

Dalle linee guida alla qualità di vita e alle cure palliative precoci e simultanee:

come la storia delle leucemie mieloidi acute sta cambiando



Roma, 2 febbraio 2024 – Starhotels Metropole

Il Ruolo dell'Attività Fisica nel Paziente Ematologico

Maria Christina Cox

Ematologia, Policlinico Tor Vergata di Roma

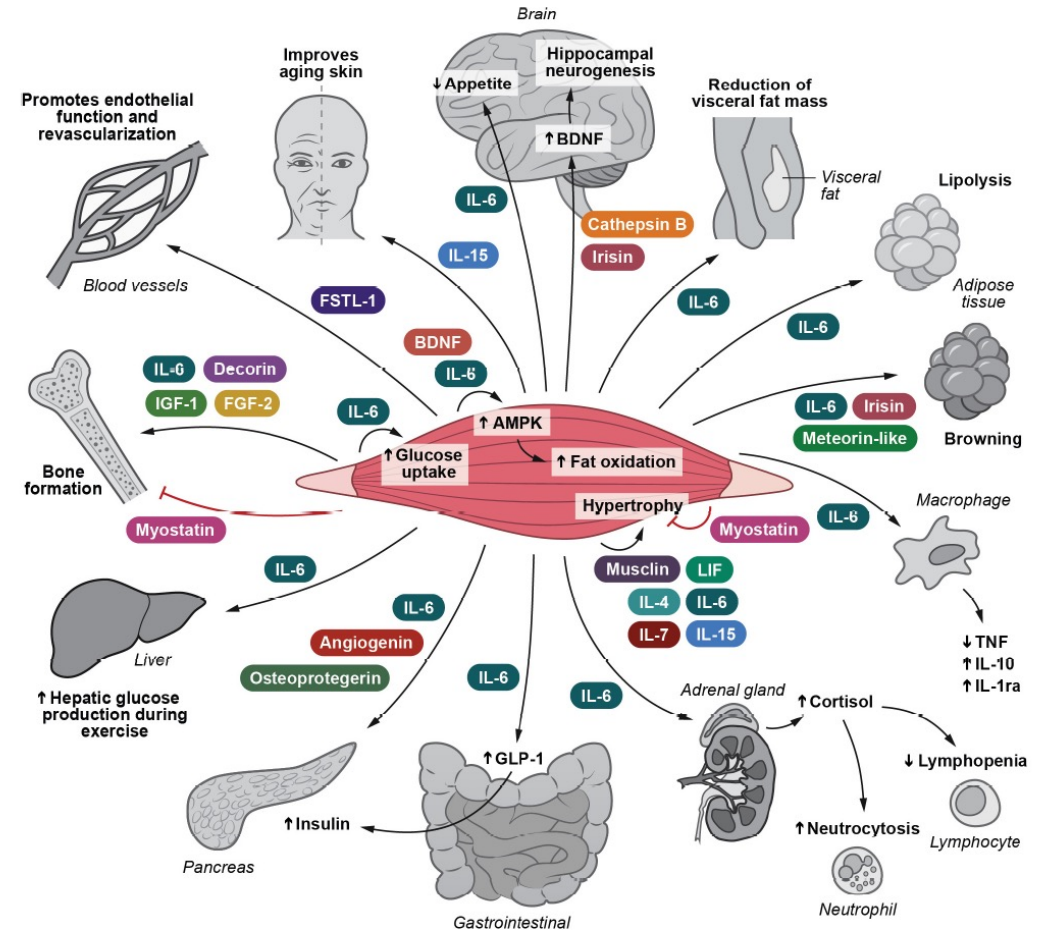
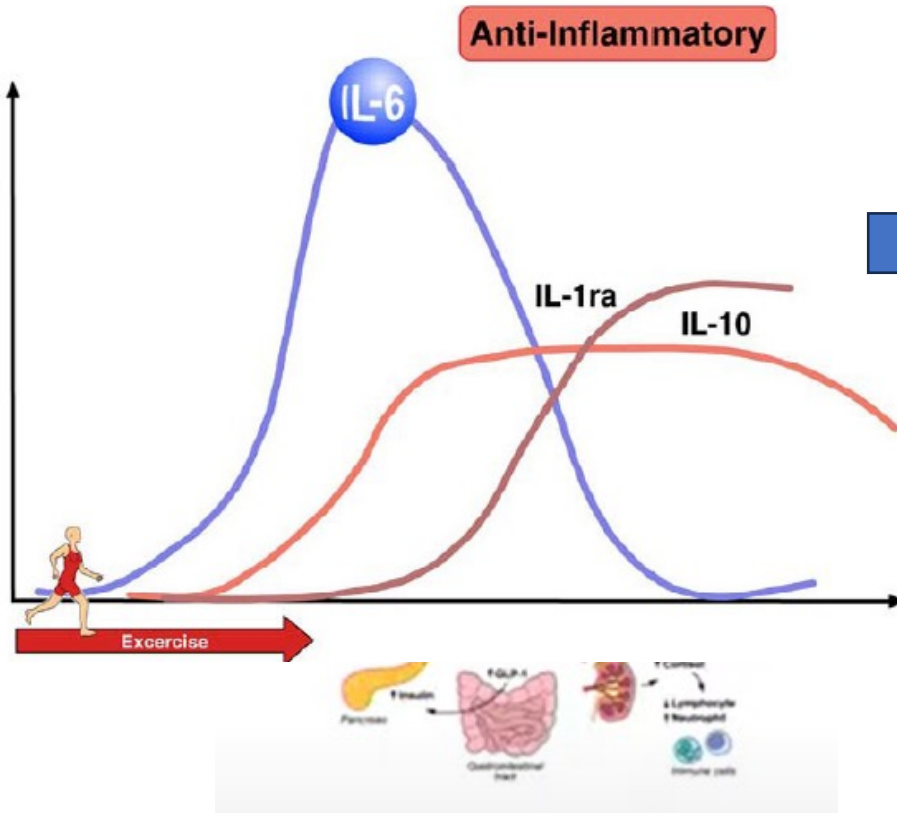
Docente di Esercizio Adattato, Università telematica San Raffaele

I Benefici dell'Esercizio Fisico

- Migliora il lavoro del Cuore e previene le cardiopatie
- Prevenzione e Controllo della sindrome Metabolica
- Efficienza Fisica psico-fisica
- Mantiene la Forza Muscolare
- Contrasta l'insorgenza di Osteoporosi
- Regola l'omeostasi endocrino-metabolica
- Migliora le difese Immunitarie
- Migliora l'Equilibrio Psico-Emozionale e l'Autostima
- Prevenzione dei tumori

«Exercise is Medicine»

Contrazione muscolare e Miokine

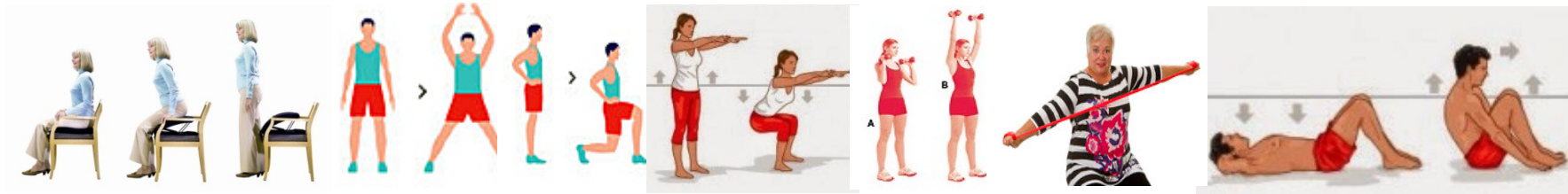


**Il muscolo è un organo endocrino, che quando si contrae rilascia
Miokine attive su molteplici organi bersaglio**

I Benefici dell'Esercizio: la dose soglia

E' importante considerare tutti gli aspetti dell'attività fisica

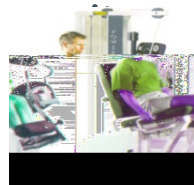
1 - Interrompere la sedentarietà: ogni 45-60min fare brevi intervalli di esercizio



2 - Diventare fisicamente attivo: spendere almeno 150min a settimana con attività di tipo aerobico di intensità moderata oppure 75min di attività intensa



3 - Effettuare almeno 2 volte a settimana delle sedute con esercizi ad alta intensità etching



Esercizio Fisico & Cancro

- **Riduce significativamente l'incidenza di diversi tipi di tumore (Prevenzione primaria)**
- **Migliora la sopravvivenza dei pazienti, riducendo le tossicità della terapia a lungo termine e le recidive di tumore (prevenzione secondaria)**
- **Durante le terapie anti-tumorali, riduce la tossicità, migliora la qualità di vita, la tolleranza e l'aderenza alle terapie (prevenzione terziaria)**

« Exercise is an anti-Cancer Medicine »

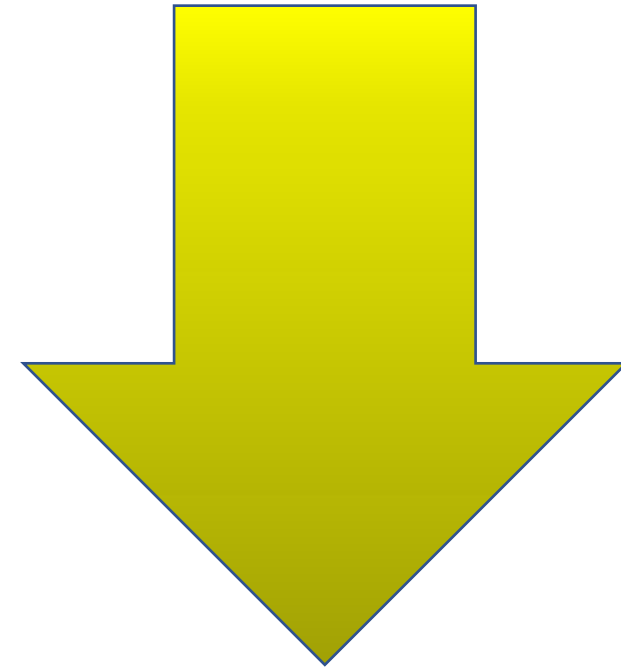
Cancer incidence & leisure time physical activity

Moore et al, JAMA, Int med 2016

Cancer	# of Studies	Cases		HR (95% CI)	P _{trend}
Esophageal adenocarcinoma	5	899		0.58 (0.37-0.89)	0.01
Gallbladder	6	382		0.72 (0.51-1.01)	0.06
Liver	10	1,384		0.73 (0.55-0.98)	0.04
Lung	12	19,133		0.74 (0.71-0.77)	<0.001
Kidney	11	4,548		0.77 (0.70-0.85)	<0.001
Small intestine	7	503		0.78 (0.60-1.00)	0.05
Gastric cardia	6	790		0.78 (0.64-0.95)	0.02
Endometrial	9	5,346		0.79 (0.68-0.92)	0.003
Esophageal squamous	6	442		0.80 (0.61-1.06)	0.12
Myeloid leukemia	10	1,692		0.80 (0.70-0.92)	0.002
Myeloma	9	2,161		0.83 (0.72-0.95)	0.008
Colon	12	14,160		0.84 (0.77-0.91)	<0.001
Head and neck	11	3,985		0.85 (0.78-0.93)	<0.001
Rectum	12	5,531		0.87 (0.80-0.95)	0.001
Bladder	12	9,073		0.87 (0.82-0.92)	<0.001
Breast	10	35,178		0.90 (0.87-0.93)	<0.001
Non-Hodgkin lymphoma	11	6,953		0.91 (0.83-1.00)	0.05
Thyroid	11	1,829		0.92 (0.81-1.06)	0.26
Gastric non-cardia	7	1,428		0.93 (0.73-1.19)	0.56
Soft tissue	10	851		0.94 (0.67-1.31)	0.70
Pancreas	10	4,186		0.95 (0.83-1.08)	0.40
Lymphocytic leukemia	10	2,160		0.98 (0.87-1.11)	0.73

TOSSICITA' delle TERAPIE ANTI-TUMORALI

- Durante le terapie: **Nausea, vomito, stipsi , mucosite, alopecia, citopenie**
- Durante e dopo le terapie:
 - ✓ **Cardiotossicità**
 - ✓ **Deficit cardio-respiratorio**
 - ✓ **Ipotonia e Ipotrofia Muscolare**
 - ✓ **Immunodepressione e Infezioni**
 - ✓ **Sindrome ansioso-depressiva**
 - ✓ **Disfunzioni Cognitive**
 - ✓ **Poli-Neuropatia periferica**
 - ✓ **Sindrome Metabolica**
 - ✓ **Osteoporosi**
 - ✓ **Stanchezza cronica**



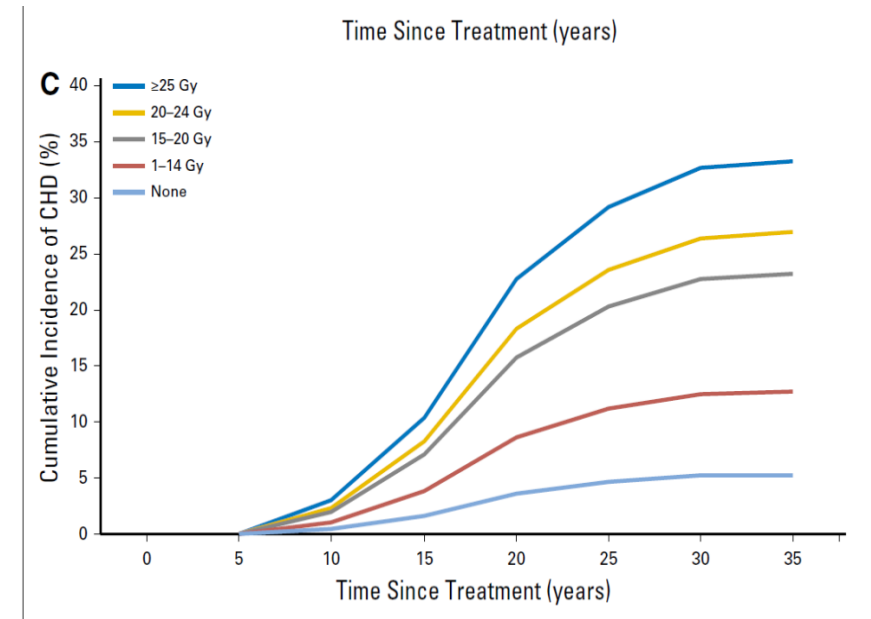
Qualità di Vita(QoL)

Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma

Frederika A. van Nimwegen, Michael Schaapveld, David J. Cutter, Cécile P.M. Janus, Augustinus D.G. Krol, Michael Hauptmann, Karen Kooijman, Judith Roesink, Richard van der Maazen, Sarah C. Darby, Berthe M.P. Aleman, and Flora E. van Leeuwen

JCO 2016

- Studio longitudinale caso-controllo
- Il tempo mediano di insorgenza di cardiopatia= 10.9 anni
- Il rischio è correlato alla dose di terapia radiante
- Il rischio è correlato al fumo nei 5 anni precedenti
- **Il rischio è inversamente proporzionale all'attività fisica, in modo dose-dipendente**



Gli Ex-pazienti che praticano Esercizio Fisico intenso riducono molto l'incidenza e la severità delle Cardiopatia

"Exercise for the Prevention of Anthracycline-Induced Functional Disability and Cardiac Dysfunction: The BREXIT Study" investigated the impact of exercise on breast cancer survivors undergoing anthracycline-based chemotherapy.

Foulkes 2023, Circulation

1. Adherent participants showed complete prevention of functional disability at 12 months with ExT.
2. ExT was associated with improvements in cardiorespiratory fitness and cardiac reserve.
3. There was no significant effect of ExT on resting measures of left ventricular function.

Post-chemotherapy troponin increased less in the ExT group compared to the usual care group.

L'esercizio iniziato durante la terapia con antracicline può contrastare l'instaurarsi del danno cardiaco fino dalle sue prime fasi

Meccanismi di cardio-protezione mediati dall'Esercizio

- Inibisce i processi ossidativi cellulari, contrastando la morte dei cardiomiociti e le alterazioni strutturali delle fibrille muscolari
- Riduce le resistenze vascolari periferiche, consentendo un ridotto carico del cuore nel tempo.
- ? Ancora oggetto di ricerca

Attività Anti-tumorali dell'Esercizio

- ❖ **Regolazione dell'insulina, dell'infiammazione e dello stress ossidativo**
- ❖ **Riduzione il grasso viscerale**
- ❖ **Aumenta l'efficienza del Sistema Immunitario**
- ❖ **Attivazione meccanismi Onco-Soppressivi mediati dalle miokine**
- ❖ **Miglioramento del tasso di aderenza alle terapie anti-tumorali**
- ❖ **Potenziamento delle terapie anti-tumorali (?)**
- ❖ **? Ancora oggetto di ricerca**

Physical Activity and Survival in Postmenopausal Women with Breast Cancer: Results from the Women's Health Initiative

Irwin et al
2011
Cancer
Prevention
Research

4643 donne studiate longitudinalmente

Una attività motoria settimanale ≥ 3 ore di camminata veloce/settimana, riduce del 30-40% il rischio di recidiva di tumore del seno e del 46% la mortalità globale

«Le donne con neo-diagnosi di tumore al seno devono essere fortemente incoraggiate a iniziare e mantenere l'esercizio fisico di grado moderato-intenso»

Exercise-Induced Catecholamines Activate the Hippo Tumor Suppressor Pathway to Reduce Risks of Breast Cancer Development

Christine Dethlefsen¹, Louise S. Hansen¹, Christian Lillelund², Christina Andersen², Julie Gehl³, Jesper F. Christensen¹, Bente K. Pedersen¹, and Pernille Hojman^{1,3}



SVILUPPO DEL TUMORE MAMMARIO NEI TOPI

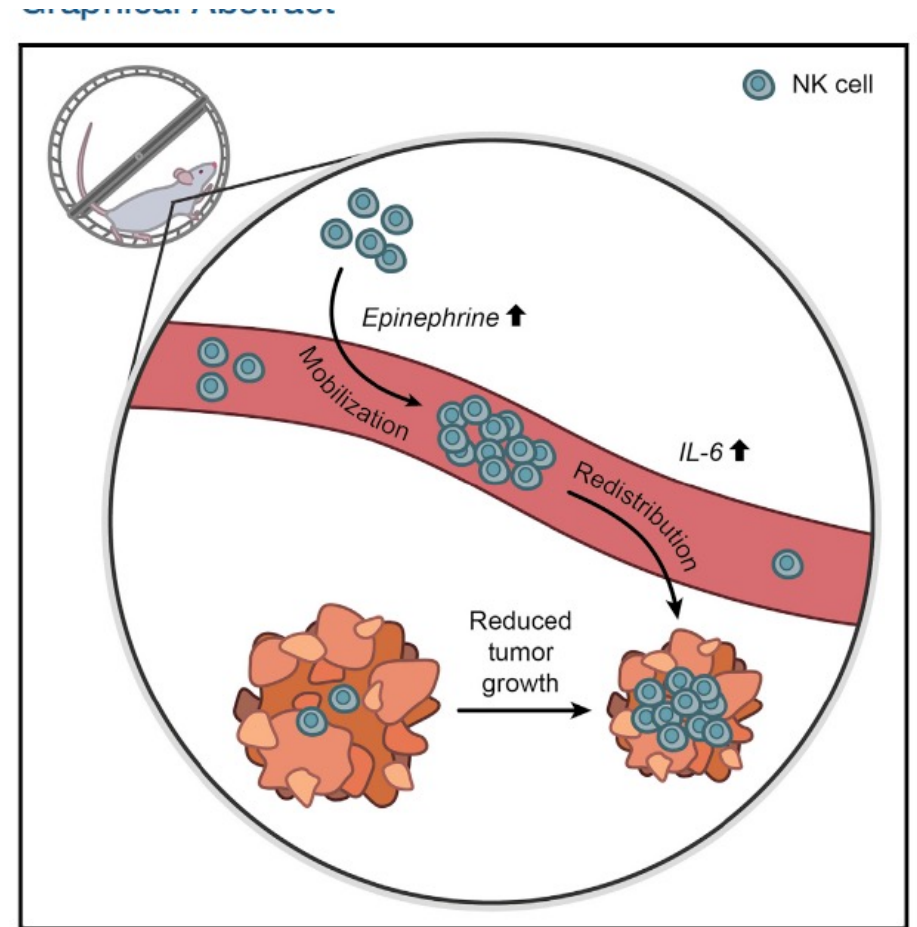


«L'Esercizio è un potente Farmaco Anti-Tumorale»

Esercizio e Modulazione del sistema immunitario

Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution

- Exercise reduces tumor incidence and growth in several mouse models
- Exercise increases NK cell infiltration, thereby controlling tumor growth
- Epinephrine mobilizes NK cells and β -blockade blunts the tumor suppression
- Exercise-induced muscle-derived IL-6 is involved in NK cell redistribution



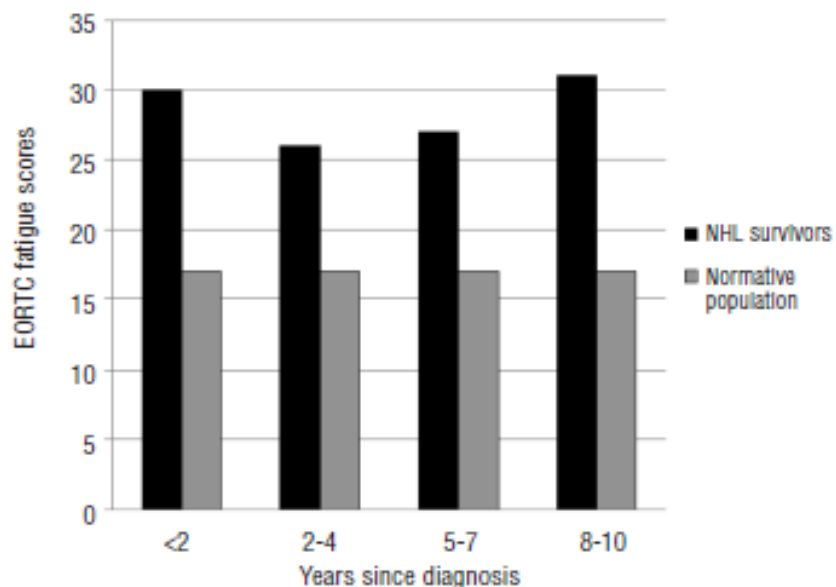
Pedersen L et al , Nature Cell Metab 2016

L'esercizio determina l'infiltrazione del Tumore da parte delle cellule NK, che uccidono fino al 70% delle cellule tumorali

A high level of fatigue among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma: results from the longitudinal population-based PROFILES registry in the south of the Netherlands

Simone Oerlemans,^{1,2} Floortje Mols,^{1,2} Djamila E. Issa,³ J. H. F. M. Pruijt,⁴ Wim G. Peters,⁵ Marnix Lybeert,⁶ Wobbe Zijlstra,^{2,7} Jan Willem W. Coebergh,^{1,8} and Lonneke V. van de Poll-Franse^{1,2}

La sindrome da Fatigue puo persistere anche dopo molti anni limita la capacità di lavoro e che non ha cause organiche identificate



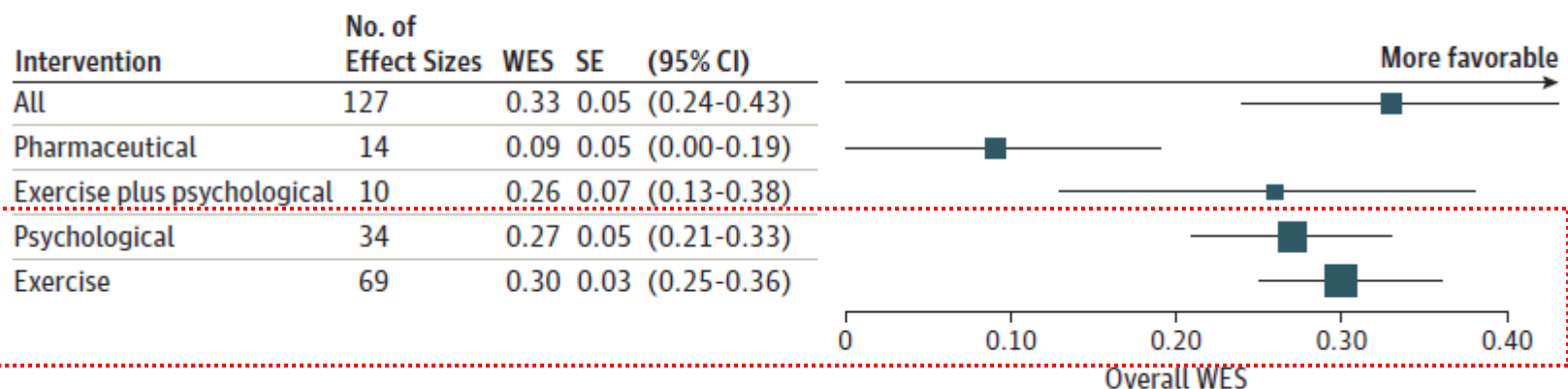
Il 60% dei pazienti con un linfoma sperimenta la FATIGUE. Questa può persistere anche fino a 10 anni dopo la guarigione.

Figure 2. Differences between EORTC QLQ-C30 fatigue scores of all NHL survivors (n=824) according to years survived since diagnosis and an age- and sex-matched normative population (N=602). All $P < 0.001$ and small or medium clinically important differences.³⁰ A higher score indicates more fatigue.

Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue

A Meta-analysis Mustian et al 2017

Figure 2. Forest Plot of Weighted Effect Sizes (WESs)



«L'esercizio e il supporto psicologico o la loro combinazione sono efficaci nel ridurre la Fatigue correlata al Cancro, durante e dopo le terapie»

Esercizio e Poli-neuropatia Periferica

Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy

F. Streckmann^{1,2}, S. Kneis^{1,2}, J. A. Leifert³, F. T. Baumann⁵, M. Kleber¹, G. Ihorst^{1,4}, L. Herich⁶, V. Grüssinger¹, A. Gollhofer² & H. Bertz^{1*}

Annals of Oncology 25: 493–499, 2014
doi:10.1093/annonc/mdt568

esercizi specifici (propriocettivi), durante la Chemioterapia riducono l'incidenza e l'intensità della neuropatia periferica, da alcaloidi della vinca, e ne favorisce la risoluzione

L'Impatto delle terapie anti-tumorali sugli anziani

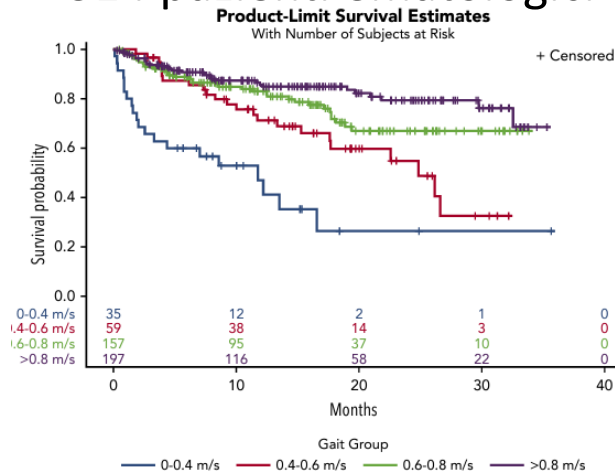


**Le terapie accelerano moltissimo
i processi di invecchiamento (fino a x24)**

Liu et al, Blood 2019

L'esecuzione e la velocità del passo, è un' attività di ordine superiore, che dipende dall'integrazione di diverse funzioni

- 314 pazienti ematologici



Variable	Overall HR (95% CI)	P
Gait (per 0.10-m/s decrease)	1.27 (1.10-1.48)	.0016
Age (per year)	1.07 (1.01-1.13)	.027
CCI (per point)	1.03 (0.87-1.21)	.76
Male (vs female)	2.08 (1.06-4.09)	.033
Intensive treatment (vs nonintensive)	1.37 (0.75-2.52)	.30
Aggressive malignancy (vs nonaggressive)	1.40 (0.76-2.56)	.28
5-word recall (probable impairment vs normal)	1.32 (0.71-2.45)	.39
Executive function (probable impairment vs normal)	0.75 (0.37-1.55)	.44

La velocità del passo nei pazienti ematologici >74 , di nuova diagnosi, è un fattore prognostico di sopravvivenza, **indipendente dal performance status e dall'età**

La predittività di questo indice è sovrapponibile alla valutazione geriatrica multidimensionale

«E' importante mettere in atto misure per migliorare la fitness dei pazienti»

Esercizio e Senescenza

- L'attività fisica rallenta i processi di invecchiamento
- Durante le terapie, i processi degenerativi accelerano fino a 24 volte
- L'Esercizio contrasta l'accelerazione della senescenza che avvengono durante la chemioterapia

«Coinvolgere i pazienti >64 anni, che devono iniziare un percorso terapeutico, in un programma di esercizio, contrasta la senescenza dovuta alle terapie e aiuta a prevenire le disabilità»

- LaPak KM, Burd CE. The molecular balancing act of p16(INK4a) in cancer and aging. *Mol Cancer, Res* 2014;12:167–183. [PubMed: 24136988]
- 14. Sanoff HK, Deal AM, Krishnamurthy J, et al. Effect of cytotoxic chemotherapy on markers of molecular age in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju057. [PubMed:24681605]

Leucemie Acute ed Esercizio durante CHEMO Induzione

➤ **Exercise for older adult inpatients with acute myelogenous leukemia: A pilot study.**

Heidi D. K , JGO 2011

-17/55 (31%) pazienti arruolati/eligibili età mediana 65 anni, che iniziavano terapia di induzione

-buona fattibilità

- impatto su Fatigue e Depressione

➤ **The Effects of Exercise on Patient-Reported Outcomes and Performance-Based Physical Function in Adults With Acute Leukemia Undergoing Induction Therapy: Exercise and Quality of Life in Acute Leukemia (EQUAL). Bryant et al 2018 Integr. Cancer Therapy**

-18/82(22%) pazienti di età mediana=50 anni, Arruolati e randomizzati

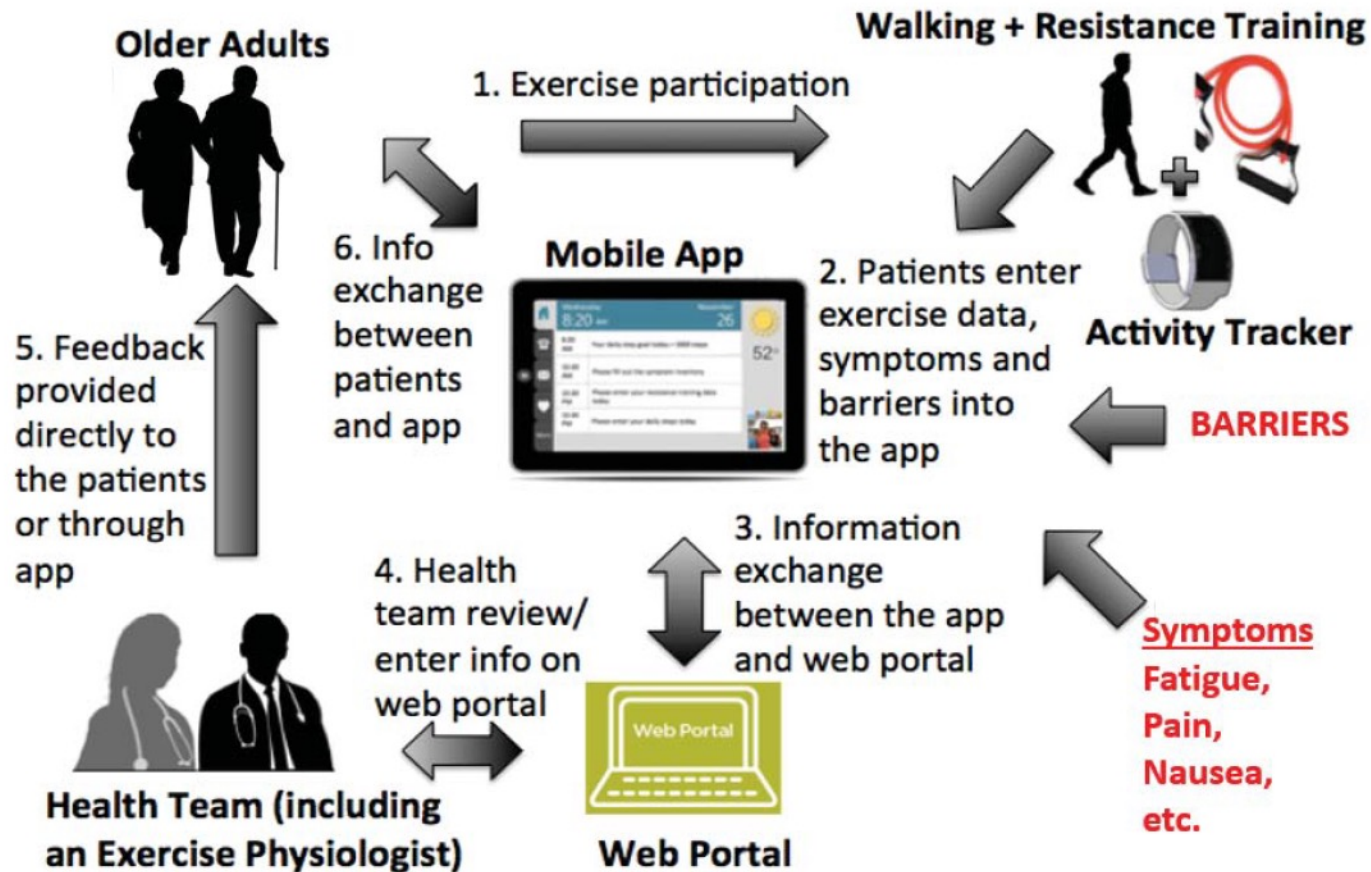
-miglioramento di QoL e Fitness nel gruppo esercizio ma campione molto piccolo

A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy.

Alihaibibi et al leuk Res 2015

- AML che iniziavano terapia di induzione con età mediana 59 (23-80),
 - 83 pazienti arruolati/ 115 elegibili (adesione 56%), randomizzati 2:1 (Esercizio vs Controlli)
 - 96% dei pz arruolati ha completato lo studio; aderenza alle sessioni di esercizio= 53%
-
- Nessun evento avverso rilevante
 - Efficace nel migliorare alcuni domini QoL (Fatigue+++)
 - Miglioramento picco di consume di ossigeno
 - Riduzione dell'insorgenza di sepsi durante il ricovero

A single-arm pilot study of a mobile health exercise intervention (GO-EXCAP) in older patients with myeloid neoplasms (AML/MDS/MPN), in ambulatory treatment. Loh K et al Blood 2021



- Programma di Esercizio combinato
- Supporto a distanza mediante APP
- Feedback per consentire personalizzazione
- Supporto con messaggi e telefonate
- Periodo di intervento 8 settimane
- End-point primario fattibilità

A single-arm pilot study of a mobile health exercise intervention (GO-EXCAP) in older patients with myeloid neoplasms (AML/MDS/MPN), in ambulatory treatment.

Poh Loh K et al Blood 2021

- Adesione 38/59 elegibili(64%), programma iniziato in 25/38(66%) pazienti arruolati,
 - Eta mediana 72
 - Mediamente i pazienti avevano una menomazione in 4/12 domini geriatrici presi in considerazione
 - Trend positivo per gli indicatori di attività motoria e QoL
-
- **Il feedback è stato molto positivo sull' utilità del programma**
 - **I pazienti hanno suggerito di inserire nel percorso anche sedute in presenza e la formazione di piccoli gruppi di auto-supporto**

Caloric and nutrient restriction to augment chemotherapy efficacy for acute lymphoblastic leukemia: the IDEAL trial

Blood Advances 2021

Etan Orgel,¹ Celia Framson,² Rubi Buxton,³ Jiyoung Kim,⁴ Gang Li,⁴ Jonathan Tucci,⁵ David R. Freyer,¹ Weili Sun,⁶ Matthew J. Oberley,⁷ Christina Dieli-Conwright,⁸ and Steven D. Mittelman⁵

La leucemia acuta linfatica (LAL) è il più frequente tumore in età pediatrica, l'obesità è in questi pazienti un fattore prognostico negativo per OS (+50% di recidive)

- Le alte dosi di cortisone nelle LAL causano ulteriore aumento di peso
- I giovani pazienti sono stati sottoposti a dieta ed esercizio fisico quotidiano fin dall'inizio della chemioterapia
- I pazienti obesi e sovrappeso hanno avuto un netto incremento di remissione molecolare rispetto alle attese

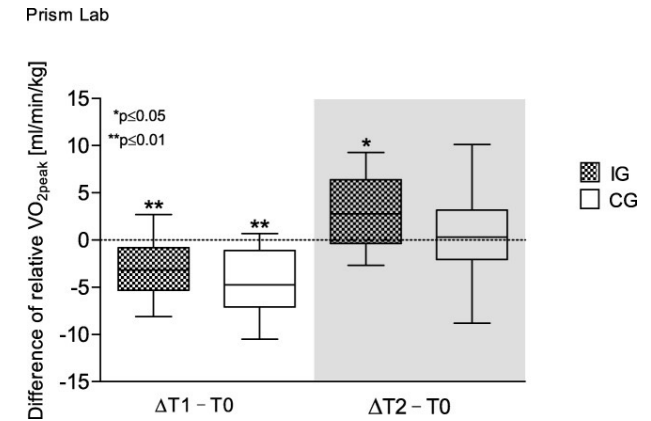
“L'esercizio e la restrizione calorica aumentano l'efficacia della terapia nei pazienti sovrappeso e obesi”

Contrazione muscolare passiva(indotta)con pedane vibranti

Whole body vibration training during allogeneic hematopoietic cell transplantation—the effects on patients' physical capacity Pahl A. et al Ann Hematol 2020

Studio pilota che ha randomizzato 71 pazienti ematologici ricoverati per effettuare un trapianto allogenico
End-point primario VO₂peak

- Alla dimissione (T1-T0):
 - 1) IG e CG hanno avuto un peggioramento del VO₂max (capacità cardio-polmonare);
 - 2) La QoL e la Fatigue sono peggiorate solo nel CG
 - 3) La forza muscolare degli arti inferiori si è ridotta nel CG ed è rimasta invariata nel IG
- A 6 mesi di follow-up (T2-T0):
 - 1) IG ha avuto un miglioramento nel VO₂max , nessun miglioramento rispetto al basale nel CG
 - 2) La Fatigue e la QoL è tornata al livello basale nel CG, mentre è migliorata nell'IG rispetto al livello basale
 - 3) L'efficienza fisica globale rispetto al valore basale è migliorata nel IG non si è modificata nel CG



La QoL, Fatigue e capacità cardio-respiratoria sono strettamente correlate alla preservazione della forza muscolare

Physical activity and health-related quality of life in multiple myeloma survivors: the PROFILES registry, Servadio et al BMJ Supportive & Palliative Care 2019

Nei pazienti con Mieloma, si registra la peggiore HRQoL (fisica e mentale) rispetto ai pazienti con altri tumori

I pochi studi randomizzati nel MM, nel breve termine dall'intervento, nel breve termine non hanno evidenziato un miglioramento della QoL

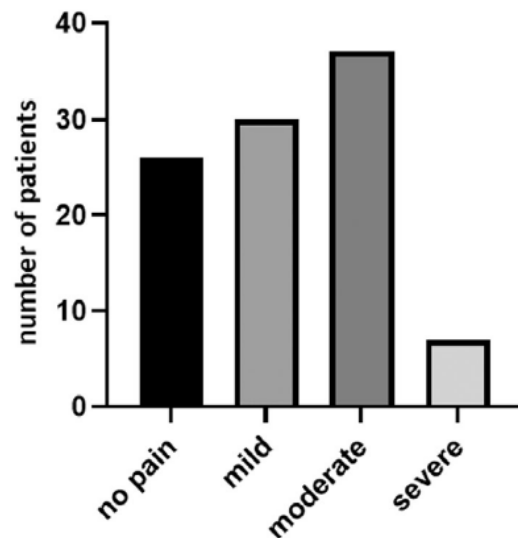
Inoltre non sono stati utilizzati questionari specifici per i sintomi del MM

- Questo studio studio, è stato basato su questionari, più specifici per il MM, con diagnosi nei precedenti 11 anni
- La quantità di attività fisica , con questionario EPIC PA

«Lo evidenzia che i sopravvinti con MM che praticano regolarmente attività fisica, hanno una migliore HRQoL e E anche della fatigue e dei sintomi specifici dovuti alle terapie effettuate»

A precision-based exercise program for patients with multiple myeloma. Dapunt et al Eur J Hematol 2023

- Studio retrospettivo che ha arruolato 100 pz dal 07/2021 a 01/2023 (riferiti al centro di terapia fisica Heidelberg)
- Prescrizione di un programma di esercizio combinato e personalizzato, sulla base di videat ortopedico
- 60/100 avevano almeno 1 lesione alla colonna instabile o potenzialmente instabile



	Overall number of patients who required pain medication regularly at initial consultation	Number of patients who required pain medication and performed PEP	
		At initial consultation	At follow-up interview
Analgesics			
WHO 1 non-narcotics	12	6	1
WHO 2 weak opioid	1	1	2
WHO 3 strong opioid	17	13	4
Neuropathic pain	12	9	3

- **Nessun evento avverso correlato all'intervento**
- **Miglioramento della forza muscolare e diminuzione del dolore e uso di anti-dolorifici**

Fatigue, quality of life and physical fitness following an exercise intervention in multiple myeloma survivors (MASCOT): an exploratory randomised Phase 2 trial utilising a modified Zelen design. Koutoukidis et al BMJ 2020

Criteri di arruolamento: Avevano finito la terapia di induzione o erano in terapia di mantenimento

Risultati:

- 131/313 (42%) MM arruolati e randomizzati 3 (Exe): 1 (controlli).
- Età mediana=64 (35-86); 69% con malattia ossea, Ecog PS=0-1
- Il miglioramento della fatigue è stato significativo solo nel sottogruppo di pazienti che avevano fatigue a livello basale (10 nel CG e 10nell'IG)

Il programma si è dimostrato sicuro,

Efficace nell'incrementare la forza degli arti inferiori a breve e lungo termine,

L'esercizio può migliorare la fatigue nei pazienti con MM, che ne sono colpiti

Esercizio adattato: Risultati nei Linfomi

- Migliora la qualità di vita a lungo termine e durante le terapie
- Riduce drasticamente l'incidenza di patologie cardiache nei pazienti che hanno fatto antracicline e radioterapia mediastinica
- Migliora l'aderenza alle terapie
- la sopravvivenza e il rischio di recidiva/ progressione dopo le terapie (un solo studio)

The Association of Physical Activity Before and After Lymphoma Diagnosis with Survival Outcomes.

Pophali PA et al. Am. J of Hematology 2018

Studio osservazionale prospettico

3060 pazienti seguiti fino a 3 anni dopo la diagnosi

Il livello di attività fisica è stato indagato mediante questionnaire ripetuti nel tempo

I pazienti attivi fisicamente prima della diagnosi e quelli che sono diventati attivi dopo la diagnosi hanno avuto una sopravvivenza globale (OS), libera da eventi (EFS) e specifica (lymphoma specific survival LSS), migliore rispetto ai non attivi.

Il miglioramento di OS, LSS e EFS è stato indipendente da sesso, età (<60; ≥60) e co-morbidità

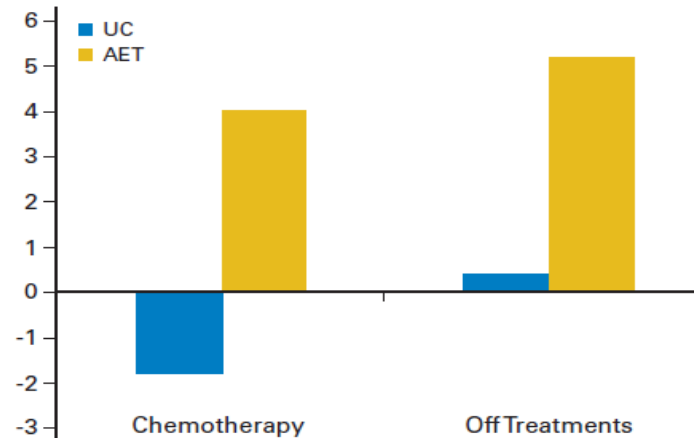
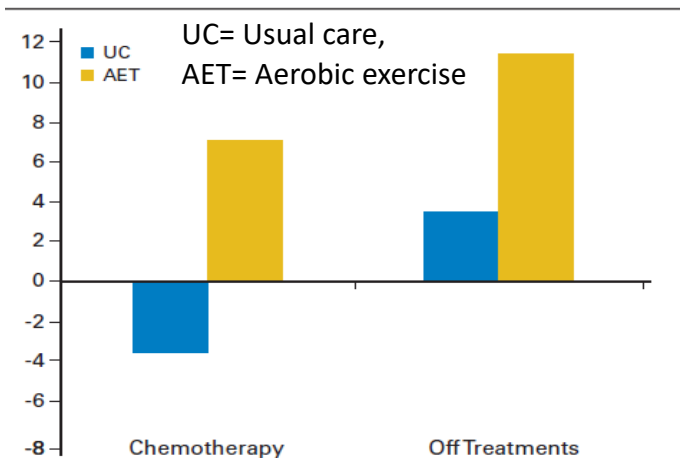
Randomized Controlled Trial of the Effects of Aerobic Exercise on Physical Functioning and Quality of Life in Lymphoma Patients

Courneya KS JCO 2009

- 122 pazienti randomizzati a 12 settimane di esercizio supervisionato vs usuale follow-up
- età mediana di 53anni, 43% pazienti in corso di terapia e 57% off-therapy
- Il 25% dei pazienti eleggibili hanno aderito al protocollo

Valutazione soggettiva efficienza fisica

Massimo consumo di ossigeno



Miglioramenti significativi di QoL, Fatigue, Efficienza Fisica, Picco di consumo di O₂, Ansia, Depressione, Massa Magra nel gruppo Esercizio a 12 e 24 settimane

ORIGINAL ARTICLE



Exercise training (ET) in adult and elderly patients receiving anti-lymphoma treatments is feasible and may improve the provision of care

Maria Christina Cox^{a,b,c} , Sveva Maria Nusca^{d,e*} , Francesca Di Landro^a , Gabriella Marsilli^e ,
Giulia Stella^e , Matilde Sigona^e , Federica Ponzelli^e , Jasmine Passerini Desideri^f,
Francesca Di Gregorio^g , Flavia Santoboni^e , Mario Vetrano^d , Donatella Trischitta^e,
Renato Manno^c  and Maria Chiara Vulpiani^{d,e} 

In una campione, che riflette la real-life, il programma è stato fattibile e ben tollerato. L'analisi esplorativa di QoL e Fitness suggerisce un netto vantaggio per il gruppo sperimentale

Quale è il punto di vista dei pazienti?

FILMATO



**Progetto CCM2014: Esercizio Fisico Durante La
Chemioterapia Nei Pazienti Con Linfoma**

Esercizio e specificità del paziente Ematologico

- I pazienti ematologici spesso hanno condizioni cliniche, che possono rendere più complesso l'attuazione di un programma di esercizio
 - I dati in onco-ematologia sono ancora pochi rispetto ai tumori solidi
- Citopenie (Hb>8gr/dL; PLT>10.000)
 - Diatesi emorragica/trombosi
 - Fatigue (intensità progressiva)
 - Lesioni ossee (no sovraccarichi)
 - Immunodepressione severa (migliora la risalita dei neutrofili e l'efficienza dei linfociti)
 - Terapie intensive che necessitano lunghi periodi di ricovero

Gli studi evidenziano la fattibilità e il beneficio nei pazienti onco-ematologici, anche durante le terapie

Conclusioni

- La valutazione della QoL, delle fragilità e di deficit funzionali è di basilare importanza
- Mettere in atto precocemente strategie per mitigare questi indicatori è possibile e necessario
- L'attività fisica adattata (APA), è attualmente, la strategia più efficace e sostenibile, per mitigare il peggioramento della QoL a breve e lungo termine

E' necessario mettere a punto dei modelli sostenibili di APA, che consentano il coinvolgimento dei pazienti ematologici nella real-life