

## LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

### *Epidemiologia e patogenesi*

La leucemia mieloide acuta è una neoplasia ematologica causata dall'accumulo nel midollo osseo di cellule immature, chiamate blasti. Queste cellule possono essere presenti anche nel sangue periferico e/o infiltrare altri organi e tessuti come il fegato (con epatomegalia), la milza (con splenomegalia), i linfonodi (con linfoadenomegalie), la cute (con noduli cutanei violacei) e il sistema nervoso centrale (confusione, mal di testa, alterazioni neurologiche). Questa leucemia è rara e rappresenta circa il 3% di tutti i tumori maligni e il 25% di tutte le forme di leucemia. E' più frequente nelle persone anziane, di solito nella sesta decade di vita. L'insorgenza clinica della malattia è "acuta, cioè insorge in pochi giorni o settimane con sintomi quali febbre, infezioni, stanchezza o eventi emorragici.

### *Clinica*

Nella leucemia mieloide acuta i blasti, proliferando e accumulandosi nel midollo osseo, impediscono la normale maturazione delle altre cellule: i globuli bianchi, i globuli rossi e le piastrine. La riduzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia) con calo dei neutrofili (neutropenia) è la causa delle infezioni (come faringiti, cistiti, polmoniti, e altre). La riduzione del numero dei globuli rossi e dell'emoglobina (anemia) è la causa del pallore, della stanchezza, della mancanza di respiro. Infine, il calo della conta piastrinica (piastrinopenia) determina un rischio aumentato di manifestazioni emorragiche a livello della cute (petecchie), delle mucose (gengivorragia, epistassi) delle vie urinarie (ematuria), genitali (meno-metrorragia), intestinali (melena).

### *Diagnosi*

Esistono diversi tipi di leucemia mieloide acuta, elencati nell'ultima classificazione dell'organizzazione mondiale della sanità per le neoplasie mieloidi (2016). La classificazione considera alcuni parametri clinici come la presenza di  $\geq 20\%$  di blasti per porre la diagnosi di malattia e le alterazioni del DNA. In questa patologia sono infatti presenti delle alterazioni del DNA che possono coinvolgere delle grandi porzioni di materiale genetico (individuate con analisi citogenetiche) o delle piccole porzioni (individuate con analisi molecolari). Queste alterazioni del DNA sono molto importanti perché permettono di classificare le leucemie mieloidi acute con prognosi differenziate e quindi scegliere il trattamento più appropriato per il singolo paziente. Alla diagnosi, pertanto, viene studiata la morfologia midollare, se necessario anche con la biopsia osteomidollare, viene eseguita l'analisi citogenetica e l'analisi molecolare con PCR o FISH. Alcuni pazienti vengono studiati a Varese anche tramite sequenziamenti massivi applicando tecniche di Next Generation Sequencing (NGS).

## *Prognosi*

La prognosi della leucemia mieloide acuta dipende da fattori legati al paziente (l'età, le malattie preesistenti, le comorbidità) e da fattori legati alla malattia (se di nuova insorgenza o secondaria ad altre malattie ematologiche, a precedenti trattamenti chemio o radioterapici) o alla presenza di specifiche mutazioni citogenetiche e molecolari.

## *Terapia*

La scelta del tipo di terapia è personalizzata e si basa su molti fattori.

Chi è considerato idoneo ad affrontare un trattamento intensivo, può essere avviato ad un percorso di chemioterapia che prevede un ciclo d'induzione e dei cicli di consolidamento. Lo scopo del ciclo d'induzione è quello di eliminare i blasti dal midollo osseo, quello dei cicli successivi di "consolidare" la risposta ed eliminare anche la malattia residua. Tutti i cicli di chemioterapia prevedono un ricovero in regime di degenza. Inoltre, è centrale il supporto trasfusionale in caso di anemia o piastrinopenia severa e la terapia antiinfettiva (batterica o fungina).

A questa chemioterapia d'induzione e di consolidamento, in casi specifici, si può associare un trattamento non chemioterapico con terapia target (bersaglio) molecolare, cioè dirette contro le funzioni scatenate dalle anomalie molecolari o una terapia con anticorpo monoclonale.

Se il paziente con leucemia mieloide acuta presenta alla diagnosi caratteristiche ad alto rischio si procede con il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche dopo aver raggiunto la remissione morfologica/genetica. Il donatore di cellule staminali può essere un fratello/sorella o un donatore iscritto al registro internazionale dei donatori di midollo osseo.

Non tutti i pazienti, però, sono considerati idonei per un percorso di chemioterapia intensiva. In questi casi, vi è la possibilità di utilizzare una terapia non intensiva che spesso prevede l'utilizzo di farmaci ipometilantiscitocute in combinazione ad altri farmaci, in particolare i cosiddetti bcl2-inibitori, per os. Tali trattamenti sono per lo più gestiti in Day Hospital.

La scelta del percorso terapeutico dei pazienti con la leucemia mieloide acuta è in accordo alle più recenti linee guida nazionali (Società Italiana di Ematologia – SIE e Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo – GITMO) e internazionali (European Leukemia Net - ELN 2017; European Society for Medical Oncology - ESMO 2020; American Society of Hematology 2020; The National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2021). Soprattutto negli ultimi anni, la ricerca ha permesso di fare molti progressi nel trattamento della leucemia mieloide acuta e diversi studi con farmaci sperimentali sono attualmente in corso. Per avere maggior informazioni in merito ai protocolli di studio in corso a Varese, andate alla sezione "Trial Unit" del sito.