



REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA

LEUCEMIE ACUTE LINFOIDI DELL'ADULTO

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

La leucemia acuta linfoide è una malattia non frequente (15% delle forme leucemiche) in cui vi è una proliferazione maligna di cellule linfoide nel midollo, nel sangue venoso periferico e nel sistema nervoso centrale. E' molto più frequente nel bambino e le esperienze fatte in età pediatrica sono state utilizzate per l'approccio diagnostico e terapeutico anche nell'adulto. I fattori di rischio riconosciuti sono una prevalenza dell'incidenza nel sesso maschile, l'esposizione a sostanze chimiche (benzene e derivati) e alle radiazioni ionizzanti.

Generalmente, circa l'80% dei pazienti adulti raggiungono una remissione completa e approssimativamente dal 30 al 40% hanno una sopravvivenza a 3 anni usando un regime di chemioterapia intensivo. L'età media colpita nell'adulto è sopra i 45 anni e vi sono diversi fattori predisponenti quali l'ereditarietà, infezioni virali, fattori ambientali (tabagismo, radiazioni, etc.). La classificazione si basa su una valutazione morfologica iniziale. Con questa si possono identificare 3 varianti (L1, L2 e L3) in base alle caratteristiche del nucleo, del citoplasma. La variante L3 è molto rara nell'adulto e i 2/3 dei pazienti presentano una morfologia L2. La valutazione immunologica permette di identificare le forme linfoide dalle mieloidi e all'interno delle linfoide, il riconoscimento delle forme B o T. In base alla espressione di antigeni di superficie che identificano un processo maturativo del linfocito normale si possono classificare in accordo con la maturazione delle cellule blastiche. Negli adulti il 76% delle LLA è di origine B ed il 24% è di origine T. E' stata proposta una classificazione immunologica che distingue le LAL B in 4 sottogruppi (pro-B, common, pre-B, mature) e le LAL T in altrettanti 4 sottogruppi (pro-T, pre-T, corticali, mature). La citogenetica è un importante fattore prognostico nelle LLA: il 50-70% di queste possiede infatti una alterazione citogenetica. La presenza del cromosoma Philadelphia (circa il 20% dei casi), dovuto alla traslocazione dei cromosomi 9 e 22, è generalmente correlata ad una cattiva prognosi. Altre come la t(8;22) e la t(8;14) si associano alla variante L3. La presenza di un corredo cromosomico iperdiploide ha una prognosi favorevole. La traslocazione t(4;11) è meno usuale nell'adulto e si associa ad una iperleucocitosi iniziale e ad un fenotipo pro-B; la traslocazione t(1;19) si associa generalmente al fenotipo pre-B. Nelle forme T è facile riscontrare un coinvolgimento del cromosoma 14, mentre il riscontro della traslocazione t(8;14) si associa ad un comportamento aggressivo. La biologia molecolare è importante perchè permette di valutare la presenza del trascritto di fusione del cromosoma Philadelphia o di altre

anomalie cromosomiche, e la determinazione della linea di appartenenza (B o T).

La clinica di questa malattia prevede: segni legati ad una infiltrazione midollare, quali anemia, emorragie ed infezioni; diffusione in organi extramidollari, quali il fegato, la milza, i linfonodi. Si possono avere degli organi santuari, quali il sistema nervoso centrale ed il testicolo, che possono non essere raggiunti con facilità dalla chemioterapia; febbre, dolori ossei ed articolari.

Gli esami di laboratorio indispensabili alla diagnosi sono:

- esame emocromocitometrico con osservazione dello striscio di sangue venoso periferico ed esame del midollo osseo;
- analisi per la funzionalità epatica e renale (creatinina, acido urico, transaminasi, bilirubina, LDH);
- valutazione della coagulazione
- esame del liquor cefalorachidiano, mediante puntura lombare.

La prognosi valuta alcuni fattori avversi determinanti nell'adulto quali:

- l'età avanzata;
- il fenotipo B maturo;
- la presenza di un numero di globuli bianchi elevato alla diagnosi;
- anomalie citogenetiche quali la t(9;22).

Questi sono importanti per il raggiungimento di una remissione completa e per la sopravvivenza. Un trattamento di successo prevede il controllo della malattia con l'eradicazione a livello midollare, così come il trattamento o la prevenzione della malattia a livello del sistema nervoso centrale.

Il trattamento è suddiviso in 3 fasi:

- a) induzione della remissione;
- b) la profilassi del sistema nervoso centrale;
- c) terapia post-remissionale e/o mantenimento.

Questa terapia dura generalmente da 1,5 a 3 anni. Il trattamento di induzione prevede l'associazione di diversi farmaci antitumorali che includono la somministrazione di vincristina, cortisone e di un antraciclinico (daunorubicina, idarubicina, mitoxantrone).

La terapia post-remissionale dell'adulto prevede una terapia definita di intensificazione (citosina arabinoside con methotrexate a dosaggio intermedio) e una successiva scelta tra una terapia di mantenimento della durata minima di 2 anni (chemioterapia a basso dosaggio) ed una procedura trapiantologica.

Il trapianto allogenico in prima remissione è indicato in quei pazienti che abbiano un donatore correlato e che abbiano delle caratteristiche ad alto rischio (ad esempio, le Philadelphia positive). Il trapianto autologo di cellule staminali, per la minore tossicità può essere indicato anche in età adulta, ma le indicazioni terapeutiche vanno ricercate in gruppi selezionati di pazienti, soprattutto tenendo conto dell'importanza di una valutazione accurata della remissione completa, anche a livello molecolare.

Una menzione particolare meritano alcuni tipi di Leucemia Linfoide Acuta (LLA).

- 1) La LLA Philadelphia positiva può ottenere generalmente la remissione completa con le normali terapie standard, ma questa è di breve durata. Si usano generalmente delle terapie di consolidamento più intensive seguite da una procedura trapiantologica in prima remissione, dove è possibile. Protocolli sperimentali sono in corso per valutare l'efficacia degli inibitori delle tirosin chinasi (Glivec) in queste forme di leucemia.
- 2) La forma B matura non risponde alle convenzionali forme di trattamento, ma ottiene anche fino al 75% di risposte con regimi di chemioterapia più intensi e più brevi, simili a quelli utilizzati per i linfomi.
- 3) La forma T dell'adulto, risponde molto bene ai regimi di chemioterapia che contengono la ciclofosfamide.
- 4) Le forme con alterazioni citogenetiche del cromosoma 11q23, sono forme con una prognosi generalmente sfavorevole e richiedono quindi dei trattamenti più intensivi con successive procedure trapiantologiche.

La profilassi del sistema nervoso centrale si basa sull'uso di chemioterapia intrarachidea (nello spazio compreso tra le meningi, mediante puntura lombare), utilizzando methotrexate e prednisone o una irradiazione craniale da effettuarsi in fase di remissione.

Terapie innovative abitualmente eseguite presso questa sezione:

- **IMATINIB MESILATO** (Glivec) appartiene a una generazione di nuovi farmaci, costruiti per contrastare in modo specifico le leucemie e i tumori. In particolare imatinib blocca specificamente la funzione di una proteina, che si chiama P210, che é responsabile della leucemia mieloide cronica. Imatinib, alle dosi usate in terapia, non é tossico per le cellule normali e produce alcuni effetti collaterali, generalmente ben tollerati. Gli effetti tossici principali sono nausea, vomito, diarrea, mal di testa e dolori muscolari: tali effetti collaterali sono in parte in relazione alla dose di farmaco assunta. Questi disturbi possono comparire in forma lieve nel 10-25% dei casi e in forma più grave nell'1-2% dei casi. Imatinib è stato impiegato in pazienti portatori di leucemie Ph+ e tumori solidi ed è stato registrato dal Ministero della Salute per essere impiegato nei pazienti portatori di leucemia mieloide cronica in fase cronica resistenti o intolleranti l'alfa-interferone e, più recentemente, per essere impiegato in pazienti di nuova diagnosi.
- **HYPER C-VAD** è uno schema terapeutico utilizzato nella cura delle LLA ricadute.
- Nuovi trattamenti sono basati sul **RITUXIMAB** (che sfrutta la presenza dell'antigene CD20) e sul **CAMPATH** (anti CD52), sono ancora in valutazione.



Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP
ASUGI su testi forniti dalla Struttura Complessa Ematologia Clinica

Struttura Complessa EMATOLOGIA

Piazza Ospitale 1 – 34121 Trieste

Tel: 040 – 399 2559; Fax: 040 – 399 2560

Tel: 040 399 2554; Fax: 040 – 399 2560

Revisione 01 – maggio 2022