

LA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA



ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LE LEUCEMIE-LINFOMI E MIELOMA
ONLUS

Opuscolo per il paziente in età adulta

Autori: Michela Ansuinelli, Sabina Chiaretti, Robin Foà
Ematologia, Policlinico Umberto I, Università 'Sapienza' di Roma, Gennaio 2019

INDICE:

| | |
|---|----|
| COS'È | 4 |
| QUALI SONO LE CAUSE ED I FATTORI PREDISPONENTI | 5 |
| QUANTO È DIFFUSA E CHI INTERESSA | 5 |
| PREVENZIONE | 5 |
| CLASSIFICAZIONE | 5 |
| QUALI SONO I SINTOMI | 6 |
| ESAMI DA EFFETTUARE PER PORRE UNA CORRETTA DIAGNOSI | 7 |
| FATTORI PROGNOSTICI | 8 |
| TERAPIA | 9 |
| MALATTIA MINIMA RESIDUA | 13 |
| RISULTATI DELLA TERAPIA E DECORSO DELLA MALATTIA | 14 |
| FOLLOW-UP, EFFETTI A LUNGO TERMINE E QUALITÀ DELLA VITA ... | 15 |
| RICERCA | 17 |
| AFFRONTARE LA MALATTIA | 19 |



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 precursore dei linfociti B o T 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 ED I FATTORI PREDISPONENTI

La trasformazione tumorale dei progenitori linfoidei 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 poterne favorire l'insorgenza.

QUANTO È DIFFUSA E 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.

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 il 75-80% di tutti i casi di LAL, mentre le LAL T costituiscono il rimanente 20-25% 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:

- Traslocazione tra i cromosomi 9 e 22 -LAL Philadelphia (Ph)+ -, che coinvolge i geni BCR ed ABL1.
- Traslocazioni che coinvolgono il gene MLL (alias KMT2A).
- Traslocazione tra i cromosomi 12 e 21, che coinvolge i geni ETV6 e RUNX1.
- Traslocazione tra i cromosomi 5 e 14, che coinvolge i geni IL3 e IGH.
- Traslocazione tra i cromosomi 1 e 19, che coinvolge i geni TCF3 e PBX1.
- Presenza di un numero eccessivo di cromosomi (iperdiploidia).
- Presenza di un numero ridotto di cromosomi

(ipodiploidia).

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 Burkitt leukemia 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 LAL a fenotipo B maturo (Burkitt leukemia) devono 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.

Essi 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 sono:

- 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, caduta 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 inspiegabile.
- Dolori ossei.

ESAMI DA EFFETTURE PER PORRE 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)** permette di confermare il sospetto diagnostico, di definire la natura B e T della LAL sulla base delle proteine espresse dalle cellule patologiche, di definire altresì il livello di maturazione. Le LAL B mature (Burkitt leukemia) 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** 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** 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 sotto).
- **Puntura lombare** con analisi del liquido cefalorachidiano 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

Alcuni fattori possono aiutare il medico a definire la prognosi 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 minima residua (MMR).

Fattori biologici:

- Presenza di alterazioni citogenetiche/molecolari considerate a cattiva prognosi.
- 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 e LAL Ph+).

In generale, in tutti i tipi di LAL l'iter terapeutico comprende più fasi: induzione, intensificazione o consolidamento e, in ultimo, 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 ad ampio lume, 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 minima residua.

Per eliminare la malattia minima residua dopo la prima fase del trattamento, si continua con una seconda fase di terapia, chiamata fase di consolidamento.

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), i blasti possono infiltrarsi 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 alla fase di consolidamento e nei casi 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.

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 gravata 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, 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. Le cellule staminali (CD34+) del paziente sono raccolte in fase di remissione ematologica, mediante una procedura denominata leucoferesi: al fine di garantire il successo terapeutico del trapianto autologo, è importante che non vi sia malattia minima 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 (Burkitt leukemia)

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 chemioimmunoterapia ha consentito un notevole miglioramento della prognosi di questi pazienti.

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 allogenico 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 per le 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 proflassi del sistema nervoso centrale. La remissione deve essere poi consolidata con chemioterapia o procedure trapiantologiche.

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 allogenico 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. Queste forme di immunoterapia hanno permesso di ottenere remissioni complete in pazienti resistenti alla chemioterapia.

È importante sottolineare che attualmente questi pazienti possono accedere anche a trattamenti con nuovi farmaci in sperimentazione clinica.

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.

- **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:

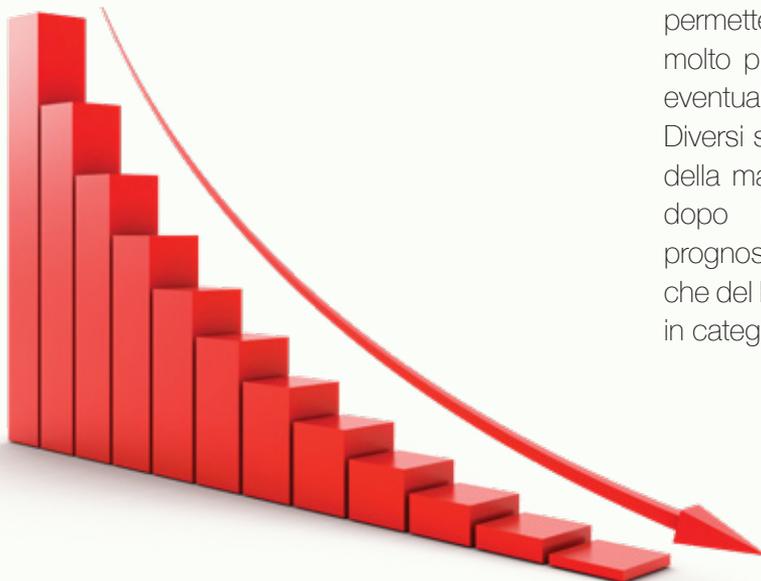
- **Riduzione dei globuli rossi, globuli bianchi (neutrofili) e piastrine:** questo è dovuto non solo alla presenza di cellule leucemiche nel midollo che vanno a sostituire le cellule sane, ma anche all'effetto tossico che la chemioterapia ha tanto sulle cellule patologiche che sulle cellule midollari 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 quando la malattia si presenta 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.

MALATTIA MINIMA 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 della malattia minima residua o la sua ricomparsa dopo il trattamento rappresentino il fattore prognostico più importante sia nelle LAL dell'adulto che del bambino, anche nei pazienti che rientrano in categorie a basso rischio all'esordio.





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 minima 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 dell'ordine dell'85%. Negli adulti, grazie all'intensificazione dei trattamenti si sono ottenuti aumenti importanti delle percentuali di remissioni complete (fino all'80-90%). La sopravvivenza globale rimane intorno al 40-45%, anche se con i protocolli in corso è probabile che si possano ottenere risultati migliori. 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, inclusi nel 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.

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.

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.
- Meglio definire le categorie dei 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) che si lega in maniera specifica al CD19 espresso dai blasti ed al CD3 presente sui linfociti T, consentendo la distruzione dei blasti. Il farmaco, già approvato per il trattamento in monoterapia della LAL-B Ph negativa recidivata/refrattaria è incluso negli

attuali schemi terapeutici di prima linea GIMEMA in associazione a chemioterapici o ad altri farmaci biologici (ad es. gli inibitori delle tirosin chinasi) nella LAL-B all'esordio.

- **Inotuzumab.** Anticorpo monoclonale coniugato con un chemioterapico, la calicheamicina, e diretto contro il CD22 espresso dai blasti. 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.
- **Clofarabina.** Farmaco della classe degli antimetaboliti, approvato nel trattamento della LAL recidivata/refrattaria in pazienti pediatrici, attualmente in studio per il trattamento delle forme dell'adulto in associazione o meno ad altri farmaci.
- **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.
- **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.
- **Ruxolitinib.** Inibitore della proteina JAK, già approvato nella mielofibrosi e nella policitemia vera, è in corso di studio nelle LAL recidivate/refrattarie del bambino e nel trattamento delle

LLA Ph-like del bambino, e in parte nell'adulto.

- **CAR-T CELLS.** Terapia cellulare di nuovissima generazione che consiste nell'ingegnerizzare i linfociti T del paziente 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. Gli studi eseguiti e quelli in corso si rivolgono a pazienti con LAL-B recidivata/refrattaria.

AFFRONTARE LA MALATTIA

Ricevere una diagnosi di LAL ha un forte impatto emotivo sul paziente e sui familiari, e si associa inevitabilmente a preoccupazione, paura, domande e necessita di avere spiegazioni. Questo richiede un colloquio aperto tra il paziente, i suoi familiari 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.





Il ruolo fondamentale dell'AIL è l'attività svolta in collaborazione con le strutture pubbliche, sia universitarie che ospedaliere, a favore dei malati. L'organizzazione si basa sull'autonomia delle singole sedi provinciali e sul principio che i fondi siano spesi, nel più limpido dei modi, là dove sono raccolti e per gli obiettivi che di volta in volta vengono proposti: ricerca scientifica, assistenza sanitaria, formazione del personale.

LA PRESENZA ATTIVA SUL TERRITORIO

16.428 Volontari

.....

Sezioni Provinciali **81**

.....

296 Operatori sanitari
finanziati
con i progetti AIL

.....

Centri di ematologia
sostenuti in tutta Italia **116**

.....

35 Province con
case AIL



L'AIL, con le sue 81 associazioni provinciali
.....

FINANZIA LA RICERCA

sulle leucemie, i linfomi, il mieloma e le altre malattie del sangue.

SOSTIENE IL GIMEMA

(Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto), una fondazione no-profit per lo sviluppo e la promozione della ricerca scientifica che opera per identificare e divulgare i migliori standard diagnostici e terapeutici per le malattie ematologiche.

ORGANIZZA IL SERVIZIO DI CURE DOMICILIARI

per evitare il ricovero in ospedale a tutti i pazienti che possono essere curati nella propria casa con l'aiuto di familiari e amici.

COLLABORA A SOSTENERE LE SPESE

per assicurare il funzionamento dei Centri di Ematologia e di Trapianto di Cellule Staminali, per realizzare o ristrutturare ambulatori, day hospital, reparti di ricovero, per acquistare apparecchiature all'avanguardia e per finanziare personale sanitario che consenta il buon funzionamento delle strutture.

AIUTA I PAZIENTI E I LORO FAMILIARI

offrendo servizi per affrontare al meglio il percorso di cura della malattia.

REALIZZA LE CASE AIL

vicine ai maggiori Centri di ematologia. Case di accoglienza pensate per ospitare i pazienti non residenti che devono affrontare lunghi periodi di cura, assistiti dai propri familiari.

SOSTIENE SCUOLE E SALE GIOCO IN OSPEDALE

per consentire a bambini e ragazzi di non perdere il contatto con la realtà esterna, di continuare regolarmente gli studi e non trascurare l'importanza del gioco grazie alla presenza e al sostegno psicologico di operatori e volontari.

CONTRIBUISCE ALLA FORMAZIONE E ALL'AGGIORNAMENTO

di medici, biologi, infermieri e tecnici di laboratorio attraverso l'erogazione di borse di studio, prestazioni professionali e contratti di lavoro a tempo determinato e indeterminato.

PROMUOVE SEMINARI PER I PAZIENTI

per garantire loro un confronto diretto con gli specialisti del settore e informazioni sempre aggiornate sulla loro malattia.

ORGANIZZA IL SERVIZIO DI CONSULENZA

denominato "Sportello Sociale AIL" per affrontare le problematiche sociali dei pazienti di malattie ematologiche e dei loro familiari. Un valido strumento per facilitare l'orientamento tra i percorsi della burocrazia fornendo informazioni sui temi dei diritti e agevolazioni assistenziali. (Per accedere al servizio visita la pagina sportellosociale.ail.it)

Negli ultimi anni, i progressi straordinari della ricerca scientifica e terapie sempre più efficaci - compreso il trapianto di cellule staminali - hanno reso leucemie, linfomi e mieloma sempre più curabili. Ma questo risultato non è sufficiente: il nostro obiettivo è curare al meglio tutti i pazienti aumentando non solo la durata, ma anche la qualità della vita e la percentuale di guarigioni.



AIL Nazionale - ONLUS
Via Casilina, 5 - 00182 Roma
tel. 06/7038601 - ailpazienti@ail.it

www.ail.it