

EMOPOIESI

Mielopoiesi

- eritropoiesi
- granulo-monocitopoiesi
- piastrinopoiesi

Linfopoiesi

Ogni giorno, per ogni Kg di peso corporeo, vengono rinnovati:

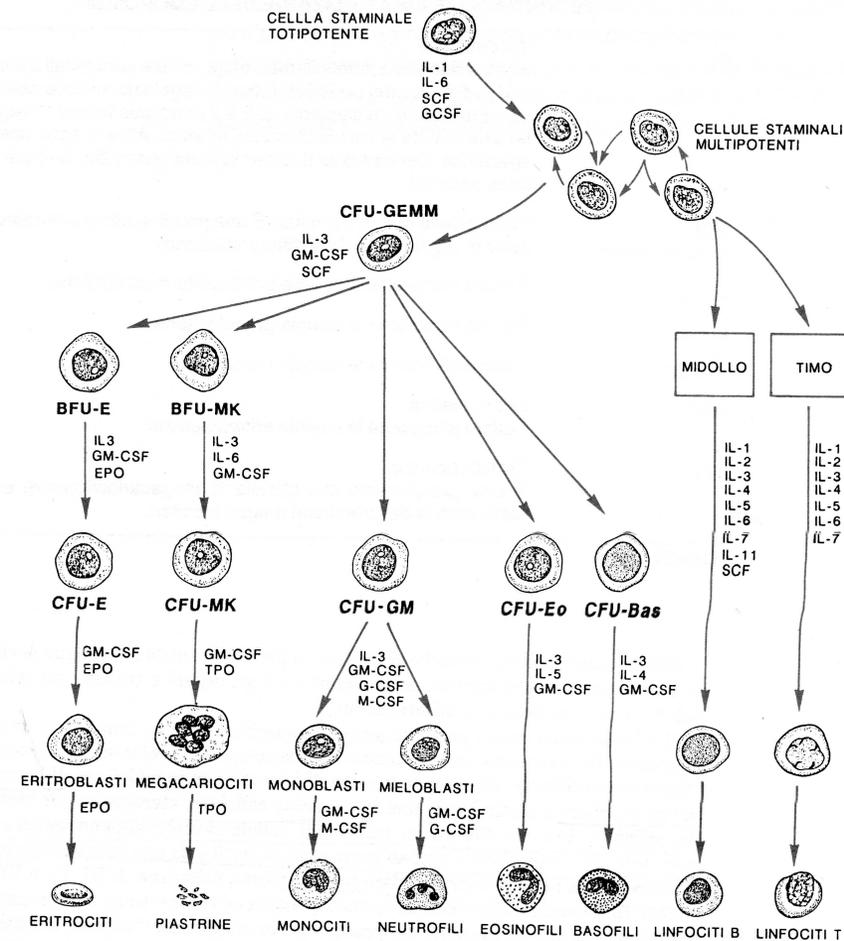
3,2 miliardi di eritrociti

1,6 miliardi di granulociti

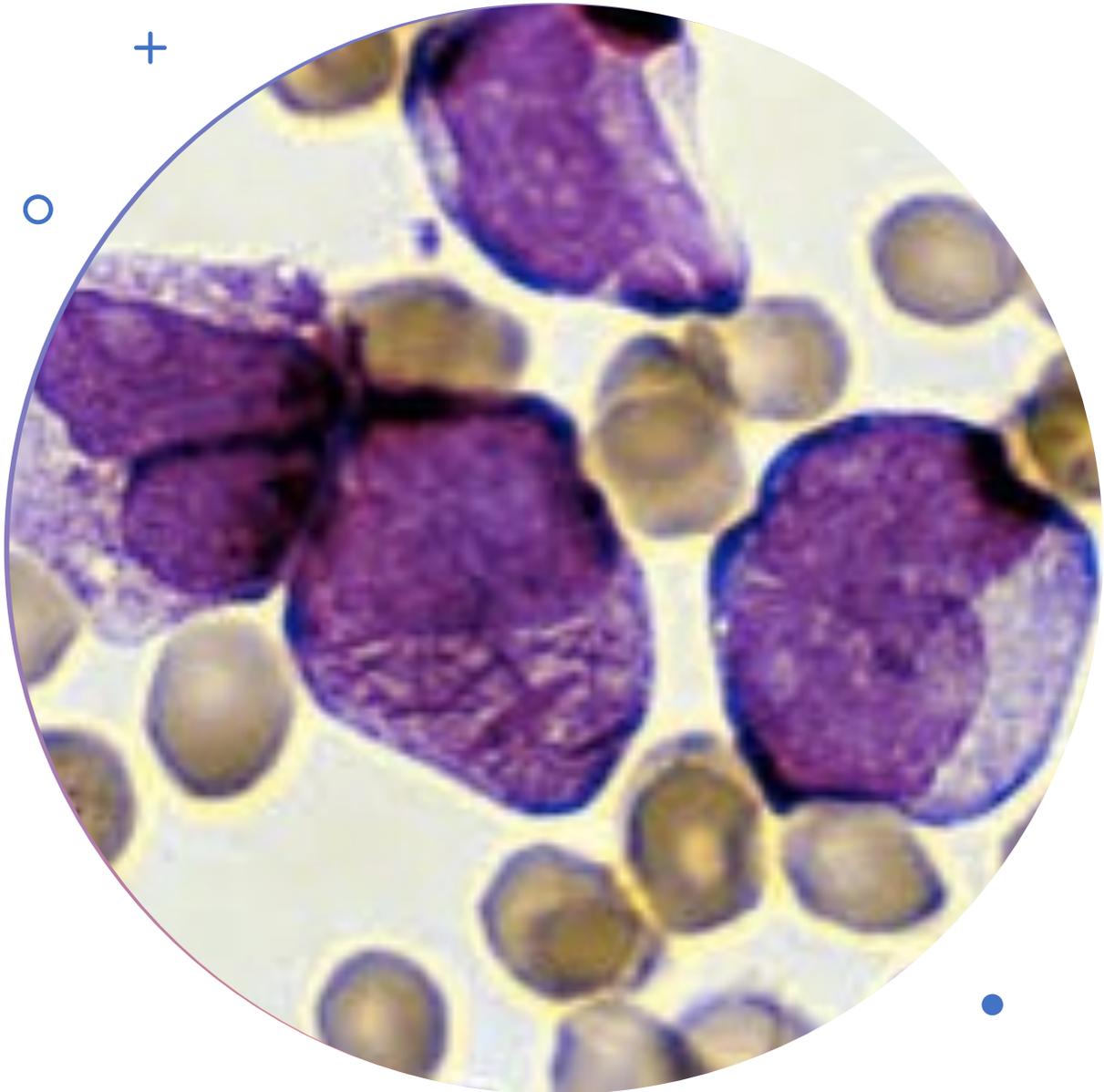
1,4 miliardi di piastrine

Tessuto emopoietico (midollo osseo):

ha sede nelle ossa a struttura spugnosa (ossa brevi, ossa piatte, estremità prossimali delle ossa lunghe)



La emopoiesi. Le cellule staminali e la loro progenie proliferano, differenziano e maturano sotto l'influenza ed il controllo di **numerosi fattori microambientali ed umorali**, per i quali possiedono dei recettori specifici.

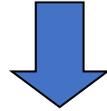


Leucemie acute

- Patologie caratterizzate da una proliferazione anomala della cellula staminale ematopoietica
- La cellula trasformata (blasto) perde i meccanismi complessi che ne regolano la proliferazione e la differenziazione, e acquisisce alterazioni cromosomiche e molecolari.

Leucemie acute

Eziologia, ovvero: qual è la causa?



sconosciuta

↑ RISCHIO

- S. di Fanconi , S.Down
- Esposizione a:
 - sostanze chimiche
 - citostatici
 - radiazioni ionizzanti
- **VIRUS**
 - **virus HTLV-1 : leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto**
 - **virus di Epstein-Barr : linfoma di Burkitt**

Leucemie acute

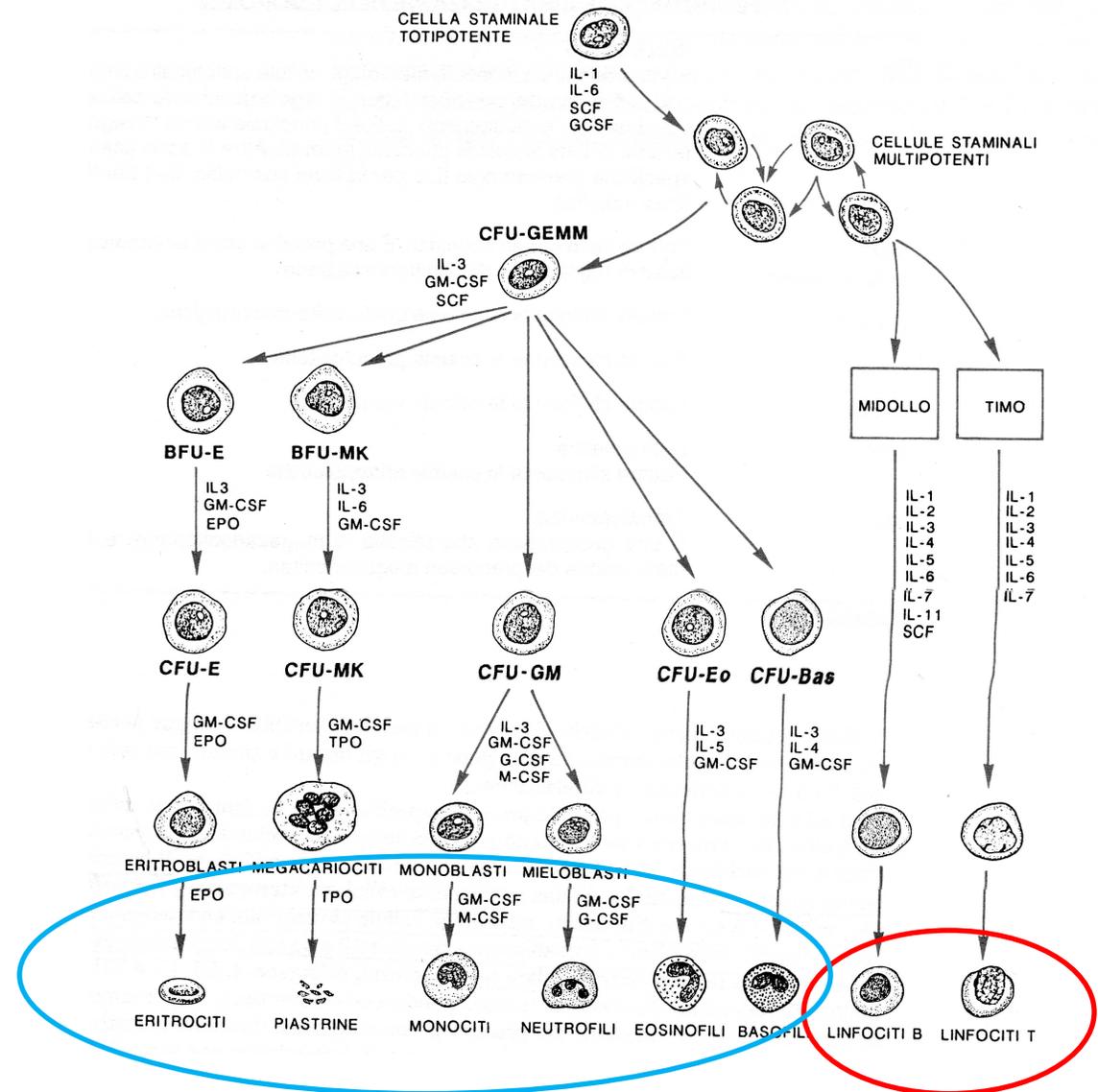
Il tipo di leucemia è determinato dal tipo di cellula interessata dalla trasformazione neoplastica in fasi molto precoci dello sviluppo :

-L.A. MIELOIDE, più frequente nell'adulto

(linea cellulare interessata: mieloide)

-L.A. LINFOIDE, più frequente nel bambino

(linea cellulare interessata: linfoide)



Leucemie acute

Accumulo di cellule Immature (BLASTI)

- nel midollo osseo
- nei tessuti (linfonodi, milza, cute, SNC, scheletro)
- nel sangue periferico

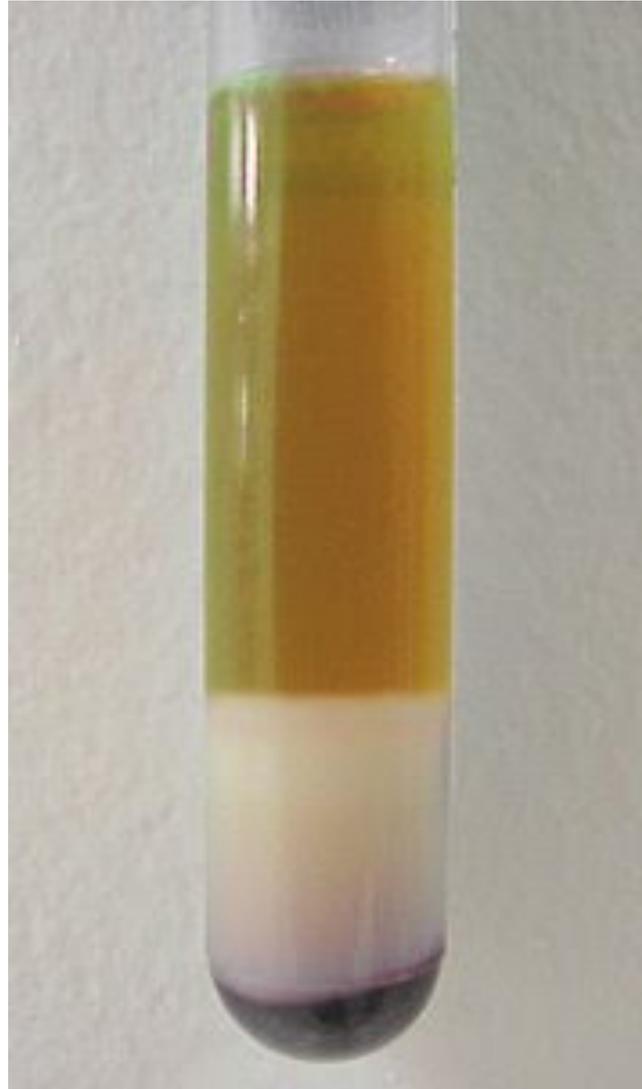


Produzione insufficiente (insufficienza midollare) di cellule mature (eritrociti, granulociti, piastrine) : anemia, infezioni, emorragie



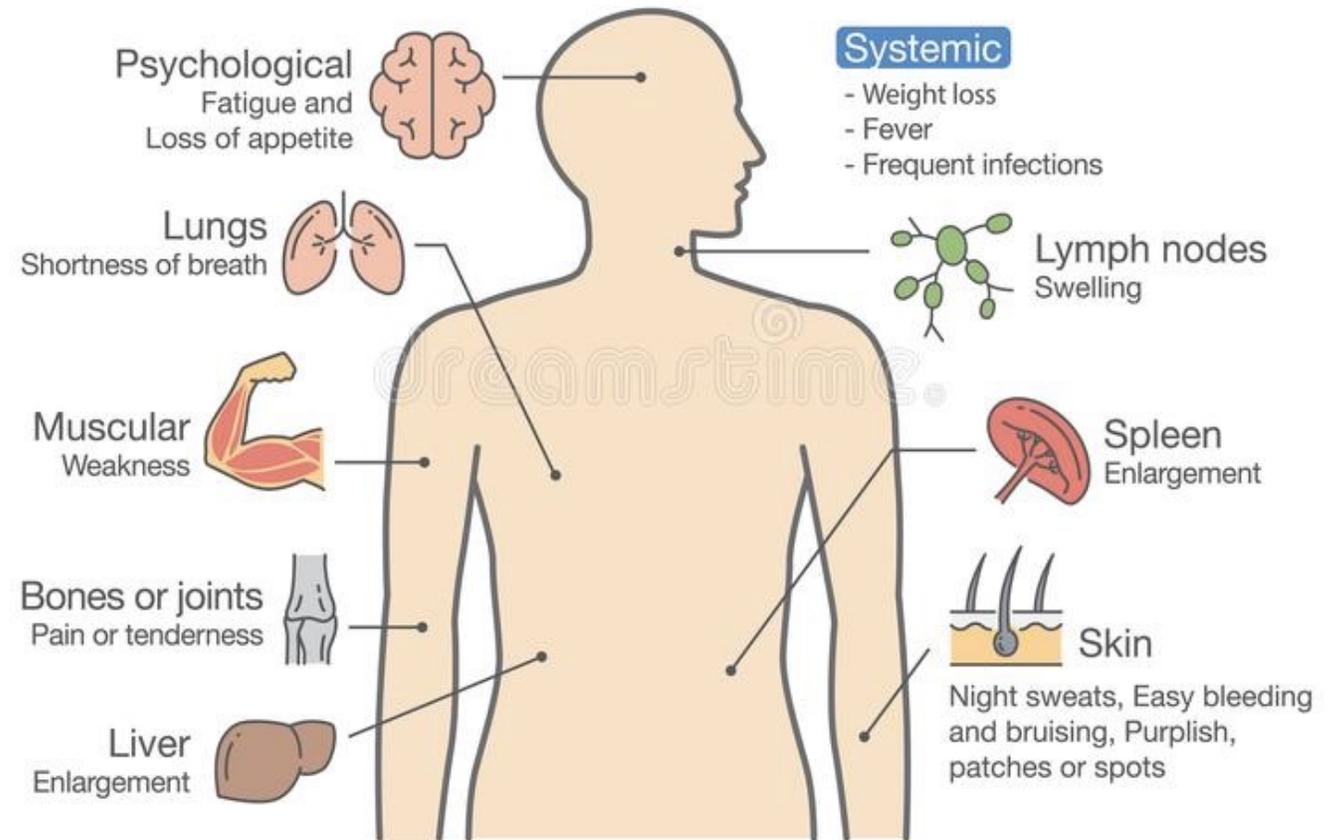
Segni e sintomi correlati all'infiltrazione di organi e tessuti: tumefazioni

Leucemie acute: dalla parola *leukos* (bianco) e *aima* (sangue)



Leucemie acute: manifestazioni cliniche

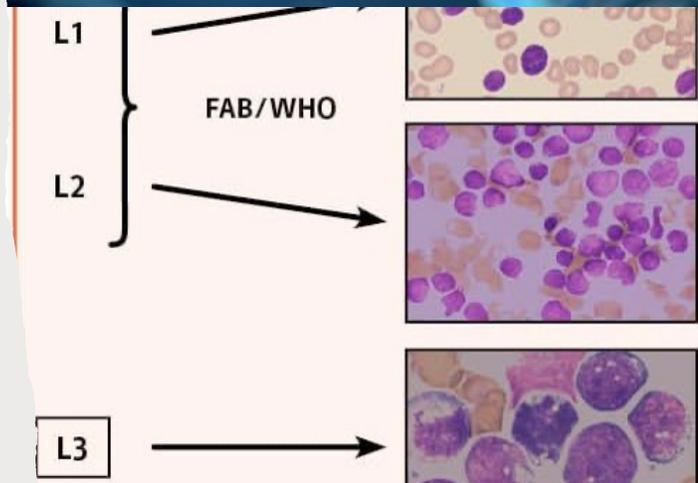
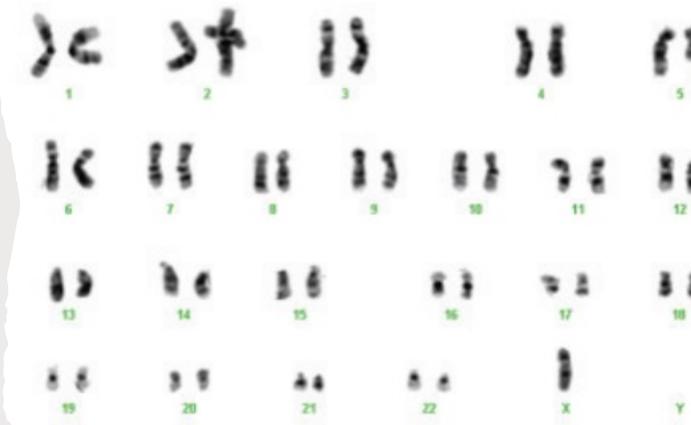
- Astenia, pallore cutaneo, sudorazione intensa
- Sanguinamento, anche spontaneo
- Linfadenopatie
- Spleno-epatomegalia
- Ipertrofia gengivale
- Gengivorragia
- Dolore ossei, muscolari
- Vomito, cefalea, confusione mentale



Leucemie acute: classificazione

Si basa su diversi criteri :

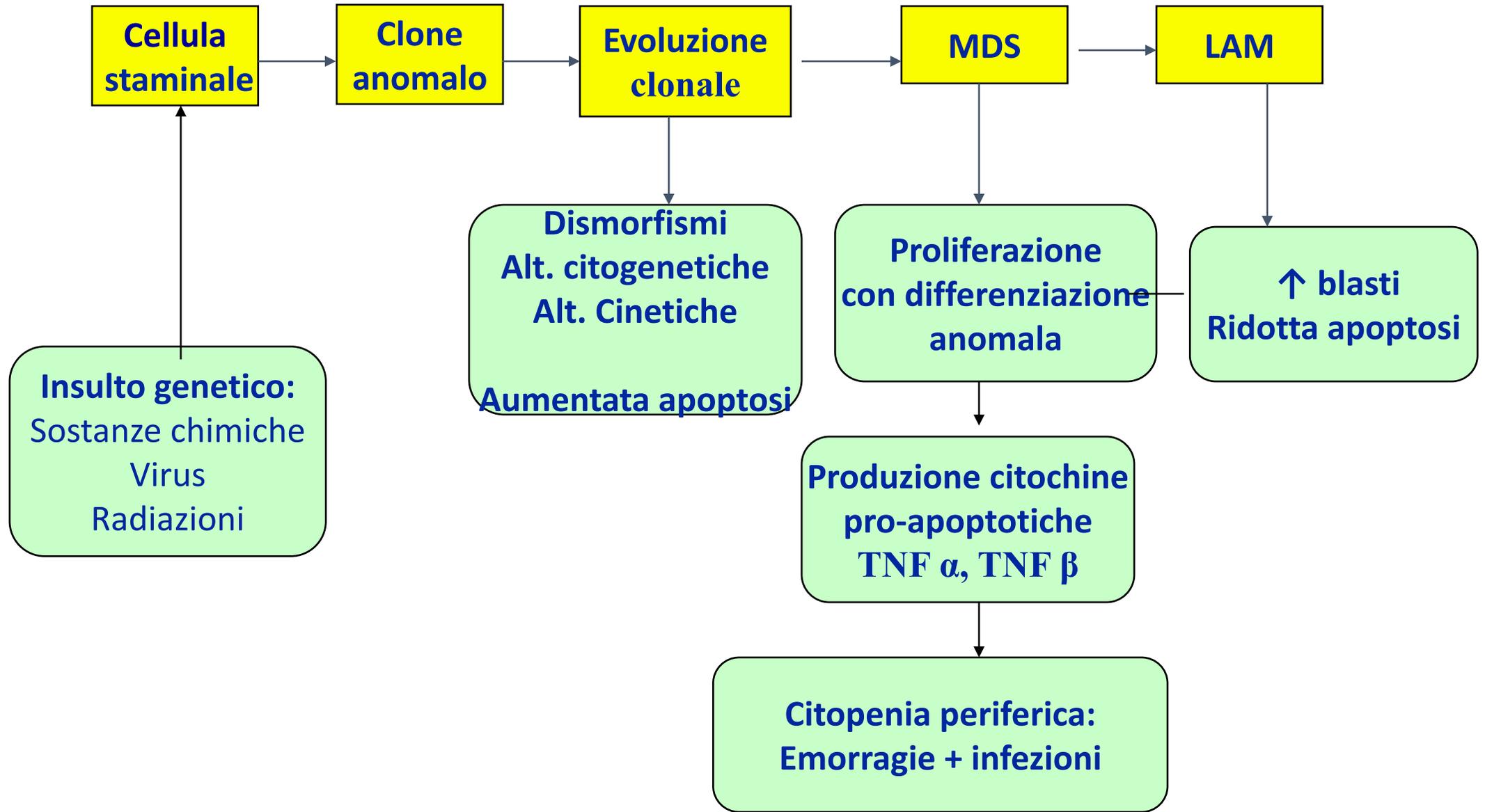
- **Morfologici:** ovvero le caratteristiche della forma, dell'aspetto delle cellule leucemiche al microscopio ottico (colorazione panottica di May-Grunwald-Giemsa)
- **Immunofenotipici:** marcatori cellulari identificati con l'impiego di anticorpi monoclonali (CD)
- **Citogenetici:** alterazioni cromosomiche
- **Genotipici:** alterazioni geniche specifiche (formazione di geni di fusione, delezioni, traslocazioni)



Leucemie acute mieloidi: caratteristiche principali

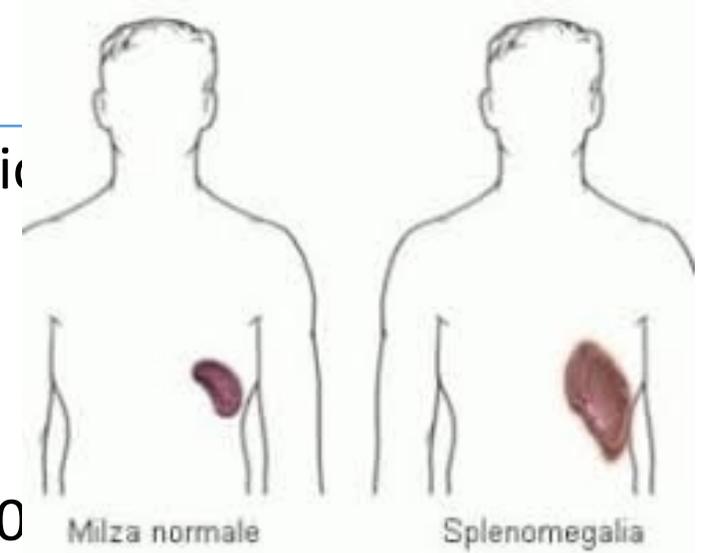
- Età mediana di insorgenza: 60-65 aa
- Insorgenza:
 - *de novo*
 - *correlate all'impiego di terapie per curare altri tumori (agenti chemio-radioterapici)*
 - *secondarie a Sindrome Mielodisplastica*
- Interessamento Sistema Nervoso Centrale (SNC): raro

Storia naturale e fisiopatologia delle Sindromi Mielodisplatiche



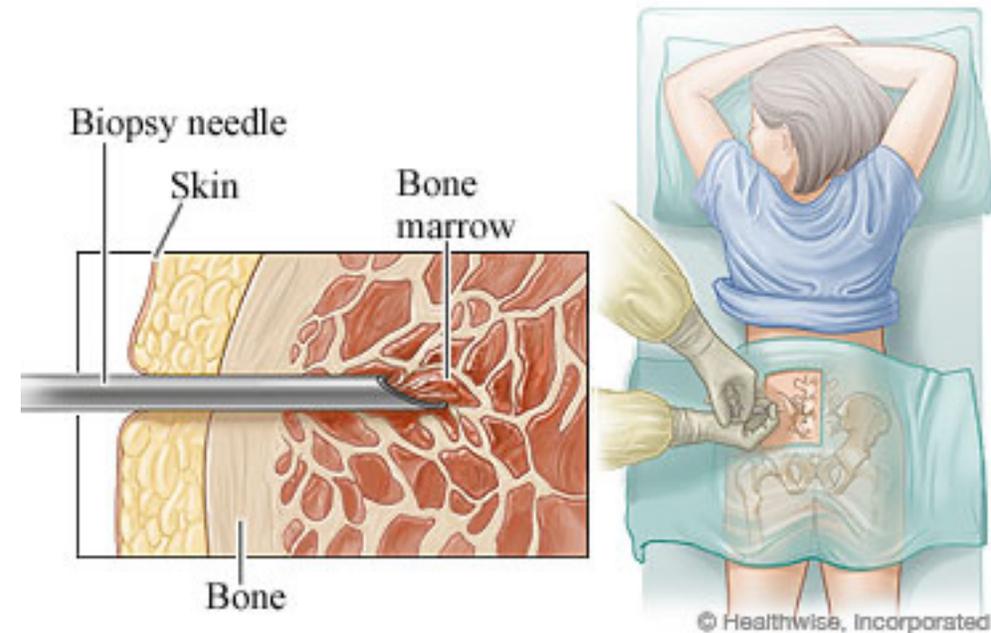
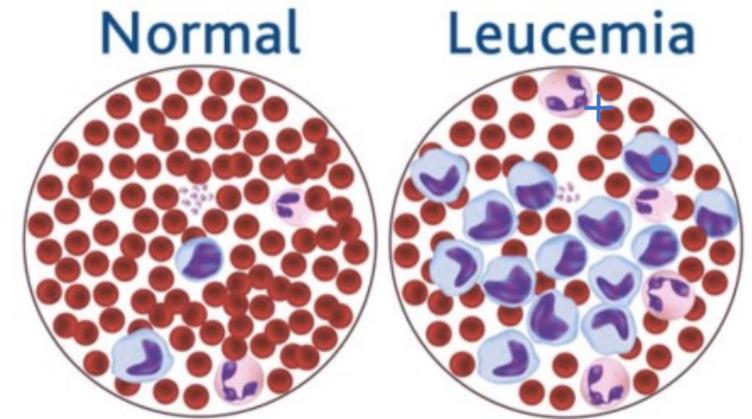
Leucemie acute linfoidi: caratteristiche principali

- **Età di insorgenza:** è la forma di LA che prevale in età pediatrica (**80%** delle leucemie del bambino)
- Rappresenta 1/3 dei tumori infantili
- Incidenza: 3-4 casi/anno/100.000 abitanti (tra 0 e 18 anni)
- **LAL dell'adulto: 15%** delle leucemie **dell'adulto**; 1 caso/100.0 abitanti Età: >45 aa
- **Fenotipo immunologico:**
 - 80% B (20% Ph +)
 - 20% T
- **Aspetti clinici:**
 - Linfadenomegalie superficiali e profonde, > mediastiniche
 - Splenomegalia
 - Interessamento del Sistema Nervoso Centrale



Leucemie acute: indagini di laboratorio

- **Emocromo e striscio sangue venoso periferico:**
 - Aumento dei globuli bianchi (talvolta riduzione)
 - presenza di forme immature e **blasti** circolanti
- **Immunofenotipo, citochimica** sul sangue periferico e sul midollo: diverse a seconda della linea interessata
- **Studi citogenetici e molecolari**



Leucemie acute: fattori prognostici negativi

- **Leucemia linfoide acuta:**
- Massa leucemica
- Interessamento sistema nervoso centrale
- Fenotipi T, L3
- Alcuni genotipi

- **Leucemia mieloide acuta:**
- Massa leucemica
- Leucemia eritroblastica (M6) e megacarioblastica (M7)
- Alcuni genotipi complessi

Leucemie acute: strategie terapeutiche

E' sempre necessario instaurare una **terapia d'urgenza in centri specializzati (reparti di ematologia)**

- **Protocolli chemioterapici intensivi** con farmaci attivi sulle diverse forme di leucemia
- Disponibilità di anticorpi monoclonali specifici per alcuni tipi cellulari
- Terapia di supporto (antibiotici, antivirali, antifungini, fattori di crescita)
- Terapia trasfusionale



Leucemie acute: punti cardine della terapia

- Prevenzione/terapia delle infezioni
- Profilassi/cura delle emorragie
- Correzione dell'anemia
- Riduzione della massa leucemica
 - Terapia citotossica (Chemioterapia)
 - Terapia mirata (es: uso di farmaci inibitori della tirosinchinasi nelle LAL Ph+; acido retinoico nella leucemia acuta promielocitica)
- Terapia di consolidamento
- Profilassi dell'interessamento del Sistema Nervoso Centrale

Leucemie acute: terapia

Il fine della terapia è quello di indurre una **remissione completa**, ossia il ripristino di una emopoiesi normale con **blasti <5%** e dimostrazione della remissione anche a livello molecolare

- La terapia si articola in:
 - Induzione
 - Consolidamento
 - Reinduzione
 - Mantenimento
- E' prevista una profilassi del sistema nervoso centrale (puntura lombare)
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche



Leucemie acute: terapia e remissione



I pazienti si considerano **guariti** se in **remissione completa** per più di 5 anni

I pazienti che hanno ottenuto una remissione completa devono essere sottoposti ad accurato **monitoraggio**, comprendente:

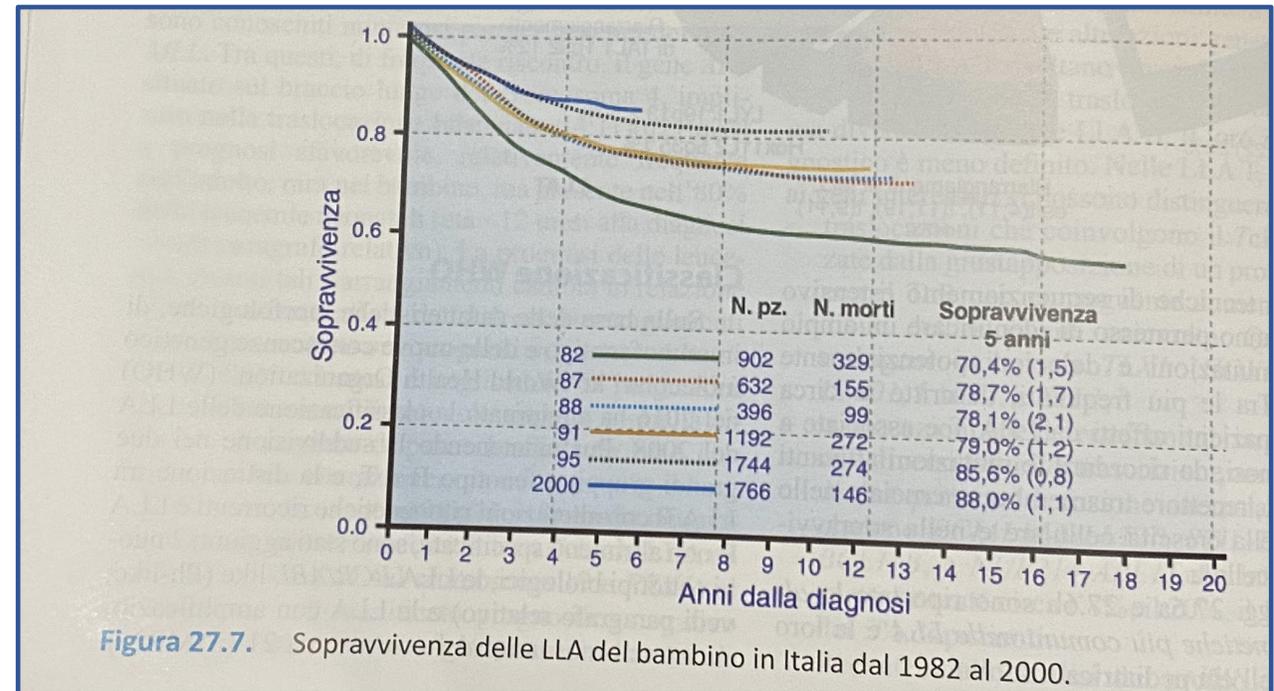
- ✓ esame emocromocitometrico
- ✓ valutazione morfologica dello striscio di sangue periferico
- ✓ aspirato midollare.

Leucemie acute: risultati dei trattamenti

Leucemia mieloide acuta

ETA'	% RC	% PAZIENTI LUNGO-SOPRAVVIVENTI
< 60 ANNI	75%	45%
> 60 ANNI	50%	< 15%

Leucemia linfatica acuta del bambino



Leucemie acute:

**terapie mirate su
specifici
bersagli molecolari**

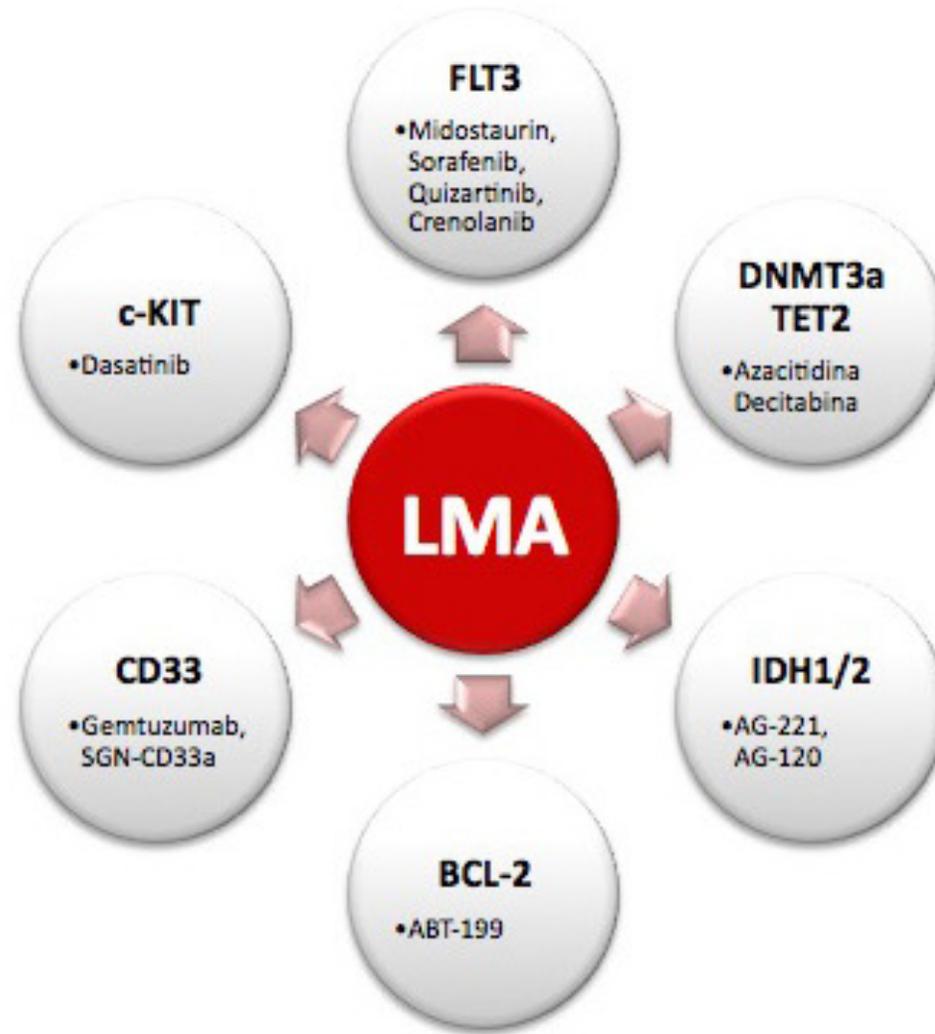
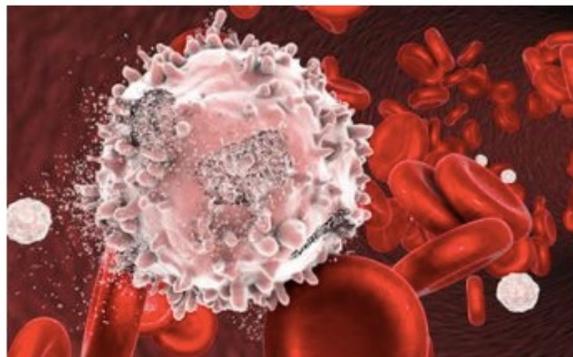


Figura 1. Esempi di bersagli molecolari e terapie mirate nella LMA

Leucemia linfoblastica acuta, verso una terapia 'chemio-free'

Autore: Redazione, 10 Novembre 2020



Uno studio italiano sottolinea i buoni risultati di una combinazione di terapia mirata a bersaglio molecolare e immunoterapia

Roma – Un gruppo di ricerca tutto italiano ha dimostrato che una combinazione di terapia mirata a bersaglio molecolare e immunoterapia può fronteggiare con successo il tipo più frequente di **leucemia linfoblastica acuta** degli adulti, evitando la chemioterapia e i suoi pesanti effetti collaterali. I risultati dello **studio, promosso dalla Fondazione GIMEMA**, sostenuto dal 5 per mille di **Fondazione AIRC** e con il contributo di **Amgen**, sono stati pubblicati sulla rivista *New England Journal of Medicine* il 22 ottobre scorso. L'importanza del lavoro è stata sottolineata anche dal **Presidente della Repubblica Sergio Mattarella** nel suo intervento durante la cerimonia dedicata a "I Giorni della Ricerca" di Fondazione AIRC, al Quirinale il 26 ottobre.

L'idea del progetto ha avuto inizio circa 15 anni orsono e oggi diventa realtà. I risultati della terapia "chemio-free" sperimentata in un campione di pazienti adulti affetti da **leucemia linfoblastica acuta (LLA) con una alterazione del cromosoma Philadelphia (Ph+)**, confermano il successo del protocollo clinico messo a punto da un gruppo di ricerca tutto italiano. **Il 98% dei pazienti raggiunge la remissione ematologica completa**, ovvero non presenta più tracce di malattia, e il 60% mostra quella che gli esperti chiamano risposta molecolare. Inoltre, **dopo un anno e mezzo dall'inizio del trattamento la sopravvivenza generale è pari al 95%** e quella senza la malattia arriva all'88%. A tali risultati si è giunti senza ricorrere alla chemioterapia sistemica che porta con sé effetti collaterali molto pesanti, ma puntando su una combinazione di terapia mirata a bersaglio molecolare e immunoterapia.

"Questo studio è la consacrazione di un'idea e giunge alla fine di un lungo percorso nel quale abbiamo cercato di eliminare la chemioterapia nelle fasi iniziali dal trattamento di questa forma speciale di leucemia linfoblastica acuta", afferma **Robin Foà**, Professore di Ematologia all'Università Sapienza di Roma, primo autore dell'articolo pubblicato sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine*.

Nello studio, condotto dai Centri di Ematologia che afferiscono al Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) con il coordinamento di Robin Foà, sono stati coinvolti **63 pazienti con LLA Ph+** di età superiore a 18 anni e senza limite inclusivo di età (il più anziano aveva 82 anni), sottoposti a una prima fase di trattamento (induzione) con l'inibitore tirosin chinasi **dasatinib**, **seguita da una seconda fase** (consolidamento) con l'anticorpo monoclonale bispecifico **blinatumomab**, quindi una terapia di induzione e consolidamento **senza chemioterapia**. Ebbene, già dopo la prima fase di induzione, 3 pazienti su 10 mostravano una risposta molecolare e i numeri sono raddoppiati (6 pazienti su 10) dopo i due cicli di blinatumomab previsti nello studio, fino ad arrivare a 8 su 10 se i cicli di anticorpo aumentavano. Tutti gli studi biologici sono stati condotti centralmente per garantire l'uniformità delle analisi in laboratori certificati.

Blinatumumab: capostipite degli anticorpi a doppio bersaglio, farmaci che potenziano l'attività antitumorale del sistema immunitario: la loro caratteristica è di legarsi contemporaneamente a due bersagli, costruendo un 'ponte' che connette le cellule T alle cellule tumorali bersaglio. Grazie a questo 'ponte', le cellule T possono agire a distanza ravvicinata sulle cellule tumorali, riconoscendole, legandosi ad antigeni specifici e rilasciando molecole che ne provocano la morte.

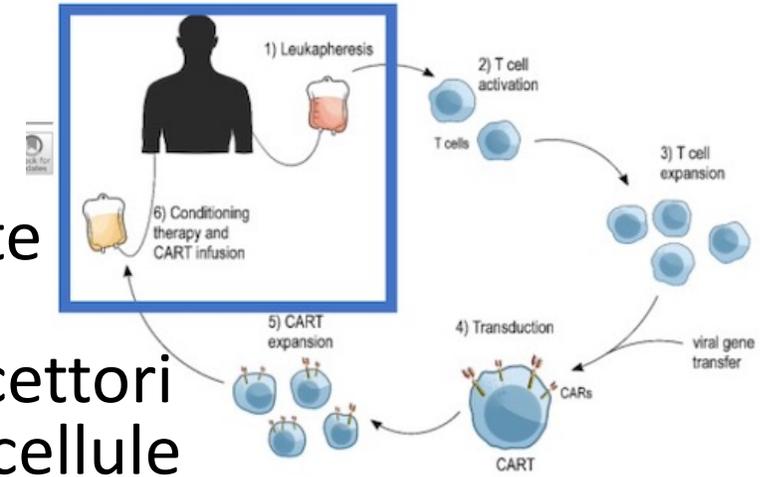
Trattamento:

1^a fase: Dasatinib (inibitore TK)

2^o fase: Blinatumumab*
(Ac monoclonale bispecifico CD19-CD3)

Terapia cellulare delle leucemie: CAR-T (Chimeric antigen receptor-T)

- I **linfociti T** vengono estratti dall'organismo del paziente (mediante leucoferesi) e poi riprogrammati (ingegnerizzazione) in modo che possano produrre recettori opportuni per **riconoscere** e **attaccare** tipi specifici di cellule tumorali.
- Nei linfociti del paziente viene inserito **un frammento di DNA** che attiva la produzione della proteina che fungerà da recettore
- Questa integrazione tra immunoterapia e ingegnerizzazione cellulare realizza una sorta di **riprogrammazione del sistema immunitario**.



Ad oggi, le CD19 CAR-T cells sono state approvate in Italia per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) resistenti o recidivati e per pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LAL) a cellule B fino a 25 anni di età. I risultati ottenuti in queste patologie dimostrano tassi di remissione completa (RC) molto elevati (70-90%), ma le recidive sono comunque presenti.

CAR-T Cell Cancer Treatment

The treatment harnesses a patient's T cells, which are part of the immune system, to fight cancer.



LOYOLA
MEDICINE

STEP 2

At the lab, the T cells are genetically modified to include a gene that instructs the cells to target and kill cancer cells.



STEP 1

T cells are collected from the patient and sent to a lab.



STEP 3

Millions of genetically modified T cells are infused back into the patient.

