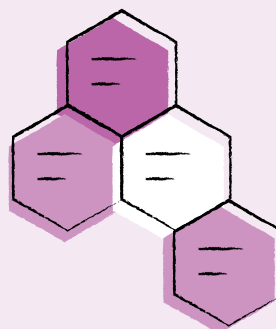
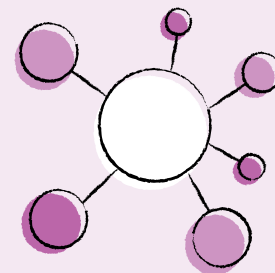


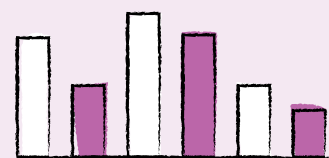


ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LEUCEMIE
LINFOMI E MIELOMA



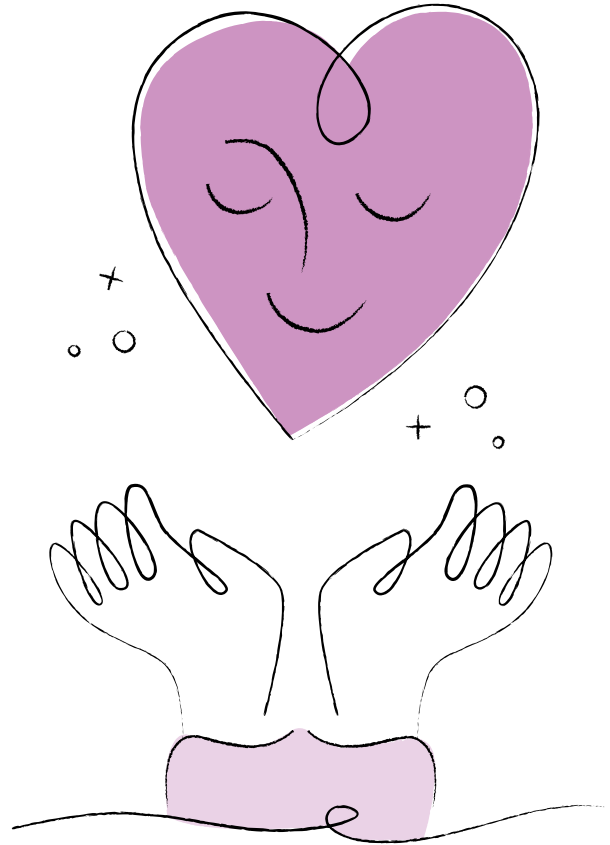
Leucemia acuta linfoblastica

Opuscolo per pazienti



Testo a cura di Michela Ansuinelli e Sabina Chiaretti
Ematologia Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma
Progetto grafico e illustrazioni realizzate da Studio Super Santos
Gennaio 2025

Insieme
a voi



Care e cari pazienti e caregivers,

L'Associazione Italiana contro Leucemie, linfomi e mieloma sa bene che l'esperienza della malattia vi mette in contatto con emozioni, sentimenti, paure con cui può essere complesso venire a patti e che può essere faticoso condividere con chi si ama. Per questo da sempre la missione di AIL è assistere voi e le vostre famiglie accompagnandovi in tutte le fasi della malattia, con servizi adeguati alle vostre esigenze, per non farvi mai sentire soli; sostenere la ricerca scientifica per la cura dei tumori del sangue, migliorare la vostra qualità di vita e sensibilizzare l'opinione pubblica alla lotta contro le malattie del sangue.

L'opuscolo che state per leggere vuole essere un utile strumento informativo su tutti gli aspetti che riguardano e ruotano intorno ai tumori del sangue: diagnosi, trattamenti, effetti collaterali, controlli da effettuare legati alla patologia, e tutte le informazioni necessarie a pazienti, familiari e caregivers per affrontare al meglio il percorso di cura.

Tuttavia, è importante sottolineare che la ricerca scientifica, anche grazie al sostegno della nostra Associazione, compie ogni giorno grandi progressi; pertanto il consiglio è di fare riferimento al proprio ematologo e alla sezione "News ematologiche" del sito web di AIL (www.ail.it) per essere costantemente aggiornati sulle novità terapeutiche e sui servizi di AIL dedicati a pazienti e caregivers, come il Numero verde AIL 800 22 65 24 per ricevere consulenze gratuite relative a problemi ematologici, supporto psicologico e sportello sociale, attivo tutto l'anno, dal lunedì al venerdì.

Buona lettura



Giuseppe Toro
Presidente Nazionale AIL

Indice

8	Leucemia acuta linfoblastica
10	Cos'è
10	Quali sono le cause ed i fattori predisponenti
10	Quanto è diffusa e chi interessa
10	Prevenzione
10	Classificazione
12	Quali sono i sintomi
12	Esami da effettuare per porre una corretta diagnosi
13	Fattori prognostici
14	Terapia
18	Malattia minima residua
18	Decorso della malattia
19	Follow-up, effetti a lungo termine e qualità della vita
20	Ricerca
21	Affrontare la malattia

Leucemia acuta linfoblástica





Cos'è

La *leucemia acuta linfoblastica* (o *linfoide*) (LAL) è un tumore ematologico causato dalla proliferazione incontrollata all'interno del midollo osseo di un particolare tipo di cellula chiamata *blasto linfoide*, derivante da un linfocita B o T immaturo che subisce una trasformazione neoplastica.

Tale trasformazione determina l'aumento della velocità di proliferazione dei blasti ed il conseguente blocco dei processi di maturazione.

La crescita incontrollata porta ad un accumulo di queste cellule nel midollo osseo che possono, poi, disseminarsi nel sangue periferico e all'interno di altri organi quali linfonodi, milza, fegato, sistema nervoso centrale, ecc. Il termine "acuta" indica che la malattia ha un andamento aggressivo, determinando repentinamente la comparsa di sintomi e che necessita rapidamente di un trattamento.

Quali sono le cause e i fattori predisponenti

La trasformazione tumorale dei linfociti immaturi nel midollo osseo è causata da alterazioni genetiche, che danneggiano il DNA contenuto nelle cellule.

Le alterazioni genetiche possono riguardare i cromosomi o singoli geni e determinano modifiche dei meccanismi di regolazione e controllo della crescita, della differenziazione cellulare (maturazione) e della morte cellulare.

Fattori genetici costituzionali ed ambientali possono favorire la comparsa di tali mutazioni.

Esistono sindromi genetiche ereditarie che sono associate ad un più alto rischio di insorgenza di una LAL. Tra queste: la sindrome di Down,

di Klinefelter, di Bloom, la sindrome di Schwachman, l'anemia di Fanconi, l'atassia-teleangiectasia e la neurofibromatosi. Fattori ambientali che possono determinare un aumentato rischio di sviluppare la patologia sono l'esposizione ad alte dosi di radiazioni e/o a sostanze chimiche tossiche, come il benzene e i chemioterapici. Anche alcuni agenti virali — tra cui le infezioni da EBV e da HTLV1 — sembrano poter favorire l'insorgenza.

Quanto è diffusa e a chi interessa

La LAL è il tumore più comune del bambino, rappresentando il 25% di tutti i tumori pediatrici diagnosticati, con un picco di incidenza tra i 2 e i 5 anni. Sebbene sia più rara nell'età adulta, vi è un secondo picco di incidenza dopo i 50 anni. Inoltre, la LAL risulta più comune nel sesso maschile.

Prevenzione

A differenza dei tumori solidi, non si conoscono ad oggi strategie di prevenzione per la LAL poiché poco si può dire sulle cause primarie della malattia; inoltre, l'insorgenza improvvisa e repentina della malattia rendono poco efficace qualsiasi forma di screening, adottata in altre forme di neoplasia.

Classificazione

Le LAL possono essere classificate mediante tecniche di immunofenotipo, citogenetica e biologia molecolare. Il tipo di LAL, la presenza di specifiche alterazioni molecolari e citogenetiche possono

modificare il tipo di trattamento previsto e la prognosi. In base alla cellula di origine (precursore linfoide B o T) possiamo distinguere due macrocategorie: **le LAL a fenotipo B e T.**

La differenziazione tra le due forme viene fatta con metodiche citofluorimetriche che identificano specifiche proteine espresse dalle cellule patologiche.

Le LAL B rappresentano circa l'80% di tutti i casi di LAL, mentre le LAL T costituiscono il rimanente 20% dei casi.

Le LAL a fenotipo B possono essere suddivise sulla base delle alterazioni genetiche presenti nelle cellule leucemiche, tra cui le più frequenti sono:

- ✓ LAL B con traslocazione tra i cromosomi 9 e 22, che coinvolge i geni BCR e ABL1 (LAL Philadelphia+ (Ph+)).
- ✓ LAL B con traslocazioni che coinvolgono il gene KMT2A.
- ✓ LAL B con traslocazione tra i cromosomi 12 e 21, che coinvolge i geni ETV6 e RUNX1.
- ✓ LAL B con traslocazione tra i cromosomi 5 e 14, che coinvolge i geni IL3 e IGH.
- ✓ LAL B con traslocazione tra i cromosomi 1 e 19, che coinvolge i geni TCF3 e PBX1.
- ✓ LAL B con presenza di un numero eccessivo di cromosomi (iperdiplodia)

- ✓ LAL B con presenza di un numero ridotto di cromosomi (ipodiploidia).
- ✓ LAL B con presenza di un numero di cromosomi che approssima la normalità (quasi aploidia)
- ✓ LAL B BCR::ABL1-like, con riarrangiamenti della classe di ABL1, con attivazione della via di JAK-STAT o non altrimenti specificata
- ✓ LAL B con iAMP21
- ✓ LAL B con riarrangiamenti di MYC/MEF2D/ZNF384/NUTM1/HLF/IKZF1/PAX5.

Tra queste, la LAL Ph+ rappresenta il 2-5% delle LAL pediatriche e il 20%-50% delle LAL dell'adulto (l'incidenza aumenta con il progredire dell'età), ed è quindi il sottogruppo genetico più frequente dell'età adulta. È caratterizzata da una alterazione genetica specifica: uno scambio di materiale genetico tra i cromosomi 9 e 22 che coinvolge due geni, chiamati BCR e ABL1.

Questa alterazione porta alla sintesi di una proteina anomala che stimola le cellule leucemiche a sopravvivere e a moltiplicarsi in modo abnorme. La LAL a fenotipo B maturo o leucemia di Burkitt è caratterizzata da uno scambio di materiale genetico tra il cromosoma 8 e il cromosoma 14. È un'entità rara che rappresenta tra l'1 ed il 5% delle LAL dell'adulto e del bambino.

Dal punto di vista dell'approccio terapeutico, sia la LAL Ph+ che la leucemia di Burkitt possono essere identificate alla diagnosi, perché entrambe beneficiano di trattamenti diversi e personalizzati rispetto alle altre LAL.

Quali sono i sintomi

I sintomi e i segni clinici della LAL sono determinati dal livello di infiltrazione del midollo osseo e di altri organi e tessuti da parte dei blasti leucemici.

I sintomi e segni clinici della LAL sono causati dalla aumentata proliferazione dei blasti nel midollo osseo, che porta ad una riduzione dei progenitori normali e quindi delle componenti mature (granulociti neutrofili, globuli rossi, piastrine) nel sangue periferico con conseguenti livelli variabili di:

- ✓ **Neutropenia**, che può indurre infezioni, infiammazione della bocca e afte.
- ✓ **Anemia**, che si può manifestare con cute pallida, affaticamento, debolezza, senso di fame d'aria e sonnolenza.
- ✓ **Piastrinopenia**, con possibili lividi o sanguinamento prolungato da piccoli tagli, epistassi frequenti, sanguinamento dalle gengive, macchie rosse al palato, alle caviglie o altrove (petecchie).

Sintomi e segni clinici causati dall'infiltrazione di altri organi e tessuti:

- ✓ **Ingrossamento di milza, fegato e/o linfonodi.**
- ✓ **Infiltrazione del sistema nervoso centrale:** fenomeno raro all'esordio della malattia che può determinare paralisi dei nervi cranici con eventuale visione doppia, abbassamento della palpebra, deviazione della bocca e altri sintomi; alterazioni nella sensibilità e mal di testa (cefalea).

- ✓ **Infiltrazione di altri tessuti** (cute, mucose, testicoli, o mammelle): raro alla diagnosi, più frequente in caso di ricaduta di malattia.

Altri sintomi generali:

- ✓ **Perdita di appetito;**
- ✓ **Sintomi simil-influenzali**, come febbre, sudorazione e dolori muscolari;
- ✓ **Perdita di peso;**
- ✓ **Dolori ossei.**

Esami da effettuare per una corretta diagnosi

Un preciso inquadramento diagnostico di una LAL necessita di diverse indagini che consentono non solo di identificare la malattia, ma anche di caratterizzarla dal punto di vista biologico.

Tale inquadramento prevede:

- ✓ Una **visita medica** accurata per valutare i sintomi e i segni della patologia;
- ✓ Un **esame emocromocitometrico** coadiuvato dall'**esame morfologico del sangue venoso periferico** che consentono di valutare il numero e l'aspetto delle cellule del sangue per avere una prima indicazione della possibile presenza di malattia nel circolo periferico;

- ✓ **L'esame morfologico del midollo osseo** prelevato mediante agoaspirato midollare dalle ossa del bacino, in anestesia locale, serve per valutare la presenza di cellule patologiche mediante l'utilizzo di un microscopio ottico;
- ✓ **L'analisi immunofenotipica (citofluorimetria)** che permette di confermare il sospetto diagnostico, di definire la natura B e T della LAL sulla base delle proteine espresse dalle cellule patologiche e di definirne altresì il livello di maturazione. Le LAL B mature (leucemia di Burkitt) hanno una morfologia ed un immunofenotipo caratteristici. La citofluorimetria può anche essere utilizzata per monitorare la malattia durante il decorso clinico (vedi sotto);
- ✓ **L'analisi citogenetica** che permette di esaminare il numero e la struttura dei cromosomi delle cellule patologiche presenti in campioni di aspirato midollare. Alcune alterazioni cromosomiche peculiari possono essere associate ad una prognosi favorevole o sfavorevole;
- ✓ **Le analisi molecolari** che permettono di valutare la presenza di marcatori molecolari in campioni di aspirato midollare e/o di sangue periferico utili non solo a fini prognostici e per definire la terapia più adatta, ma anche per monitorare la risposta ai trattamenti (vedi paragrafo "malattia misurabile residua");
- ✓ **Puntura lombare** con analisi del liquor presente tra le meningi per verificare la possibile presenza di cellule leucemiche nel sistema nervoso centrale;
- ✓ **Esami di imaging** — come radiografia del torace, tomografia computerizzata, risonanza magnetica

o ecografia — per verificare la presenza di eventuali siti extramidollari di localizzazione della malattia, o infezioni in atto.

Fattori prognostici

I fattori prognostici sono quei fattori che aiutano il medico a definire l'aggressività della patologia e la categoria di rischio del paziente. Tali fattori possono essere divisi in clinici e biologici. Sono qui di seguito elencati alcuni fattori clinici e biologici associati a malattia più aggressiva, mentre la prognosi sarà migliore nei pazienti che non presentano queste caratteristiche.

Fattori clinici:

- ✓ Età superiore a 60 anni;
- ✓ Numero di globuli bianchi molto elevato all'esordio;
- ✓ Malattia che coinvolge altri organi oltre ai linfonodi, come ad esempio la milza o il fegato;
- ✓ Difficoltà ad ottenere la remissione di malattia;
- ✓ Persistenza di malattia misurabile residua (MMR).

Fattori biologici:

- ✓ Presenza di alterazioni citogenetiche/molecolari considerate ad alto rischio di recidiva/progressione;
- ✓ Alto grado di immaturità delle cellule patologiche sulla base delle caratteristiche immunofenotipiche.

Terapia

I pazienti con una diagnosi di LAL devono iniziare un trattamento appropriato il prima possibile, in regime di ricovero.

Il tipo di trattamento dipende da diversi fattori: l'età, la presenza di comorbidità (per esempio, malattie cardiache o polmonari), la presenza di infezioni al momento della diagnosi, il tipo di categoria di rischio, la presenza di alcune specifiche caratteristiche biologiche (per es. LAL B a fenotipo maturo, LAL Ph+).

In generale, in tutti i tipi di LAL l'iter terapeutico comprende più fasi: induzione, intensificazione o consolidamento e, in ultimo, il mantenimento. In alcuni tipi di LAL ad alto rischio di ricaduta, dopo la fase di consolidamento, è indicato il trapianto di cellule staminali emopoietiche (noto anche come trapianto di midollo osseo).

La prima fase della terapia, definita induzione, ha l'obiettivo di ottenere una remissione completa ematologica, che comporta l'eliminazione delle cellule leucemiche e un ripopolamento delle cavità midollari da parte di cellule normali.

Questa fase del trattamento richiede un ricovero ospedaliero della durata di circa 4 settimane.

Normalmente in questa fase di trattamento al paziente viene applicato un catetere venoso centrale a inserzione periferica (PICC) — un tubo sottile e flessibile inserito in una vena dal lume ampio, generalmente dalla vena brachiale del braccio — che consente di avere a disposizione un adeguato accesso venoso per prelievi, somministrazione di farmaci, liquidi, prodotti trasfusionali ed eventuale supporto nutritivo parenterale.

Il raggiungimento di una remissione completa

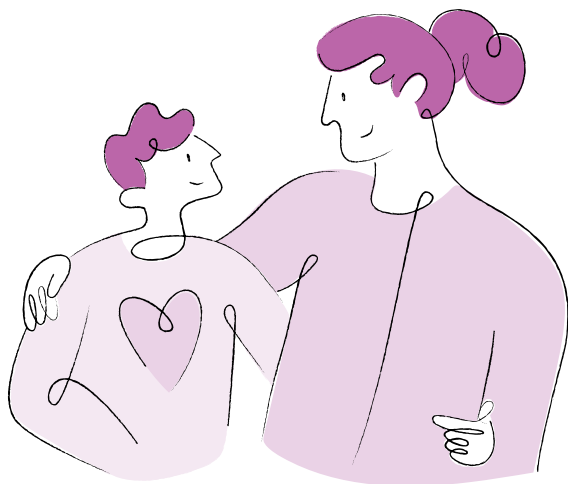
ematologica non implica necessariamente la scomparsa totale della malattia e non equivale alla guarigione. Una piccola quantità di cellule leucemiche può spesso persistere dopo l'ottenimento della remissione e può essere identificata con metodiche di laboratorio molto sensibili. Questo piccolo residuo di malattia viene comunemente definito malattia misurabile residua.

Per eliminare la malattia misurabile residua dopo la prima fase del trattamento, si continua con una seconda fase di terapia, chiamata fase di consolidamento, che si basa sulla somministrazione di medie-alte dosi di chemioterapia (a seconda dell'età del paziente), e viene anch'essa eseguita in regime di ricovero.

La terza fase della terapia è quella del mantenimento che dura circa due anni e serve a prevenire ricadute di malattia dopo l'induzione ed il consolidamento: essa prevede l'utilizzo di farmaci da assumere per via orale. Benché la presenza di cellule leucemiche nel sistema nervoso centrale sia un'evenienza rara all'esordio (circa il 3% dei casi), possono raggiungere questa sede durante il corso del trattamento poiché molti farmaci utilizzati non riescono a penetrare la barriera emato-encefalica che protegge il cervello ed il midollo spinale. Per ridurre il rischio che ciò avvenga, la profilassi intratecale, che consiste nella somministrazione di chemioterapici direttamente nel fluido cerebrospinale mediante punture lombari, è sempre parte integrante del trattamento.

Trapianto allogenico di cellule staminali

Questa procedura si utilizza generalmente in pazienti affetti da LAL ad alto rischio di recidiva e segue generalmente la fase di consolidamento; viene proposto anche a coloro che hanno raggiunto una



seconda remissione dopo una recidiva. Questo trattamento utilizza le cellule staminali prelevate da un donatore (un parente compatibile, un volontario compatibile anonimo iscritto in un apposito registro, sangue di cordone ombelicale, un donatore familiare parzialmente compatibile) che vengono infuse al paziente dopo essere stato sottoposto ad una chemioterapia ad alte dosi, talvolta associata a radioterapia. In questo caso, la chemioterapia e la radioterapia hanno l'obiettivo di eliminare eventuali residui di malattia nonché le cellule midollari del paziente che saranno poi sostituite da nuove cellule staminali sane ed il suo sistema immunitario. Il nuovo sistema immunitario, formatosi dalle cellule staminali del donatore, sarà in grado di riconoscere cellule leucemiche residue e, possibilmente, distruggerle.

La procedura necessita generalmente di un ricovero della durata di 4/6 settimane e può essere gravato da complicanze importanti, tra cui la cosiddetta graft-versus-host disease (GVHD, malattia del trapianto contro l'ospite), mediata dalle cellule immunologiche del donatore. Per questi motivi, il trapianto allogenico non si effettua nei pazienti anziani.

Trapianto autologo di cellule staminali

Questa procedura, sempre meno frequentemente utilizzata nelle LAL, prevede, così come per il trapianto allogenico, una chemioterapia intensiva iniziale seguita dall'infusione di cellule staminali, provenienti, questa volta, dal paziente e precedentemente criopreservate. Infatti, le cellule staminali (CD34+) del paziente sono raccolte in fase di remissione ematologica, mediante una procedura denominata leucoafresi: al fine di garantire il successo terapeutico del trapianto autologo, è importante che non vi sia malattia misurabile residua nelle cellule raccolte. Il trapianto autologo non è gravato dagli effetti collaterali del trapianto allogenico, ma viene nel contempo a mancare in questa procedura l'effetto immunologico mediato dai linfociti del donatore contro le cellule leucemiche.

Trattamento di specifici sottotipi di LAL: LAL a fenotipo B maturo (Leucemia di Burkitt)

La LAL a cellule B mature richiede una terapia diversa da quella degli altri tipi di LAL, ed è basata su cicli di polichemioterapia intensiva e ravvicinata con farmaci alchilanti e farmaci in grado di passare la barriera emato-encefalica associati all'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab). Questa strategia combinata di chemio-immunoterapia ha consentito un notevole miglioramento della prognosi di questi pazienti.

Trattamento di specifici sottotipi di LAL: LAL con presenza del cromosoma Ph (LAL Ph+)

Negli anni passati, la prognosi di questo tipo di leucemia acuta era estremamente infausta con rare risposte durature alla chemioterapia convenzionale. Di fatto, l'unica possibilità di cura era il trapianto

allogeneico di cellule staminali, se fattibile. Oggi, grazie all'utilizzo di farmaci selettivi/mirati verso la specifica lesione genetica, gli inibitori delle tirosin chinasi (per esempio l'imatinib), che inibiscono la proteina patologica responsabile della malattia, la sopravvivenza di questi pazienti è radicalmente migliorata. Sulla base degli studi italiani del GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto), praticamente tutti i pazienti con LAL Ph+, anche gli anziani, possono ottenere una remissione completa ematologica senza chemioterapia sistemica solo con un inibitore (somministrato per bocca) più uno steroide e la profilassi del sistema nervoso centrale. La remissione deve essere poi consolidata con chemioterapia o procedure trapiantologiche.

Attualmente molti studi stanno dimostrando l'efficacia di strategie di consolidamento con immunoterapia, in particolare un recente studio GIMEMA ha dimostrato che un'induzione con solo inibitore delle tirosin chinasi (i.e dasatinib) associato ad un consolidamento con 2-5 cicli di blinatumomab consente una sopravvivenza a lungo termine che si avvicina all'80%, un traguardo mai osservato precedentemente. Si prospetta, quindi, in un prossimo futuro che questa patologia possa essere trattata senza chemioterapici per via sistemica.

Terapia delle LAL recidivate/refrattarie

Si parla di malattia refrattaria quando le cellule leucemiche persistono dopo un trattamento intensivo, mentre si definisce recidiva la ricomparsa delle cellule leucemiche dopo un periodo più o meno lungo di remissione.

In generale, sono necessari ulteriori cicli di terapia, diversa dalla terapia effettuata. Nel decidere il tipo di trattamento va tenuto in

considerazione lo stato di salute del paziente, il tipo di trattamento eseguito in precedenza, il tempo intercorso tra il termine del trattamento precedente e la ricaduta, e la localizzazione della recidiva, midollare o extramidollare.

L'obiettivo in questi casi è di ottenere una remissione e procedere quanto prima con un trapianto allogeneico di midollo osseo, se non eseguito in precedenza, e se fattibile per età e condizioni cliniche.

Grazie ai recenti progressi in campo scientifico e farmacologico, ad oggi sono stati approvati nuovi farmaci, come gli anticorpi monoclonali per pazienti con LAL B recidivati o refrattari e le CAR-T.

Queste forme di immunoterapia e terapia cellulare hanno permesso di ottenere remissioni complete in pazienti resistenti alla chemioterapia.

Attualmente le strategie terapeutiche per trattare questa tipologia di pazienti prevedono, sempre di più l'utilizzo integrato di terapie intelligenti e sempre meno l'utilizzo di chemioterapie sistemiche.

Purtroppo, diverso è il panorama delle LAL-T in cui queste strategie di immunoterapia e terapia cellulare sono più difficili da sviluppare per meccanismi biologici intrinseci alla malattia, sebbene negli ultimi anni si stiano testando nuove terapie target, anticorpi monoclonali e CAR-T cell (vedi paragrafo "Ricerca").

Attualmente, le strategie immunoterapiche approvate per le LAL B recidivate o refrattarie sono il blinatumomab, anticorpo monoclonale bispecifico che si lega al CD19 espresso dai blasti ed al CD3 presente sui linfociti T, consentendo la distruzione dei blasti e l'inotuzumab, anticorpo monoclonale legato ad un chemioterapico e diretto contro il CD22 espresso dai blasti. Entrambe queste strategie hanno consentito un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti in recidiva.

Per quanto riguarda le terapie cellulari, le CAR-T cell hanno rappresentato un'innovazione in questi ultimi anni. Queste consistono in linfociti T del paziente ingegnerizzati a riconoscere e attaccare i blasti leucemici. Questi linfociti T, prelevati mediante aferesi, sono geneticamente modificati per esprimere un recettore chimerico (CAR) in grado di riconoscere specifici target di malattia. I due prodotti attualmente approvati sono diretti verso la proteina CD19 presente nelle LAL B. È importante sottolineare che attualmente questi pazienti possono accedere anche a trattamenti con nuovi farmaci in sperimentazione clinica (vedi sezione "Ricerca").

Terapia di supporto

Oltre al trattamento con farmaci chemioterapici e/o biologici sono fondamentali le terapie di supporto che aiutano a controllare e superare effetti collaterali e complicanze.

Queste comprendono:

- ✓ **Trasfusioni di emocomponenti (globuli rossi, piastrine)** per trattare l'anemia e la riduzione della conta piastrinica;
- ✓ **Antibiotici, antifungini e antivirali** per la prevenzione e il trattamento delle eventuali infezioni che possono sopraggiungere nelle fasi di maggiore immuno-depressione;
- ✓ **Fattore di crescita (G-CSF)** per stimolare la produzione di globuli bianchi (neutrofili) e limitare il più possibile il rischio di infezioni;
- ✓ **Terapia antidolorifica**, nel caso di dolore al cavo orale o a livello addominale per l'insorgenza

di infiammazione a carico della mucosa gastro-intestinale in seguito all'utilizzo di chemioterapici;

- ✓ **Idratazione con grandi quantità** di liquidi per proteggere il rene dall'effetto tossico dei chemioterapici e dalle sostanze liberate dalle cellule leucemiche distrutte;
- ✓ **Accurata igiene del cavo orale** con antisettici e micostatici.

Effetti collaterali del trattamento

Gli effetti collaterali più comuni riscontrati nel corso della terapia delle LAL sono:

- ✓ **Riduzione dei globuli rossi, globuli bianchi (neutrofili) e piastrine:** questo è dovuto non solo alla presenza di cellule leucemiche nel midollo che vanno a sostituire le cellule sane, ma anche all'effetto tossico che la chemioterapia ha tanto sulle cellule patologiche quanto sulle cellule midollari residue normali. In questa fase che segue il trattamento — definita "aplasia" — sono spesso necessarie trasfusioni di sangue e piastrine. La riduzione dei globuli bianchi ed in particolare dei neutrofili comporta un aumento del rischio di infezioni da parte di batteri e di funghi. Per questo motivo vengono somministrati preventivamente antibiotici e antifungini, e spesso il G-CSF.
- ✓ **Infezioni:** l'aumento del rischio infettivo non è dovuto solo alla riduzione dei globuli bianchi ma anche al danno causato dalla chemioterapia alla mucosa dell'apparato gastro-intestinale, in particolare del cavo orale e dell'intestino, rendendo più facile l'ingresso di batteri nel torrente circolatorio.

- ✓ **Sindrome da lisi tumorale:** in seguito alla terapia, alcuni pazienti, soprattutto nei casi in cui il paziente esordisca con un numero molto elevato di globuli bianchi, possono sviluppare un quadro clinico caratterizzato da alterazioni metaboliche potenzialmente molto gravi causate dalla liberazione repentina di sostanze contenute all'interno delle cellule leucemiche distrutte dal trattamento. I pazienti sono strettamente monitorati durante la prima fase di terapia e vengono utilizzate terapie per prevenire la sindrome da lisi tumorale.
- ✓ **Altri disturbi:** i chemioterapici hanno effetti tossici generalizzati causando importante stanchezza e perdita dell'appetito ma soprattutto hanno effetti tossici sugli epitelii ad elevata proliferazione che determinano una perdita temporanea dei capelli, comparsa di afte, rash cutanei, diarrea, nausea e vomito. Anche i farmaci biologici e immunoterapici possono determinare tossicità peculiari, che vengono ampiamente illustrati al paziente al momento della definizione del percorso di cura.

Malattia misurabile residua

Tecniche di laboratorio molto sensibili come la citofluorimetria e, soprattutto, la biologia molecolare permettono di identificare la presenza di piccole quantità di malattia anche quando l'esame morfologico del midollo osseo evidenzia l'assenza di blasti (remissione completa ematologica). Questo permette, nei pazienti in remissione, un follow-up molto più accurato e la precoce identificazione di eventuali recidive.

Diversi studi hanno dimostrato come la persistenza o la ricomparsa di questo piccolo residuo di malattia

dopo il trattamento rappresenti il fattore prognostico più importante sia nelle LAL dell'adulto che del bambino, anche nei pazienti che rientravano in categorie a basso rischio all'esordio, infatti la sua presenza, se confermata, è predittiva di una recidiva ematologica (blasti >5% nel midollo osseo).

La possibilità di monitorare la malattia misurabile residua consente di poter iniziare trattamenti specifici che consentano di evitare o di rendere meno probabile la recidiva ematologica.

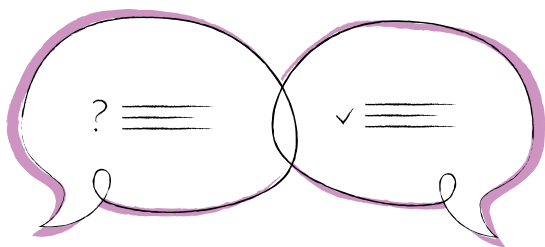
Risultati della terapia e decorso della malattia

Il decorso clinico della LAL può dipendere da diversi fattori, come età e comorbidità. I pazienti più giovani ed in migliori condizioni di salute possono giovare, infatti, di trattamenti intensivi e, qualora necessario, del trapianto allogenico di midollo osseo. Il tutto si traduce in una prognosi più favorevole. Al fine di ottenere le migliori possibilità di guarigione, è necessario l'ottenimento di una remissione completa, che consiste nella scomparsa dei blasti leucemici dal midollo osseo (blasti <5%) e la contestuale scomparsa delle piccole quantità di malattia misurabile residua (remissione molecolare). Al termine del trattamento previsto, inizia un periodo di controlli di follow-up dapprima molto ravvicinati e poi progressivamente più diradati in quanto le possibili ricadute della leucemia sono più comuni nei primi due anni dalla fine del trattamento.

Attualmente, un numero sempre maggiore di pazienti rimane libero da malattia a lungo termine. Nei bambini le percentuali di guarigione sono nell'ordine dell'85%. Negli adulti (fino ai 55 anni), grazie all'intensificazione

dei trattamenti si sono ottenuti aumenti importanti delle percentuali di remissioni complete (fino all'80-90%). La sopravvivenza globale, con i protocolli in corso, si attesta intorno al 60%.

La prognosi è migliore nei giovani adulti che possono beneficiare di trattamenti più intensivi, ispirati a schemi utilizzati in ambito pediatrico. Il miglioramento della sopravvivenza nel corso degli anni è dovuto non solo ai progressi nell'approccio terapeutico ed all'utilizzo di nuovi farmaci, ma anche ad un miglioramento della gestione delle complicanze a lungo termine dovute al trattamento (alterazioni del sistema endocrino, cardiotoxicità, secondi tumori).



Follow-up, effetti a lungo termine e qualità della vita

Terminato l'iter terapeutico previsto, i controlli successivi vengono generalmente eseguiti in regime ambulatoriale con intervalli di tempo variabili sulla base del paziente, del rischio biologico della malattia, delle eventuali complicanze intercorse.

I controlli di follow-up prevedono la visita generale del paziente, l'esecuzione di prelievi del sangue di routine, a cui si aggiunge periodicamente l'agoaspirato

midollare per il controllo della morfologia del midollo osseo e per la valutazione della malattia minima residua. La somministrazione di schemi chemioterapici intensivi non è esente da complicanze a lungo termine e da effetti collaterali ritardati. Vari fattori possono influenzare il rischio di sviluppare queste complicanze, come l'età al momento del trattamento, il tipo e la durata della terapia, e la presenza di patologie pre-esistenti.

La cardiotoxicità, seppur non comune, è un effetto collaterale ritardato del trattamento ed è determinato dall'utilizzo di una classe di chemioterapici chiamata antracicline. Importante per prevenire questa complicanza è l'esecuzione durante il periodo di follow-up di visite cardiologiche periodiche anche in assenza di sintomatologia specifica.

I corticosteroidi, parte integrante del trattamento della LAL, possono portare ad una ridotta vascolarizzazione a livello delle ossa con conseguente osteonecrosi, che più frequentemente interessa le ossa lunghe e ha maggiore incidenza negli adolescenti, con necessità in alcuni casi di interventi di artroprotesi. Inoltre gli steroidi hanno un impatto anche sul metabolismo del glucosio e del calcio e sulla regolazione della pressione arteriosa, per cui bisogna prestare particolare attenzione a pazienti che soffrono di intolleranza al glucosio o diabete mellito, a pazienti con osteoporosi e a pazienti ipertesi.

Altre complicanze a lungo termine sono i disturbi ormonali, tra cui i più frequenti sono l'ipotiroidismo e la menopausa precoce. Un'altra possibile complicanza successiva al trattamento con farmaci chemioterapici alchilanti è la riduzione della fertilità; un vero e proprio quadro di sterilità si verifica raramente, a meno che il paziente non sia stato sottoposto a trapianto allogenico di midollo.

Per quanto riguarda il sistema nervoso, soprattutto periferico, è relativamente frequente la comparsa di neuropatia periferica causate da una specifica classe di farmaci chiamati alcaloidi della vinca (vincristina, vinblastina, vindesina).

Questa neuropatia si manifesta soprattutto con formicolii e alterazioni della sensibilità tattile alle estremità dei piedi e delle mani ed è generalmente reversibile al termine del trattamento. Un problema relativamente frequente, che compare generalmente dopo trapianto di midollo, è la comparsa di cataratta, specialmente se si associa una somministrazione prolungata di corticosteroidi nel post-trapianto. Altri disturbi frequenti che possono perdurare a lungo sono l'affaticabilità, i disturbi del sonno e la difficoltà di concentrazione e memoria, oltre a quelli di tipo emotivo e psicologico.

Ricerca

Nuovi approcci sono in corso di studio per il trattamento della LAL all'esordio o recidivata/refrattaria. Ogni nuovo trattamento o farmaco viene sperimentato in protocolli clinici prima di entrare a far parte dello standard di cura. I principali obiettivi che gli studi clinici cercano di perseguire sono:

- ✓ Aumentare le conoscenze biologiche sulla LAL per comprendere il significato prognostico e terapeutico delle nuove alterazioni citogenetiche/molecolari riscontrate;
- ✓ Migliorare la stratificazione dei pazienti per una corretta definizione dei pazienti ad alto rischio di recidiva che si giovano di una maggiore intensificazione dei trattamenti;

- ✓ Sviluppare nuovi trattamenti contro specifici bersagli e migliorare quelli già esistenti;
- ✓ Valutare la categoria di pazienti che possano beneficiare di un trapianto di cellule staminali in prima linea.
Agenti in fase di studio:
- ✓ **Blinatumomab.** Anticorpo monoclonale BiTE (Bispecific T-cell Engager) già approvato per il trattamento in monoterapia della LAL-B recidivata/refrattaria, è attualmente in studio nella terapia di prima linea in associazione a chemioterapici o ad altri farmaci biologici (ad es. gli inibitori delle tirosin chinasi) nella LAL-B all'esordio.
- ✓ **Inotuzumab.** Il farmaco è approvato per il trattamento della LAL- B recidivata/refrattaria CD22+. Sono in corso ulteriori studi per la valutazione della sua efficacia in associazione a chemioterapici nella LAL-B all'esordio.
- ✓ **Daratumomab.** Anticorpo monoclonale anti-CD38, proteina stabilmente espressa nei blasti dei linfociti T. Questo farmaco, già approvato nel mieloma multiplo, è in studio nelle LAL-T all'esordio e recidivate o refrattarie, in monoterapia o in associazione a chemioterapici.
- ✓ **Bortezomib.** Appartenente alla famiglia degli inibitori del proteasoma; approvato per il trattamento del mieloma multiplo e di alcuni tipi di linfoma, è attualmente in studio in associazione ad altri farmaci per il trattamento delle LAL recidivate/refrattarie in età pediatrica.
- ✓ **Nelarabina.** Farmaco della famiglia degli antimetaboliti, approvato per le LAL-T recidivate/

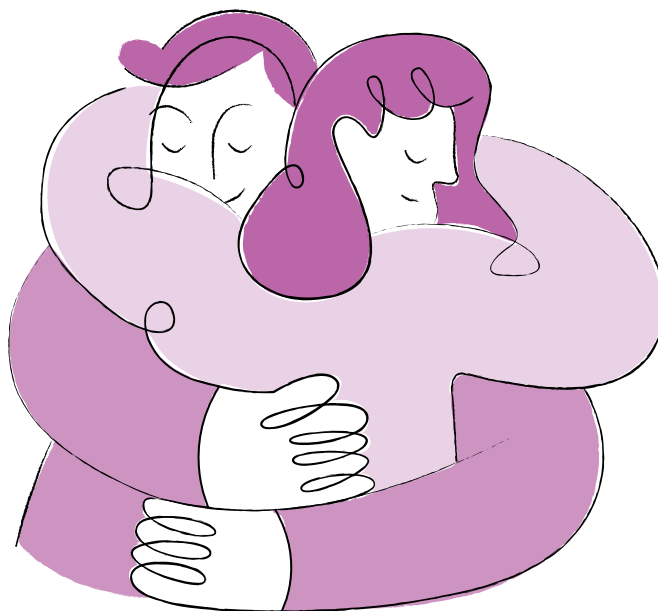
refrattarie a 2 linee di trattamento e attualmente in studio in associazione di altri farmaci per le LAL-T recidivate/refrattarie, ma anche all'esordio. Tale farmaco è gravato da una tossicità rilevante

- ✓ **Venetoclax/Navitoclax.** Inibitori di Bcl-2/Bcl-XL, proteine coinvolte nei meccanismi di sopravvivenza dei linfociti e iperesprese in alcuni tipi di LAL. Attualmente sono in studio soprattutto nelle LAL T in recidiva.
- ✓ **CAR-T cells.** Attualmente sono in studio nuovi prodotti CAR-T con specificità antigenica contro nuovi target (diversi dal CD19) o in grado di agire su più target contemporaneamente o in grado di innescare una reazione più potente. Gli studi eseguiti e quelli in corso si rivolgono principalmente a pazienti con LAL-B recidivata/refrattaria ma anche, attualmente, per le LAL T R/R.

Affrontare la malattia

Ricevere una diagnosi di LAL ha un forte impatto emotivo sul paziente e i suoi cari, e si associa inevitabilmente a preoccupazione, paura, domande e necessita di avere spiegazioni.

Questo richiede un colloquio aperto tra il paziente, i suoi cari e l'équipe medica che lo seguirà. Per affrontare al meglio le difficoltà emotive che accompagnano la diagnosi di questa patologia e le modifiche delle proprie abitudini di vita derivanti anche dai trattamenti stessi, è indispensabile la presenza di un valido supporto da parte dei membri del proprio nucleo familiare, degli amici e, in alcuni casi, anche da parte di figure professionali dedicate (psicologi e psicoterapeuti) al fine di sviluppare una risposta costruttiva e positiva che possa aiutare il paziente ad affrontare tutte le fasi della malattia. Inoltre, può essere di aiuto rivolgersi ad associazioni come AIL e ai servizi che mettono a disposizione.



Note

A series of horizontal dotted lines for writing notes. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page, providing a guide for text alignment.

La Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli Onlus è un'organizzazione no-profit italiana che si dedica alla ricerca clinica indipendente nel campo delle malattie ematologiche degli adulti. L'obiettivo è migliorare gli standard di cura e la qualità di vita dei pazienti affetti da patologie del sangue. Fondata oltre 40 anni fa dal professor Franco Mandelli, porta oggi il suo nome perché alla sua visione pionieristica e ai grandi risultati scientifici ottenuti, la Fondazione deve il suo sviluppo e la sua affermazione come punto di riferimento nazionale per la ricerca e la cura delle malattie del sangue.

GIMEMA coordina una vasta rete nazionale che comprende quasi tutti i centri ematologici italiani e numerosi laboratori specializzati distribuiti su tutto il territorio nazionale. Questa ampia rete consente di condurre studi clinici su larga scala e di raccogliere dati preziosi per migliorare la comprensione e il trattamento delle malattie ematologiche. Per affrontare le sfide poste da queste patologie con un approccio mirato ed efficace, le attività di ricerca GIMEMA sono portate avanti da gruppi di lavoro indipendenti, chiamati "Working Parties", ognuno dei quali si concentra su argomenti specifici nel campo dell'ematologia.

Nel corso di 42 anni di attività, i ricercatori GIMEMA hanno raggiunto risultati significativi. Grazie all'introduzione di nuove terapie promosse anche da studi GIMEMA i pazienti con leucemia mieloide cronica – tra le più comuni forme di leucemia – oggi hanno un'aspettativa di vita praticamente normale. Mentre tra i più recenti successi scientifici c'è poi la ridefinizione della terapia standard per la cura della leucemia acuta promielocitica (LAP) che ha trasformato una malattia tra le più letali in una guaribile nella quasi totalità dei casi, grazie all'introduzione di una rivoluzionaria terapia senza chemioterapia.

Oltre che nella ricerca, la Fondazione è impegnata attivamente nella formazione professionale e nella divulgazione scientifica: promuove webinar e corsi e sul suo sito web pubblica periodicamente notizie dal mondo della ricerca ematologica. Attraverso tutte le sue attività, GIMEMA si impegna nella missione ereditata dal suo fondatore: migliorare la vita dei pazienti ematologici.



ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LEUCEMIE
LINFOMI E MIELOMA

La nostra missione

AIL promuove e sostiene la ricerca scientifica per la cura delle leucemie, dei linfomi e del mieloma; assiste i pazienti e le famiglie accompagnandoli in tutte le fasi del percorso attraverso la malattia con servizi adeguati alle loro esigenze; si propone di migliorare la qualità di vita dei malati e di sensibilizzare l'opinione pubblica alla lotta contro le malattie del sangue.

Nel 2023, AIL Nazionale
e le sue Sezioni hanno...



finanziato **146**
progetti di ricerca



curato **1.872**
pazienti nella propria
abitazione



supportato **111**
centri di ematologia



ospitato **2.395**
pazienti e familiari
nelle Case AIL

I servizi che offriamo per un futuro senza tumori del sangue:

Aggiorniamo pazienti e famiglie su patologie e terapie disponibili

↳ organizzando, per 2500 pazienti l'anno, seminari sulle principali malattie ematologiche nei quali esperti analizzano i diversi aspetti delle patologie e si confrontano con pazienti e caregiver, protagonisti della giornata.

Offriamo informazioni e supporto per pazienti e famiglie

↳ grazie al Numero Verde AIL, attivo dal lunedì al venerdì allo 800 22 65 24: in linea un ematologo, uno psicologo e un esperto di diritto del lavoro e agevolazioni sociali.

Diamo voce ai diritti dei pazienti

↳ attraverso i Gruppi AIL Pazienti (articolazione organizzativa di AIL Nazionale) ci occupiamo di diritti di informazione, di accesso alle cure e sociali.

Finanziamo la ricerca

↳ su leucemie, linfomi, mieloma e altre malattie del sangue e sosteniamo il GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto).

Forniamo cure domiciliari

↳ evitando ogni anno a 1.492 adulti e 380 bambini difficoltà e rischi connessi allo spostamento verso l'ospedale e permettendo loro una migliore qualità di vita.

Aiutiamo pazienti e familiari con servizi socioassistenziali

↳ un aiuto concreto per 6.346 pazienti e familiari ogni anno, che include consulenze legali, assistenza sociale, supporto psicologico.

Supportiamo i Centri di Ematologia

↳ e di Trapianto di Cellule Staminali aiutando a realizzare/ristrutturare day hospital, reparti, ambulatori e laboratori, ad acquistare apparecchiature, a finanziare personale sanitario e a sostenere protocolli di cura sperimentale.

Sosteniamo la mobilità dei pazienti

↳ con 5.186 viaggi solidali (per garantire gli spostamenti a chi deve curarsi lontano dalla residenza) e 1.521 pazienti e familiari, adulti e bambini, accompagnati.

Accogliamo pazienti e familiari nelle Case AIL

↳ in prossimità dei centri ematologici e gestite da 38 sezioni per ospitare 1.117 pazienti e 1.278 familiari quando si spostano dal luogo di residenza per le terapie.

Contribuiamo alla formazione e l'aggiornamento

↳ di medici, biologi, infermieri e tecnici di laboratorio con l'erogazione di borse di studio, prestazioni professionali e contratti di lavoro.

Supportiamo pazienti e familiari nell'affrontare le problematiche sociali

↳ con il servizio "sportello sociale AIL": per facilitare l'orientamento tra i percorsi della burocrazia, fornendo informazioni su diritti e agevolazioni assistenziali. 248 pazienti all'anno usufruiscono del servizio.



ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LEUCEMIE
LINFOMI E MIELOMA

Trova la Sezione AIL
più vicina a te



www.ail.it

Con il patrocinio di

