e le sue aspettative.
Tra le diverse opzioni disponibili è oggi possibile scegliere tra schemi di chemioterapia alternativi e tra anticorpi monoclonali anti-CD20 di prima e seconda generazione.
Per quanto riguarda i regimi chemioterapici gli schemi più studiati sono la combinazione CHOP, il CVP (ciclofosfamide, vincristina e prednisone) e la bendamustina. Oggi sono disponibili studi randomizzati e analisi retrospettive che possono essere utilizzati per scegliere il trattamento. Tali studi tuttavia non sono specifici per la popolazione anziana.
Dallo studio FOLL05 che ha confrontato un trattamento standard R-CVP, con R-CHOP e R-FM (R, fludarabina e mitoxantrone), nella terapia di prima linea in pazienti adulti con LF in stadio II-IV lo schema R-CHOP è associato ad un migliore rapporto tra controllo della malattia e tossicità ed è stato identificato come schema di riferimento [95].
Nell'aggiornamento dello studio non sono tuttavia emerse differenze tra i 3 regimi in termini di OS dimostrando come, anche trattare i pazienti con uno schema meno efficace nel breve termine, quale R-CVP, non si traduca in uno svantaggio per il paziente data la possibilità di recuperare la risposta con le terapie di seconda linea. R-CVP può pertanto rappresentare una buona

opzione per i pazienti anziani per cui sia controindicato un trattamento con antraciclina [96].
L'utilizzo di bendamustina si è recentemente affermato come schema alternativo a CHOP e a CVP.
Sono disponibili due studi randomizzati di confronto tra chemioimunoterapia R-CHOP o R-CVP e la combinazione R-benda in cui oltre ai LF sono stati inclusi altri istotipi di LNH indolente. Dei due studi solo lo studio STIL ha dimostrato una maggiore efficacia di R-benda rispetto a R-CHOP in termini di PFS ma entrambi i trial sono stati concordi nel documentare il dato di minore tossicità associata a R-benda [97, 98].
Per quanto riguarda la scelta dell'anticorpo monoclonale la maggior parte degli studi disponibili ha utilizzato il farmaco R.
Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio GALLIUM [94] che ha confrontato l'efficacia di obinutuzumab (G) in associazione a chemioterapia rispetto all'uso di R con gli stessi regimi chemioterapici e seguito da un trattamento di mantenimento nei casi di risposta al trattamento di prima linea dei pazienti con LF. Lo studio ha dimostrato un beneficio in termini di PFS a 3 anni per il braccio sperimentale con G rispetto ai regimi associati a R (80% vs 73%, p=0,001). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del trattamento è stato registrato un incremento di eventi avversi di grado da 3 a 5 nel gruppo trattato con G rispetto a R (74,6% vs. 67,8%), e nei pazienti trattati con bendamustina. Considerando i dati di efficacia e sicurezza la sostituzione di R con G è utile con l'eccezione dei pazienti con FLIPI a basso rischio. Lo studio GALLIUM comprendeva anche un sottogruppo di 250 pazienti con MZL. Dall'analisi di questo secondo gruppo di pazienti non sono emerse differenze di efficacia per l'uso di G, la cui indicazione rimane quindi limitata ai soli pazienti con LF [99]. Lo studio GALLIUM non era stato disegnato per evidenziare differenze tra gli schemi chemioterapici utilizzati ma l'analisi dei risultati consente valutazioni anche sulla scelta della chemioterapia. L'utilizzo di G ha permesso di potenziare l'attività antitumorale dei tre regimi utilizzati e l'effetto sinergico è particolamente evidente nei pazienti trattati con CVP. Questa osservazione, supportata anche dall'analisi molecolare della malattia minima residua, permette di identificare la combinazione G-CVP come una buona scelta terapeutica nei pazienti in cui si voglia ridurre al massimo la tossicità del trattamento, mantenendone l'efficacia [100]. In conclusione, pur in assenza di studi randomizzati che forniscano solide evidenze scientifiche per la scelta terapeutica di prima linea del paziente anziano con linfoma indolente e malattia ad elevato tumor burden è possibile identificare alcune linee di comportamento.
Nel LF le opzioni R-CHOP e R-benda sono alternative in termini di efficacia, ma l'utilizzo della bendamustina sembra una scelta più adeguata nel paziente anziano in buone condizioni generali e con età fino ai 75-80 anni. L'utilizzo di antracicline (CHOP o CHOP-like) dovrebbe essere identificato come scelta preferibile a bendamustina nei casi in cui si sospetti un rischio di trasformazione istologica. Per i pazienti più anziani o con comorbidità per i quali l'utilizzo di bendamustina non sia indicato può essere utile il ricorso allo schema CVP in combinazione con R o, meglio, con G. Infine, nella valutazione del trattamento del paziente anziano va aggiunta la possibilità di somministrare R in monoterapia. La sola immunoterapia può essere un buon trattamento palliativo ma va sottolineato che nel 30% circa dei pazienti, anche in presenza di elevato *tumor burden*, il trattamento consente di ottenere risposte durature ed efficacia analoghe a quelle ottenute con trattamenti combinati [101, 102].
Nei linfomi indolenti non follicolari l'utilizzo di R-benda o di R-CVP rappresentano le opzioni di prima scelta e possono essere selezionate in base all'età del paziente e alle sue comorbidità. L'utilizzo di G al posto di R non è indicato in questi pazienti.

Terapia delle recidive

La recidiva di un linfoma indolente è un evento atteso nella maggior parte dei pazienti. Va tuttavia sottolineato che il rischio di recidiva di un paziente anziano compete con altri rischi correlati all'età e con un'aspettativa di vita progressivamente ridotta con l'incremento dell'età. Di questo è importante tenere conto nella scelta del trattamento del paziente anziano poichè in alcuni casi a fronte di un buon trattamento di prima linea la durata della risposta potrebbe essere superiore all'attesa di vita residua.
Anche nel paziente anziano, la progressione o la recidiva di malattia dovrebbero essere documentate istologicamente al fine di valutare la possibile trasformazione in linfoma aggressivo, specialmente in presenza di segni clinici radiologici e metabolici sospetti.
La scelta del trattamento di seconda o ulteriore linea di terapia deve essere fatta valutando gli stessi parametri considerati per la terapia di prima linea (estensione di malattia, età e comorbidità) e aggiungendo alla valutazione il tipo di trattamento iniziale e la durata della risposta. Nella scelta del trattamento di salvataggio si deve preferire uno schema che non comporti resistenza crociata con il regime usato in precedenza. Anche nella terapia di salvataggio lo standard di cura è rappresentato dalla somministrazione di chemioimmunoterapia. Ai trattamenti convenzionali si aggiungono in questa fase altre possibilità che includono l'utilizzo di farmaci innovativi, mentre nel caso dei pazienti anziani l'utilizzo di terapie ad alte dosi, raccomandato nei giovani in caso di recidiva precoce, non rappresenta una prima scelta e oltre un certo limite di età (70 anni) dovrebbe essere controindicato.
Oggi sono disponibili numerosi trattamenti registrati. Tra i regimi di combinazione i migliori risultati sono ottenibili con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 in associazione con bendamustina o lenalidomide. I risultati dello studio GADOLIN, in cui i pazienti refrattari al rituximab sono stati randomizzati tra un trattamento standard con 6 cicli di bendamustina o un trattamento con 6 cicli della combinazione di G + bendamustina seguiti da un trattamento di mantenimento con G hanno mostrato un vantaggio a favore della combinazione, confermato dai dati aggiornati dallo studio a 36 mesi di follow up mediano: PFS mediana di 25,8 mesi (G-benda) e 14,1 mesi (bendamustina in monoterapia; p = <0,001) che si è anche tradotto in un vantaggio in termini di

OS (HR, 0,67; IC al 95%, da 0,47 a 0,96; p = 0,027) [103].
La combinazione di R e lenalidomide (R2) per pazienti recidivanti e refrattari è stata testata in studi di fase II e fase III. Risultati significativi sono stati ottenuti con lo studio AUGMENT di fase 3, confrontando R2 con monoterapia con R in pazienti con LNH indolente precedentemente trattati e con malattia recidiva sensibile a R. La combinazione R2 ha ottenuto un miglioramento della PFS (39,4 vs 14,1 mesi) e ORR (78% vs 53%; entrambi p <0,0001) rispetto al solo R, sebbene non siano stati osservati benefici significativi dell'OS con un follow up mediano di 28,3 mesi [104]. Il trattamento con R2 è adatto alla popolazione anziana per un profilo di sicurezza favorevole ed è stato recentemente approvato da EMA.
Va ricordato che per i soli pazienti con malattia di Waldenstrom R/R, una variante clinica del linfoma linfoplasmacitico, è attualmente disponibile l'inibitore di BTK ibrutinib in monoterapia [105]. Ibrutinib è risultato attivo anche nella terapia dei MZL recidivati ma attualmente questa opzione non è disponibile in Italia [106].
Nei pazienti con recidiva tardiva e per i quali l'obiettivo di trattamento sia la palliazione o per i pazienti più anziani non candidabili a chemioimmunoterapia un trattamento con radioimmunoterapia (solo LF) o R in monoterapia può essere preso in considerazione [107]. Ad oggi è inoltre disponibile il farmaco orale idelalisib, inibitore di PI3K, che è stato recentemente approvato per i pazienti con LF progrediti dopo due linee di trattamento [108].
Sono attualmente in via di sperimentazione clinica nuovi farmaci appartenenti a diverse classi. Tra questi i dati più promettenti sono quelli ottenuti con gli anticorpi bispecifici e con le CAR-T. Per valutare l'applicabilità delle nuove opzioni al paziente anziano è necessario attendere i risultati maturi degli studi.

Linfoma mantellare

Il linfoma mantellare (MCL), è una rara forma di LNH con una prevalenza stimata intorno al 6% di tutti i LNH e una incidenza pari a 2-3 casi/100.000 persone/anno. Esso colpisce gli adulti con una mediana di età di insorgenza attorno ai 65 anni, e più spesso il sesso maschile (rapporto M/F di 4:1). La stragrande maggioranza dei pazienti presenta alla diagnosi una malattia in stadio avanzato, con frequente coinvolgimento del tratto gastrointestinale (circa 60% dei casi), e del midollo osseo (55-80% dei casi).
La caratteristica patogenetica fondamentale del MCL è la traslocazione cromosomica t(11;14) (q13;q32), con conseguente iperespressione e iperattivazione della ciclina D1, importante regolatore del ciclo cellulare. Alcuni casi, generalmente identificabili per l'assenza dell'espressione di SOX11, hanno un andamento più indolente, più frequente leucemizzazione, splenomegalia, minor coinvolgimento nodale, e minore probabilità di progressione (MCL indolente). Al tempo stesso esiste una variante blastoide del MCL, caratterizzata da un maggiore accumulo di lesioni genetiche, spesso coinvolgenti il gene oncosoppressore p53, che entra in diagnosi differenziale con le leucemie acute e con gli altri tipi di LNH aggressivi.

Per i MCL è stato sviluppato uno score prognostico specifico (MIPI, *Mantle-Cell-Lymphoma International Prognostic Index*) [109] basato su 4 variabili: età, ECOG, LDH e leucociti totali. Grazie a questo nuovo strumento i pazienti possono essere suddivisi in tre gruppi con prognosi ben distinta: basso rischio con OS mediana non raggiunta, rischio intermedio con OS mediana di 51 mesi e alto rischio con OS mediana di 29 mesi (Tabella 5).
Per quanto riguarda i fattori prognostici biologici, uno dei più noti è il marcatore di proliferazione Ki-67, che identifica la proporzione di cellule neoplastiche che sono entrate nel ciclo replicativo. In particolar modo livelli di espressione di Ki-67 > 30% correlano con una prognosi sfavorevole. Sempre da un punto di vista prognostico, l'ottenimento della remissione molecolare si è confermato fattore prognostico di primaria importanza [110]. Ad oggi tuttavia, al di fuori di trial clinici, lo studio della risposta molecolare non viene considerato decisionale nella gestione del paziente affetto da MCL al termine del trattamento.

Terapia di prima linea

Ad eccezione dei limitati casi di MCL variante indolente nei quali è raccomandata una iniziale strategia di *watchful waiting* fino a comparsa di segni di attività di malattia, l'approccio terapeutico al paziente affetto da MCL classico o blastoide è basato sull'età del paziente e sulle sue comorbidità.
I pazienti di età inferiore ai 65 anni sono da avviare ad una terapia aggressiva, comprendente una iniziale fase di induzione basata sulla associazione di R a schemi polichemioterapici comprendenti alte dosi di citarabina, seguita da una fase di consolidamento con chemioterapia ad alte dosi e supporto di cellule staminali emopoietiche autologhe [111].
Nei pazienti di età maggiore ai 65 anni o non candidabili per comorbidità a regimi terapeutici aggressivi possono comunque essere usati con successo diversi tipi di regimi chemioimmunoterapici, anche se la durata delle remissioni ottenute è purtroppo piuttosto modesta. Al momento non esiste uno standard terapeutico per il paziente anziano (>65 anni).
Nello studio prospettico randomizzato STIL, condotto dal gruppo

Punteggio	Età/anni	ECOG	LDH/ULN	Leucociti (10^9/IL)
0	<50	0-1	<0,67	<6.700
1	50-59	-	0,67-0,99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10.000-14.999
3	≥70	-	≥1,50	≥15.000

0-3 punti	Rischio Basso	OS mediana non raggiunta
4-5 punti	Rischio Intermedio	OS mediana 51 mesi
6-11 punti	Rischio Alto	OS mediana 29 mesi

***Tabella 5** - Mantle Cell lymphoma Prognostic Index (MIPI)[109].*

tedesco su oltre 500 pazienti affetti da LNH indolenti e MCL non eleggibili a terapie ad alte dosi, lo schema di induzione contenente R-bendamustina si è dimostrato significativamente più attivo e con limitata tossicità rispetto allo schema R-CHOP [97].

L'associazione R-bendamustina-citarabina (R-BAC) si è dimostrata efficace sia in pazienti in prima linea che nei ricaduti. In uno studio di fase 2 condotto dalla FIL in pazienti non pretrattati di età compresa tra 60 e 80 anni, non eleggibili alla terapia ad alte dosi ma con profilo FIT alla VGM, il trattamento R-BAC500 (citarabina 500 mg/m^2) ha consentito di ottenere la RC nel 91% dei casi e la risposta molecolare completa nel 55% di essi, con una PFS a 2 anni dell'81% [112]. Tale regime, a fronte di una gestibile tossicità ematologica (piastrinopenia) ed epatica, è oggi da considerare fra le terapie di elezione per la prima linea del paziente anziano.

In prima linea l'associazione di lenalidomide 20 mg/die per 21 giorni al mese per 12 cicli e R a dose standard per 9 dosi complessive ha determinato ORR nel 92% dei casi valutabili con un tasso di RC del 64%, facendo intravedere l'interessante possibilità di un regime di trattamento front-line senza l'impiego della chemioterapia [113].

Nonostante risposte cliniche di media-lunga durata la maggior parte dei pazienti con MCL recidiva anche dopo terapia intensificata. Pertanto sono necessari nuovi approcci basati sull'introduzione della terapia di mantenimento o sull'impiego di nuovi agenti biologici volti a prolungare le fasi di RC dopo terapia di prima linea. Molti di questi nuovi farmaci hanno dimostrato evidenze di efficacia da soli o in combinazione ad altri farmaci, nel setting dell'induzione e/o del mantenimento nella terapia di prima linea, ma soprattutto nelle linee successive di terapia. Alcuni di essi (bortezomib, temsirolimus, lenalidomide, ibrutinib e acalabrutinib) hanno ottenuto l'autorizzazione regolatoria da FDA o EMA per l'immissione in commercio.

In uno studio condotto su pazienti di età maggiore ai 60 anni con MCL non eleggibili a terapia ad alte dosi e trapianto autologo, 559 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un'induzione con 8 cicli R-CHOP-21 o 6 cicli R-FC: i pazienti in RP o RC sono stati quindi randomizzati a mantenimento con R (una somministrazione ogni 2 mesi fino a progressione) o interferone (IFN) 3 MU 3 volte la settimana fino a progressione. Il mantenimento con R è risultato significativamente più efficace nel prolungare la durata della risposta (77 mesi nel braccio R vs 24 mesi nel braccio IFN). Il trattamento R-CHOP è comunque risultato superiore a R-FC in termini di efficacia e con una minor incidenza di eventi avversi. Gli Autori Kluin-Nelemans et al. [114] hanno quindi proposto la terapia di induzione R-CHOP seguita da mantenimento con R fino a progressione quale nuovo standard di terapia per i pazienti anziani con MCL non candidabili a terapia ad alte dosi [114].

In un ampio studio randomizzato, 487 pazienti di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto autologo, l'aggiunta del farmaco inibitore del proteosoma, bortezomib (V), allo schema R-CAP (dosi e modalità di somministrazione analoghe a R-CHOP sostituendo vincristina con bortezomib) ha consentito un miglioramento del 59% della PFS rispetto a R-CHOP (24,7 vs 14,4 mesi, rispettivamente), e un significativo prolungamento della durata media della RC (42,1 vs 18 mesi, rispettivamente) anche se a prezzo di una maggiore tossicità ematologica [115]. Uno studio del gruppo SWOG ha documentato che una terapia di induzione basata sull'associazione di bortezomib e R-CHOP seguito da mantenimento con bortezomib (1 ciclo di 4 somministrazioni ogni 3 mesi per 2 anni) determina una percentuale di RC del 57% e una PFS a 2 anni del 62% [116].

Terapia delle recidive

R-BAC nei pazienti con malattia R/R non candidabili a terapie intensive ha ottenuto una ORR pari all'84% con un tasso di RC del 67% e una PFS a 1 anno del 62% [117].

La lenalidomide, somministrata in modo continuativo alla dose di 25 mg/die per 21 giorni al mese in pazienti (età mediana 67 anni) con MCL R/R dopo varie linee di terapia, includenti anche bortezomib, ha determinato una risposta nel 28% dei pazienti, con un 8% di RC e una durata media della risposta pari a 16,8 mesi [118].

Il temsirolimus (inibitore di mTOR), primo farmaco biologico nel MCL ad aver ottenuto l'approvazione da parte degli enti regolatori, è risultato attivo nel 20-40% dei pazienti con MCL R/R anche se la durata di risposta è stata di pochi mesi [119]. Dati molto interessanti sono arrivati dall'impiego dei farmaci che agiscono sulla via di segnalazione del B-cell receptor e la loro introduzione nella gestione del paziente affetto da MCL R/R ha rappresentato probabilmente il più significativo avanzamento nella gestione di questi pazienti.

L'ibrutinib è stato impiegato in uno studio di fase 2 alla dose di 560 mg/die su 111 pazienti (età mediana di 68 anni, 86% con rischio MIPI intermedio o alto) con MCL R/R dopo una mediana di 3 linee di terapia (il 43% dei pazienti aveva ricevuto anche bortezomib), ottenendo un ORR del 68%, una RC del 21% e una PFS mediana di 13,9 mesi [120]. L'associazione di ibrutinib, bendamustina e R in pazienti con linfomi B R/R di varia istologia ha mostrato risultati particolarmente interessanti nei pazienti con MCL: la ORR è stata del 94% e la RC del 76% [121]. Uno studio randomizzato di confronto tra ibrutinib e temsirolimus in pazienti R/R dopo almeno una linea di terapia contentente R ha evidenziato la netta superiorità di ibrutinib in termini di efficacia (72% vs 40%, rispettivamente), PFS (mediana 14 vs 6 mesi, rispettivamente) e migliore tollerabilità [122]. Alla luce di questi dati, ibrutinib ha ottenuto l'autorizzazione AIFA all'immissione in commercio per i pazienti con linfoma mantellare recidivato o refrattario.

Gli studi futuri dovranno valutarne il ruolo in terapia di prima linea: è stato avviato recentemente uno studio di fase 3 di confronto tra R-benda e R-bendamustina-ibrutinib in pazienti di età >65 anni con linfoma mantellare non pretrattato.

Acalabrutinib, inibitore di seconda generazione di BTK, è stato approvato nel 2017 dalla FDA per il trattamento del MCL R/R

sulla base dei dati clinici dello studio ACE-LY-004 in aperto, multicentrico, di fase 2, in cui acalbrutinib ha mostrato tassi di ORR pari all' 81% e un tasso di RC del 43%, con una durata mediana di risposta di 26 mesi, e con un migliore profilo di tossicità, soprattutto in termini di minore incidenza di fibrillazione atriale e ipertensione arteriosa, rispetto ad ibrutinib [123]. Anche in questo caso, i brillanti risultati nella terapia dei casi di MCL R/R hanno portato all'attivazione di trial clinici nel setting dei pazienti anziani, o comunque non eleggibili a trapianto autologo, affetti da MCL all'esordio, in cui acalabrutinib viene combinato a schemi chemioimmunoterapici, quali R-benda, associato o meno a terapia di mantenimento con R e acalabrutinib.

In un recente studio di fase I su pazienti con linfomi B ricaduti di varia istologia l'inibitore di BCL-2 venetoclax ha mostrato particolare efficacia nel subset dei pazienti con MCL, inducendo ORR nel 75% dei pazienti con dosaggi inferiori (800 mg/die) rispetto a quelli richiesti per ottenere risposta nel LF (1.200 mg/die) e con una durata mediana della risposta di 14 mesi [124].

L'associazione di venetoclax e ibrutinib si è inoltre dimostrata efficace in uno studio di fase 2 condotto su 24 pazienti affetti da MCL R/R con tassi di RC del 62% e con un buon profilo di tossicità ematologica. Questi dati hanno rappresentato il razionale per il disegno di uno studio di fase 2, attualmente in corso nell'ambito della FIL, in cui venetoclax viene associato allo schema R-BAC (V-RBAC) nella terapia di prima linea in pazienti affetti da MCL anziani, o comunque non eleggibili a trapianto autologo, e definiti ad alto rischio in base a istotipo blastoide, espressione di Ki-67> 30% o mutazioni/delezioni del gene TP53 (NCT03567876).

Linfoma di Hodgkin

Il linfoma di Hodgkin (LH) rappresenta complessivamente il 10-15% di tutti i linfomi e lo 0,3-0,5% di tutti i tumori diagnosticati [125]. L'incidenza del LH nei paesi occidentali presenta una distribuzione bimodale con un primo picco tra i 15 ed i 35 anni (circa un terzo di tutti i casi) ed un secondo picco verso i 60 anni. In quest'ultima fascia, in particolar modo, diversi studi europei basati su dati di registro riportano tra il 15 ed il 30% circa di tutti i casi [126].

Le caratteristiche biologiche della malattia presentano delle differenze a seconda della fascia di età d'insorgenza. È stato descritto, ad esempio, come negli anziani (> 60 anni di età) vi sia una maggiore prevalenza di LH a cellularità mista rispetto ai giovani (35% vs 20% circa) ed una minore prevalenza di LH a sclerosi nodulare (40% vs 70% circa). È inoltre riscontrata più frequentemente l'associazione con l'Epstein-Barr virus (EBV), che correla con una peggior prognosi in questa coorte di pazienti [127]. Per quanto concerne la presentazione clinica, il LH dell'anziano si associa maggiormente a fattori prognostici sfavorevoli come la presenza di sintomi B, l'incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES), un peggior *performance status* ed una malattia in stadio avanzato [126]. Allo stato attuale, il trattamento del LH prevede una strategia terapeutica basata sull'utilizzo di chemioterapia e radioterapia definita in base allo stadio di presentazione della patologia.

L'impatto delle comorbidità sulla sopravvivenza dei pazienti anziani con LH è stato descritto in diversi lavori presenti in letteratura. Uno studio retrospettivo nordamericano, condotto su 95 pazienti (età media di 67 anni) con LH tra il 1999 ed il 2009, ha descritto come circa il 60% dei soggetti presentasse comorbidità significative, valutabili con un punteggio 3-4 al CIRS score, il 17% la cosiddetta sindrome geriatrica (depressione, demenza, incontinenza, osteoporosi, cadute frequenti) ed il 13% la perdita della capacità di svolgere alcune attività di base inerenti la vita quotidiana, valutate tramite l'ADL score. È interessante notare come l'*International Prognostic Score* (IPS), globalmente utilizzato per stratificare il rischio di progressione di malattia e la sopravvivenza negli stadi avanzati, in questa coorte di pazienti perda di significato, mentre la perdita di ADL nei soggetti di età maggiore ai 70 anni si associ ad una OS a 3 anni pari allo 0% [128].

Lo studio prospettico SHIELD ha valutato l'impatto delle caratteristiche cliniche e delle comorbidità sulla sopravvivenza in un gruppo di 175 pazienti anziani con LH, utilizzando oltre ad ADL e IADL anche l'*Adult Comorbidity Evaluation-27 index* (ACE-27) modificato. L'11% dei pazienti considerati candidabili ad un trattamento polichemioterapico dal clinico risultava in realtà ineleggibile per fragilità utilizzando le apposite scale: nessuno di questi ha ottenuto una RC di malattia, tutti risultano deceduti alla chiusura del follow up [129].

Se ne deduce che una VGM dovrebbe sempre essere inclusa nello screening iniziale, al fine di identificare l'idoneità a ricevere trattamenti intensivi.

Terapia degli stadi localizzati

Negli stadi localizzati (I-II) di LH, classicamente si applica un'ulteriore categorizzazione per rischio (favorevole o sfavorevole) utilizzando score clinici come quelli proposti dal *German Hodgkin Study Group* (GHSG) e dall' *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC): malgrado alcune differenze, la presenza di grandi masse adenopatiche a livello del mediastino, valori sopra la norma della VES ed elevato numero di aree nodali coinvolte rappresentano i principali criteri di stratificazione (Tabella 6).

Il trattamento standard negli stadi localizzati a rischio favorevole prevede due cicli di polichemioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) seguiti da radioterapia involved-field (IF-RT) ad un dosaggio di 20 Gy [130, 131]. Come messo in evidenza in un lavoro pubblicato dal gruppo tedesco GHSG, i pazienti anziani trattati con ABVD e radioterapia nell'ambito degli studi HD10 ed HD11 hanno presentato un'incidenza maggiore di tossicità severa e di riduzione dell'intensità di terapia, che si sono tradotti in aumento di mortalità. La PFS a 5 anni nel gruppo di pazienti anziani è stata del 79%, a fronte del 96% raggiunto nel gruppo di soggetti giovani [132].

	GHSG	EORTC
Fattori di Rischio	a) *bulky* mediastino b) malattia extranodale c) VES ≥50 SENZA sintomi B o ≥30 CON sintomi B d) ≥ 3 sedi linfonodali	a) *bulky* mediastino b) età ≥50 anni c) VES ≥50 SENZA sintomi B o ≥30 CON sintomi B d) ≥ 4 sedi linfonodali
FAVOREVOLI	STADIO I-II SENZA fattori di rischio	STADIO I-II (sopradiaframmatico) SENZA fattori di rischio
SFAVOREVOLI	STADIO I o CS IIA CON ≥ 1 fattori di rischio STADIO IIB CON c) o d) ma SENZA a) e b)	STADIO I-II (sopradiaframmatico) CON ≥ 1 fattore di rischio

***Tabella 6** - Score prognostici secondo GHSG ed EORTC per LH in stadio localizzato.*

Negli stadi localizzati a rischio sfavorevole la terapia standard prevede la somministrazione di quattro cicli di ABVD seguiti da 30 Gy di IF-RT, associata a tassi di guarigione di circa l'80% [133].
Al fine di migliorare questo dato, è stata proposta nel trial tedesco HD14 un'intensificazione del trattamento, somministrando due cicli di *escalated* BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina, prednisone), seguiti da due cicli di ABVD ed IF-RT [134].
Una strategia di intensificazione della terapia risulta non applicabile alla popolazione anziana: lo studio HD9 del GHSG ha dimostrato come l'esposizione di pazienti di età compresa tra 66-75 anni ad uno schema di trattamento BEACOPP sia associata ad un tasso di tossicità di grado severo e di mortalità inaccettabili, rispettivamente dell'87% e del 21% [135].
Ugualmente, l'uso di campi più estesi di radioterapia (*extended field*, ET-RT) di consolidamento si associa ad una tossicità maggiore e ad una ridotta OS a 5 anni rispetto ad una strategia di IF-RT (59% vs 81%) [136].
Allo stato attuale, lo standard di trattamento per i pazienti anziani con LH a stadio localizzato e rischio sfavorevole prevede spesso l'utilizzo di quattro cicli di ABVD seguiti da IF-RT, come per i giovani. Tuttavia, nei soggetti anziani questo regime determina maggiori tossicità, in particolar modo quella polmonare indotta dalla bleomicina: nel trial E2496 del ECOG, l'incidenza di tale evento avverso nella coorte di soggetti anziani è stata del 24% e nel 18% dei casi segnalati si è trattato di un evento fatale [137]. Un recente lavoro del GHSG ha confrontato i risultati di 287 pazienti con età maggiore di 60 anni arruolati nei trial HD10 ed HD13, valutando i dati di efficacia e tossicità tra coloro che avevano ricevuto quattro cicli di ABVD rispetto a chi aveva ricevuto solo due cicli di ABVD o di AVD (omissione della bleomicina): nel gruppo trattato con quattro cicli il tasso di interruzione precoce dei trattamenti si è rivelato del 18%, con un'incidenza di tossicità severa del 65% (rispetto al 39% e 40% delle altre due coorti rispettivamente) ed in particolare del 10% di pneumopatia severa da bleomicina (nelle altre due coorti è stato un evento raro) [138]. Pertanto, l'utilizzo della bleomicina per più di due cicli nei soggetti anziani non è supportato da un adeguato profilo di sicurezza e dovrebbe essere evitato.
Altri schemi di terapia sono stati valutati nel corso degli anni: Levis ha esplorato l'efficacia dello schema VEPEMB (vinblastina, ciclofosfamide, procarbazina, etoposide, mitoxantrone e bleomicina) negli stadi localizzati senza sintomi B (tre cicli) e nei localizzati sintomatici o negli avanzati (sei cicli) seguito da IF-RT di consolidamento. Il tasso di RC e di OS a 5 anni è stato del 98% e del 79% per i soggetti con malattia a stadio localizzato senza sintomi B, del 58% e del 34% per le altre coorti di pazienti. L'incidenza di interruzione della terapia per tossicità è stata del 7% e del 26% per i due gruppi, rispettivamente, con un 3% di morti legate alla terapia nel gruppo a prognosi più sfavorevole [139]. Allo stesso modo è stata valutata l'efficacia del regime CHOP-21 associato ad IF-RT sia in pazienti anziani con stadio I-IIA (2-4 cicli) che negli stadi IIB-IV (6-8 cicli): a 3 anni di follow up, la PFS è stata del 82% e 72%, con una OS del 91% e 67% rispettivamente. Il profilo di tossicità è stato caratterizzato principalmente dal 31% di neutropenie febbrili, mentre nel 21% dei casi è stato necessario ridurre la dose dei chemioterapici [140]. Malgrado questi studi abbiano dimostrato la possibilità di applicare regimi chemioterapici alternativi all'ABVD in questo setting di pazienti, la ridotta casistica e l'assenza di comparazione diretta con lo standard terapeutico di riferimento ne hanno determinato uno scarso utilizzo nella pratica clinica.

Terapia degli stadi avanzati

Nei soggetti giovani con LH in stadio avanzato, l'utilizzo di 6 cicli di ABVD o 4-6 cicli di escalated BEACOPP e di una strategia PET-guidata di trattamento ha portato nel corso degli ultimi decenni ad un netto incremento della PFS e dell'OS [141].
Come descritto in precedenza, entrambi gli schemi sono gravati da significativa tossicità nel setting dei pazienti anziani.
Il trial del gruppo nordamericano E2496 ha riportato una OS a 5 anni del 58% per i pazienti trattati con ABVD ed un'elevata incidenza di tossicità polmonare da bleomicina (24% di eventi, il 18% dei quali fatale) [137].
Inoltre, un'analisi retrospettiva condotta su pazienti anziani trattati con ABVD principalmente per malattia avanzata ha descritto come la maggioranza degli eventi polmonari fatali associati a bleomicina sia stata riscontrata in soggetti che avevano ricevuto più di quattro cicli [142].
Uno studio del GHSG su pazienti anziani con malattia localizzata a rischio sfavorevole o avanzata ha valutato la possibilità di somministrare una versione modificata del regime BEACOPP omettendo l'etoposide (BACOPP): nonostante un buon tasso di RC (85%), lo schema si è rivelato ugualmente molto tossico, provocando il 12% di decessi per tossicità [143]. Recentemente, lo studio nordamericano di fase 3 ECHELON-1 ha randomizzato

1.334 pazienti con stadio avanzato di LH a ricevere sei cicli di ABVD o di brentuximab vedotin (BV), anticorpo monoclonale anti-CD30 fortemente espresso dalle cellule di Reed-Sternberg, in associazione ad AVD (adriamicina, vinblastina, dacarbazina): un recente aggiornamento a 3 anni di follow up ha riportato una PFS del 76% con ABVD e del 83% con BV+AVD [144]. Tuttavia, un'analisi condotta solo sui pazienti anziani inseriti nel trial non ha riportato un vantaggio significato per il braccio con BV in termini di PFS, descrivendo invece un'elevata incidenza di neutropenie febbrili (37%) [145].

L'utilizzo di uno schema sequenziale con 2 somministrazioni di BV seguito da sei cicli di AVD e successivo consolidamento con ulteriori quattro dosi di BV, è stato recentemente descritto in un trial di fase 2 che ha arruolato 48 pazienti con età media di 69 anni, l'81% dei quali con LH in stadio avanzato: a fronte di una tossicità globale di grado 3-4 presentata dal 42% dei pazienti, la RC è stata raggiunta dal 90% dei pazienti al termine dei sei cicli di AVD, con una PFS a 2 anni del 84%. In particolare, tra i pazienti che alla valutazione basale avevano ottenuto un punteggio inferiore a 10 utilizzando la CIRS e che non presentavano la perdita di funzioni ADL, la PFS a 2 anni è stata rispettivamente del 100% e del 94% [146].

Altri tentativi di introduzione di schemi terapeutici meno tossici si sono dimostrati non sufficientemente efficaci. Il *Nebraska Lymphoma Study Group* (NLSG) ha riportato i dati retrospettivi dell'utilizzo degli schemi ChIVPP (chlorambucil, vinblastina, procarbazina, prednisolone) e ChIVPP/ABV (adriamicina, bleomicina, vincristina) in una coorte di 56 pazienti: la OS a 5 anni per i due gruppi è stata del 30% e del 67% rispettivamente, evidenziando l'imprescindibilità dell'utilizzo di antracicline nel trattamento del LH [147]. Il GHSG ha pubblicato i dati riguardanti l'utilizzo del regime PVAG (prednisone, vinblastina, adriamicina, gemcitabina): PFS ed OS a 3 anni sono state del 58% e 66% rispettivamente, a fronte di un'incidenza di tossicità di grado 3-4 del 75% [148].

Lo schema VEPEMB, descritto in precedenza per gli stadi localizzati, è stato successivamente comparato in un trial di fase 3 con ABVD, in un protocollo che prevedeva l'arruolamento di soli pazienti eleggibili a terapia intensiva selezionati grazie all'utilizzo della VGM: in 37 pazienti con stadio avanzato di malattia il braccio VEPEMB si è dimostrato nettamente inferiore, associandosi ad una PFS a 5 anni del 48% contro il 70% del braccio standard [149]. Risulta evidente quindi come il trattamento degli stadi avanzati di LH rappresenti tuttora un problema irrisolto, in relazione all'elevata tossicità degli schemi normalmente applicati alla popolazione più giovane.

L'omissione della bleomicina dopo i primi due cicli di ABVD, specie dopo l'ottenimento della remissione metabolica, può rappresentare un compromesso ragionevole al fine di mantenere un buon controllo sulla malattia senza gravare eccessivamente sulla tossicità.

Nuovi agenti terapeutici

In considerazione della tossicità associata agli schemi di terapia convenzionale impiegati nel LH dell'anziano l'impiego di nuovi agenti terapeutici biologici potrebbe rappresentare una strategia di successo in grado di incrementare il numero di soggetti trattati con intento curativo e la percentuale di risposte durature.

L'impiego di BV in monoterapia di prima linea nel LH dell'anziano è stato valutato in un trial nordamericano di fase 2: dei 27 pazienti arruolati, il 73% ha ottenuto una RC, mentre la PFS media è stata di 10 mesi circa. La principale tossicità farmacospecifica, la neuropatia periferica, è stata descritta nel 30% dei soggetti con un grado 3 [150]. Lo stesso gruppo ha esplorato l'efficacia della combinazione di BV in associazione con la dacarbazina o con la bendamustina: l'incidenza di RC è stata del 62% e del 88% rispettivamente, ma il braccio di trattamento con la bendamustina si è rivelato gravato da un'eccessiva tossicità [151].

L'utilizzo di nivolumab e pembrolizumab, anticorpi monoclonali diretti contro il recettore PD-1, la cui via di segnalazione risulta fortemente iperespressa nel LH, ha dimostrato significativa efficacia nei pazienti con malattia recidivata o refrattaria, sebbene nessuno studio specifico per la popolazione anziana sia stato ancora pubblicato. Allo stato attuale diversi studi sono in corso e stanno valutando l'efficacia di questi farmaci in monoterapia o in combinazione con altri agenti biologici (nivolumab+BV) o chemioterapici (nivolumab+vinblastina) in prima linea nei pazienti non eleggibili a chemioterapia.

Terapia delle recidive

In considerazione dell'elevata incidenza di tossicità da chemioterapia e della fragilità del paziente anziano, la malattia risulta frequentemente trattata in maniera subottimale, con l'inevitabile conseguenza della progressione o recidiva di malattia che rappresenta la prima causa di morte soprattutto nelle fasce di soggetti più fragili e con malattia avanzata [127, 132, 152].

Allo stato attuale non sono stati pubblicati studi prospettici nel setting del paziente anziano con malattia R/R, pertanto nessuno standard terapeutico risulta disponibile. Nel soggetto giovane, l'utilizzo di una chemioterapia di salvataggio seguita dal consolidamento con trapianto autologo di cellule staminali si associa ad una PFS a 3 anni di circa il 55-60%: questo approccio ad oggi rappresenta lo standard di trattamento [153, 154].

Uno studio del gruppo svedese basato su dati di registro evidenzia come soltanto un'esigua percentuale (6%) di pazienti anziani riesca ad arrivare alla procedura trapiantologica [155].

La fattibilità e l'efficacia dell'autotrapianto nel paziente anziano con LH è stata valutata in alcune serie retrospettive: un lavoro canadese ha analizzato 15 pazienti con età maggiore di 60 anni sottoposti ad autotrapianto con condizionamento a dosi ridotte (etoposide 60 mg/kg, melphalan 160 mg/m2), comparandoli ad un gruppo di soggetti più giovani trattati con lo stesso schema, non evidenziando alcuna differenza in termini di tossicità e di PFS [156].

La più ampia casistica di pazienti anziani con malattia R/R è stata

descritta dal GHSG e comprende 115 pazienti trattati tra il 1993 ed il 2007: nel 38% dei casi la terapia di prima linea non è stata portata a termine, nel 28% e nel 31% dei casi si è verificata una progressione di malattia o una recidiva precoce, rispettivamente. Utilizzando come parametri il tempo alla recidiva, la presenza di anemia e di uno stadio avanzato di malattia, gli autori sono riusciti a costruire uno score prognostico che permette di identificare un gruppo ad alto rischio (almeno 2 fattori di rischio, OS a 3 anni 9%) ed uno a basso rischio (0 o 1 fattore di rischio, OS a 3 anni 59%) [157].

Ad oggi, il trattamento dei pazienti anziani con LH recidivato/refrattario rappresenta una sfida di difficile risoluzione, considerando che alla fragilità frequentemente identificata già alla diagnosi si va a sommare la tossicità della terapia di prima linea e lo sviluppo di una malattia maggiormente chemiorefrattaria. In questo senso, l'utilizzo dei nuovi agenti terapeutici (BV, nivolumab, pembrolizumab), seppur non ancora esplorato in letteratura in questo setting (i trial registrativi per LH recidivato/refrattario hanno arruolato quasi esclusivamente pazienti giovani), potrebbe rappresentare per molti pazienti la miglior possibilità di ottenere una risposta.

Conclusioni

I linfomi dell'anziano da diversi anni sono considerati una entità autonoma in tutti gli istotipi e nella maggior parte dei casi sono oggetto di protocolli di terapia dedicati. Un inquadramento preliminare mediante VGM, in particolare per le forme più aggressive, è fortemente raccomandato per indirizzare il paziente al trattamento più appropriato. I risultati più sorprendenti in termini di outcome sono stati ottenuti nei DLBCL, dove i pazienti FIT, con R-CHOP, beneficiano della stessa terapia dei pazienti più giovani, ma anche nei pazenti non-FIT, mediante schemi adattati, si possono ottenere remissioni durevoli. Nei linfomi indolenti la bendamustina associata ad un anticorpo monoclonale anti-CD20 appare come lo schema di riferimento ed il mantenimento con anticorpo monoclonale garantisce remissioni più durature. I regimi chemo-free potrebbero costituire il futuro golden standard per questo tipo di linfomi. Nel MCL e nel LH la prognosi degli anziani non può ancora essere considerata soddisfacente e non esiste uno standard terapeutico condiviso. Un ruolo importante potrebbero svolgerlo le nuove molecole con lo scopo di ridurre la chemioterapia e la conseguente tossicità.

Bibliografia

1. Pulte D, Jansen L, Castro FA, et al. Changes in the survival of older patients with hematologic malignancies in the early 21st century. Cancer. 2016;122(13):2031-4.
2. Landgren O, Algernon C, Axdorph U, et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. Haematologica. 2003;88(4):438-44.
3. Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, et al. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma-A population-based study from Sweden. Eur J Haematol. 2018;101(1):106-114.
4. Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. Exclusion of older patients from ongoing clinical trials for hematological malignancies: an evaluation of the National Institutes of Health Clinical Trial Registry. Oncologist. 2014;19(10):1069-75.
5. Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. On-going clinical trials for elderly patients with a hematological malignancy: are we addressing the right end points? Ann Oncol. 2014;25(3):675-81.
6. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review. Leuk Res. 2014;38(3):275-83.
7. Zinzani PL, Bendandi M, Gherlinzoni F, et al. VNCOP-B regimen in the treatment of high-grade non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. Haematologica. 1993;78(6):378-82.
8. Merli F, Federico M, Avanzini P, et al. Weekly administration of vincristine, cyclophosphamide, mitoxantrone and bleomycin (VEMB) in the treatment of elderly aggressive non Hodgkin's lymphoma. Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi. Haematologica. 1998;83(3):217-21.
9. Martelli M, Guglielmi C, Coluzzi S, et al. P-VABEC: a prospective study of a new weekly chemotherapy regimen for elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1993;11(12):2362-69.
10. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, et al. The treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas: feasibility and efficacy of an intensive multidrug regimen. Leuk Lymphoma. 1996;22(5-6):483-93.
11. O'Reilly SE, Klimo P, Connors JM. Low-dose ACOP-B and VABE: weekly chemotherapy for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol. 1991;9(5):741-7.
12. Chisesi T, Polistena P, Contu A, et al. Cemp, a mitoxantrone containing combination, in the treatment of intermediate and high grade non-hodgkin's lymphoma: an effective and non toxic therapeutic alternative for adult and elderly patients. Leuk Lymphoma. 2001;41(1-2):125-36.
13. Tirelli U, Balzarotti M, Uziel L, et al. Vinorelbine and prednisone in frail elderly patients with intermediate-high grade non-Hodgkin's lymphomas. Ann Oncol. 2006;17(3):533.
14. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, et al. P-VEBEC: a new 8-weekly schedule with or without rG-CSF for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Ann Oncol. 1994;5(10):895-900.
15. Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, et al. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1995;13(9):2386-93.
16. Merli F, Bertini M, Luminari S, et al. Long term results of a randomized study performed by Intergruppo Italiano Linfomi comparing Mini-CEOP vs P-VEBEC in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2007;48(2):367-73.
17. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Storti S, et al. Randomized trial of 8-week versus 12-week VNCOP-B plus G-CSF regimens as front-line treatment in elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients. Ann Oncol. 2002;13(9):1364-69.
18. Osby E, Björkholm M, Lundahl J, et al. Granulocyte function in elderly patients receiving chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Effect of granulocyte colony-stimulating factor. Eur J Intern Med. 2002;13(7):448.
19. Zagonel V, Babare R, Merola MC, et al. Cost-benefit of granulocyte colony-stimulating factor administration in older patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with combination chemotherapy. Ann Oncol. 1994;5 Suppl 2:127-132.

20. Osby E, Hagberg H, Kvaløy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. Blood. 2003;101(10):3840-8.

21. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235-42.

22. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010;116(12):2040-45.

23. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008;9(2):105-16.

24. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(6):525-33.

25. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet. 2013;381(9880):1817-26.

26. Vitolo U, Trněný M, Belada D, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(31):3529-37.

27. Seymour JF, Pfreundschuh M, Trněný M, et al. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. Haematologica. 2014;99(8):1343-49.

28. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):649-62.

29. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):730-7.

30. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. J Clin Oncol. 2015;33(3):251-7.

31. Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD. et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2019;37(S2):Abstract005.

32. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(15):1285-95.

33. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. J Clin Oncol. 2017;35(22):2473-81.

34. Jaeger U, Trneny M, Melzer H, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. Haematologica. 2015;100(7):955-63.

35. Crump M, Leppä S, Fayad L, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Enzastaurin Versus Placebo in Patients Achieving Remission After First-Line Therapy for High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(21):2484-92.

36. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. Ann Oncol. 2018;29(3):707-14.

37. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2020;394(10216):2271-81.

38. Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. Cancer. 2009;115(19):4547-53.

39. Olivieri A, Gini G, Bocci C, et al. Tailored therapy in an unselected population of 91 elderly patients with DLBCL prospectively evaluated using a simplified CGA. Oncologist. 2012;17(5):663-7.

40. Spina M, Balzarotti M, Uziel L, et al. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Oncologist. 2012;17(6):838-46.

41. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98.

43. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist. 2000;5(3):224-37.

44. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged: the index of ADL-A standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA. 1963;185:914-919.

45. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self- mantaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9(3):179-186.

46. Miller MD, Towers A. A Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Pittsburg, PA: University of Pittsburg; 1991.

47. Tucci A, Martelli M, Rigacci L, et al. Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). Leuk Lymphoma. 2015;56(4):921-6.

48. Spina M, Merli F, Puccini B, et al. Definition and Validation of the New Elderly Prognostic Index (EPI) for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Integrating Geriatric and Clinical Assessment: Results of the Prospective "Elderly Project" on 1353 Patients By the Fondazione Italiana Linfomi. Blood. 2019; 134(S1):Abstract398.

49. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. Ann Oncol. 2018;29(3):544-62.

50. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011;12(5):460-8.

51. Peyrade F, Bologna S, Delwail V, et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. Lancet Haematol. 2017;4(1):e46-e55.

52. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood. 2004;104(3):634-41.

53. Stefoni V, Casadei B, Bottelli C, et al. Short-course R-CHOP followed by (90) Y-Ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients: 7-year long-term results. Blood Cancer J. 2016;6:e425.

54. Merli F, Cavallo F, Salvi F, et al. Obinutuzumab and miniCHOP for unfit patients with diffuse large B-cell lymphoma. A phase II study by Fondazione Italiana Linfomi. J Geriatr Oncol. 2020;11(1):37-40.

55. Storti S, Spina M, Pesce EA, et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. Haematologica. 2018;103(8):1345-50.

56. Luminari S, Viel E, Ferreri AJM, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma and cardiac comorbidity. Results of the HEART01 phase II trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. Hematol Oncol. 2018;36(1):68-75.

57. Luminari S, Montanini A, Caballero D, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (MyocetTM) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. Ann Oncol. 2010;21(7):1492-99.

58. Cox MC, Musuraca G, Battistini R, et al. Aggressive lymphomas of the elderly: the DEVEC metronomic chemotherapy schedule fits the unfit. Br J Haematol. 2018;183(5):819-822.

59. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(27):4184-90

60. Lazarus HM, Carreras J, Boudreau C, et al. Influence of age and histology on outcome in adult non-Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation (HCT): a report from the Center For International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR). Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(12):1323-33.

61. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or =60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. Haematologica. 2008;93(12):1837-42.

62. López A, Gutiérrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol. 2008;80(2):127-32.

63. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica. 2013;98(11):1726-31.

64. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2017;58(2):324-32.

65. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(17):2103-09.

66. Arcari A, Chiappella A, Spina M, et al. Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an Italian retrospective multicenter study. Leuk Lymphoma. 2016;57(8):1823-30.

67. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2011;22(7):1622-27.

68. Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. Combination of lenalidomide and rituximab in elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2 trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(6):462-6.

69. Ivanov V, Tabouret E, Chuto G, et al. Rituximab-lenalidomide-dexamethasone induces complete and durable remission in relapsed refractory diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2010;51(9):1758-60.

70. Broccoli A, Casadei B, Chiappella A, et al. Lenalidomide in Pretreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice. Oncologist. 2019;24(9):1246-52.

71. Kühnl A, Peckitt C, Patel B, et al. R-GEM-Lenalidomide versus R-GEM-P as second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: results of the UK NRCI phase II randomised LEGEND trial. Ann Hematol. 2020;99(1):105-12.

72. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. Nat Med. 2015;21(8):922-6.

73. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.

74. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;134(S1):Abstract6.

75. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S, et al. Mosunetuzumab induce complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment throught multiple lines. Blood. 2019; 134(S1):Abstract6.

76. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.

77. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-65.

78. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009;27(27):4555-62.

79. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood. 2017;130(12):1409-1417.

80. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. Acta Oncol. 2003;42(5-6):605-19.

81. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. Radiother Oncol. 2011;100(1):86-92.

82. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):457-63.

83. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. Ann Oncol. 2013;24(8):2108-12.

84. Barrington SF, Mikhaeel NG. PET Scans for Staging and Restaging in Diffuse Large B-Cell and Follicular Lymphomas. Curr Hematol Malig Rep. 2016;11(3):185-95.

85. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2012;30(27):3368-75.

86. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol. 2004;22(8):1454-9.

87. Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. J Clin Oncol. 1998;16(7):2332-8.

88. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. J Clin Oncol. 2012;30(31):3848-53.

89. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(28):4579-86.

90. Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol. 2007;25(15):1986-92.

91. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106(12):3725-32.

92. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2007;99(9):706-14.

93. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9759):42-51.

94. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(14):1331-44.

95. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2013;31(12):1506-13.

96. Luminari S, Ferrari A, Manni M, et al. Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2018;36(7):689-696.

97. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-10.

98. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014;123(19):2944-52.

99. Herold M, Hoster E, Janssens A, et al. Immunochemotherapy with obonutuzumab or rituximab in a subset of patients in the randomised GALLIUM trial with previously untreated marginal zone lymphoma (MZL) . Hematological Oncol. 2017;35(S2):Abstract137.

100. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol. 2018;36(23):2395-2404.

101. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):424-35.].

102. Lockmer S, Østenstad B, Hagberg H, et al. Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. J Clin Oncol. 2018;JCO1800262.

103. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol. 2018;36(22):2259-2266.

104. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(14):1188-1199.

105. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(2):241-250.

106. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood. 2017;129(16):2224-32.

107. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(12):3109.

108. Gopal AK, Kahl BS, Flowers CR, et al. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. Blood. 2017;129(22):3037-39.

109. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111(2):558-65.

110. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. Blood. 2010;115(16):3215-3223.

111. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). Blood. 2003;102(2):749-55.

112. Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol. 2017;4(1):e15-e23.

113. Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1835-44.

114. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. J Clin Oncol. 2020;38(3):248-256.

115. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(10):944-53.

116. Till BG, Li H, Bernstein SH, et al. Phase II trial of R-CHOP plus bortezomib induction therapy followed by bortezomib maintenance for newly diagnosed mantle cell lymphoma: SWOG S0601. Br J Haematol. 2016;172(2):208-18.

117. Visco C, Finotto S, Pomponi F, et al. The combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for heavily pretreated relapsed/refractory cytogenetically high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol. 2013;88(4):289-93.

118. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol. 2013;31(29):3688-95.

119. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(23):3822-9.

120. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507-16.

121. Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, et al. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2015;125(2):242-8.

122. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016;387(10020):770-8.

123. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018;391(10121):659-667.

124. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(8):826-833.

125. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016.

126. Klimm B, Diehl V, Engert A. Hodgkin's Lymphoma in the elderly: a different disease in patients over 60. Oncology. 2007;21(8):982-90.

127. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. J Clin Oncol. 2005;23(22):5052-60.

128. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. Blood. 2012;119(3):692-5.

129. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. Blood. 2012;119(25):6005-15.

130. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640-52.

131. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J Clin Oncol. 2017;35(18):1999-2007.

132. Böll B, Görgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. J Clin Oncol. 2013;31(12):1522-9.

133. Eich HT, Diehl V, Görgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol. 2010;28(27):4199-206.

134. von Tresckow B1, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol. 2012;30(9):907-13.

135. Ballova V, Rüffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). Ann Oncol. 2005;16(1):124-31.

136. Klimm B, Eich HT, Haverkamp H, et al. Poorer outcome of elderly patients treated with extended-field radiotherapy compared with involved-field radiotherapy after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. Ann Oncol. 2007;18(2):357-63.

137. Evens AM, Hong F, Gordon LI, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. Br J Haematol. 2013;161(1):76-86.

138. 135. Böll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood. 2016;127(18):2189-92.

139. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. Ann Oncol. 2004;15(1):123-8.

140. Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 2007;48(3):570-6.

141. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2018;390(10114):2790-2802.

142. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. Br J Haematol. 2015;170(2):179-84.

143. Halbsguth TV, Nogová L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood. 2010;116(12):2026-32.

144. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for Stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. Blood. 2020 Mar 5;135(10):735-742.

145. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331-344.

146. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2018;36(30):3015-3022.

147. Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, et al. Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. J Clin Oncol. 2002;20(4):1087-93.

148. Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Blood. 2011;118(24):6292-8.

149. Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, et al. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). Br J Haematol. 2016;172(6):879-88.

150. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. Blood. 2015;126(26):2798-804.

151. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥60 years with HL. Blood. 2017;130(26):2829-2837.

152. Landgren O, Algernon C, Axdorph U, et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. Haematologica. 2003;88(4):438-44.

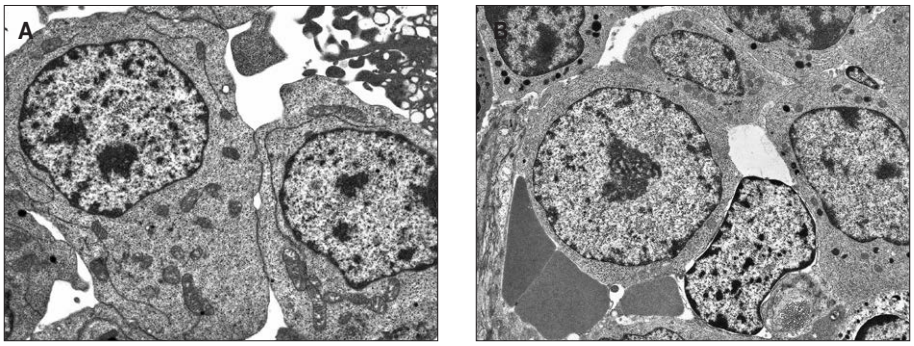
153. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341(8852):1051-4.

154. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2065-71.

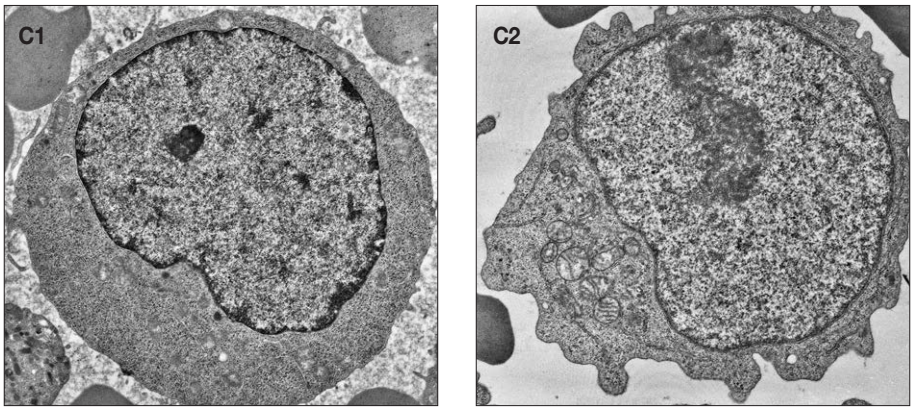
155. Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, et al. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma-A population-based study from Sweden. Eur J Haematol. 2018;101(1):106-114.

156. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2011;46(10):1339-44.

157. Böll B1, Goergen H, Arndt N, e al. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. J Clin Oncol. 2013;31(35):4431-7.



A-B: LNH-DLBCL: biopsia linfonodale al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).



C1-C2: LLA a cellule B: blasti midollari al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Linfomi maligni, pazienti anziani, valutazione geriatrica multidimensionale.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la dr.ssa Caterina Mammi per il prezioso lavoro di editing.

Indirizzi per la corrispondenza

Francesco Merli
Ematologia, Azienda USL-IRCCS
Viale Risorgimento 80
42123 Reggio Emilia
Tel 0522 296618
Fax 0522 295655
Email: merli.francesco@ausl.re.it

Leucemia Mieloide Acuta



Maria Paola Martelli, Giovanni Martino

Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Perugia (Italia)

Introduzione

La Leucemia Mieloide Acuta (LMA) è una neoplasia del tessuto ematopoietico (Figura 1), diagnosticata mediante il riscontro di blasti mieloidi a livello del sangue midollare e/o periferico in quantità pari o superiore al 20% [1]. La LMA è una patologia che interessa prevalentemente pazienti adulti ed anziani; l'età media alla diagnosi è di 67 anni. Circa 1/3 dei pazienti ha una età pari o superiore a 75 anni [2-4]. Si osserva una lieve predilezione per il sesso maschile con un rapporto M:F compreso nel range 1,1 - 1,3, che aumenta fino ad 1,8 oltre gli 80 anni di età [5].

Negli ultimi anni i progressi raggiunti nel campo della terapia delle LMA ha permesso di migliorare nettamente i tassi di remissione e sopravvivenza nei pazienti pediatrici e giovani adulti [5,6]; lo stesso fenomeno non è stato osservato per i pazienti anziani, specialmente per coloro con età superiore ai 75 anni, la cui mortalità per cause legate alla malattia ha mostrato solo una scarsa riduzione rispetto al passato [7-10].

La definizione di anziano affetto da LMA non è uniforme in letteratura; gli studi clinici definiscono come pazienti anziani coloro di età superiore alla fascia di età 55 - 65 anni, a seconda dei differenti criteri di inclusione. Le linee guida europee per la diagnosi ed il trattamento della LMA dell'*European LeukemiaNet* (ELN), pubblicate nel 2010, indicavano la necessità di tre differenti approcci

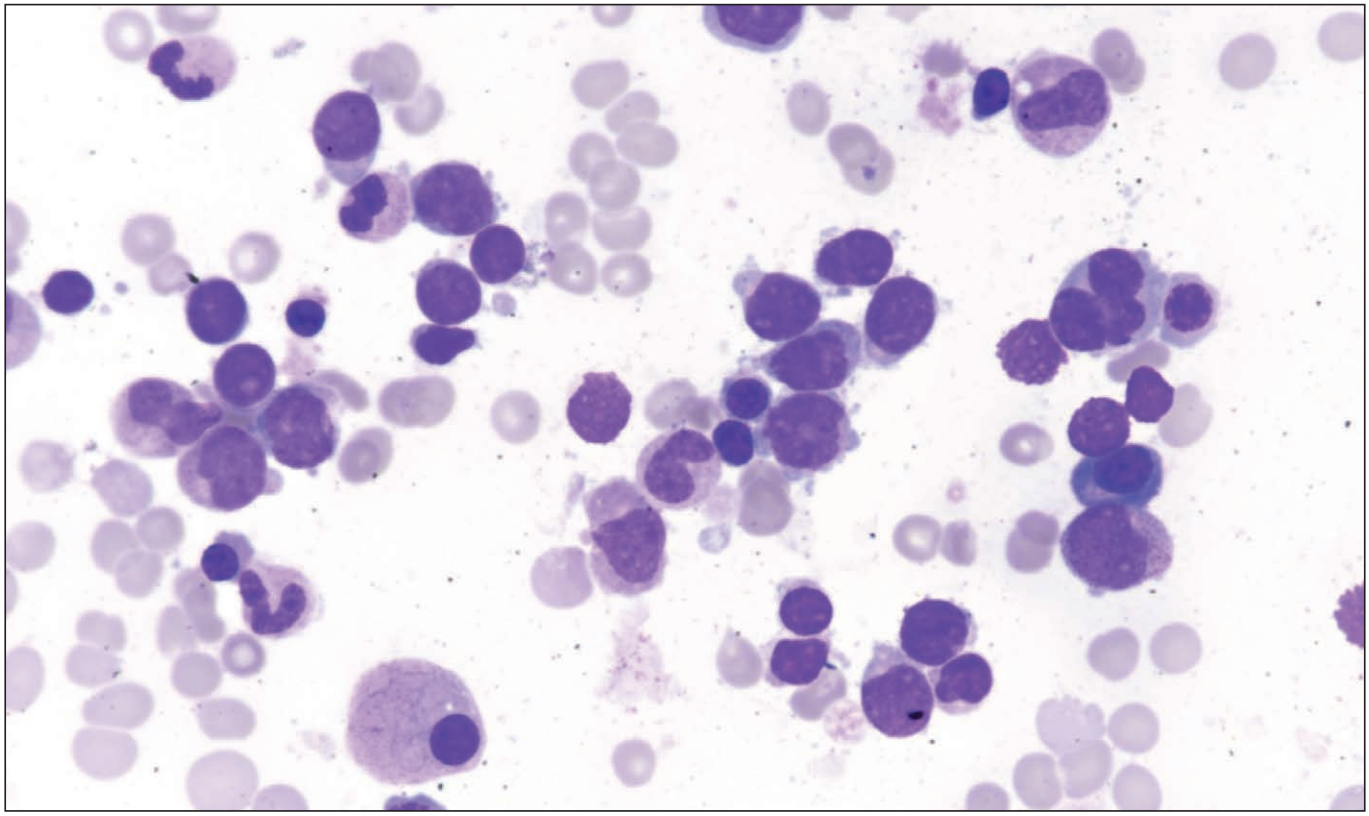


***Figura 1** - LMA con associati aspetti di displasia multilineare. Aspirato midollare, colorazione May-Grunwald Giemsa (400x).*

terapeutici per la fascia di età inferiore ai 60 anni, compresa tra 60 e 74 anni e superiore ai 75 anni [11]. Questa suddivisione non è stata mantenuta nella più recente versione delle stesse, pubblicata nel 2017; l'età anagrafica è considerata infatti solo uno dei vari criteri necessari a stabilire la capacità di un paziente di tollerare un trattamento di induzione intensivo [2]. Al contrario, le recenti linee guida pubblicate negli Stati Uniti dal *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) nel 2019 suggeriscono due differenti algoritmi di trattamento riservati rispettivamente ai pazienti di età inferiore o superiore ai 60 anni [3].

Fino a circa 20 anni fa, la maggior parte dei pazienti anziani affetti da LMA veniva trattato unicamente con terapie di supporto e palliative, che includono la somministrazione di idrossiurea a scopo cito-riduttivo e supporto trasfusionale [12, 13]; la sopravvivenza media di questi pazienti raramente superava i 2 mesi [14]. L'analisi retrospettiva effettuata su un database di pazienti statunitensi e successivi studi clinici hanno mostrato come, a parità di altri fattori, la somministrazione di terapie specifiche (intensive o non intensive) rispetto alla sola terapia di supporto risulti in un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti di età superiore ai 65 anni [15, 16]. Questo vantaggio è stato osservato persino in pazienti nella fascia di età 70 - 79 anni [17]. In generale, però, una età superiore ai 75 anni è considerata associata a minore tolleranza alla tossicità da terapia, inferiori riserve funzionali e prognosi particolarmente sfavorevole [18, 19].

Criteri prognostici

La stratificazione prognostica del paziente anziano affetto da LMA dipende sia dalle alterazioni genetico-molecolari della malattia che dalle caratteristiche peculiari di questa categoria di pazienti [20].

Una primaria importanza riveste l'analisi della fragilità del paziente, intesa come l'insieme delle alterazioni sistemiche osservate nel paziente geriatrico (Figura 2), che ne definiscono la capacità di tollerare una terapia più o meno intensiva [13, 18]. La valutazione della *fitness* - idoneità dei pazienti anziani serve ad escludere terapie che possano esacerbare il danno d'organo legato a comorbidità pre-esistenti o incrementare la fragilità età-dipendente; in aggiunta, anche la valutazione della volontà e della compliance del paziente nei confronti delle diverse terapie appare fondamentale per una appropriata gestione clinica della LMA [21].

Nel 2013 è stato elaborato un documento basato su un consenso di esperti aderenti alla Società Italiana di Ematologia (SIE), alla Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) ed al Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) per la definizione di fitness del paziente affetto da LMA alla chemioterapia intensiva o non intensiva [18], tuttora ampiamente utilizzato nella pratica clinica ematologica.

La inidoneità *(unfitness)* alla chemioterapia intensiva è definita dalla presenza di almeno uno di 9 criteri che includono:

- età ≥ 75 anni;
- scompenso cardiaco congestizio o cardiomiopatia con frazione di eiezione ≤ 50%;
- patologia polmonare con capacità di diffusione del monossido di carbonio ≤ 65%, volume espiratorio forzato ≤ 65%, dispnea a riposo, fabbisogno di ossigeno, neoplasia pleurica o polmonare;
- dialisi in età ≥ 60 anni o neoplasia renale non controllata;
- cirrosi epatica in stadio Child B o C, patologia epatica con valori di transaminasi (>3 volte i limiti normali) ed età > 60 anni, carcinoma biliare od epatico, epatite virale acuta;
- infezione acuta attiva resistente;
- patologia neurologica o mentale che richiede ricovero psichiatrico o trattamento ambulatoriale intensivo, status cognitivo con dipendenza da caregiver;
- performance Status ECOG ≥ 3 non legato alla diagnosi di LMA;
- qualunque altra comorbidità che a giudizio clinico appare incompatibile con chemioterapia intensiva.

La inidoneità *(unfitness)* alla chemioterapia non intensiva è invece definita dalla presenza di almeno uno di 6 criteri che includono:

- scompenso cardiaco congestizio refrattario;
- patologia polmonare con capacità di diffusione del monossido di carbonio ≤ 65%, volume espiratorio forzato ≤ 65%, dispnea a riposo, fabbisogno di ossigeno, neoplasia pleurica o polmonare;
- cirrosi epatica in stadio Child B o C, epatite virale acuta;
- infezione acuta attiva resistente;
- patologia neurologica o mentale che richiede ricovero psichiatrico o trattamento ambulatoriale intensivo, status cognitivo ridotto con dipendenza da caregiver;
- neoplasia non controllata.

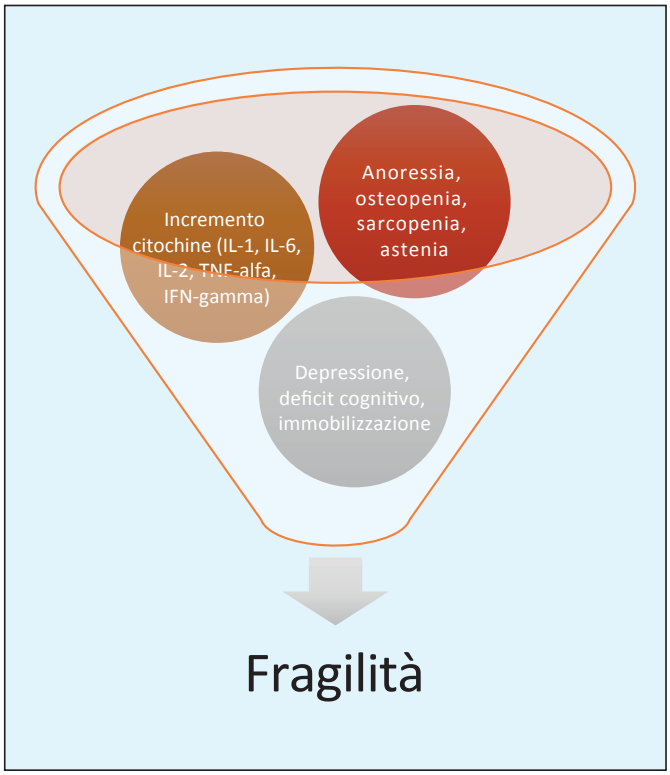


***Figura 2** - Impatto della LMA e delle alterazioni sistemiche ad essa correlate nel paziente anziano. Adattato da Rao A V, Hematology, 2016.*

La scelta di tali criteri è risultata la conseguenza di un processo analitico gerarchico in grado di semplificare la valutazione geriatrica del paziente mediante l'analisi delle comorbidità in organi ed apparati critici, tali da condizionare le scelte terapeutiche.
Numerosi lavori hanno tentato di delineare una serie di criteri oggettivi per la valutazione della età funzionale dei pazienti, utilizzabili per la scelta della terapia. Essi sono basati sulla Valutazione Geriatrica Complessiva (VGC). La VGC consta dell'utilizzo di scale di valutazione applicate all'analisi dello stato funzionale del paziente (capacità di svolgere attività domestiche e quotidiane, performance status, rischio di cadute, ecc.), presenza di comorbidità, stato psicologico, presenza o meno di supporto sociale, stato nutrizionale, cognitivo e terapie farmacologiche in atto. L'analisi di questi elementi è in grado di identificare pazienti a rischio di tossicità e fragili, che potrebbero essere considerati erroneamente come idonei a trattamenti intensivi mediante valutazioni più superficiali [22, 23].
Una revisione sistematica della letteratura effettuata sull'impiego dei VGC nei pazienti affetti da neoplasie ematologiche (inclusi pazienti affetti da LMA) ha evidenziano come il 55% dei pazienti anziani risulti limitato nelle attività quotidiane, il 67% presenta deficit nutrizionali e l'83% deficit cognitivi. Tali indici di compromissione geriatrica appaiono invariabilmente associati ad un maggior rischio di tossicità da terapia e mortalità complessiva [24].
Attualmente non esistono raccomandazioni specifiche all'esecuzione di una valutazione geriatrica nella pratica clinica ematologica. Sono necessarie ulteriori evidenze, provenienti da studi clinici prospettici, che stabiliscano l'impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita dei pazienti anziani e la standardizzazione di tali valutazioni in pazienti ospedalizzati ed ambulatoriali [13].
Un promettente campo di sviluppo nello studio della *fitness* dei pazienti anziani sembra essere legato alla ricerca di marcatori genomici e proteomici sensibili e semplici da misurare. L'invecchiamento è infatti invariabilmente correlato ad eventi cellulari come aumentata suscettibilità alla carcinogenesi e ridotta attività dei meccanismi protettivi; la senescenza cellulare è altresì correlata alla ridotta espressione di geni onco-soppressivi ed eccessiva esposizione cumulativa allo stress ossidativo [25]. La *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force* (EORTC-ETF) ha recentemente intrapreso un programma di ricerca di marcatori dell'invecchiamento predittivi del rischio di tossicità da terapie, correlati all'età biologica dei pazienti anziani e di possibilità di applicazione nella pratica clinica [26].
Come sottolineato precedentemente, in aggiunta all'analisi delle caratteristiche del paziente geriatrico, l'appropriatezza delle scelte terapeutiche deve tenere conto della stratificazione prognostica della LMA come proposto dalle più recenti linee guida [2], illustrate in Tabella 1.
Nel corso degli anni, diverse pubblicazioni hanno evidenziato come l'età avanzata risulti associata ad alterazioni molecolari o citogenetiche caratteristiche della categoria di rischio sfavorevole [27, 28]; l'incidenza di LMA secondarie a precedenti neoplasie ematologiche o correlate a pregressa chemioterapia e/o radioterapia è maggiore in questa categoria di pazienti, così come la probabilità di riscontrare una maggiore espressione di proteine correlate alla resistenza ai chemioterapici [4, 17, 20].
Purtroppo, in considerazione della complessità della loro situazione clinica alla luce di quanto prima discusso, i pazienti geriatrici (ed in particolare coloro con età >75 anni) sono esclusi dalla maggior parte degli studi clinici. Una recente analisi è stata condotta su 151 pazienti di età > 75 anni trattati con chemioterapia intensiva nell'ambito del trial clinico AMLCG-1999 [29], con l'obiettivo di validare i metodi di stratificazione prognostici (basati sulle raccomandazioni ELN) in pazienti anziani [30].

Categoria di rischio	Alterazione genetica
Favorevole	t(8;21)(q22;122.1); *RUNX1-RUNX1T1*
	inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
	Mutazione di *NPM1* in assenza di FLT3-ITD o con *FLT3-ITDlow* (ratio allelica <0,5)
	Mutazione di *CEBPA biallelica (bi-CEBPA)*
Intermedio	Mutazione di *NPM1 e FLT3-ITDhigh* (ratio allelica ≥0,5)
	NPM1 wild type senza FLT3-ITD o con FLT3-ITDlow (in assenza di alterazioni genetiche a rischio avverso)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLL-KMT2A*
	Anomalie citogenetiche non classificabili nel rischio favorevole o avverso
Avverso	t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
	t(v;11q23.3); *KMT2A* riarrangiato
	t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
	inv(3)(q21.3q26.1) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2,MECOM(EVI1)*
	-5 o del(5q); -7; -17/abn(17p)
	Cariotipo complesso*
	Cariotipo monosomico**
	NPM1 wild type e FLT3-ITDhigh
	Mutazione di *RUNX1*°
	Mutazione di *ASXL1*°
	Mutazione di *TP53*§

Tabella 1 *- Categorie di rischio della LMA (adattato da ELN 2017)[2]. * Definito dalla presenza di almeno 3 anomalie cromosomiche, escluse le traslocazioni/inversioni che definiscono una categoria LMA secondo la classificazione WHO 2016. ** Definito dalla presenza di 1 singola monosomia (esclusa la perdita di X o Y) con associata almeno una monosomia addizionale o un'altra anomalia cromosomica (ad esclusione della LMA con alterazioni di "Core Binding Factor"). ° Tali mutazioni non possono essere utilizzate per definire un rischio avverso in presenza di LMA con alterazioni che definiscono un rischio favorevole. §Le mutazioni di TP53 si associano a LMA con cariotipo complesso e monosomico.*

I campioni dei pazienti sono stati testati mediante sequenziamento mirato di 64 geni di interesse. Circa l'83% dei pazienti risultava portatore di ≥ 1 mutazione dei geni *TET2, DNMT3A, SRSF2, ASXL1, TP53 e SF3B1*, noti per il loro coinvolgimento nella ematopoiesi clonale associata all'invecchiamento e riscontrate tipicamente in pazienti affetti da LMA di età avanzata [31-33]. Nello specifico, le mutazioni di *TP53* erano rilevate nel 14% dei pazienti, associate a cariotipo complesso, ridotta sopravvivenza e tasso di risposta significativamente inferiore ai pazienti *TP53 wild-type*. Le mutazioni di *NPM1* e *RUNX1*, definenti entità nosologiche specifiche secondo la classificazione WHO 2017 [1], erano rilevate rispettivamente nel 32% e nel 19% dei casi.
Nonostante i limiti di tale studio, legati alla scarsa numerosità del campione ed alla selezione di pazienti comunque idonei a ricevere chemioterapia intensiva, appare evidente come l'impatto prognostico delle categorie di rischio proposte dalla ELN 2017 necessiti di ulteriori validazioni qualora applicato ai pazienti anziani affetti da LMA, in particolare mediante l'integrazione con il ruolo clinico-prognostico delle alterazioni molecolari tipicamente riscontrate in questa popolazione (quali ad esempio le mutazioni di *DNMT3A, TET2, ASXL1, SRSF2*) [29].

Principi di trattamento

La scelta di una opzione terapeutica nel paziente anziano prevede quattro possibili alternative (Figura 3). Lo scopo delle terapie è ottenere e mantenere una remissione di malattia, secondo le definizione dell'ELN 2017 [2]:

1) Remissione ematologica completa (RC): <5% di blasti su sangue midollare; assenza di blasti su sangue periferico; assenza di malattia extramidollare. Neutrofili ≥1.000/mmc; conta piastrinica ≥100.000/mmc;
2) RC con MMR negativa: Assenza di malattia minima residua rilevabile con i criteri ematologici della remissione ematologica completa;
3) RCi (incompleta ricostituzione ematologica): Persistenza di neutropenia e/o trombocitopenia con i criteri della remissione ematologica completa;
4) Remissione parziale di malattia (RP): Neutrofili ≥1.000/mmc; conta piastrinica ≥100.000/mmc; quota di blasti midollari compresa tra il 5% ed il 25% o riduzione di almeno il 50% della quota blastica midollare alla diagnosi.



***Figura 3** - Opzioni terapeutiche disponibili per il paziente anziano affetto da LMA.*

La LMA si definisce refrattaria primitiva in assenza di RC o RCi dopo 2 cicli di terapia di induzione.
Lo stato di remissione di malattia è il fattore in grado di avere un impatto maggiore sulla qualità di vita del paziente, come dimostrato da precedenti revisioni della letteratura [34]. La possibilità di ottenere uno stato di remissione e le condizioni cliniche del paziente costituiscono i principali determinanti nella scelta della terapia più adeguata del paziente anziano affetto da LMA.
La somministrazione di sola terapia di supporto (cito-riduzione, supporto trasfusionale e trattamento anti-infettivo) dovrebbe essere riservata esclusivamente a quei pazienti la cui compromissione delle condizioni cliniche generali è tale per cui non vi siano alternative in termini di rischio di tossicità e mortalità precoce.
Sia le linee guida ELN 2017 che NCCN 2019 suggeriscono l'arruolamento dei pazienti non-idonei alla terapia intensiva in studi clinici specifici [2,3].

Chemioterapia intensiva

La chemioterapia intensiva ad oggi rimane l'unico approccio terapeutico in grado di eradicare la malattia ed ottenere risultati ottimali in termini di sopravvivenza a lungo termine [2, 3, 5, 35].
Pertanto le più recenti linee guida ELN, a differenza delle precedenti (2010) [11] e delle contemporanee linee guida NCCN statunitensi [3], suggeriscono come l'età non debba essere considerata come il criterio fondamentale di inidoneità dei pazienti anziani a ricevere un trattamento intensivo, quanto come una variabile nella globale valutazione del rischio di mortalità legata al trattamento (*Treatment-Related Mortality*: TRM) [2]. La valutazione della TRM viene normalmente effettuata mediante lo studio di variabili legate al paziente (comorbidità, performance status) e caratteristiche della LMA (citogenetiche e molecolari) [36, 37]. Qualora in presenza di alterazioni citogenetiche e molecolari a prognosi sfavorevole (Tabella 1), è scoraggiata la somministrazione di chemioterapia a causa della bassa probabilità di ottenere una RC ed il profilo di tossicità della stessa, mentre si suggerisce l'impiego di trattamenti non intensivi mediante l'impiego di farmaci ipometilanti, come l'azacitidina o la decitabina.
Le linee guida statunitensi NCCN 2019 [3] indicano due differenti percorsi terapeutici per i pazienti di età inferiore o superiore ai 60 anni e suggeriscono l'applicazione della VGC [38, 39] nello stabilire l'idoneità alla terapia intensiva. È consigliato inoltre l'impiego di algoritmi predittivi di mortalità precoce e tasso di RC, i quali sono basati su caratteristiche cliniche del paziente e presenza di LMA *de novo* o secondaria [40], oppure che includano la valutazione delle comorbidità e delle caratteristiche citogenetiche/molecolari della malattia [41]. Questi algoritmi di semplice impiego possono costituire un ausilio al medico nella valutazione del rischio e delle scelte terapeutiche.
La chemioterapia intensiva costituita dalla combinazione di citarabina ed un farmaco antraciclinico (daunorubicina, idarubicina o mitoxantrone) è rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi 30-40 anni. Il trattamento di induzione basato sullo schema te-

rapeutico denominato "3+7" prevede una infusione continua di citarabina (al dosaggio di 100 - 200 mg/m^2) per 7 giorni associato a 3 somministrazioni giornaliere di uno tra i seguenti farmaci: daunorubicina (almeno 60 mg/m^2), idarubicina (12 mg/m^2) o mitoxantrone (12 mg/m^2) [2, 3]. La RC viene ottenuta dal 40% al 60% dei pazienti con età superiore a 60 anni [2, 42].

Il dosaggio delle antracicline non dovrebbe mai essere inferiore a 60 mg/m^2 di daunorubicina o 12 mg/m^2 di idarubicina per 3 giorni; dosaggi superiori di daunorubicina o idarubicina non hanno tuttavia mostrato un vantaggio statisticamente significativo nei pazienti in età avanzata [43]. Analogamente, recenti evidenze non hanno mostrato vantaggi statisticamente significativi per dosaggi elevati di citarabina in fase di induzione [2, 44].

Più recentemente, l'introduzione di nuovi farmaci specifici nel trattamento delle LMA ha consentito l'approvazione di modifiche agli schemi di trattamento classici per particolari categorie di pazienti.

Nel caso di LMA con mutazione di *FLT3* (*FLT3-ITD* o *-TKD*), l'associazione del farmaco midostaurina (inibitore multichinasico assunto per via orale) alla chemioterapia incrementa il tasso di RC e la sopravvivenza [45]. Pertanto, tutte le più recenti linee guida internazionali suggeriscono la terapia di combinazione di chemioterapia con midostaurina in tutti i casi di LMA con questa mutazione [2]. L'impiego della midostaurina ha ottenuto recentemente l'approvazione AIFA per le LMA con mutazione di FLT3 in associazione alla chemioterapia di induzione e consolidamento.

Negli ultimi anni ha fatto nuovamente la comparsa sulla scena il mylotarg (gemtuzumab-ozogamicin - GO), un anticorpo monoclonale anti-CD33 coniugato con un chemioterapico, la calicheamicina, approvato per le LMA CD33+ (ad eccezione della leucemia acuta promielocitica). Differenti studi clinici condotti negli ultimi anni [46, 47], anche su pazienti adulti di età compresa tra i 50 ed i 70 anni [48], hanno mostrato un netto beneficio dell'associazione di GO con chemioterapia in termini di sopravvivenza mediana rispetto alla somministrazione di sola chemioterapia. È da riportare tuttavia che tutti i pazienti trattati con GO hanno mostrato la comparsa di neutropenia severa, trombocitopenia e anemia, mentre le reazioni avverse non ematologiche più comuni erano l'emorragia (18%) e le infezioni (47%); il beneficio clinico rispetto alla sola somministrazione di chemioterapia è stato osservato solo nei pazienti con LMA a rischio favorevole ed intermedio [48]. Sulla base di tali risultati, l'EMA ha nuovamente concesso l'approvazione di questo anticorpo monoclonale coniugato in combinazione con daunorubicina e citarabina nel trattamento della LMA *de novo*.

Particolare interesse desta la recente approvazione del CPX-351 (Vyxeos), una formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina in rapporto molare fisso di 5:1. Questo farmaco è associato a tassi di risposta più elevati rispetto alla chemioterapia convenzionale classica nei pazienti con LMA secondaria (s-LMA) o correlata a terapia (t-LMA) [49]; un recente studio di fase 3 ha inoltre evidenziato un beneficio in caso di impiego in pazienti anziani (ovvero in un range di età compreso tra i 60 ed i 75 anni) con LMA associata a displasia multilineare e secondaria [50].

Comunque venga ottenuta la RC, questa deve essere seguita da una terapia di consolidamento; tale trattamento appare fondamentale per evitare la comparsa di una recidiva di malattia [51]. Per i pazienti anziani che rientrano nella categoria di rischio favorevole la somministrazione di 2 o 3 cicli di citarabina al dosaggio di 500-1000 mg/m^2 ogni 12 ore per 3 giorni o 500-1000 mg/m^2 una volta al giorno per 5 o 6 giorni è suggerita dalle linee guida ELN 2017 [2]. Le linee guida NCCN 2019 invece suggeriscono la somministrazione di 1 o 2 cicli di citarabina al dosaggio di 1000 - 1500 mg/m^2 al giorno per 4 - 6 giorni [3].

Rimane dibattuta la tipologia di consolidamento da adottare in caso di rischio intermedio o sfavorevole. Il trapianto di midollo osseo (TMO) allogenico può essere considerato una opzione adeguata per alcuni pazienti anziani selezionati in base all'analisi rischi/benefici correlati alla procedura [2, 3].

Per i pazienti non candidabili a TMO allogenico si consiglia l'arruolamento in studi clinici appropriati [2]. Le linee guida NCCN 2019 suggeriscono in alternativa la somministrazione di trattamenti di consolidamento analoghi alle combinazioni di citarabina ed antracicline (anche in forma liposomiale) impiegati in fase di induzione [3].

La prognosi dei pazienti anziani con malattia recidiva o refrattaria è particolarmente infausta; in tali casi un ulteriore trattamento intensivo e/o il TMO allogenico dovrebbero essere presi in considerazione solo in casi selezionati. In alternativa, si suggerisce l'arruolamento in studi clinici sperimentali o l'impiego di trattamenti non intensivi [2].

Terapia non intensiva

Tale trattamento è riservato ai pazienti altrimenti considerati *unfit* alla polichemioterapia convenzionale; si incoraggia l'impiego di tali trattamenti anche in caso di alterazioni citogenetiche e molecolari sfavorevoli (si veda Tabella 1) per cui i benefici attesi dalla chemioterapia intensiva risultano inferiori rispetto alla tossicità della stessa [2, 3]. In generale, l'intento dei trattamenti non intensivi non è l'eradicazione della malattia ma il miglioramento della qualità della vita e l'aumento della sopravvivenza del paziente [2, 4].

Le alternative terapeutiche includono citarabina a basse dosi (LDAC) o agenti ipometilanti (HMA).

Il trattamento con LDAC (20 mg bid per via sottocutanea in cicli da 10 giorni, con cadenza di 4 settimane) permette di ottenere dei tassi di RC dal 15% al 25% dei pazienti ed è generalmente ben tollerata dai pazienti. Tuttavia, la mediana di sopravvivenza globale è di circa 5 o 6 mesi [52]. Con l'eccezione del farmaco inibitore di Bcl-2 (venetoclax), nel corso del tempo è stata sperimentata l'associazione di altri composti alla terapia con LDAC (triossido di arsenico, vosaroxin, tipifarnib, sapacitabina) che non ha portato a vantaggi significativi [4].

Gli agenti demetilanti (decitabina ed azacitidina) sono farmaci che

a basse dosi inibiscono l'enzima DNA metil-transferasi. Entrambi sono analoghi della citosina incorporati nel DNA (o anche nel RNA per l'azacitidina) il cui sviluppo risale agli anni '60 del XX secolo [4].

L'azacitidina (AZA) è stata inizialmente approvata per pazienti affetti da sindrome mielodisplastica ad alto rischio, diagnosticata secondo i criteri WHO 2008 [53], dopo la pubblicazione di un importante studio di fase 3 che ne ha evidenziato i vantaggi rispetto a regimi di trattamento convenzionali (LDAC, terapia di supporto o trattamento intensivo) [54]. Un sottogruppo di pazienti con quota blastica compresa tra il 20% ed il 30%, più correttamente caratterizzati dalla diagnosi di LMA secondo la revisione dei criteri WHO 2017 [1], mostrava un particolare beneficio dalla somministrazione di AZA con tassi di sopravvivenza a 2 anni del 50% vs. 16%. Uno studio successivo ha ulteriormente confermato tali risultati in pazienti affetti da LMA di nuova diagnosi, di età ≥ 65 anni e > 30% di blasti, riportando una mediana di sopravvivenza di 10,4 vs. 6,5 mesi nei pazienti trattati con AZA rispetto al trattamento convenzionale [55]. I risultati di questo studio hanno portato all'approvazione di AZA nel trattamento della LMA da parte di EMA, AIFA ed FDA.

Lo schema di somministrazione dell'AZA prevede 75 mg/m^2 sottocute per cicli da 7 giorni da ripetersi ogni 4 settimane fino alla progressione di malattia [2, 3]. La risposta massimale alla terapia è osservata di solito dopo circa 6 cicli; un'assenza di risposta dopo 3 mesi è predittiva di una scarsa sensibilità della malattia al farmaco [56]. La LMA a rischio citogenetico sfavorevole sembra trarre maggiori benefici in termini di risposta alla terapia con AZA rispetto alla chemioterapia convenzionale classica [57].

La decitabina è un agente ipometilante correntemente impiegato nel trattamento della LMA e, negli Stati Uniti, delle sindromi mielodisplastiche ad alto rischio. Uno studio di fase 2 condotto su pazienti di età ≥ 60 anni con prima diagnosi di LMA non candidati a trattamento intensivo ha mostrato un tasso di RC del 47% dopo una mediana di 3 cicli di terapia (da 10 giorni) [58]. Studi successivi hanno mostrato una sostanziale equivalenza in termini di efficacia e tollerabilità per gli schemi da 5 e 10 giorni [59] ed un maggior tasso di risposta rispetto alla chemioterapia convenzionale in caso di alterazioni citogenetiche sfavorevoli o mutazione di TP53 [60]. Uno studio randomizzato di fase 3 ha comparato la somministrazione di decitabina (20 mg/m^2 per 5 giorni consecutivi) vs. LDAC o terapia di supporto in pazienti affetti da LMA di nuova diagnosi di età ≥ 60 anni. Il tasso di RC / RCi risultava del 18% vs. 8%, con una sopravvivenza globale superiore dopo un follow up addizionale [61]. Lo schema di somministrazione della decitabina prevede 20 mg/m^2 i.v. per cicli da 5 giorni da ripetersi ogni 4 settimane fino alla progressione di malattia [2, 3].

Attualmente, sia l'azacitidina che la decitabina sono approvati in Italia per il trattamento della LMA in monoterapia. Al momento, non esistono studi prospettici randomizzati che dimostrino la superiorità dell'AZA rispetto alla decitabina e viceversa.

Il venetoclax è un farmaco inibitore di Bcl-2 (B-Cell Lymphoma 2) somministrato per via orale. Recentemente è stato impiegato nel trattamento della LMA in associazione con agenti demetilanti (decitabina e AZA) in uno studio di fase 1b/2 [62, 63]. La dose ottimale è risultata quella di 400 mg in cicli da 28 giorni. I tassi di RC/RCi sono risultati del 67% con una durata media di sopravvivenza di 17,5 mesi. Anche la combinazione di LDAC + venetoclax, indagata in uno studio di fase 1b/2, ha evidenziato l'efficacia della strategia di combinazione [63]. Molto recentemente è stato condotto uno studio clinico volto all'analisi di fattori determinanti la risposta alla terapia di combinazione venetoclax + HMA / LDAC: la presenza di mutazioni di geni coinvolti nell'attivazione delle chinasi (FLT3, KIT, RAS) o del gene *TP53* è risultata associata a tassi superiori di resistenza/refrattarietà alla terapia, mentre in caso di LMA con mutazione di *NPM1* o *IDH2*, i tassi di RC risultano superiori al 70%. Inoltre, i pazienti con LMA NPM1 mutata in RC hanno mostrato anche una remissione molecolare di malattia, compatibile con una eradicazione del clone leucemico [64]. Analogamente, la somministrazione di una terapia di combinazione venetoclax + LDAC in caso di recidiva molecolare di LMA NPM1 mutata è risultata estremamente efficace nell'indurre una RC molecolare [65]. Alcuni studi condotti su pazienti nell'ambito di esperienze *real-life*, al di fuori di trial clinici, hanno confermato la tollerabilità e l'efficacia dei trattamenti di combinazione costituiti da venetoclax + HMA/LDAC [66, 67], sebbene con tassi di RC e sopravvivenza a lungo termine inferiori rispetto a quanto osservato negli studi clinici.

Sulla scorta di tali risultati, il venetoclax ha ricevuto l'approvazione dell'agenzia statunitense FDA per l'impiego in combinazione con AZA, LDAC o decitabina nei pazienti affetti da LMA di nuova diagnosi di età ≥ 75 anni non candidati alla terapia intensiva. Questi schemi di terapia sono stati incorporati nelle linee guida NCCN 2019 [3]. Al momento della stesura di questo articolo l'indicazione per l'impiego in Italia è in attesa di approvazione da parte dell'AIFA.

Terapie sperimentali

Negli ultimi anni la ricerca nel campo della LMA ha portato all'apertura di nuove prospettive per i pazienti. Le molecole di nuova scoperta vengono valutate in casi di malattia recidivata/refrattaria o riservate a coloro non altrimenti candidabili al trattamento intensivo o in caso di resistenza allo stesso; inoltre, al fine di potenziarne le caratteristiche ed ottenere maggiori tassi di RC ed eradicazione della malattia, vengono impiegate nuove combinazioni di farmaci con la chemioterapia intensiva. Gli ultimi studi clinici al momento in fase di reclutamento per pazienti affetti da LMA, anche di età superiore ai 60 anni, sono elencati in Tabella 2.

Inibitori di Bcl-2 in combinazione con chemioterapia intensiva

I brillanti risultati ottenuti dal venetoclax (inibitore di Bcl-2, già citato in precedenza), hanno portato allo sviluppo di trial clinici con lo scopo di verificarne l'efficacia come terapia di prima linea in combinazione con chemioterapia intensiva, da impiegarsi in pazienti anziani *fit*. I risultati intermedi di tali studi clinici

Trial Nr.	Trattamento	*Setting*	Località	Fase
NCT04248595	Azacitidina + Omacetaxina Meposuccinato + Citarabina + G-CSF	LMA *de novo* o recidiva; età ≥ 60 anni	Cina, Zhongda	III
NCT04230239	CPX-351 (Vyxeos)	s-LMA, LMA *de novo* ad alto rischio; età 60 - 75 anni	Spagna (PETHEMA)	II/III
NCT04173585	Bortezomib + Citarabina + GO + Pegfilgrastim	LMA *de novo* o R/R; età 18 - 100 anni	Germania, Heidelberg	II
NCT04140487	Azacitidina + Venetoclax + Gilteritinib	LMA *FLT3mut* R/R o SMD ad alto rischio	USA, Houston	I/II
NCT04113616	KRT-232 (Inibitore MDM2) + LDAC vs KRT-232 + Decitabina	LMA R/R o s-LMA da sindrome mieloproliferativa	USA, Spagna (multicentrico)	I/II
NCT04112589	Quizartinib + FLAG-IDA	LMA *FLT3mut* R/R; età 18 - 70	Portogallo, Spagna (multicentrico)	I/II
NCT04107727	Quizartinib + Chemioterapia vs. Placebo + Chemioterapia	LMA *FLT3 wild type* non trattata; età 18 - 70	Spagna (PETHEMA)	II
NCT04097470	Midostaurina + Decitabina vs. Decitabina	LMA o SMD ad alto rischio *unfit* per chemioterapia di prima linea	Paesi Bassi (multicentrico)	II
NCT04090736	Azacitidina + Pevonedistat vs. Azacitidina	LMA di nuova diagnosi, *unfit* per chemioterapia di prima linea	Spagna (PETHEMA)	III
NCT04065399	SNDX-5613 (Inibitore Menin-MLL)	LMA R/R con traslocazione *MLL o NPM1 mut*	USA (multicentrico)	I/II

***Tabella 2** - Recenti studi clinici in fase attiva di reclutamento che coinvolgono pazienti anziani affetti da LMA.*

(ancora in corso) [68] hanno mostrato come la combinazione di idarubicina+citarabina (5+2) e venetoclax risultasse in tassi di RC del 95% in caso di LMA *de novo* e del 42% dei pazienti con LMA secondaria. Analogamente, uno studio clinico ancora in corso dedicato a pazienti con LMA recidivata/refrattaria ha mostrato tassi di RC del 75% con l'impiego di una combinazione di venetoclax + FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, idarubicina e G-CSF) [69].

Inibitori protein-chinasici

Tra queste molecole si annoverano gli inibitori della molecola FLT3, coinvolta in processi di proliferazione e differenziamento cellulare, costitutivamente attiva in alcune forme di LMA [70, 71].

Il gilteritinib, inibitore di FLT3 di seconda generazione, ha mostrato una attività nei confronti di FLT3 e AXL, con efficacia in vivo sia impiegato in monoterapia che in combinazione con chemioterapia standard. Sono stati recentemente pubblicati i risultati del trial clinico CHRYSALIS condotto su 265 pazienti con LMA recidivata/refrattaria, che ha mostrato un tasso di RC pari al 37% nei pazienti con LMA *FLT3*mut e del 26% in pazienti precedentemente esposti ad altri inibitori di FLT3 [72]. La pubblicazione dei risultati del trial clinico ADMIRAL ha evidenziato un tasso maggiore di remissioni ed una prolungata sopravvivenza nei pazienti trattati con l'inibitore di FLT3 [73]. Tale farmaco ha recentemente ottenuto l'approvazione per l'impiego in caso di LMA con mutazione di *FLT3* recidivata / refrattaria in monoterapia.

Il quizartinib è un inibitore di FLT3 di seconda generazione, con attività addizionale nei confronti delle molecole KIT e PDGFR, il cui sviluppo risale al 2009 e che ha mostrato fin da subito una potente attività di inibizione di FLT3 anche a bassissime concentrazioni [74]. Nel 2019 sono stati pubblicati i risultati dello studio clinico di fase 3 QuANTUM-R, effettuato su pazienti con LMA *FLT3*mut recidivata/refrattaria randomizzati a ricevere quizartinib in monoterapia vs. chemioterapia intensiva. La sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con l'inibitore di FLT3 è risultata di 6,2 mesi vs. 4,7 mesi, con un buon profilo di tossicità ed una maggiore tollerabilità del farmaco somministrato per via orale rispetto alla chemioterapia [75]. Sebbene tale farmaco non abbia ottenuto nel 2019 l'approvazione dell'FDA per l'impiego in monoterapia negli Stati Uniti, sono in corso ulteriori studi clinici che prevedono l'utilizzo di quizartinib in combinazione con chemioterapia o altri inibitori [74].

L'osservazione in modelli preclinici di una maggiore suscettibilità all'apoptosi in caso di combinazione di inibitori di FLT3 con inibitori di Bcl-2 [76] ha posto le basi per l'attivazione di studi clinici volti ad indagare gli effetti della combinazione del venetoclax con quizartinib (NCT03735875) [77] o gilteritinib (NCT03625505) [78] in pazienti affetti da LMA con mutazione di FLT3 recidivata/refrattaria.

Inibitori di IDH1 e IDH2

Le mutazioni di IDH1/2 generano nelle cellule affette un eccesso di 2-Idrossiglutarato (2-HG), un onco-metabolita che causa un'iper-metilazione del DNA ed un silenziamento dei geni coinvolti nei processi di differenziazione [79]. Inoltre, il 2-HG inibisce l'enzima citocromo c-ossidasi a livello mitocondriale rendendo le cellule suscettibili ai processi di apoptosi secondari all'inibizione di Bcl-2 [80].

L'enasidenib, inibitore orale di IDH2, ha mostrato un'efficacia sia in monoterapia che in associazione con AZA. Recentissimi dati derivati da uno studio di fase 1b/2 indicano che tale farmaco, somministrato in cicli da 28 giorni al dosaggio di 100 mg, porta ad un tasso di RC/RCi del 43% in pazienti affetti da LMA di nuova diagnosi di età superiore ai 60 anni [81]. Uno studio tuttora in corso ha mostrato ottimi risultati preliminari per la combinazione di Enasidenib + AZA rispetto alla sola somministrazione di AZA in pazienti affetti da LMA IDH2 mutata ineleggibili a terapia intensiva, con tassi di RC del 50% vs 12% ed una buona risposta molecolare [82].

Ivosidenib, un inibitore orale di IDH1, ha invece mostrato una buona efficacia in monoterapia in pazienti con LMA recidivata/refrattaria IDH1 mutata (RC/RCi del 30,2%) [83]. Dati preliminari risultati da uno studio di fase 1b/2 tuttora in corso hanno mostrato come la combinazione di ivosidenib + AZA in caso di LMA IDH1 mutate recidivate/refrattarie risulta in un tasso di RC del 61%. Fino al 93% dei pazienti in RC mostrano una remissione molecolare di malattia valutata mediante metodica NGS, compatibile con una eradicazione del clone leucemico [84].

La spiccata sensibilità all'apoptosi a seguito dell'inibizione di Bcl-2 [80] ha portato allo sviluppo di altri studi clinici di combinazione: lo studio della combinazione di venetoclax + ivosidenib (NCT03471260) in pazienti affetti da neoplasie ematologiche con mutazione di IDH1 (LMA, sindromi mielodisplastiche o mieloproliferative) recidivate/refrattarie o considerati inidonei a ricevere una chemioterapia intensiva [85] e lo studio della combinazione di venetoclax + enasidenib (NCT04092179) in pazienti affetti da LMA con mutazione di IDH2 recidivati/refrattari [86].

Ivosidenib ed Enasidenib sono attualmente approvati dall'FDA ed in attesa di approvazione EMA ed AIFA per l'impiego in monoterapia in caso di LMA IDH1 o IDH2 mutate.

Molecole con azione su p53

Idasanutlin è inibitore orale della proteina MDM2 (*murine double minute 2*), che ne blocca l'interazione con la proteina p53 *wild-type* causando un blocco del ciclo cellulare e l'apoptosi; il suo impiego in combinazione con citarabina o venetoclax ha mostrato risultati promettenti durante i primi studi clinici di fase 1 [69].

Le mutazioni del gene TP53, che riducono la possibilità di ottenere una RC mediante l'impiego di farmaci chemioterapici convenzionali, sono particolarmente frequenti nella popolazione anziana affetta da LMA [27, 29, 70]. APR-246 è una piccola molecola in grado di legare selettivamente la proteina p53 mutata con conseguente riattivazione" della stessa [87]; il suo impiego clinico è attualmente in corso di sperimentazione in casi di LMA e sindrome mielodisplastica ad alto rischio nell'ambito di trial clinici in combinazione con azacitidina, i cui risultati preliminari appaiono molto promettenti [69, 88].

Inibitori della via di segnalazione di Hedgehog

La via di segnalazione di *Hedgehog/Glioma-associated oncogene homologo* (HH/GLI), fisiologicamente coinvolta nello sviluppo tissutale durante le fasi della vita embrionale, risulta attivata in maniera aberrante nel corso di numerose neoplasie, tra le quali la LMA. L'attivazione della via di segnalazione HH/GLI è coinvolta nella proliferazione e l'immortalizzazione delle cellule neoplastiche, nonché nel favorire meccanismi di evasione immunitaria [89-91].

La molecola glasdegib è un inibitore orale della via di segnalazione di Hedgehog di recente sviluppo, impiegato negli ultimi anni in numerosi studi clinici nel trattamento della LMA [92].

In un primo studio di fase 1, condotto su pazienti affetti da differenti neoplasie ematologiche, che ha coinvolto 28 pazienti con LMA recidivata/refrattaria trattati con glasdegib (al dosaggio massimo di 400 mg/die) in monoterapia, si è osservato un tasso di risposta complessivo del 57% con una buona tollerabilità [93]. Uno studio successivo di fase 2 ha invece indagato l'associazione glasdegib (al dosaggio di 100 mg/die) + LDAC vs LDAC su 132 pazienti con LMA o sindrome mielodisplastica ad alto rischio. Il tasso di RC è risultato del 17% vs. il 2%, con una sopravvivenza mediana di 8,9 mesi vs 4,9. Anche in questo studio clinico si osservava una buona tollerabilità della terapia di combinazione, mentre gli effetti avversi più comuni risultavano di natura infettiva (neutropenia febbrile, polmonite e sepsi) [94].

Per i risultati ottenuti in questo studio clinico il glasdegib ha ricevuto nel 2018 l'approvazione FDA per l'impiego in pazienti affetti da LMA di età superiore ai 75 anni o non candidabili a chemioterapia, in associazione con LDAC.

Glasdegib è in studio anche in associazione con azacitidina (NCT03416179) [95, 96].

Bibliografia

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. Vol. 4th, World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2017. 326 p.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
3. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(6):721-49.
4. Podoltsev NA, Stahl M, Zeidan AM, et al. Selecting initial treatment of acute myeloid leukaemia in older adults. Blood Rev. 2017;31(2):43-62.
5. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, et al. Acute myeloid leukaemia. Nat Rev Dis Prim. 2016;2(1):16010.
6. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM-L, et al. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. Blood. 2009;113(16):3666-72.

7. Andersson TML, Lambert PC, Derolf AR, et al. Temporal trends in the proportion cured among adults diagnosed with acute myeloid leukaemia in Sweden 1973-2001, a population-based study: Research paper. Br J Haematol. 2010;148(6):918-24.
8. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: Results of EUROCARE-5, a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15(9):931-42.
9. Pulte D, Redanie MT, Jansen L, et al. Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: Overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups. Haematologica. 2013;98(2):222-9.
10. Thein MS, Ershler WB, Jemal A, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia. Cancer. 2013;119(15):2720-7.
11. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-74.
12. Thomas X, Le Jeune C. Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(1):2.
13. Rao A V. Fitness in the elderly: how to make decisions regarding acute myeloid leukemia induction. Hematology. 2016;2016(1):339-47.
14. Menzin J, Lang K, Earle CC, et al. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. Arch Intern Med. 2002;162(14):1597-603.
15. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. J Clin Oncol. 1989;7(9):1268-74.
16. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. Ann Hematol. 2015;94(7):1127-38.
17. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Åsa, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-87.
18. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfitness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. Leukemia. 2013;27(5):997-9.
19. Fattoum J, Cannas G, Elhamri M, et al. Effect of Age on Treatment Decision-Making in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(8):477-83.
20. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006;107(9):3481-5.
21. Palmieri R, Paterno G, De Bellis E, et al. Therapeutic Choice in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Matter of Fitness. Cancers. 2020;12(1):E120.
22. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment. Cancer. 2005;104(9):1998-2005.
23. Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB, et al. Implementing a Geriatric Assessment in Cooperative Group Clinical Cancer Trials: CALGB 360401. J Clin Oncol. 2011;29(10):1290-6.
24. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy - A systematic review. Leuk Res. 2014;38(3):275-83.
25. Campisi J, Andersen JK, Kapahi P, et al. Cellular senescence: A link between cancer and age-related degenerative disease? Semin Cancer Biol. 2011;21(6):354-9.
26. Pallis AG, Hatse S, Brouwers B, et al. Evaluating the physiological reserves of older patients with cancer: The value of potential biomarkers of aging? J Geriatr Oncol. 2014;5(2):204-18.
27. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-21.
28. Bullinger L, Döhner K, Dohner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. J Clin Oncol. 2017;35(9):934-46.
29. Prassek V V., Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: Mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older. Haematologica. 2018;103(11):1853-61.
30. Grimwade D, Hills RK, Moorman A V., et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood. 2010;116(3):354-65.
31. Desai P, Hassane D, Roboz GJ. Clonal Hematopoiesis and risk of Acute Myeloid Leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2019;32(2):177-85.
32. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med. 2014;371(26):2488-98.
33. Zjablovskaja P, Florian MC. Acute Myeloid Leukemia: Aging and Epigenetics. Cancers. 2019;12(1):E120.
34. Korol EE, Wang S, Johnston K, et al. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. Oncol Ther. 2017;5(1):1-16.
35. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-52.
36. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2007;136(4):624-7.
37. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. Hematology. 2014;2014(1):8-13.
38. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. Blood. 2013;121(21):4287-94.
39. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: A retrospective study of associated treatment and outcomes. Leuk Res. 2013;37(9):998-1003.
40. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. Lancet. 2010;376(9757):2000-8.
41. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. JAMA Oncol. 2017;3(12):1675-82.
42. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood. 2016;127(1):53-61.
43. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2009;361(13):1249-59.
44. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. Blood. 2013;121(1):26-8.
45. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454-64.
46. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. J Clin Oncol. 2016;34(9):972-9.

47. Taksin A-L, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. Leukemia. 2007;21(1):66-71.

48. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012;379(9825):1508-16.

49. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. Blood. 2014;123(21):3239-46.

50. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. Cpx-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2018;36(26):2684-92.

51. Rowe JM. Consolidation therapy: What should be the standard of care? Best Pract Res Clin Haematol. 2008;21(1):53-60.

52. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. 2007;109(6):1114-24.

53. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117(19):5019-32.

54. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10(3):223-32.

55. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015;126(3):291-9.

56. Estey EH. Epigenetics in clinical practice: the examples of azacitidine and decitabine in myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Leukemia. 2013;27(9):1803-12.

57. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(4):562-9.

58. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. Proc Natl Acad Sci. 2010;107(16):7473-8.

59. Short NJ, Kantarjian HM, Loghavi S, et al. Treatment with a 5-day versus a 10-day schedule of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2019;6(1):e29-37.

60. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2016;375(21):2023-36.

61. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-7.

62. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2018;19(2):216-28.

63. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. J Clin Oncol. 2019;37(15):1277-84.

64. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. Blood. 2020;135(11);791-803.

65. Tiong IS, Dillon R, Ivey A, et al. Rapid Elimination of NPM1 Mutant Measurable Residual Disease (MRD) Using Low Intensity Venetoclax-Based Combinations in Acute Myeloid Leukemia (AML). Blood. 2019;134(S1):Abstract2648.

66. Law LY, Stevenson R, Ho G, et al. Venetoclax-Based Regimen for Treatment of Patients with Acute Myeloid Leukemia in Community Based Practices. Blood. 2019;134(S1):Abstract5081.

67. Nanni J, Gianfaldoni G, Cristiano G, et al. The Use of Venetoclax for Acute Myeloid Leukemia in a Real-Life Setting: A Multicenter National Experience. Blood. 2019;134(S1):Abstract5098.

68. Stone RM, DeAngelo DJ, Galinsky I, et al. Phase I Trial of Escalating Doses of the Bcl-2 Inhibitor Venetoclax in Combination with Daunorubicin/Cytarabine Induction and High Dose Cytarabine Consolidation in Previously Untreated Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML). Blood. 2019;134(S1):Abstract3908.

69. DiNardo CD. Which novel agents hold the greatest promise in AML? Best Pract Res Clin Haematol. 2019;32(4):101106.

70. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. Blood. 2016;127(1):29-41.

71. Gary Gilliland D, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood. 2002;100(5):1532-42.

72. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol. 2017;18(8):1061-75.

73. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3 -Mutated AML. N Engl J Med. 2019;381(18):1728-40.

74. Fletcher L, Joshi SK, Traer E. Profile of Quizartinib for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia: Evidence to Date. Cancer Manag Res. 2020;12:151-63.

75. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(7):984-97.

76. Ma J, Zhao S, Qiao X, et al. Inhibition of Bcl-2 Synergistically Enhances the Antileukemic Activity of Midostaurin and Gilteritinib in Preclinical Models of FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res. 2019;25(22):6815-26.

77. Venetoclax and Quizartinib in Treating Patients With FLT3-mutated Recurrent or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03735875

78. A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03625505

79. Buege MJ, DiPippo AJ, DiNardo CD. Evolving treatment strategies for elderly leukemia patients with IDH mutations. Cancers. 2018;10(6)E187.

80. Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. Nat Med. 2015;21(2):178-84.

81. Stein EM, Shoben A, Borate U, et al. Enasidenib is highly active in previously untreated IDH2 mutant AML: early results from the beat AML master trial. Am Soc Hematology; 2018;132(S1):Abstract287.

82. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Enasidenib Plus Azacitidine Significantly Improves Complete Remission and Overall Response Compared with Azacitidine Alone in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) with Isocitrate Dehydrogenase 2 (IDH2) Mutations: Interim Phase II Res. Blood. 2019;134(S1): Abstract 643.

83. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1 -Mutated Relapsed or Refractory AML. N Engl J Med. 2018;378(25):2386-98.

84. Daigle SR, Choe S, Quek L, et al. High Rate of IDH1 Mutation Clearance and Measurable Residual Disease Negativity in Patients with IDH1-Mutant Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Treated with Ivosidenib (AG-120) and Azacitidine. Blood. 2019;134(S1):2706-2706.

85. Ivosidenib and Venetoclax With or Without Azacitidine in Treating Participants With IDH1 Mutated Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03471260

86. Study of Enasidenib and Venetoclax in IDH2-Mutated Blood Cancers. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04092179.

87. Zhang Q, Bykov VJN, Wiman KG, et al. APR-246 reactivates mutant p53 by targeting cysteines 124 and 277. Cell Death Dis. 2018;9(5):439.

88. Maslah N, Salomao N, Drevon L, et al. Synergistic effects of PRIMA-1Met (APR-246) and Azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Haematologica. 2019;haematol.2019.218453.

89. Armas-López L, Zúñiga J, Arrieta O, et al. The Hedgehog-GLI pathway in embryonic development and cancer: implications for pulmonary oncology therapy. Oncotarget. 2017;8(36):60684-60703.

90. Grund-Gröschke S, Stockmaier G, Aberger F. Hedgehog/GLI signaling in tumor immunity - new therapeutic opportunities and clinical implications. Cell Commun Signal. 2019;17(1):172.

91. Aberger F, Hutterer E, Sternberg C, et al. Acute myeloid leukemia - strategies and challenges for targeting oncogenic Hedgehog/GLI signaling. Cell Commun Signal. 2017;15(1):8.

92. Hoy SM. Glasdegib: First Global Approval. Drugs. 2019;79(2):207-13.

93. Martinelli G, Oehler VG, Papayannidis C, et al. Treatment with PF-04449913, an oral smoothened antagonist, in patients with myeloid malignancies: a phase 1 safety and pharmacokinetics study. Lancet Haematol. 2015;2(8):e339-46.

94. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019;33(2):379-89.

95. Zeidan AM, Schuster MW, Krauter J, et al. Clinical Benefit of Glasdegib in Combination with Azacitidine or Low-Dose Cytarabine in Patients with Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2019;134(S1):Abstract3916.

96. Sekeres MA, Schuster MW, Joris M, et al. A Phase 1b Study of Glasdegib in Combination with Azacitidine in Patients with Untreated Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Blood. 2019;134(S1):Abstract177.

Parole Chiave

Leucemia mieloide acuta, paziente anziano, fattori prognostici, chemioterapia, nuovi farmaci.

Indirizzi per la corrispondenza

Maria Paola Martelli
C.R.E.O. c/o Ospedale "S. Maria della Misericordia",
Piazzale Menghini 8/9, 06132 Perugia, Italia
Tel.: +39-0755783603
Fax: +39 075-5783834
maria.martelli@unipg.it

Leucemia Linfoblastica Acuta



Massimiliano Bonifacio, Giovanni Pizzolo

Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia, Università di Verona

Introduzione

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è la più frequente neoplasia ematologica nell'età pediatrica ma non raramente può essere riscontrata nei soggetti anziani, avendo una distribuzione bimodale: l'incidenza è di 5-6 casi/100.000 abitanti/anno nella fascia di età 0-9 anni, scende a 0,4-0,5 casi/100.000 abitanti/anno nei giovani e negli adulti e risale fino a 1,5-2 casi/100,000 abitanti/anno oltre i 50 anni [1]. L'epidemiologia nell'anziano è peraltro verosimilmente sottostimata a causa dell'esclusione di questa fascia di età da buona parte degli studi prospettici e, a volte, anche dal mancato riferimento a centri specialistici di diagnosi e cura.

Sul piano prognostico l'età rappresenta un fattore di rischio nella LLA dell'adulto, con differenti cut-off a seconda dei gruppi cooperativi e dei protocolli di trattamento. La prognosi sfavorevole nei soggetti anziani dipende sia da caratteristiche biologiche intrinseche (nei pazienti pediatrici sono più frequenti anomalie cromosomiche a significato prognostico favorevole, come i cariotipi iperdiploidi e il riarrangiamento genico ETV6-RUNX1) sia dalla minor capacità di tollerare schemi di terapia intensificati. Ciò è tanto più vero se ci si sposta dalla fascia dei pazienti adulti/anziani (>55 anni di età, cosiddetti *older adults*) a quella dei pazienti fragili (70 anni e oltre): un'analisi retrospettiva condotta sul database americano del SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) ha evidenziato che per i pazienti con LLA diagnosticati tra 60 e 69 anni vi è stato un significativo miglioramento della sopravvivenza nel decennio più recente rispetto alle decadi passate, mentre questo guadagno non è stato ottenuto nei soggetti con età >70 anni, il cui outcome è rimasto altamente sfavorevole [2].

Pur in assenza di un criterio univoco per stabilire limiti al trattamento, in Italia la maggior parte dei pazienti *older adults* viene trattata con schemi di terapia simili a quelli dei pazienti giovani adattando le dosi dei farmaci più tossici; i pazienti di età superiore vengono trattati con schemi fortemente depotenziati o, nei casi più fragili, con terapie di contenimento blandamente antileucemiche (steroidi e alcaloidi della vinca). La recente possibilità di impiegare in setting selezionati farmaci efficaci e meno tossici della chemioterapia ha aumentato l'attenzione alla diagnosi e alla corretta caratterizzazione biologica delle LLA anche nei soggetti anziani, aprendo nuove prospettive di cura. Il caso più eclatante è legato all'introduzione di imatinib e, successivamente, degli inibitori tirosin-chinasici (TKI) di seconda e terza generazione nel trattamento della LLA Philadelphia-positiva (Ph-pos): l'efficacia di questa classe di farmaci è tale che recenti studi di registro hanno mostrato che nella popolazione anziana la presenza del cromosoma Philadelphia (Ph) non rappresenta più un fattore prognosticamente sfavorevole [3,4].

Diagnosi e gruppi prognostici

La diagnosi di LLA nell'anziano richiede una valutazione tempestiva e integrata. Il sospetto derivante dal riscontro morfologico di blasti degranulati allo striscio periferico e midollare va rapidamente confermato mediante analisi immunofenotipica e genetico-molecolare (Figura 1).

L'immunofenotipo è un esame di notevole rilevanza perché consente di stabilire se si tratti di una forma B-lineage o T-lineage, e definisce il profilo dei marcatori che permette di monitorare la malattia residua misurabile (MRM) tramite citofluorimetria. L'immunofenotipo consente inoltre di distinguere, all'interno delle LLA di linea B, la variante matura (classicamente definita L3, o leucemia di Burkitt) che richiede un approccio terapeutico differente. Con l'aumentare dell'età aumenta la frequenza delle forme B rispetto alle forme T: queste ultime rappresentano infatti il 25-30% dei casi nei giovani e negli adulti e meno del 10% dei casi negli anziani [5].

L'analisi genetico-molecolare serve principalmente ad evidenziare la presenza o assenza del cromosoma Ph e del relativo trascritto di fusione BCR-ABL1, informazione indispensabile per pianificare il trattamento. La frequenza delle forme Ph-pos aumenta con l'età (Figura 2) [6]. Altre anomalie cromosomiche come la t(4;11) o le anomalie complesse del cariotipo possono identificare sottogruppi prognosticamente sfavorevoli, ma l'utilità di queste informazioni nei soggetti anziani, in genere non candidabili a intensificazione trapiantologica, è inferiore rispetto ai pazienti giovani-adulti. L'identificazione dei riarrangiamenti clonali paziente-specifici del

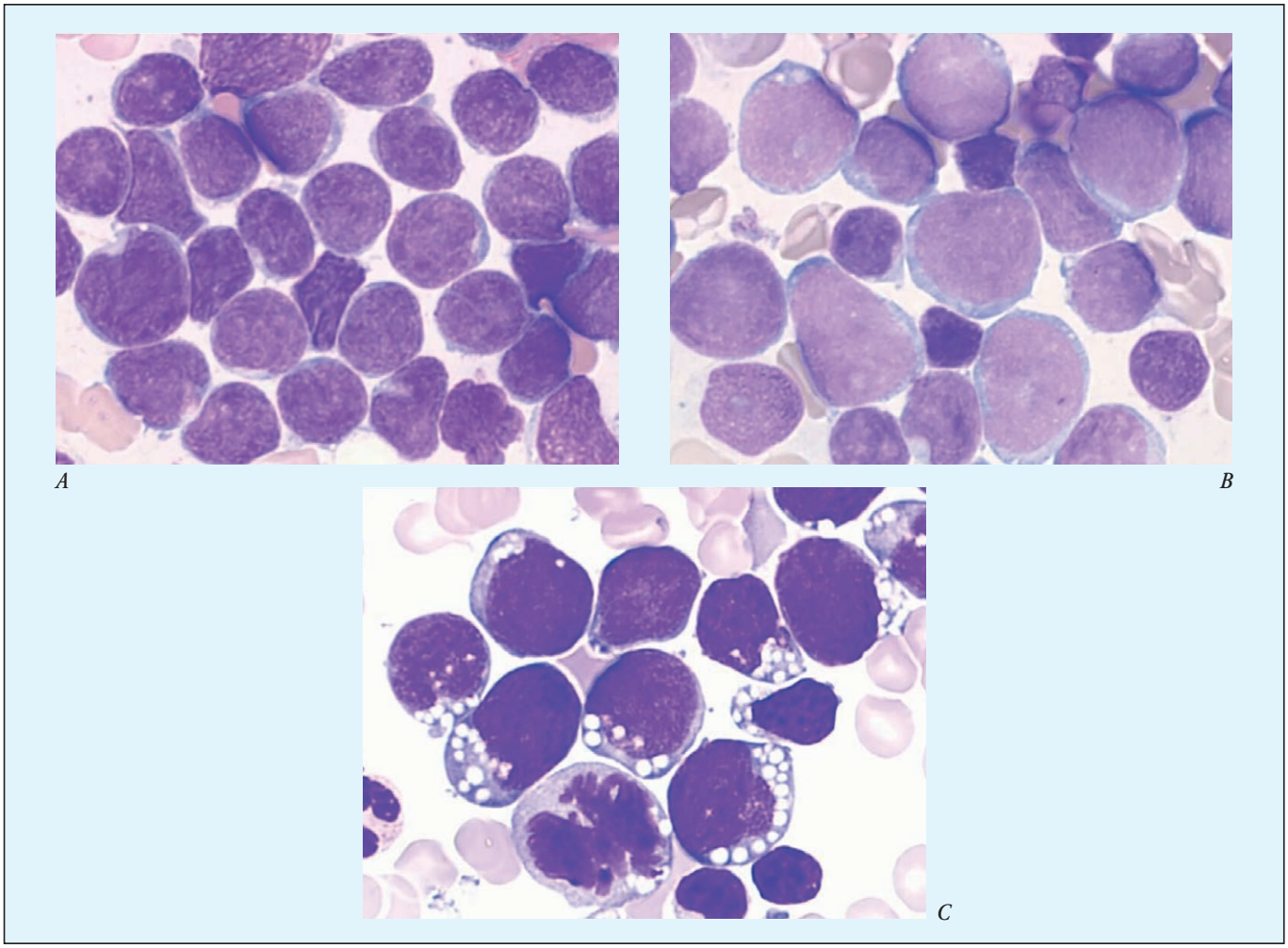


***Figura 1** - Strisci di aspirato midollare colorati con May-Grunwald/Giemsa ottenuti da pazienti con LLA. (A): LLA pre-B: HLA-DR+, CD19+, CD10+, CD22+, Cμ+, TdT+, CD45+; t(1;19)(q23;p13). (B): LLA pro B: HLA-DR+, CD19+, CD10-, CD22+, CD15+, CD33+; t(4;11)(q21;q23). (C): LLA L3 tipo Burkitt: CD19+, CD20+, CD22+, sμIg+; t(8;14)(q24;q32). (per gentile concessione della Dottoressa Marie Thérèse Daniel).*

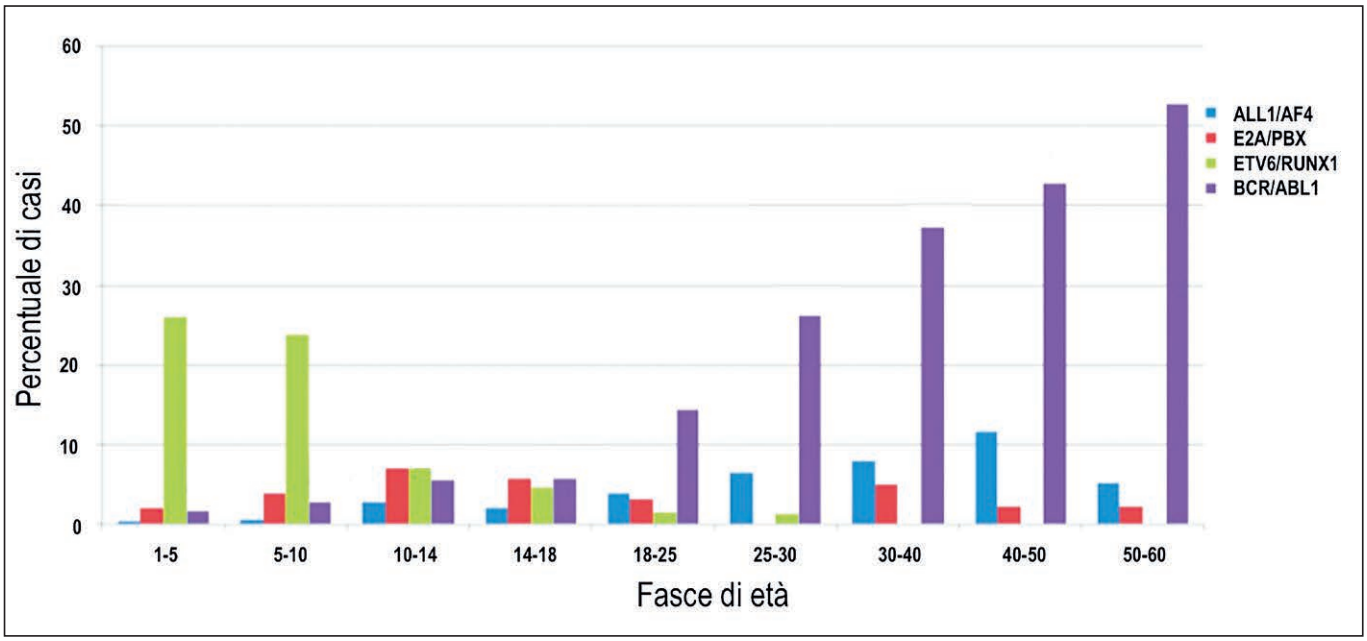


***Figura 2** - Incidenza di anomalie molecolari in pazienti con LLA B-lineage nelle diverse fasce di età; dati GIMEMA-AIEOP su 5.202 pazienti. (mod. da Chiaretti et al.[6]).*

gene per le immunoglobuline/recettore dei linfociti T permette di costruire le sonde per la valutazione della MRM tramite la biologia molecolare. Se, come spesso succede, un approccio diagnostico così articolato e complesso non è disponibile nella struttura dove il paziente è ricoverato, è indispensabile ottenerlo ricorrendo a laboratori di riferimento nell'ambito delle reti ematologiche territoriali o nazionali.

La LLA Ph-like è un nuovo sottogruppo di leucemia ad alto rischio individuata inizialmente nei pazienti pediatrici sulla base di un profilo di espressione genica simile a quello delle forme Ph-pos e in assenza del cromosoma Ph o del riarrangiamento BCR-ABL1 [7]. La frequenza di LLA Ph-like negli anziani non è ancora chiaramente definita: in alcune casistiche l'incidenza di forme Ph-like diminuisce con l'età, [8] mentre in altre risulta elevata e pari almeno al 20% negli anziani con LLA di linea B [9]. Non vi è attuale consenso sulle strategie né standardizzazione nei metodi di identificazione del profilo Ph-like, per il momento limitata a setting di ricerca: l'ipotizzata sensibilità di queste forme a trattamenti target, che deve ancora trovare conferma dagli studi clinici, potrebbe accrescere in futuro l'interesse per identificare anche nella pratica clinica questi pazienti.

Il valore prognostico della MRM è indipendente dall'età e rappresenta il fattore più rilevante di predittività della recidiva, dal momento che oltre il 90% dei pazienti con MRM positiva al termine dell'induzione ricade durante la chemioterapia di consolidamento [10]. Sebbene fino ad ora il monitoraggio della MRM sia stato meno impiegato nei pazienti anziani rispetto ai giovani e agli adulti, la disponibilità di nuove strategie di trattamento e di farmaci specificamente indicati per il trattamento della MRM rende opportuno valutarla, tramite citofluorimetria o biologia molecolare, nella grande maggioranza dei pazienti.

Tra i fattori prognostici va infine considerata la possibilità che la leucemia insorga secondariamente a trattamento chemio-radioterapico per neoplasie precedenti: benchè le leucemie secondarie siano più frequentemente mieloidi che linfoidi, la prognosi delle LLA secondarie è analogamente infausta [11].

La Tabella 1 riporta i criteri prognostici che secondo le raccomandazioni della *European Society of Medical Oncology* (ESMO) devono essere obbligatoriamente valutati in tutti i pazienti [12].

Terapia della LLA Philadelphia-negativa

Terapie palliative

In casistiche retrospettive monocentriche risalenti ad alcuni fa, dal 30 al 70% dei pazienti anziani con LLA riceveva solo terapie di supporto o agenti blandamente antileucemici [13,14]. Come atteso, la probabilità di essere candidati a sole cure palliative era più alta nella popolazione >75 anni e nei pazienti con maggiori comorbidità. La probabilità di ottenere una remissione completa (RC) con tali terapie era attorno al 50%, inferiore rispetto al 75-80% ottenuto con regimi di terapia più attivi, e la sopravvivenza mediana era di 3-4 mesi.

Terapie convenzionali

La sopravvivenza dei pazienti trattati nei protocolli intensivi per adulti diminuisce progressivamente all'aumentare dell'età. Quando si analizzano grandi casistiche di soggetti trattati con lo stesso schema di terapia si evince che i più anziani sono a maggior rischio di fallimento, non tanto per tassi inferiori di risposta quanto per maggiori complicanze. Ad esempio, nel grande studio internazionale UK ALL XII/ECOG 2993 la sopravvivenza a 5 anni è risultata del 41% nei pazienti di età inferiore a 55 anni e del 21% in quelli di età 55-65 anni [15]. Analogamente, nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni trattati con il classico schema Hyper-CVAD si è registrata una sopravvivenza a 5 anni del 20%, molto inferiore rispetto al 48% riportato con lo stesso schema nei pazienti più giovani [16]. In entrambi i casi, i tassi di RC sono stati lievemente inferiori rispetto a quelli ottenuti nei pazienti più giovani (73-84% vs 92-93%, rispettivamente) e la mortalità in induzione è stata decisamente maggiore (10-18% vs 2-4%, rispettivamente). Inoltre, i tassi complessivi di mortalità in remissione sono stati inaccettabilmente elevati (23 e 34%, rispettivamente).

Le ragioni dell'insuccesso di trattamenti intensificati negli anziani sono legati sia a caratteristiche dei pazienti sia a caratteristiche della malattia (Tabella 2).

Nei soggetti anziani la fragilità e la presenza di patologie concomitanti accentuano la tossicità dei farmaci classicamente impiegati nel trattamento della LLA. Ad esempio, la vincristina determina negli anziani maggior frequenza di neuropatia periferica e ileo paralitico, le antracicline danno maggior tossicità a livello midollare, mucoso e cardiaco e l'asparaginasi è associata a più pesanti tossicità epatica ed emocoagulativa [17]. L'impiego di antracicline

Fattori legati al paziente	
Età	>40/55/65
Performance status	>1
Fattori legati alla malattia	
Globuli bianchi	>30.000/µl (B-lineage) / >100.000/µl (T-lineage)
Immunofenotipo	pro-B / early-T / mature-T
Cariotipo	t(9;22) / t(4;11) / altri cariotipi avversi
Biologia molecolare	BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+
Altro	Coinvolgimento del sistema nervoso centrale
Fattori legati alla risposta al trattamento	
Sensibilità corticosteroidea	>1x10^9/l blasti periferici dopo la prefase
Tempo alla risposta	remissione completa >1 ciclo di terapia
Malattia minima residua	positività al termine dell'induzione

***Tabella 1** - Fattori definenti una condizione di alto rischio nella LLA dell'adulto (ESMO 2016).*

Fattori legati al paziente	Aumentata fragilità Presenza di più patologie concomitanti (comorbidità) Maggior frequenza di polifarmacoterapia (≥5 farmaci concomitanti) Maggior necessità di ridurre le dosi o posticipare o omettere i trattamenti Maggior incidenza di complicanze infettive Maggior incidenza di morte in induzione e morte in remissione
Fattori legati alla malattia	Minor frequenza di forme di linea T Maggior frequenza di cariotipi sfavorevoli Maggior frequenza del cromosoma Philadelphia Maggior frequenza di mutazioni o delezioni di TP53 Maggior frequenza di alterazioni di IKZF1
Altro	Accesso limitato dei pazienti anziani ai trial clinici Percezione che i costi (tossici, economici) siano superiori ai benefici

***Tabella 2** - Caratteristiche dei pazienti anziani con impatto prognostico sui trattamenti convenzionali.*

meno tossiche rispetto alla daunorubicina (idarubicina, daunorubicina liposomiale) è risultato di beneficio in alcuni studi [18,19]. Il cortisone, uno dei più efficaci agenti antileucemici nella LLA, va impiegato con cautela negli anziani a causa della sua azione diabetogena, dell'induzione di catabolismo proteico e ritenzione idrica con scompenso, della slatentizzazione di problemi psichici e, soprattutto, dell'azione proinfettiva (mascheramento della febbre, induzione di micosi opportunistiche). L'impatto delle comorbidità nel trattamento della LLA, finora argomento poco studiato, è un tema di potenziale grande interesse. In una casistica francese la maggior parte dei pazienti anziani presentava una o più comorbidità, in particolare malattie cardiovascolari, precedenti tumori e diabete [20]. La valutazione retrospettiva di 112 pazienti trattati presso il nostro centro (Ematologia di Verona) con schemi intensificati di terapia ha messo in evidenza che le comorbidità (indice di Charlson ≥2) si associano a minor probabilità di RC e maggior incidenza di morte in induzione, mentre la stratificazione dei pazienti in fasce di età non determina in sé differenze statisticamente significative [21].

I fattori biologici di prognosi avversa negli anziani sono, oltre alla già citata maggior frequenza di cariotipi sfavorevoli [22], la più alta incidenza di mutazioni e delezioni di TP53 [23] e la maggior frequenza di alterazioni di IKZF1, sia nelle forme Ph-pos che Philadelphia-negative (Ph-neg) [24]. Infine, l'outcome a lungo termine dei pazienti anziani è condizionato negativamente dalla difficoltà ad impiegare regimi di trattamento post-remissionali intensivi, incluso il trapianto di cellule staminali, e dalla scarsità di approcci di salvataggio, per cui, a differenza dei giovani, gran parte degli anziani che non rispondono o che ricadono dopo la prima linea di trattamento vengono avviati a cure palliative.

La Tabella 3 riporta i risultati dei principali studi prospettici basati su trattamenti chemioterapici convenzionali e condotti specificamente nel setting dei pazienti anziani Ph-neg.

Il gruppo spagnolo PETHEMA ha impiegato uno schema intensivo includente numerose somministrazioni di asparaginasi sia in induzione/consolidamento che nel mantenimento: la tossicità del trattamento è stata elevata (36,4% di morti in induzione), il tasso di remissione completa è stato solo del 58% e la sopravvivenza a 2 anni è risultata pari al 39% [25]. Altri gruppi hanno impiegato schemi di derivazione pediatrica ma i risultati sono difficili da interpretare e trasferire nella pratica clinica per il limitato numero di pazienti arruolati o il follow up molto breve e non aggiornato di questi studi [26].

Considerato che molte tossicità e molti decessi precoci sono osservati durante l'induzione, il gruppo europeo EWALL ha disegnato un protocollo basato su una intensificazione tardiva del trattamento, includente asparaginasi e dosi intermedie di metotrexate e citarabina solo a partire dal consolidamento: il trattamento è stato ben tollerato (nessun decesso in induzione) e la sopravvivenza a 1 anno è stata del 61% [27]. Un analogo significativo declino della mortalità in induzione è stato osservato in uno studio inglese (UKALL14) a seguito di un emendamento che ha previsto posticipo e riduzione delle dosi di asparaginasi pegilata e riduzione delle antracicline durante l'induzione [28]. Dosi standard di asparaginasi pegilata (2000 U/m^2) hanno determinato severa tossicità epatica nei pazienti di età >50 anni arruolati in uno studio prospettico

Studio	N	Età mediana *(range)*	Remissione completa (%)	Morte precoce (%)	Sopravvivenza
Sancho JM et al, 2007 [25]	33	65 (56-77)	58	36	39% a 2 anni
Gökbuget N et al, 2008 [27]	54	66 (56-73)	85	0	61% a 1 anno
Hunault-Berger M et al, 2011 [66]	60	66 (55-80)	82	8	24-35% a 2 anni
Gökbuget N et al, 2012 [29]	268	67 (55-85)	76	18	23% a 5 anni
Ribera JM et al, 2016 [67]	56	66 (56-79)	74	11	50% a 1 anno
Chiaretti S et al, 2019 [30]	102	70 (60-85)	63	18	22% a 4 anni

***Tabella 3** - Studi prospettici con impiego di chemioterapia convenzionale in pazienti anziani con LLA Ph-negativa.*

del Dana-Farber Cancer Institute e il protocollo è stato più volte emendato fino a stabilire che nei pazienti anziani non era opportuno somministrare dosi di asparaginasi superiori a 500 U/m^2 [17]. Lo studio prospettico finora più numeroso nel setting dei pazienti anziani è quello del gruppo tedesco GMALL, che ha incluso 268 pazienti di età superiore a 55 anni trattati con un backbone pediatrico (Berlin-Frankfurt-Munster) deintensificato. Il protocollo è stato emendato modificando la profilassi intratecale (da triplice terapia standard a citarabina liposomiale), aumentando la dose di metotrexate (da 500 a 1000 mg/m^2) durante i cicli di consolidamento e aggiungendo 6 dosi di asparaginasi nativa (10.000 U/m^2) nella fase post-remissionale. L'età mediana dei pazienti in questo studio era di 67 anni e complessivamente il 76% di essi ha ottenuto la RC dopo l'induzione, il 14% è morto in induzione e il 10% non ha risposto; i pazienti trattati dopo l'emendamento hanno ottenuto risultati migliori rispetto alla prima coorte sia in termini di risposta che di sopravvivenza a 2 anni (52% vs 33%, rispettivamente), senza un incremento della tossicità. Va tuttavia sottolineato che questo schema di trattamento è stato mal tollerato nei pazienti >75 anni, dove ha determinato un eccesso di morti in induzione (37%). Età, scarso performance status e comorbidità (indice di Charlson ≥3) correlavano in analisi multivariata con maggior rischio di morte non legata a recidiva [29].

In Italia, il gruppo GIMEMA ha disegnato un trial prospettico multicentrico (LAL1104) nel quale sono stati arruolati, tra il 2007 e il 2016, 102 pazienti con LLA Ph-neg di nuova diagnosi di età >60 anni, stratificati in 3 categorie (fit, intermedi, fragili) sulla base di una valutazione multidimensionale geriatrica (Figura 3). I pazienti fit hanno ricevuto induzione a 3 farmaci (steroidi, vincristina, daunorubicina), consolidamento con metotrexate e citarabina a dosi intermedie e trapianto autologo, i pazienti intermedi hanno ricevuto un trattamento simile al precedente senza il consolidamento trapiantologico, mentre i pazienti fragili sono stati trattati con vinblastina e steroidi in induzione seguiti da mantenimento con metotrexate e 6-mercaptopurina. Complessivamente il 63% dei pazienti ha risposto al trattamento e il 18% è morto in induzione, senza differenze significative tra i 3 gruppi. La sopravvivenza a 4 anni è risultata superiore per i pazienti di età 60-70 rispetto a quelli con oltre 70 anni (30% vs 9%, rispettivamente) e il trapianto autologo è risultato in analisi multivariata associato a prognosi favorevole [30].

Nell'insieme questi studi indicano che il trattamento intensificato fornisce un vantaggio anche nei pazienti anziani (RC 60-80%), ma a prezzo di maggiore tossicità (15-30% di mortalità in induzione). L'omissione dell'asparaginasi in induzione, la riduzione dei dosaggi di antracicline e l'intensificazione nella fase di consolida-

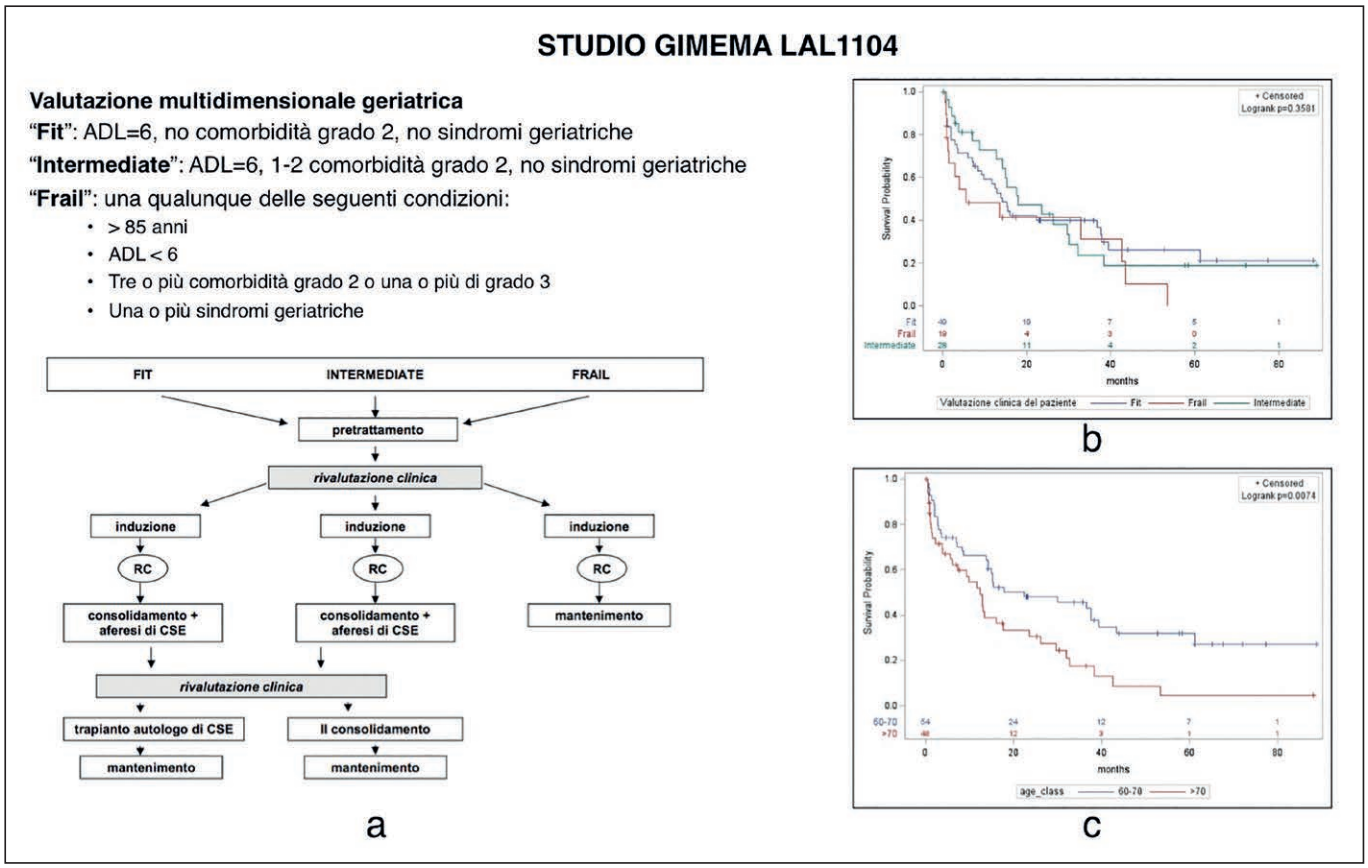


Figura 3 *- Protocollo GIMEMA LAL1104 – Terapia "geriatric assessment adapted" per il trattamento della LLA Ph negativa dell'anziano.[30] (a) Valutazione multidimensionale geriatrica adottata per la stratificazione dei pazienti e schema di trattamento. (b) Curve di sopravvivenza globale dei pazienti stratificati in accordo alla valutazione multidimensionale geriatrica (follow up mediano 52,8 mesi). (c) Curve di sopravvivenza dei pazienti 60-70 anni vs >70 anni.*

mento sono gli elementi più rilevanti per mitigare le tossicità degli schemi convenzionali nella popolazione anziana. L'asparaginasi pegilata può essere usata a dosi molto ridotte negli anziani (500-1000 U/m^2), in particolare se non concorrono ulteriori fattori di rischio (steatosi epatica, obesità). A titolo di esempio, l'attuale protocollo nazionale di trattamento della LLA Ph-neg (GIMEMA LAL2317) è uno schema di ispirazione pediatrica che include pazienti di nuova diagnosi con età fino a 65 anni, e nella fascia 55-65 anni prevede riduzione delle dosi di idarubicina, ciclofosfamide e asparaginasi in induzione e metotrexate a dosi intermedie anziché alte dosi in consolidamento (Figura 4).

Trapianto allogenico di cellule staminali

Il trapianto allogenico è stato storicamente precluso a soggetti di età avanzata. Il limite di età al di sopra del quale il beneficio del trapianto (prevenzione della recidiva) si annullava di fronte ai rischi di tossicità è stato addirittura stimato a 35 anni nello studio prospettico MRC UKALL XII / ECOG E2993 [31] e a 40 anni in uno studio retrospettivo condotto al Dana-Farber Cancer Institute [32]. L'introduzione di regimi di condizionamento a intensità ridotta ha ampliato la candidabilità a trapianto di una parte di pazienti *older adults* con favorevole profilo di comorbidità, dal momento che si associa a minore mortalità rispetto al tradizionale regime mieloablativo [33]. In un'analisi retrospettiva di 273 pazienti trapiantati ad una età mediana di 61 anni (range 55-72) la sopravvivenza globale a 3 anni è stata del 38% (45% per i pazienti trapiantati in prima remissione), ma l'età si è confermata un fattore altamente predittivo di mortalità non correlata a recidiva, che è risultata pari al 40% nei soggetti >65 anni, gruppo nel quale l'indicazione al trapianto appare ancora oggi estremamente limitata [34]. Una survey condotta sul registro europeo dell'EBMT ha identificato 142 pazienti anziani sottoposti a trapianto a intensità ridotta in prima remissione (mediana 62 anni, range 60-76), stimando in questa fascia di età una sopravvivenza globale a 3 anni del 42% e confermando il potenziale ruolo benefico del trapianto allogenico in una parte dei pazienti anziani con LLA, in particolare se da donatore familiare [35].

Nuovi farmaci

L'aggiunta di rituximab al backbone chemioterapico nei pazienti giovani e adulti con LLA CD20+ ha determinato un miglioramento significativo della *event-free survival* [36]. Non ci sono dati specificamente raccolti nel setting della popolazione anziana ma, vista la buona tollerabilità di questo farmaco, molti protocolli disegnati negli anni più recenti hanno previsto l'introduzione di rituximab per i pazienti CD20+ [29,37]. Nella pratica clinica, tuttavia, rituximab non è ancora prescrivibile per i pazienti affetti da LLA. I farmaci innovativi più rilevanti nel moderno trattamento della LLA sono l'anticorpo monoclonale anti-CD22 inotuzumab ozogamicin e l'anticorpo bispecifico anti-CD3/CD19 blinatumomab.

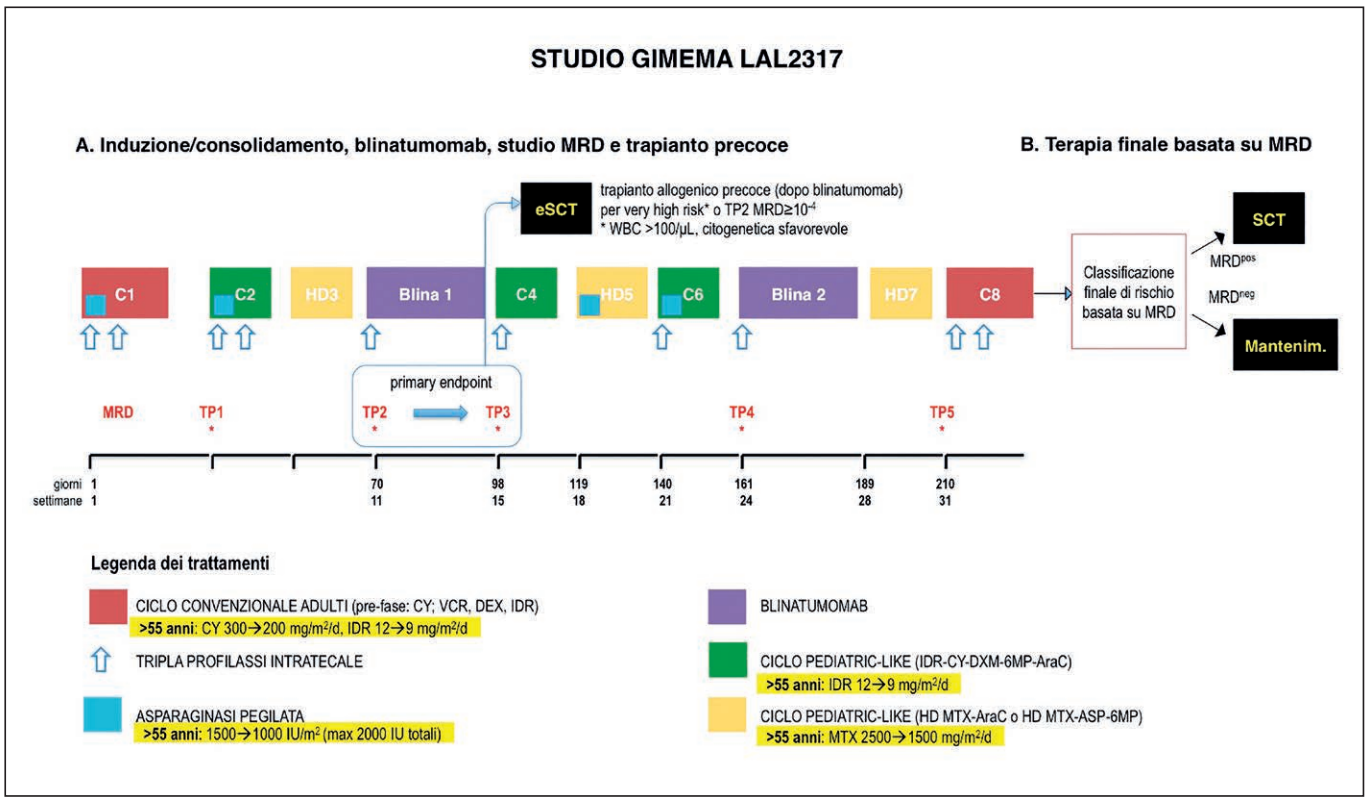


***Figura 4** - Protocollo GIMEMA LAL2317 – National Treatment Program with Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Precursor Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (NCT03367299). Sono state evidenziate le modifiche per i pazienti di età >55 anni.*

Questi sono stati impiegati inizialmente nei pazienti con LLA ricaduta/refrattaria, setting in cui hanno ottenuto già approvazione all'immissione in commercio, e più recentemente sono stati introdotti nella terapia di prima linea, al momento solo in studi clinici. Proprio la popolazione anziana è risultata la più idonea a essere studiata, vista la scarsità di risultati ottenuti con le cure tradizionali e la attesa minor tossicità dei nuovi trattamenti rispetto alla chemioterapia convenzionale.

Inotuzumab ozogamicin è risultato significativamente superiore alla chemioterapia standard nell'indurre la RC (nella maggior parte dei casi con MRM negativa) e nel migliorare la sopravvivenza di pazienti adulti con LLA ricaduta/refrattaria [38]. Il 38% dei pazienti arruolati nello studio INO-VATE aveva un'età >55 anni e in un'analisi post-hoc sia la percentuale di risposte che la loro durata sono risultati simili tra i pazienti giovani e quelli più anziani, mentre sul versante della sicurezza sono stati segnalati più casi di tossicità ematologica severa e neutropenia febbrile negli anziani. L'incidenza di malattia veno-occlusiva epatica (VOD), temibile evento avverso associato all'impiego di inotuzumab ozogamicin, è risultata simile nei giovani e negli anziani [39]. Nel contesto della LLA ricaduta/refrattaria il gruppo dell'MD *Anderson Cancer Center* ha impiegato inotuzumab ozogamicin in associazione a una chemioterapia deintensificata (mini-HyperCVD, caratterizzata da riduzione di ciclofosfamide, desametasone e metotrexate e completa omissione delle antracicline) documentando un incoraggiante tasso di seconda RC del 59%, anche se la durata di risposta è stata relativamente breve (sopravvivenza mediana 10 mesi) [40]. Questi dati hanno fornito il razionale per impiegare la stessa combinazione di immunochemioterapia (associata a rituximab nei casi CD20+) in 52 pazienti di età ≥60 anni con LLA di nuova diagnosi: la RC è stata ottenuta nell'85% dei pazienti, nel 96% dei quali associata a MRM negativa, e la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni è stata del 59%, ma sono stati registrati 4 casi di VOD e 12 pazienti (23%) sono morti in remissione. Nel tentativo di ridurre la tossicità, il protocollo è stato emendato dimezzando il numero di cicli di chemioterapia, riducendo la dose complessiva di inotuzumab ozogamicin (da 4,3 a 2,7 mg/m^2), iper-frazionando la somministrazione di inotuzumab ozogamicin e introducendo nella fase di consolidamento e mantenimento 8 cicli di blinatumomab (Figura 5). Confrontando tramite *propensity score analysis* i pazienti arruolati in questo studio con pazienti anziani trattati in prima linea con HyperCVAD a dose piena è emerso un significativo beneficio del nuovo trattamento in termini di durata della risposta e sopravvivenza a 3 anni (63% vs 34%) [41]. La combinazione di inotuzumab ozogamicin e chemioterapia deintensificata nei pazienti anziani con LLA di nuova diagnosi è attualmente in studio nel protocollo europeo EWALL-INO (NCT03249870) e nello studio GMALL INITIAL-1 (NCT03460522).

Analogamente, il trattamento con blinatumomab di pazienti con LLA ricaduta/refrattaria è risultato superiore alla chemioterapia standard in termini di RC, tassi di risposta molecolare e durata della risposta, in alcuni casi anche senza consolidamento trapian-

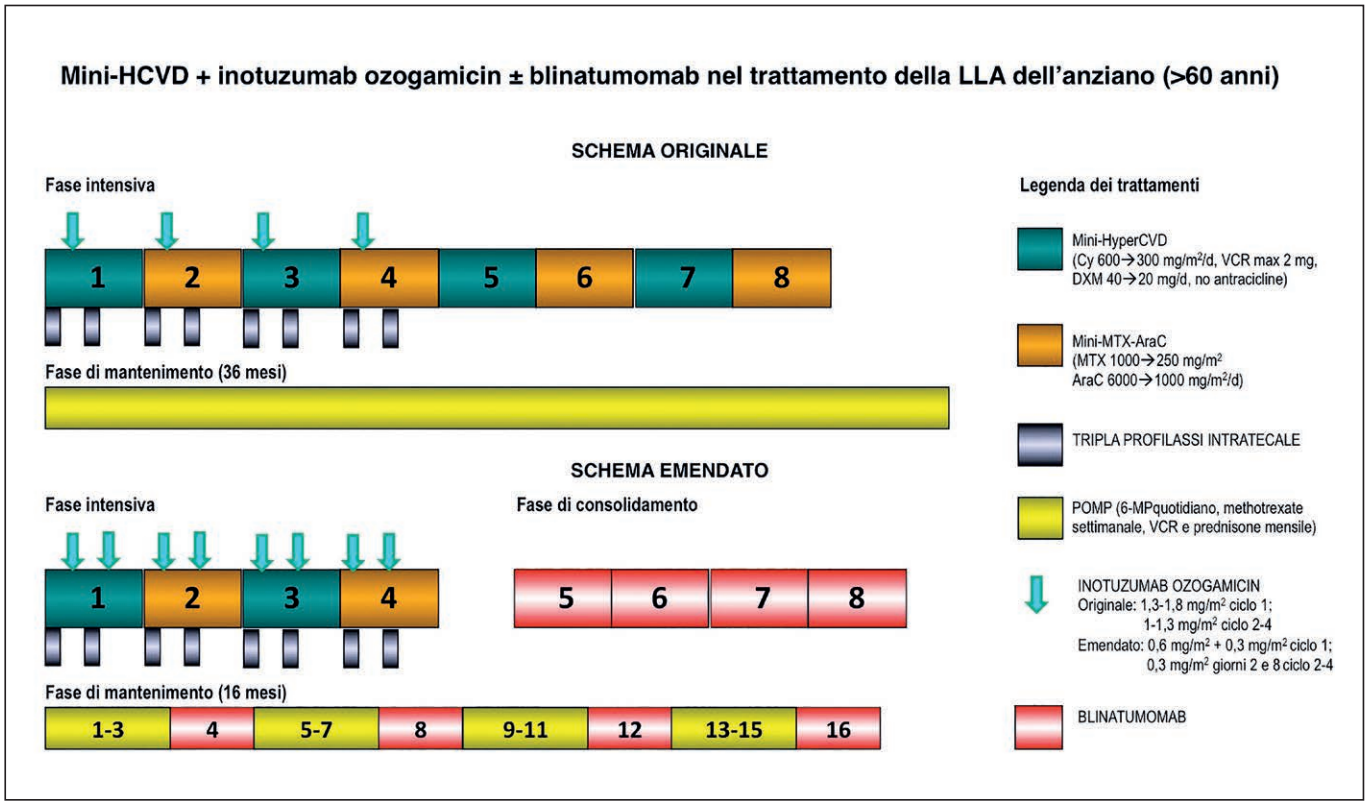


Figura 5 *- Schema di trattamento di prima linea dei pazienti anziani con LLA Philadelphia-negativa presso l'MD Anderson Cancer Center.*

tologico [42]. In un'analisi post-hoc di due precedenti studi di fase II l'efficacia di blinatumomab è risultata sovrapponibile nei pazienti con età inferiore o superiore a 65 anni; nello specifico, una RC con o senza completo recupero ematologico è stata ottenuta dopo 2 cicli di blinatumomab nel 56% dei pazienti di età ≥65 anni, e il 60% di essi aveva una risposta molecolare completa [43]. In pazienti con LLA Ph-neg e MRM positiva dopo almeno 3 cicli di chemioterapia, blinatumomab ha determinato una risposta molecolare completa nell'80% dei casi, quasi tutti dopo un solo ciclo: anche in questo studio l'età (il 35% dei pazienti aveva >55 anni) non ha avuto impatto sull'efficacia [44]. La neurotossicità di grado ≥3 (stato confusionale, disartria, convulsioni) e la sindrome da rilascio di citochine sono due eventi avversi emergenti legati al trattamento con blinatumomab e la loro incidenza è leggermente superiore nei pazienti anziani, anche se la grande maggioranza di tali eventi è risultata gestibile ed è regredita con la sospensione temporanea del farmaco. Uno studio SWOG (NCT02143414) sta impiegando blinatumomab in induzione seguito da chemioterapia di mantenimento e uno studio NCI (NCT03739814) sta valutando un regime chemio-free con inotuzumab ozogamicin in induzione e blinatumomab in consolidamento nei pazienti con LLA di nuova diagnosi di età superiore a 65 anni.

Attualmente inotuzumab ozogamicin è indicato in Italia per il trattamento della LLA ricaduta/refrattaria Ph-neg o Ph-pos, e blinatumomab è indicato per il trattamento della LLA Ph-neg ricaduta/refrattaria e per il trattamento della LLA con MRM in prima o seconda remissione completa. Dal momento che l'espressione degli antigeni target (CD22 e CD19) è tipicamente preservata nelle recidive, la scelta tra i due farmaci si basa sul profilo di tossicità (ad esempio, la pre-esistenza di malattia epatica aumenta il rischio di VOD associato a inotuzumab ozogamicin), sul tipo di recidiva (blinatumomab è meno efficace nelle recidive extramidollari) [45] ed eventualmente su considerazioni logistiche (blinatumomab deve essere somministrato in infusione continua mediante pompa e richiede più frequenti accessi ospedalieri). È auspicabile che con la diffusione dei nuovi farmaci nella real life siano costruiti registri accademici per acquisire ulteriori informazioni su efficacia, durata della risposta e sicurezza di questi trattamenti: ciò appare particolarmente utile nella popolazione anziana, in cui i pazienti potrebbero ricevere nella pratica clinica un numero di cicli superiore rispetto a quello degli studi, dal momento che in quel setting i pazienti più giovani venivano consolidati con trapianto a giudizio dello sperimentatore e quindi tipicamente al raggiungimento della RC. Ci sono dati ancora molto limitati sull'impiego dei nuovi farmaci oltre i 2-3 cicli di trattamento e su successivi regimi di mantenimento non trapiantologico.

La terapia con linfociti T chimerici (CAR-T) rappresenta una delle più importanti innovazioni nel trattamento delle neoplasie ematologiche di questi anni, ma nel campo della LLA i linfociti CAR-T anti-CD19 sono attualmente in indicazione solo per pazienti molto giovani (di età inferiore a 26 anni) [46] e anche negli studi clinici i pazienti di età avanzata sono poco rappresentati [47,48], rendendo difficile prevedere un impiego a breve di tale tecnologia negli anziani.

I pazienti con LLA Ph-like potrebbero beneficiare dell'associazione di TKI alla chemioterapia. Evidenze cliniche in tal senso derivano al momento da limitate casistiche retrospettive condotte prevalentemente in pazienti pediatrici e giovani adulti [49] ma sono in corso o in fase di sviluppo trial clinici per valutare l'efficacia di questa strategia anche nella popolazione adulta e anziana (NCT02143414).

Terapia della LLA Philadelphia-positiva

L'introduzione dei TKI nel trattamento delle leucemie Ph-pos è stata rivoluzionaria. L'efficacia e la buona tollerabilità di questi farmaci, insieme alla progressiva disponibilità di nuove generazioni di inibitori con maggior potenza e selettività, hanno portato a deintensificare progressivamente la chemioterapia, fino a disegnare studi basati sul solo impiego di TKI. Tuttavia, a differenza della leucemia mieloide cronica, i TKI da soli raramente consentono un controllo a lungo termine delle LLA Ph-pos, e non ci sono evidenze conclusive su quale sia la migliore strategia in induzione (chemioterapia associata a TKI vs TKI in monoterapia) e quale sia il miglior consolidamento nei pazienti adulti e anziani.

Chemioterapia associata a inibitori delle tirosin-chinasi

La Tabella 4 riporta i risultati degli studi prospettici basati sulla combinazione di TKI e chemioterapia nei pazienti anziani con LLA Ph-pos.

Lo studio GRAALL AFR09 ha impiegato una combinazione di chemioterapia tradizionale in induzione seguita da imatinib 600 mg/die per 2 mesi, 2 altri cicli chemioterapici e mantenimento con imatinib, ottenendo una remissione completa nel 72% dei pazienti e un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto ai controlli storici [50]. Il gruppo GMALL ha determinato tramite uno studio randomizzato la superiorità di imatinib come monoterapia di induzione seguita da imatinib e chemioterapia in consolidamento rispetto alla sola chemioterapia [51]. Il tasso di RC nel braccio imatinib è stato marcatamente superiore a quello della chemioterapia (96% vs 50%, rispettivamente), ma solo l'11% dei pazienti ha ottenuto una risposta molecolare completa. Un follow up dello studio includente anche una coorte non randomizzata di pazienti trattati con imatinib e chemioterapia ha documentato una sopravvivenza a 5 anni del 22% dei pazienti [52].

In due contemporanei studi EWALL, pazienti di età >55 anni hanno ricevuto dasatinib (EWALL-PH-01) o nilotinib (EWALL-PH-02) associati a uno schema di induzione deintensificato (vincristina e desametasone) seguito da sei cicli di consolidamento basati sull'alternanza di citarabina a dosi intermedie con metotrexate a dosi intermedie e asparaginasi e mantenimento prolungato con TKI [53,54]. In entrambi gli studi i tassi di RC sono stati molti elevati (96-97%) e le remissioni complete molecolari (24% e 30% nei due studi rispettivamente) sono state superiori rispetto

Studio	N	Età mediana (range)	TKI	Remissione completa (%)	Sopravvivenza
Delannoy A et al, 2006 [50]	30	66 (58-78)	imatinib	72	66% a 1 anno
Ottmann OG et al, 2007 [51]	28	66 (54-79)	imatinib	96	42% a 2 anni
Pfeifer H et al, 2012 [52]	121	66 (54-80)	imatinib	88	22% a 5 anni
Ottmann OG et al, 2014 [53]	47	66 (55-85)	nilotinib	97	non riportata
Ribera JM et al, 2016 [67]	53	66 (56-86)	imatinib	87	mediana 37,3 mesi
Rousselot P et al, 2016 [54]	71	69 (59-83)	dasatinib	96	36% a 5 anni

***Tabella 4** - Studi prospettici di combinazione chemioterapia e TKI in pazienti anziani con LLA Ph-positiva.*

a quanto ottenuto con imatinib, ma circa un terzo dei pazienti ha presentato ricaduta, spesso associata alla comparsa della mutazione T315I. Un follow up di sopravvivenza non è mai stato presentato per lo studio con nilotinib, mentre la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati con dasatinib è stata del 36%, uno dei risultati migliori ottenuti a lungo termine negli studi specificamente disegnati per gli anziani [54].

Studi condotti in sequenza presso l'MD *Anderson Cancer Center* associando la chemioterapia HyperCVAD a dose standard ai TKI che man mano si rendevano disponibili hanno evidenziato un miglioramento dei tassi di risposta ematologica, citogenetica e molecolare passando dall'inibitore di prima generazione imatinib [55] all'inibitore di seconda generazione dasatinib [56] e infine all'inibitore di terza generazione ponatinib [57]. Il 26-32% dei pazienti arruolati in questi studi aveva un età ≥60 anni ma non sono disponibili sottoanalisi dei risultati in questo subset di pazienti né è stato fatto un confronto con i pazienti più giovani, rendendo difficile definire il grado di trasferibilità delle informazioni di questi studi monocentrici nella popolazione anziana della real life. Uno studio basato sull'associazione di prima linea di ponatinib con lo schema deintensificato mini-HyperCVD è in corso (NCT03147612).

Trattamento chemio-free con inibitori delle tirosin-chinasi

Nel 2001 il gruppo Gimema ha disegnato il primo studio al mondo che prevedeva l'impiego di TKI in monoterapia per il trattamento della LLA nei pazienti di età >60 anni. L'efficacia e la sicurezza di questa strategia sono state superiori alle attese e hanno fornito la base per progettare una serie di studi successivi, riassunti nella Tabella 5.

Nell'insieme questi studi hanno dimostrato che i TKI in monoterapia sono in grado di indurre la RC ematologica nel 95-100% dei pazienti nell'arco di 3-6 settimane, senza decessi per tossicità. La remissione molecolare completa è stata ottenuta nel 4% dei pazienti trattati con imatinib [58], nel 15% dei pazienti con dasatinib [59] e nel 38% dei pazienti nel più recente trial LAL1811 basato sull'impiego di ponatinib [60]: dal momento che la remissione molecolare completa correla favorevolmente con la durata della risposta e la sopravvivenza, l'impiego di ponatinib come terapia di prima linea appare particolarmente promettente nella popolazione anziana non candidabile a consolidamento trapiantologico, anche se il follow up dello studio, al momento pubblicato solo come abstract, è ancora piuttosto breve. La risposta molecolare, indipendentemente dal TKI utilizzato, è più rapida e più profonda nei pazienti con trascritto BCR-ABL1 *minor* (p190) rispetto a quelli con il trascritto *major* (p210), con una differenza di circa 1 log sia ai *timepoint* precoci che a quelli più tardivi.

Purtroppo, la durata della remissione con imatinib in monoterapia è stata relativamente breve (9 mesi) e solo modestamente migliorata dal trattamento con dasatinib (12,5 mesi), soprattutto a causa dell'acquisizione di mutazioni del dominio chinasico di BCR-ABL1. Nei pazienti trattati con imatinib il profilo di mu-

Studio	N	Età mediana (range)	TKI	Remissione completa (%)	Morte in induzione (%)	Sopravvivenza
Vignetti M et al, 2007 [58]	29	69 (61-83)	imatinib	100	0	74% a 1 anno
Foà R et al, 2011 [59]	53	54 (18-77)	dasatinib	100	0	69% a 2 anni
Papayannidis C et al, 2015 [61]	39	66 (28-84)	nilo / ima	95	0	64% a 2 anni
Martinelli G et al, 2017 [60]	42	68 (27-85)	ponatinib	91	0	88% a 1 anno

***Tabella 5** - Studi GIMEMA con TKI senza chemioterapia nella LLA Ph-positiva dell'anziano.*

tazioni è più eterogeneo e molte di esse sono sensibili ai TKI di seconda generazione, tuttavia l'alternanza rotazionale di imatinib e nilotinib (6 settimane ciascuno) non si è dimostrata efficace nel ridurre l'insorgenza di mutazioni [61]. Nei pazienti trattati con dasatinib la maggior parte delle resistenze è legata all'acquisizione della mutazione T315I [62]. Nello studio con ponatinib un solo paziente ha presentato resistenza associata all'emergenza di una mutazione compound [60]. Pazienti con mutazioni genomiche addizionali (in particolare delezione di IKZF1 associata a delezioni di CDKN2A/B o PAX5) hanno una durata di risposta ai TKI inferiore rispetto ai pazienti non mutati [63] e l'identificazione di questi pazienti fin dalla diagnosi potrebbe in futuro aiutare nella scelta del trattamento.

Nuovi farmaci

Blinatumomab si è dimostrato efficace nell'indurre una risposta in pazienti con LLA Ph-pos recidivati/refrattari dopo molte linee di terapia, e in molti casi con mutazioni resistenti ai TKI: metà dei pazienti in questo studio aveva un'età >55 anni [54]. Lo studio GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) ha indagato la combinazione di dasatinib in monoterapia di induzione per 12 settimane seguito da 2-5 cicli di blinatumomab di consolidamento (Figura 6): l'endpoint primario (risposta molecolare completa dopo 2 cicli di blinatumomab) è stato ottenuto nel 56% dei pazienti e blinatumomab è stato efficace nell'indurre risposta molecolare anche nei pazienti che avevano sviluppato mutazioni di BCR-ABL durante dasatinib. Ad un follow up mediano di 10 mesi, la sopravvivenza stimata a 1 anno è del 94% [65]. Pur non essendo specificamente dedicato alla popolazione anziana, questo studio ha dimostrato la fattibilità di una strategia chemio-free che dovrà essere confrontata con i trattamenti convenzionali. Altri studi prospettici stanno indagando combinazioni di dasatinib e blinatumomab (NCT02143414) o ponatinib e blinatumomab (NCT03263572) in pazienti anziani con LLA Ph-pos di nuova diagnosi.

Scenari di trattamento e conclusioni

I pazienti anziani con LLA di nuova diagnosi rappresentano una sfida e necessitano di un approccio diagnostico-terapeutico integrato (Figura 7).

Una completa valutazione immunofenotipica e genetico-molecolare è necessaria in tutti casi e consente di individuare marcatori

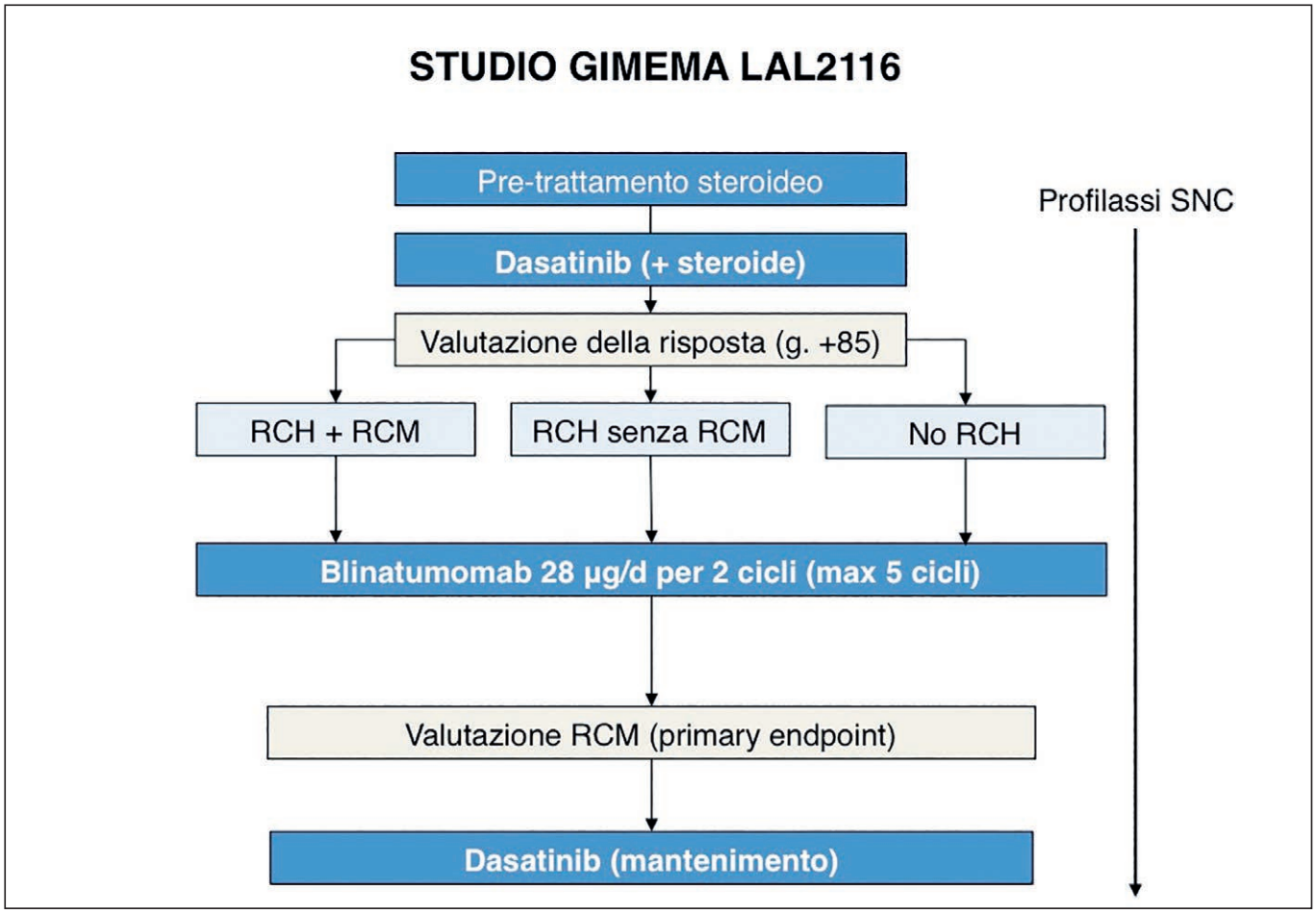


***Figura 6** - Schema di trattamento del protocollo GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) – Front-line sequential treatment of adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with dasatinib and the bispecific monoclonal antibody blinatumomab.[65] RCH: remissione completa ematologica; RCM: remissione completa molecolare.*

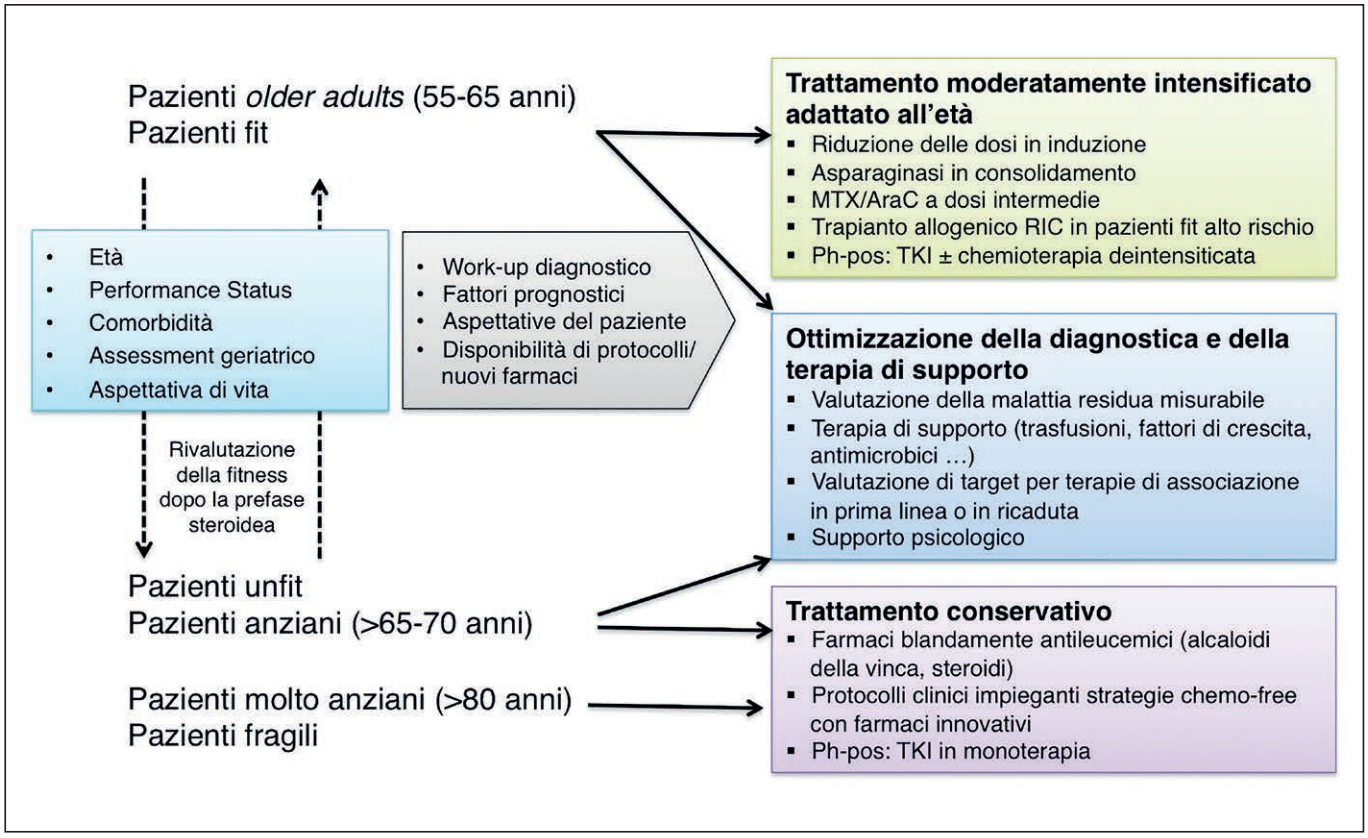


***Figura** 7 - Approccio diagnostico-terapeutico integrato nella leucemia linfoblastica acuta dell'anziano (mod. da Gökbuget [5]).*

rilevanti non solo dal punto di vista prognostico ma anche terapeutico. L'individuazione di marcatori citofluorimetrici e/o molecolari per il monitoraggio della MRM deve essere oggi eseguita in tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, anche per la disponibilità di nuovi farmaci mirati al trattamento della MRM positiva. Nei pazienti particolarmente defedati a causa di età molto avanzata, comorbidità o per le complicanze associate alla leucemia stessa una pre-fase estesa di trattamento con steroidi e alcaloidi della vinca o basse dosi di ciclofosfamide può aiutare nel discriminare quali pazienti siano così effettivamente fragili da non poter essere considerati che per trattamenti di tipo palliativo.

Nei soggetti candidati a trattamenti attivi, la scelta terapeutica parte dalla ricognizione della presenza o assenza del cromosoma Ph. I pazienti Ph-neg possono beneficiare di trattamenti moderatamente intensificati, disegnati sullo schema dei protocolli per adulti, con opportune riduzioni di dose, specie durante la fase di induzione: questo è particolarmente valido per la fascia degli *older adults* (55-65 anni) e va valutato caso per caso in relazione a comorbidità e polifarmacoterapia nei soggetti più anziani. Superata la fase di induzione, critica per complicanze infettive e tossicità ematologica, i pazienti anziani possono ricevere un trattamento post-remissionale moderatamente intensificato e comprendente farmaci omessi durante l'induzione come l'asparaginasi. Le evidenze su efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci (inotuzumab, ozogamicin e blinatumomab) porteranno verosimilmente a un loro crescente impiego nella terapia di prima linea, oltre che nel trattamento dei pazienti in RC con MRM positiva. Il monitoraggio della MRM rimane un caposaldo nel trattamento della LLA a qualsiasi età e blinatumomab è in grado di indurre remissioni a lungo termine in pazienti ad alto rischio per resistenza molecolare anche senza un successivo consolidamento trapiantologico.

I pazienti Ph-pos devono essere trattati con un TKI in associazione o meno a chemioterapia: nei casi in cui si scelga di impiegare la chemioterapia, appare ragionevole ridurne molto l'intensità per non determinare tossicità ematologica ed extraematologica cumulativa con i TKI stessi, che sono il cardine terapeutico di queste forme. L'impiego di TKI in monoterapia è un'alternativa ragionevole soprattutto nei pazienti anziani, molto efficace e poco tossica, anche se gravata dal rischio di ricaduta associata alla selezione di cloni resistenti con mutazioni di BCR-ABL. I nuovi farmaci sono promettenti nella terapia di consolidamento e nell'eradicazione della MRM, e i numerosi studi in corso dovranno definirne l'esatto posizionamento.

In conclusione, la deintensificazione della chemioterapia e l'utilizzo di terapie innovative sono i capisaldi del moderno trattamento della LLA nell'anziano. Tale approccio dovrà auspicabilmente essere trasferito anche nei pazienti giovani, al fine di migliorare le risposte riducendo la morbilità e la mortalità legate al trattamento con l'obiettivo di migliorare la prospettiva di guarigione per tutti i pazienti con LLA.

Bibliografia

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
2. Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. Trends in survival outcomes of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Leuk Lymphoma. 2015;56(8):2296-2300.
3. Kozlowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, et al. Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. Eur J Haematol. 2017;99(2):141-149.
4. Igwe IJ, Yang D, Merchant A, et al. The presence of Philadelphia chromosome does not confer poor prognosis in adult pre-B acute lymphoblastic leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era - a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Br J Haematol. 2017;179(4):618-626.
5. Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. Blood. 2013;122(8):1366-1375.
6. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. Haematologica. 2013;98(11):1702-1710.
7. Harvey RC, Mullighan CG, Wang X, et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. Blood. 2010;116(23):4874-4884.
8. Herold T, Baldus CD, Gökbuget N. Ph-like acute lymphoblastic leukemia in older adults. N Engl J Med. 2014;371(23):2235.
9. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, et al: High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. J Clin Oncol. 2017;35(4):394-401.
10. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012;120(9):1868-1876.
11. Giri S, Chi M, Johnson B, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia is an independent predictor of poor prognosis. Leuk Res. 2015;39(12):1342-1346.
12. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2016;27(s5):v69-v82.
13. Ferrari A, Annino L, Crescenzi S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: results of two different treatment approaches in 49 patients during a 25-year period. Leukemia. 1995;9(10):1643-1647.
14. Pagano L, Mele L, Casorelli I, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. A twelve-year retrospective, single center study. Haematologica. 2000;85(12):1327-1329.
15. Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): Results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. Br J Haematol. 2012;157(4):463-471.
16. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2008;113(8):2097-2101.
17. Fathi AT, DeAngelo DJ, Stevenson KE, et al. Phase 2 study of intensified chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for older patients with acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2016;122(15):2379-2388.
18. Bassan R, Di Bona E, Lerede T, et al. Age-adapted moderate-dose induction and flexible outpatient postremission therapy for elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 1996;22(3-4):295-301.
19. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, et al. Comparison of two regimens for the treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2005;46(2):233-238.
20. Saillard C, Etienne A, Charbonnier A, et al. Evaluation of comorbidity indexes in the outcome of elderly patients treated for acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2014;55(9):2211-2212.
21. Tanasi I, Tagliaferri V, Tecchio C, et al. Comorbidities reduce response to induction treatment and survival in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2019;134(S1):Abstract2587.
22. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;115(2):206-214.
23. Chiaretti S, Brugnoletti F, Tavolaro S, et al. TP53 mutations are frequent in adult acute lymphoblastic leukemia cases negative for recurrent fusion genes and correlate with poor response to induction therapy. Haematologica. 2013;98(5):e59-e61.
24. Ribera J, Morgades M, Zamora L, et al. Prognostic significance of copy number alterations in adolescent and adult patients with precursor B acute lymphoblastic leukemia enrolled in PETHEMA protocols. Cancer. 2015;121(21):3809-3817.
25. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2007;78(2):102-110.
26. Kao S, Xu W, Gupta V, et al. Outcome of patients age 60 and over with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) treated with a modified pediatric protocol. Blood. 2008;112(11):Abstract3962.
27. Gökbuget N, Leguay T, Hunault M, et al. First European chemotherapy schedule for elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: promising remission rate and feasible moderate dose intensity consolidation. Blood. 2008;112(11):Abstract304.
28. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: Toxicity data from the UKALL14 trial. Leukemia. 2017;31(1):58-64.
29. Gökbuget N, Beck J, Brueggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German multicenter study Group for Adult ALL (GMALL). Blood. 2012;120(21):Abstract1493.
30. Chiaretti S, Cesini L, Di Raimondo F, et al. Geriatric assessment-based results of elderly Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia patients. Results of the Gimema LAL1104 protocol. HemaSphere. 2019;3(s1):AbstractPF174.
31. Gupta V, Richards S, Rowe J. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. Blood. 2013;121(12):339-350.
32. Wolach O, Stevenson KE, Wadleigh M, et al. Allogeneic transplantation is not superior to chemotherapy in most patients over 40 years of age with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission. Am J Hematol. 2016;91(8):793-799.
33. Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2010;116(22):4439-4443.

34. Rosko A, Wang HL, de Lima M, et al. Reduced intensity conditioned allograft yields favorable survival for older adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2017;92(1):42-49.

35. Roth-Guepin G, Canaani J, Ruggeri A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia patients older than 60 years: A survey from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Oncotarget. 2017;8(68):112972-112979.

36. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375(11):1044-1053.

37. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-hyper-CVD) as front-line therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a single-arm, phase II study. Lancet Oncol. 2018;19(2):240-248.

38. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740-753.

39. Jabbour E, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in INO-VATE. Cancer. 2018;124(8):1722-1732.

40. Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P et al. Salvage chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD for patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a Phase II clinical trial. JAMA Oncol. 2018;4(2):230-234.

41. Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (miniHCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVAD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a propensity score analysis. Cancer. 2019;125(15):2579-2586.

42. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-847.

43. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: results from 2 phase 2 studies. Cancer. 2016;122(14):2178-2185.

44. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(14):1522-1531.

45. Aldoss I, Song J, Stiller T, et al. Correlates of resistance and relapse during blinatumomab therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2017;92(9):858-865.

46. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-448.

47. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al: Long-term follow up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):449-459.

48. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. J Clin Invest. 2016;126(6):2123-2138.

49. Tanasi I, Ba I, Sirvent N, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors in Ph-like acute lymphoblastic leukemia harboring ABL-class rearrangements. Blood. 2019;134(16):1351-1355.

50. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. Leukemia. 2006;20(9):1526-1532.

51. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Cancer. 2007;109(19):2068-2076.

52. Pfeifer H, Wettner C, Wassmann B, et al. Long term follow up of 121 elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph1ALL) treated in prospective GMALL trials supports a greater emphasis on allogeneic SCT as definitive postremission therapy. Blood. 2012;120(21):Abstract2608.

53. Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela J-M, et al. Nilotinib (Tasigna®) and chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with de novo Philadelphia chromosome/BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): a trial of the European Working Group for Adult ALL (EWALL-PH-02). Blood. 2014;124(21):Abstract798.

54. Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood. 2016;128(6):774-782.

55. Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2015;100(5):653-661.

56. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015;121(23):4158-4164.

57. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(15):1547-1555.

58. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood. 2007;109(9):3676-3678.

59. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2011;118(25):6521-6528.

60. Martinelli G, Piciocchi A, Papayannidis C, et al. First report of the GIMEMA LAL1811 phase II prospective study of the combination of steroids with ponatinib as frontline therapy of elderly or unfit patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017;130(s1):Abstract99.

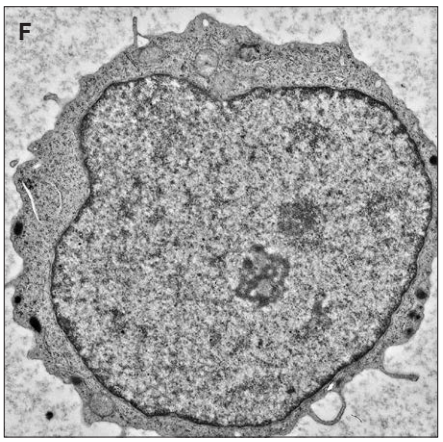
61. Papayannidis C, Piciocchi A, Vitale A, et al. High rate of complete hematological response in elderly Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients by innovative sequential use of nilotinib and imatinib: a Gimema clinical trial LAL1408. Haematologica. 2015;100(s1):AbstractP163.

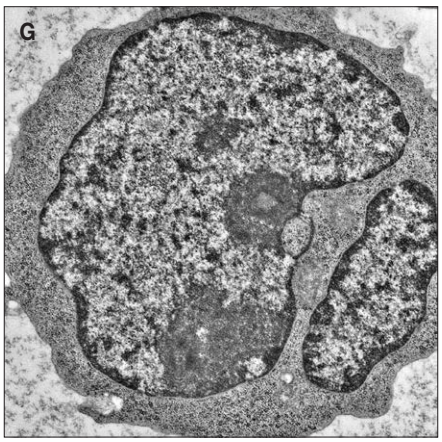
62. Soverini S, De Benedittis C, Papayannidis C, et al. Drug resistance and BCR-ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia from the imatinib to the second-generation tyrosine kinase inhibitor era: the main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. Cancer. 2014;120(7):1002-1009.

63. Fedullo AL, Messina M, Elia L, et al. Prognostic implications of additional genomic lesions in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019;104(2):312-318.

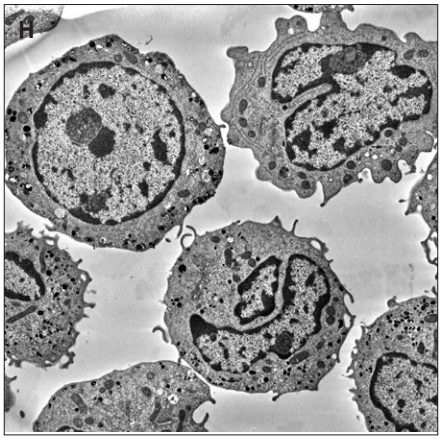
64. Martinelli G, Boissel N, Chevalier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. J Clin Oncol. 2017;35(16):1795-1802.

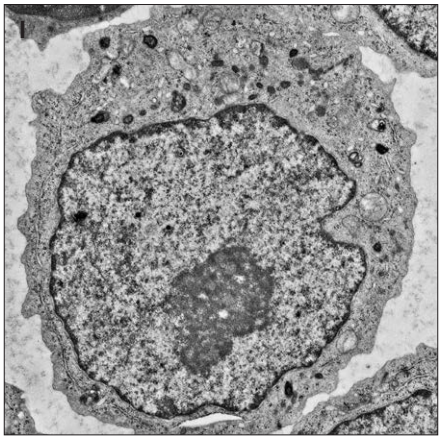
65. Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab combination for the front-line treatment of adult Ph+ ALL patients. Updated results of the Gimema LAL2116 D-ALBA trial. Blood. 2019;134(s1):Abstract740.
66. Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxo rubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. Haematologica. 2011;96(2):245-252.
67. Ribera JM, Garcia O, Oriol A, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. Leuk Res. 2016;41:12-20.





F-G: LLA-B: blasti midollari al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).





H: LMA-M3: blasti midollari al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

I: LMA-M2: blasto midollare al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Leucemia acuta linfoblastica, anziano, chemioterapia, inibitori di BCR-ABL, immunoterapia.

Indirizzi per la corrispondenza

Massimiliano Bonifacio
Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
P.le L.A.Scuro 10 – 37134 Verona (IT)
Tel: +39-045-8124173
Fax: +39-045-8027488
E-mail: massimiliano.bonifacio@univr.it

Ematologia Oncologica

Titoli pubblicati e disponibili

2014
Sindromi mielodisplastiche
Emergenze in ematologia
Diagnosi difficili e rare

2015
Il mieloma multiplo nell'era dei nuovi farmaci
Farmaci bersaglio (I)
Linfoma follicolare

2016
Farmaci bersaglio (II)
Trapianto Allogenico
Terapia di supporto in oncoematologia

2017
Sindromi rare
Lesioni genetiche ed evoluzione clonale
Nuove strategie di immunoterapia

2018
Linfomi a grandi cellule
Mielofibrosi
Controversie nel Mieloma Multiplo

2019
Anemie: recenti acquisizioni
Malattia Minima Residua nelle Leucemie
Disordini linfoplasmacellulari

La rivista è scaricabile dai siti web:

Ematologia oncologica
www.ematologiaoncologica.it

Fondazione Matarelli
www.fondazionematarelli.it

Società Italiana di Ematologia (SIE)
www.siematologia.it

Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES)
www.siesonline.it

Fondazione Beat Leukemia Dr Alessandro Cevenini
www.beat-leukemia.com

Nel prossimo numero: Anno 7 - Numero 2 - 2020

Dalla morfologia alla classificazione molecolare

Sindromi mielodisplastiche

Sindromi mieloproliferative

Leucemia linfoblastica acuta

Leucemia mieloide acuta

Linfomi maligni

Con il supporto non condizionante di

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company