



# LEUCEMIE MIELOIDI

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

**Le leucemie acute mieloidi** sono una patologia dell'adulto più frequente nell'anziano con un'età media >60 anni; entrambi i sessi sono colpiti, con una lieve predominanza per quello maschile. Diversi fattori, genetici ed ambientali, aumentano la probabilità di ammalarsi di tale patologia. Questi fattori concorrono allo sviluppo di una mutazione, identificabile oggi in alcuni tipi di leucemie mieloidi. Si possono identificare tre tipi diversi di leucemie mieloidi:

- primarie o “de novo” ad insorgenza primitiva;
- secondarie ad una precedente sindrome mielodisplastica;
- secondarie all'esposizione di sostanze tossiche e/o a precedenti chemioterapie

Quest'ultime hanno generalmente una prognosi più sfavorevole. La caratterizzazione di una leucemia acuta mieloide può avvenire sia mediante tecniche di citochimica, di immunologia e di caratterizzazione citogenetica e molecolare. Con la prima, alcune colorazioni specifiche identificano il tipo di cellula, ma viene integrato dall'immunofenotipo. Con l'applicazione di un ampio pannello di anticorpi monoclonali specifici diretti contro antigeni presenti sulla superficie dei blasti, è possibile infatti, identificare alcune caratteristiche peculiari, utili anche per la valutazione successiva della presenza di malattia o meno. Gli anticorpi utili nella determinazione dell'origine mieloide sono: CD13, CD33, HLA-DR, CD34, CD14, CD15. La classificazione ancora in uso per le leucemie acute mieloidi è la classificazione del gruppo cooperativo Franco-Americo-Britannico (FAB) che identifica 8 sottotipi diversi.

**La diagnosi** si sospetta in base al quadro clinico e si conferma con le indagini di laboratorio. Il quadro clinico è caratterizzato dai segni di una infiltrazione midollare, quali anemia, emorragie ed infezioni; si possono osservare organomegalie e febbre, dolori ossei, calo ponderale, sudorazione profusa dovuti alla liberazione di sostanze da parte dei blasti leucemici. Si possono inoltre avere i segni di infiltrazione dei nervi cranici nel caso in cui vi è una compromissione del sistema nervoso centrale. Gli esami di laboratorio rilevano delle anomalie a livello dell'emocromo ed un esame morfologico del sangue periferico può essere dirimente. A questo segue generalmente un esame del midollo osseo con la caratterizzazione biologica del tipo di leucemia (morfologia, immunologia, citogenetica, biologia molecolare). Le alterazioni biologiche a livello citogenetico e molecolare possono essere di aiuto una volta ottenuta una remissione completa, per la valutazione della malattia

minima residua, cioè della quota residua di malattia ancora presente dopo la chemioterapia.

**La prognosi** della leucemia mieloide acuta dipende dall'età, dalle patologie associate che complicano la terapia e da alcune caratteristiche biologiche sfavorevoli (precedente sindrome mielodisplastica, alcune alterazioni citogenetiche etc.).

Tra i fattori prognostici si riconoscono:

- 1) l'età (prognosi sfavorevole con età superiore ai 60 anni);
- 2) le alterazioni citogenetiche che consentono di definire dei gruppi prognostici in base all'anomalia citogenetica osservata alla diagnosi con gruppi considerati a prognosi favorevole (t(8;21), inv (16), t(15;17)) e gruppi a prognosi sfavorevole (t(6;9), 11q23 (gene MLL), monosomie dei cromosomi 7 (-7) or 5 (-5) e anomalie cariotipiche complesse);
- 3) alterazioni molecolari: il riconoscimento alla diagnosi di lesioni caratteristiche come FLT3 o NPM viene associato ad una prognosi rispettivamente infausta o favorevole. FLT3 si associa di solito ad un alto numero di globuli bianchi, forme monoblastiche e rischio di recidive precoci molto alto. NPM si associa invece a cariotipi normali e ad una buona prognosi con alti tassi di risposte complete alla chemioterapia di induzione;
- 4) un alto numero di globuli bianchi all'esordio: associati a riduzione della percentuale di risposte complete all'induzione e ad alta frequenza di recidive;
- 5) alcuni sottotipi FAB come M0, M6 o M7, associati a prognosi peggiore;
- 6) la presenza della proteina MDR-1 (multidrug resistance), associata a resistenza al trattamento con alcuni farmaci chemioterapici;
- 7) le forme secondarie a mielodisplasie a prognosi meno favorevole.

**Con i moderni trattamenti** chemioterapici, nei pazienti giovani si ottengono l'80% di remissioni complete ed una sopravvivenza libera da malattia in circa il 30% dei casi. La terapia ha la finalità di eradicare la malattia, per consentire alle cellule staminali normali (cellule con alta capacità di replicazione e differenziazione) di ripopolare il midollo. Si parla di remissione completa, quando la quota di blasti scende sotto il 5% della popolazione midollare totale valutabile.

A differenza delle leucemie acute linfoidi, in cui vengono utilizzati dei protocolli terapeutici differenziati per i pazienti in età pediatrica o più o meno intensificati a seconda dei fattori di rischio, per le leucemie acute mieloidi i protocolli sono uguali sia per gli adulti che per i bambini. Quindi, nonostante l'eterogeneità delle forme, si usano gli stessi protocolli standardizzati per i giovani e per gli anziani, ad eccezione della leucemia acuta promielocitica che ha un protocollo di terapia differente.

La chemioterapia si chiama sistemica perchè viene somministrata endovena per permettere a questa di raggiungere ogni parte dell'organismo. La prima chemioterapia si chiama di induzione ed è generalmente basata sull'impiego di due farmaci (citosina arabinoside ed un agente intercalante) che usati ad alte dosi (intensiva) permettono una rapida distruzione dei cloni leucemici resistenti ed impediscono l'emergenza di recidive precoci, così da ottenere una migliore qualità della remissione completa. Si possono utilizzare anche schemi a 3 o 4 farmaci. Una volta ottenuta la remissione completa, il paziente viene candidato ad una terapia post-remissionale detta di consolidamento.

**Nuovi approcci farmacologici** sono possibili e attualmente in uso sperimentale, come gli agenti che promuovono la differenziazione (azacitidina), o gli inibitori del segnale di traduzione, come anti-FLT3, che si sono dimostrati utili, se usati singolarmente, nel ridurre la percentuale di blasti periferici, ma non nell'indurre remissioni complete. Altri agenti utilizzati sono quelli con un approccio immunoterapeutico, come l'anti-CD33, risultato efficace soprattutto nei pazienti anziani.

Successivamente il paziente, dove possibile, viene candidato ad una procedura trapiantologica (se di età inferiore ai 60 anni) o ad una terapia di mantenimento (età superiore ai 60 anni). La procedura trapiantologica in prima remissione può essere legata ad un trapianto di midollo allogenico da donatore compatibile correlato o ad un autotrapianto di midollo o da cellule staminali. Recentemente sono entrati nella pratica comune il trapianto non-mieloablativo e/o ad intensità ridotta, applicabili anche a pazienti di età più avanzata o con disfunzioni d'organo. L'effetto anti-leucemia dipende principalmente dall'effetto graft-versus-leukemia (GVL)

## **Anziani**

Nella sezione di ematologia particolare attenzione è stata dedicata alle leucemie acute dell'anziano in quanto nella popolazione di Trieste (208.523

abitanti) la percentuale di anziani risulta particolarmente elevata (34.3% di età superiore ai 60 anni: dati aggiornati al luglio 2007).

La Leucemia Acuta Mieloide dell'anziano viene considerata una forma a prognosi sfavorevole per la presenza di alcune caratteristiche tipiche della malattia come la bassa incidenza di anomalie citogenetiche a prognosi favorevole e l'alta incidenza di lesioni citogenetiche a cariotipo complesso; la presenza di una precedente fase mielodisplastica, la presenza della proteina multidrug resistance (MDR-1) che ne determina la refrattarietà ai trattamenti chemioterapici. I pazienti con età superiore ai 60 anni hanno dal 40 al 60% di probabilità di ottenere una remissione completa con gli schemi di chemioterapia convenzionali. Per i pazienti anziani si valutano dei criteri di selezione per la chemioterapia intensiva che escludono pazienti con età superiore ai 80 anni e con co-morbidità (patologie associate cardiologiche, epatiche o renali).

Lo schema di induzione è generalmente uguale come formulazione a quello dei giovani, differisce solo per i dosaggi impiegati. Una terapia post-remissionale per i soggetti anziani si basa su un consolidamento a dosaggio ridotto e su una successiva terapia di mantenimento o su un autotrapianto di midollo da cellule staminali periferiche, o come nuovo approccio (ancora in studio, con dati preliminari) il trapianto non mieloablativo.

Nuove opzioni terapeutiche abitualmente utilizzate presso questa sezione sono l'utilizzo di anticorpi monoclonali anti CD33. Questo innovativo farmaco (Gemtuzumab Ozogamicin) è costituito da un anticorpo umanizzato anti CD33 prodotto da una linea cellulare di mieloma, legato covalentemente ad un derivato semisintetico della calicheamicina. La calicheamicina è un antibiotico ad azione citotossica; si ritiene che venga liberata nei lisosomi dei mieloblasti, che si legghino al DNA, causando delle rotture della doppia elica e la conseguente morte cellulare. Questa terapia si è dimostrata ben tollerata ed ha dato risposte anche in pazienti con malattia molto avanzata.





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