	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 1 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00 Del
		Approvazione Dr G Visani	01.07.2022

Il presente modulo Le viene presentato – ai sensi di Legge – allo scopo di informarla sui benefici, sui rischi, sulle modalità di esecuzione e sulle alternative relativi alla procedura alla quale verrà sottoposto. La preghiamo di leggere il modulo con attenzione e di porre al sanitario qualunque domanda, ove Lei necessitasse di ulteriori chiarimenti.


Che cos' è la leucemia mieloide acuta?

La leucemia è una neoplasia ematologica (tumore del sangue) che si sviluppa nel midollo osseo, nel sangue, nel sistema linfatico e in altri tessuti. Le leucemie sono comunemente distinte in acute e croniche, a seconda della velocità di progressione della malattia.

In generale, si parla di leucemia in presenza di alterazioni biologiche nelle cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) che provocano una crescita e una proliferazione incontrollata delle cellule stesse. Il nome leucemia deriva dalla parola greca leucos = bianco proprio perché la malattia ha inizio nei globuli bianchi, le cellule incaricate di combattere le infezioni, che normalmente si riproducono secondo le necessità dell'organismo. Nei pazienti affetti da leucemia, il midollo osseo produce un elevato numero di globuli bianchi anomali, che presentano mutazioni genetiche nel DNA e che non funzionano correttamente. Le cause di questa malattia non sono ancora note con esattezza, ma sembra che vi siano implicati sia fattori genetici sia ambientali.

La leucemia acuta origina dal midollo osseo, la sede in cui risiedono i progenitori (cellule immature) delle cellule del sangue e dove queste stesse cellule giungono a maturazione prima di “uscire” dal midollo osseo ed entrare nella circolazione sanguigna. Il termine “acuta” si riferisce alla rapida progressione della malattia. Quando nel midollo osseo alcune di queste cellule immature vanno incontro a gravi alterazioni genetiche, cominciano a proliferare in maniera non controllata spesso ostacolando lo sviluppo delle cellule normali.

La comparsa dei sintomi è molto precoce, fin dalle prime fasi di inizio della malattia, tanto che in alcuni casi può essere fatale (in poche settimane o qualche mese) se non si interviene in tempi brevi con le terapie del caso. Ciò nonostante, un discreto numero di leucemie acute, soprattutto in soggetti giovani, può essere curato e guarito.

	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 2 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Le leucemie acute si dividono in due principali gruppi: la leucemia linfoblastica acuta (LLA) e la leucemia mieloide acuta (LMA). La leucemia mieloide acuta colpisce con maggior frequenza gli adulti, e la sua incidenza cresce proporzionalmente con l'aumento dell'età.


Quali sono i fattori di rischio per la leucemia mieloide acuta?

Alcuni fattori possono aumentare il rischio di sviluppare la leucemia mieloide acuta:

- terapie contro il cancro, come alcuni tipi di radioterapia o chemioterapia.
- malattie genetiche, ad esempio la sindrome di Down.
- malattie del sangue, come le sindromi mielodisplastiche o le sindromi mieloproliferative croniche (patologie del midollo osseo).
- esposizione ad alti livelli di radiazioni.
- esposizione prolungata ad elevate concentrazioni di sostanze chimiche utilizzate nell'industria, come il benzene e la formaldeide.
- fumo di sigaretta.
- casi di leucemia in famiglia.

Si può prevenire la leucemia mieloide acuta?

Al di là di evitare l'esposizione a radiazioni o a sostanze chimiche cancerogene, non esiste una prevenzione specifica (stili di vita, abitudini alimentari) per la LMA, dato che non se ne conoscono con certezza le cause.

	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 3 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022


Diagnosi

I pazienti affetti da leucemia mieloide acuta generalmente riferiscono sintomi di malessere fin dall'esordio della malattia. I sintomi principali più spesso riscontrati sono stanchezza, febbre e facilità a sviluppare ematomi spontanei e dopo lievi traumi. In alcuni casi il sanguinamento può essere uno dei primi sintomi in relazione a bassi valori di piastrine. In altri casi, la presenza di una infezione persistente, solitamente associata a febbre, delle alte vie respiratorie o delle vie urinarie, non rispondente a terapia antibiotica, può essere il primo sintomo di una leucemia acuta mieloide.

Per la diagnosi di leucemia mieloide acuta vengono sempre esaminati il sangue periferico ed il midollo osseo. Viene posta diagnosi di leucemia acuta mieloide in tutti i casi in cui vi sia un numero di cellule leucemiche >20% nel midollo osseo. Lo studio delle alterazioni cromosomiche e molecolari è molto importante per la definizione della categoria di rischio (elevato, intermedio e basso) e per il monitoraggio della risposta ai trattamenti.

Tra i principali esami necessari per la diagnosi di LMA si ricordano:

1. Esame emocromocitometrico/striscio di sangue periferico: misura il numero di globuli bianchi, rossi e piastrine del sangue periferico (SP) e dettaglia in percentuale e valore assoluto i 5 principali tipi di globuli bianchi (i granulociti neutrofili, eosinofili e basofili, i monociti ed i linfociti), le cui frazioni più rare ed immature (blasti, pro mielociti e mielociti) possono anche essere esaminati più approfonditamente al microscopio ottico.
2. Aspirato e Biopsia del Midollo Osseo: entrambe le procedure vengono eseguite in tutta sicurezza introducendo un ago in un osso sul retro del bacino, precisamente la spina iliaca postero-superiore. Con l'aspirato midollare, una volta posizionato opportunamente l'ago in anestesia locale, si procede a 2-4 brevi ripetute aspirazioni della durata di pochi secondi, allo scopo di raccogliere adeguati campioni di midollo osseo. La biopsia osteomidollare (BOM) è una procedura che prevede l'estrazione di un piccolo cilindro d'osso con un apposito ago. Viene eseguita sempre in anestesia locale. L'esecuzione della BOM per l'inquadramento clinico-prognostico nel sospetto di leucemia acuta mieloide non sempre viene ritenuta necessaria dall'oncoematologo.


	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 4 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

3. **Analisi morfologica:** consiste nell'esaminare al microscopio ottico le caratteristiche morfologiche delle cellule midollari presenti in campioni di aspirato midollare e sangue periferico. Fornisce importanti informazioni per la diagnosi e la definizione della fase di malattia.
4. **Analisi citogenetica:** consente di esaminare il numero e la struttura dei cromosomi delle cellule midollari presenti in campioni di aspirato midollare o sangue periferico. Alcune peculiari alterazioni cromosomiche possono essere associate ad una prognosi favorevole o sfavorevole per la LMA.
5. **Analisi immunofenotipica:** permette di esaminare le caratteristiche di superficie delle cellule leucemiche presenti in campioni di aspirato midollare e sangue periferico, facilitando la diagnosi e, in alcuni casi, permettendo di monitorare nel tempo la risposta ai trattamenti.
6. **Analisi molecolare:** è utile per esaminare la presenza, nelle cellule midollari di campioni di aspirato midollare e/o sangue periferico di "marcatori molecolari" di malattia che possono facilitare l'inquadramento prognostico e permettere di monitorare nel tempo la risposta ai trattamenti. I "marcatori molecolari" originano da alterazioni cromosomiche o del DNA.

Nella maggior parte dei casi le cellule leucemiche invadono il midollo osseo ed il sangue periferico. Molto raramente, la leucemia mieloide acuta può manifestarsi come un tumore "extra-midollare" (cloroma o sarcoma granulocitico). Raro è anche il coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

La leucemia acuta mieloide si suddivide in sottotipi che vengono definiti attraverso le analisi diagnostiche su midollo osseo e sangue periferico.

Trascurando le forme più rare di LMA, la classificazione seguente (classificazione FAB o French-American-British, che recentemente è stata integrata e sostituita con la classificazione WHO (World Health Organization) illustra i diversi e numerosi sottotipi che mettono in luce la complessità diagnostica:

	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 5 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

MO: Mieloblastica indifferenziata

M1: Mieloblastica senza maturazione

M2: Mieloblastica con maturazione

M3: Promielocitica

M4: Mielomonocitica

M5: Monoblastica


M6: Eritroleucemia

M7: Megacariocitica

Leucemia promielocitica (M3)

Una menzione a parte merita la **leucemia acuta promielocitica (M3)** che si caratterizza per la presenza di una peculiare alterazione a carico dei cromosomi 15 e 17, con scambio reciproco di materiale cromosomico. Questa alterazione blocca la maturazione dei globuli bianchi allo stadio di promielociti e lo sblocco può essere facilitato da una sostanza derivata dalla vitamina A nota come acido transretinoico (ATRA). Molto spesso i pazienti con LAM-M3 hanno all'esordio della malattia importanti problemi di coagulazione per i quali deve essere prontamente intrapreso un trattamento specifico in centri di Ematologia altamente specializzati.

Grazie ad un'approfondita conoscenza dei meccanismi molecolari alla base di questa forma di leucemia, la prognosi della LMA-M3 è molto migliorata. L'associazione tra ATRA e chemioterapia permette di ottenere remissioni complete durature e guarigioni. Per i pazienti che presentano iniziali segni di ripresa di malattia, oggi sono disponibili nuove terapie mirate come il Triossido di Arsenico, capaci di riportare la malattia in remissione completa e duratura nella grande maggioranza dei casi.

	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 6 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Trattamenti


Quasi la totalità dei pazienti con leucemia mieloide acuta devono essere sottoposti ad una terapia. Il piano terapeutico dipende da diversi fattori tra cui:

- età del paziente e le condizioni cliniche
- sottotipo di LMA
- presenza di malattia nel sistema nervoso centrale
- presenza di gravi infezioni alla diagnosi
- storia di precedente mielodisplasia o di precedenti terapie radio-chemioterapiche

Nella maggior parte dei casi il trattamento di scelta è rappresentato dalla chemioterapia secondo schemi inseriti nell'ambito di protocolli clinici condivisi da numerosi centri di Ematologia con esperienza nel campo della cura delle leucemie acute mieloidi.

La terapia si distingue in chemioterapia intensiva, terapia targeted, terapia a basse dosi e terapia di supporto.

Nei pazienti con età maggiore di 60-65 anni la chemioterapia intensiva ha spesso risultati inferiori rispetto ai più giovani. Questo è in relazione sia ad una maggiore frequenza di caratteristiche biologiche più aggressive rispetto alle leucemie dei soggetti più giovani, sia ad una maggiore fragilità clinica dei soggetti più anziani. Nonostante ciò, sulla scorta dei risultati clinici fino ad oggi disponibili, la possibilità di porre l'indicazione per una chemioterapia intensiva va sempre presa in considerazione anche nei soggetti di età maggiore di 60-65 anni, previa un'attenta ed approfondita valutazione delle caratteristiche della leucemia e del paziente. In tali pazienti, la recente introduzione della combinazione di farmaci anti-bcl2 ed agenti ipometilanti rappresenta una valida opzione terapeutica, con risultati incoraggianti e la possibilità di ottenere una remissione completa dalla malattia con durata anche superiore ai 12-18 mesi.


	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 7 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

La chemioterapia intensiva molto spesso abbina almeno due chemioterapici allo scopo di ottenere la remissione completa di malattia. Quella a bassa dose ha l'obiettivo di attuare un controllo temporaneo della progressione della malattia senza cercare la remissione completa e prevede solitamente l'uso di un solo chemioterapico.

La terapia della leucemia mieloide acuta prevede:

Chemioterapia

Ha lo scopo di eliminare le cellule leucemiche presenti nel midollo osseo e nel sangue così da permettere alle cellule immature normali residue del midollo di crescere e maturare per produrre cellule normali del sangue. Nella terapia intensiva i chemioterapici sono somministrati per via endovenosa, nella terapia conservativa possono essere somministrati anche per bocca. La chemioterapia intensiva viene somministrata in regime di ricovero, durante il quale il paziente viene sottoposto ad uno stretto monitoraggio dei valori dell'emocromo che raggiungono livelli molto bassi sia di globuli bianchi, sia di rossi e piastrine (fase di aplasia). La fase di aplasia può complicarsi con infezioni talora gravi che richiedono una complessa terapia antibiotica. La fase iniziale della chemioterapia intensiva viene denominata chemioterapia di induzione mentre le fasi successive chemioterapia di consolidamento e/o di mantenimento. Nella larga maggioranza dei protocolli clinici la chemioterapia di induzione si basa sull'associazione di 2 chemioterapici, un'antraciclina (va ricordato che le antracicline furono scoperte in Italia) e la citarabina. In caso di mutazioni molecolari potenzialmente aggredibili con farmaci specifici, un terzo agente targeted può essere aggiunto ai 2 agenti chemioterapici convenzionali. La chemioterapia di consolidamento e/o di mantenimento possono avere modalità leggermente diverse in base ai diversi protocolli clinici. Al termine della chemioterapia di induzione ed in alcuni casi anche delle terapie di consolidamento/mantenimento, vengono ripetute alcune analisi sul midollo osseo e sul sangue periferico per definire la risposta al trattamento

	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 8 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Catetere venoso

Data la necessità di utilizzare molto frequente la via di somministrazione endovenosa, in particolare nella terapia intensiva, si posiziona di un catetere venoso centrale (CVC) in una vena del collo o sotto la clavicola, oppure in una vena periferica (PICC). Grazie al catetere venoso centrale vengono facilitati i prelievi di sangue, le trasfusioni di sangue e l'infusione di chemioterapici e antibiotici.

Trasfusioni


A seguito della chemioterapia, i valori dell'emocromo scendono spesso a livelli molto bassi prima che le cellule normali del sangue ricomincino a crescere. In questa fase è molto frequente che i pazienti debbano ricorrere a trasfusioni di globuli rossi e di piastrine.

Risposta al trattamento

Se la chemioterapia di induzione ha successo, il paziente ottiene la remissione completa della malattia. I valori dell'emocromo tornano nella norma (o quasi), il numero di cellule leucemiche (blasti) all'analisi morfologica del midollo osseo è <5% ed il paziente è solitamente in grado di lasciare l'ospedale. Le terapie di consolidamento/mantenimento hanno lo scopo di mantenere la remissione completa il più a lungo possibile, e fino al trapianto per coloro che possono essere avviati a tale procedura. La durata della chemioterapia e l'indicazione al trapianto dipendono dal tipo di leucemia, dalla sua categoria di rischio e dalle condizioni del paziente.

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Fino a 65-70 anni di età, i pazienti affetti da LMA possono essere candidati al trapianto di midollo. Il trapianto di midollo autologo (ovvero utilizzando le proprie cellule staminali emopoietiche) trova limitate indicazioni nella LMA.

	MODULO INFORMATIVO	ALL11_IOematT001_SIC	Pag 9 di 9
	LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE	Verifica Dr E Berselli – RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Il trapianto allogenico (ovvero utilizzando le cellule staminali emopoietiche di un donatore sano) trova piena indicazione per tutte le leucemie acute ad alto rischio che raggiungono la remissione completa. La decisione di candidare un paziente con leucemia al trapianto autologo o allogenico è in relazione al tipo di leucemia, alla sua categoria di rischio, all'età del paziente, alle sue condizioni cliniche e si accompagna sempre ad un approfondito colloquio con i medici dell'Unità Trapianto su potenziali rischi e benefici. Le leucemie a buona prognosi non vengono mai candidate al trapianto, a meno che nel corso del trattamento si assista ad una ricaduta della malattia o la risposta venga giudicata insoddisfacente o incompleta.

Il trapianto allogenico resta l'unica arma in grado di offrire una speranza di guarigione anche in leucemie in fase avanzata o refrattarie ai trattamenti convenzionali. Il Centro Trapianti di Pesaro ha maturato un'adeguata esperienza in campo trapiantologico, è accreditato JACIE per il trapianto da donatore non consanguineo ed offre la possibilità del trapianto da sorgenti alternative come donatore familiare aploidentico o parzialmente compatibile.