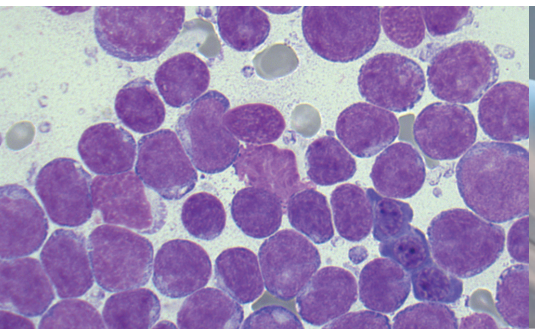
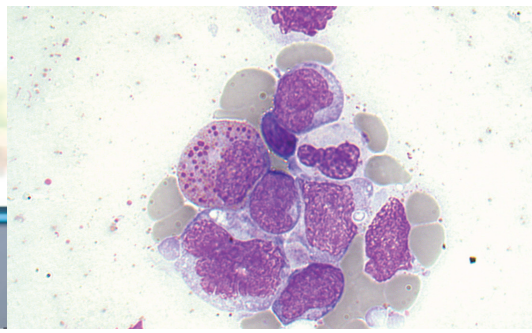
HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group





Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

Leucemia acuta negli adulti: Una risorsa per operatori sanitari

Caro Collega

È con grande piacere che il gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP [Infermieri e operatori sanitari di ematologia]) presenta il programma di apprendimento "Leucemia acuta negli adulti: una risorsa per gli operatori sanitari".

Un team di infermieri specializzati, che operano in campo ematologico/oncologico, di ematologi e un gruppo di tutela dei diritti del paziente hanno collaborato allo sviluppo di questo ampio programma dedicato alla leucemia acuta.

Tale programma presenta temi rilevanti per l'approccio multidisciplinare di gruppo alla cura dei pazienti affetti da leucemia acuta e dei loro assistenti. Gli infermieri, altri operatori sanitari affini e le organizzazioni di pazienti svolgono un ruolo importante in questo processo e l'HNHCP è entusiasta di condividere con voi le informazioni più attuali ele raccomandazioni aggiornate per gestire le peculiarità in termini di gestione del paziente durante il decorso della malattia.

Il programma "Risorsa per la leucemia acuta per gli operatori sanitari" è stato reso possibile grazie a una borsa di studio di AMGEN (Europe) GmbH, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharma Switzerland AG, Roche Pharma AG Switzerland e Servier.

A nome del gruppo di infermieri ed operatori sanitari e della facoltà che ha collaborato a questa iniziativa, ci auguriamo che la "Risorsa per la leucemia acuta" sia preziosa per voi nella cura dei pazienti affetti da leucemia acuta.

Cordiali saluti,

Erik Aerts

Presidente

Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Il gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals riconosce con gratitudine i seguenti collaboratori per il lavoro di revisione e il loro contributo a questo programma di apprendimento.

Facoltà:

Erik Aerts (Zurigo, Svizzera)

Martin Alberts (Zurigo, Svizzera)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublino, Irlanda)

Marielle Wondergem (Amsterdam, Paesi Bassi)

Liz O'Connell (Dublino, Irlanda)

Carol Krcmar (Germania)

Il completamento tempestivo di questo programma di apprendimento sulla leucemia acuta non sarebbe stato possibile senza il sostegno editoriale di Carol Krcmar (scrittrice medica).

Il gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals riconosce con gratitudine i seguenti collaboratori per il lavoro di revisione e il loro contributo alla presente brochure:

Kirsty Crozier (Oxford, Regno Unito)

Agnieszka Wierzbowska (Lodz, Polonia)

Leucemia acuta: una risorsa per gli operatori sanitari è disponibile anche online sul sito

www.hemcare.org

Data di preparazione: 01.2020

Copyright© 2020, di HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati

Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Roche e Servier non hanno influito sulla scelta del contenuto della brochure.

Contenuto

Prefazione 3

Modulo I: Comprendere la leucemia acuta 7

Modulo II: Ottenere una diagnosi di leucemia acuta come base per le decisioni terapeutiche 15

Modulo III: Trattamento della leucemia mieloide acuta 29

Modulo IV: Trattamento della leucemia linfoblastica acuta 45

Modulo V: Gestione completa del paziente affetto da leucemia linfoide acuta e mieloide acuta 65

Leucemia acuta - Glossario terminologico 83

I fatti in breve

- La leucemia acuta è caratterizzata da una proliferazione neoplastica della linea cellulare linfoide (LLA) o della linea cellulare mieloide (LMA)
- L'età avanzata, l'esposizione a determinate sostanze chimiche e alcune sindromi genetiche sono associate ad una maggiore probabilità di sviluppare la leucemia acuta
- I segni e i sintomi della leucemia derivano da una mancanza di cellule ematiche mature: poiché il numero di cellule leucemiche (blasti) riempie lo spazio del midollo osseo, diminuisce il numero di cellule sane del midollo osseo
- Mentre è stato evidenziato un calo nei decessi per leucemia acuta, l'incidenzla leucemia acuta è costantemente aumentata, molto probabilmente a causa dei cambiamenti demografici e dell'associazione tra l'età avanzata e lo sviluppo della leucemia acuta
- le alterazioni più comunumente responsabili delle genesi leucemica sono rappresentate dalle traslocazioni cromosomiche.

Modulo I: Comprendere la leucemia acuta

A. Comprendere la leucemia acuta
B. Panoramica sulla produzione di cellule ematiche sane
C. Fisiopatologia della leucemia acuta
D. Fattori di rischio associati allo sviluppo della leucemia acuta
E. Incidenza delle leucemie acute
F. Comprendere il ruolo della genomica nella leucemia acuta
G. Prospettive future
Riferimenti

INTRODUZIONE: Comprendere la leucemia acuta

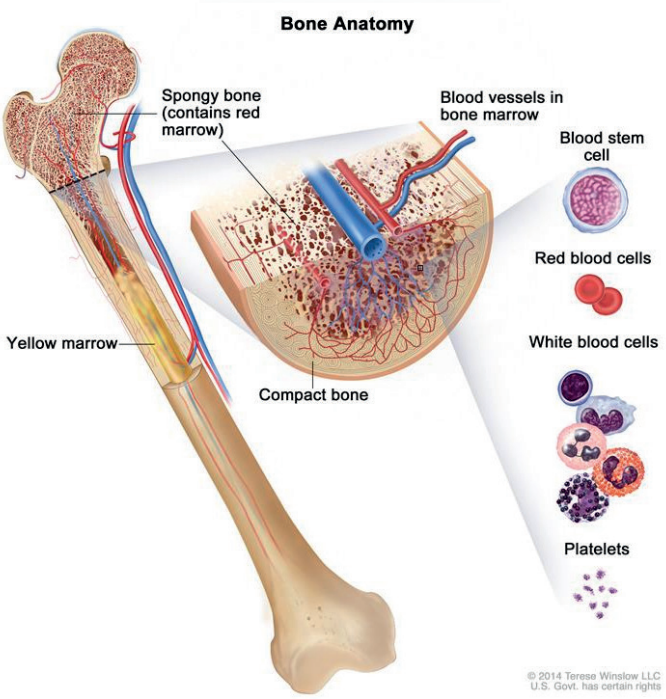
Il termine leucemia comprende un gruppo di neoplasie che interessano il sangue periferico il midollo osseo, il sistema linfatico e la milza. La leucemia acuta è una malattia neoplastica maligna che deriva dalla linea cellulare linfoide (leucemia linfoblastica/linfocitica/ linfoide acuta o LLA) o dalla linea cellulare mieloide (leucemia mieloidemielocitica acuta o LMA). La leucocitosi, un aumento della conta dei leucociti, è una risposta normale alle infezioni, ma quando la leucocitosi diventa cronica o aumenta progressivamente senza una causa evidente, può denotare la presenza un tumore maligno. Nella leucemia acuta, vi è una proliferazione incontrollata di cellule maligne e immature (note come blasti) del sistema ematopoietico.

I due tipi principali di leucemia acuta sono la leucemia linfoblastica acuta (LLA) e la leucemia mieloide acuta (LMA;). La leucemia acuta è una proliferazione di cellule immature derivate dal midollo osseo (blasti) che può anche interessare il sangue periferico o gli organi solidi. Sebbene la percentuale di cellule blastiche del midollo osseo necessaria per la diagnosi di leucemia acuta sia stata fissata a partire dal 30% (AbdulHamid 2011), la conta delle cellule blastiche è stata ridotta al 20% e non è necessaria una percentuale minima di cellule blastiche quando sono presenti alcune caratteristiche morfologiche e citogenetiche [consultare il Modulo 2: Stabilire una diagnosi di leucemia acuta].

La classificazione tradizionale francese-americana-britannica (FAB) di LLA e LMA si basa sulla morfologia e sulla colorazione citochimica dei blasti; l'European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL, Gruppo Europeo per la Caratterizzazione Immunologica delle Leucemie) propone ora di classificare la leucemia acuta in funzione del solo immunofenotipo. Lo schema di caratterizzazione OMS integra le informazioni sui dati molecolari, diagnostici e citogenetici. La caratterizzazione della leucemia acuta [consultare il Modulo 2] è una fase importante nel processo diagnostico in quanto non solo tali dati forniscono informazioni approfondite sulle anomalie citogenetiche che causano la malattia, ma la classificazione fornisce anche informazioni per determinare la prognosi e decidere la cura e la prognosi dei pazienti.

Panoramica sulle cellule ematiche Produzione

L'osso è composto da un tessuto osseo compatto, un tessuto osseo il midollo osse(**Fig. 1**). Il tessuto osseo compatto è costituto dallo esterno dell'osso. Il tessut o osseo spugnoso si trova principalmente dell e ossa e co n tiene il midollo rosso. Il midollo osseo si trova al centro della maggior parte delle ossa e ha molti vasi sanguigni.



Esistono due tipi di midollo osseo: rosso e giallo. Il midollo rosso contiene cellule staminali del sangue che possono diventare globuli rossi, globuli bianchi o piastrine. Il midollo giallo è composto principalmente dal grasso.

Figura 1: Anatomia ossea.

Normalmente, il midollo osseo produce cellule staminali del sangue (cellule immature), le cellule da cui si formano tutte le cellule del sangue. Le cellule staminali del sangue si differenziano in due tipi di cellule progenitrici: cellule progenitrici mieloidi e linfoidi. Le cellule progenitrici si convertono in cellule blastiche, che sono cellule ematiche immature. Una cellula progenitrice linfoide dà origine ai linfociti. I linfociti includono cellule Natural Killer (cellule NK), cellule B e cellule T, che partecipano alla risposta immunitaria del corpo. Le comuni cellule progenitrici mieloidi si sviluppano in globuli rossi (eritrociti), piastrine, monociti e granulociti, che includono neutrofili, eosinofili e basofili (**Fig. 2**) I linfociti, granulociti e monociti sono tutti globuli bianchi.

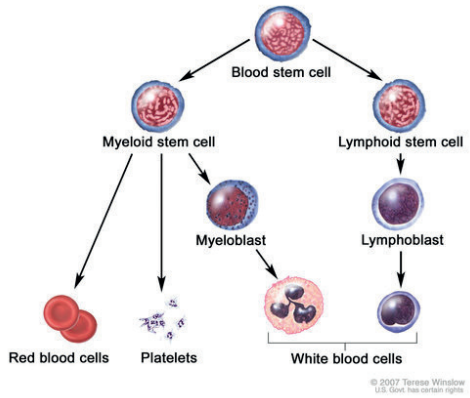


Figura 2: sviluppo di cellule ematiche. Una cellula staminale ematica produce due tipi di cellule progenitrici: le cellule progenitrici linfoidi si convertono in linfociti (globuli bianchi) e le cellule progenitrici mieloidi si convertono in globuli rossi, piastrine e granulociti (globuli bianchi).

Fisiopatologia

Le aberrazioni genetiche con conseguente blocco di differenziazione e proliferazione incontrollata delle cellule precursori (blasti) possono verificarsi in diverse fasi dello sviluppo, nelle cellule staminali pluripotenti o nelle progenitrici destinate alle linee linfoidi o mieloidi. La rapida proliferazione dei blasti leucemici, insieme a una riduzione della loro capacità di procedere a morte cellulare programmata (apoptosi), determina il loro accumulo nel midollo osseo, nel sangue e, spesso, nella milza e nel fegato.

La LLA è una trasformazione e proliferazione maligna delle cellule progenitrici linfoidi (linfoblasti) e la LMA è una trasformazione maligna dei precursori mieloidi (mieloblasti, monoblasti, eritroblasti o megacarioblasti).

L'insorgenza delle forme acute di leucemia è spesso improvvisa, entro poche settimane, e la morte può verificarsi entro poche settimane o mesi se il trattamento non viene attuato. I segni e i sintomi di leucemia derivano dalla mancanza di cellule ematiche mature: poiché il numero di cellule leucemiche (blasti) riempie lo spazio midollare, diminuisce il numero di cellule normali nel midollo osseo. Le cellule maligne non funzionali proliferano a spese delle cellule sane, con conseguente riduzione del numero di piastrine, eritrociti (globuli rossi [RBC]) e neutrofili (globuli bianchi [WBC]). Un numero ridotto di piastrine, globuli rossi e globuli bianchi nel sistema ematico periferico può portare rispettivamente a emorragie, anemia e una elevata predisposizione alle infezioni di qualsiasi tipo. Quindi, il quadro clinico di LLA e LMA è simile.

Oltre alla proliferazione di blasti nel midollo osseo, le cellule possono proliferare nel fegato e nella milza, e infiltrarsi in altri organi come le meningi, le gengive, i linfonodi e la cute. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale è più frequente nella LLA che nella LMA.

Fattori di rischio

Vi è una più alta probabilità di sviluppare la LLA in presenza dei seguenti fattori di rischio:

- Esposizione ad alti livelli di radiazione
- Età superiore a 50 anni, e anche nei bambini
- Precedente trattamento con chemioterapia o radioterapia
- Esposizione ad alti livelli di radiazione nell'ambiente
- Alcune patologie genetiche, come la sindrome di Down
- Esposizione ad alcune sostanze chimiche come il benzene
- Le infezioni virali (ad esempio virus linfotropo T 1 e 2 umano, virus Epstein Barr) raramente possono causare alcune forme di LLA; ciò si verifica soprattutto nelle aree geografiche in cui tali infezioni sono comuni, come Asia e Africa

Vi è una maggiore probabilità di sviluppare LMA in presenza dei seguenti fattori di rischio:

- Esposizione ad alti livelli di radiazione nell'ambiente o trattamento oncologico pregresso con radioterapia
- Età avanzata
- Fumo
- Esposizione ad alcune sostanze chimiche come il benzene
- Trattamento chemioterapico pregresso, in particolare con agenti alchilanti e inibitori della topoisomerasi II
- Storia di disturbi mieloproliferativi cronici come policitemia vera, trombocitemia essenziale e mielofibrosi idiopatica
- Alcune sindromi genetiche come l'anemia di Fanconi, la sindrome di Down

Un maggiore rischio di LMA correlato alla terapia (denominato t-LMA) è associato ad un precedente trattamento con determinati farmaci antineoplastici, tra cui agenti alchilanti, inibitori della topoisomerasi II e radioterapia, e l'età avanzata al momento del trattamento. Tra i riceventi di trapianto di cellule ematopoietiche (HCT [hematopoietic cell transplantation]) autologhe, il metodo di mobilizzazione delle cellule staminali (terapia di mobilizzazione con etoposide) e il condizionamento dei trapianti comprendente l'irradiazione totale del corpo sono associati a un maggiore rischio di t-LMA (Bhatia

2013). L'incidenza di t-LMA è più alta tra i pazienti affetti da alcuni tumori primitivi (mammella, tumori ginecologici, linfomi). Il decorso della malattia di t-LMA è generalmente aggressivo e può essere più resistente alla terapia rispetto ai casi de novo di LMA, per lo più a causa delle anomalie citogenetiche a cattiva prognosi presenti nella t-LMA. Questo determina una peggiore prognosi in termini di sopravvivenza globale e tempo libero da malattia per la t-LMA rispetto alle LMA de novo. (NCCN 2019b).

Leucemia linfocitica acuta (LLA)	
Stima dei nuovi casi di LLA nel 2019 negli Stati Uniti	5,930
% di tutti i nuovi casi di cancro	0.3%
Stima dei decessi nel 2019	1,500
% di tutti i decessi per cancro	0.2%
Leucemia mieloide acuta (LMA)	
Stima dei nuovi casi di LMA nel 2019	21,450
% di tutti i nuovi casi di cancro	1.2%
Stima dei decessi nel 2019	10,920
% di tutti i decessi per cancro	1.8%
I tassi sono adattati all'età e si basano sui casi e sui decessi 2012-2016 (SEER, 2019)	

Incidenza

Sia la LLA sia la LMA sono malattie rare. Il numero di nuovi casi di leucemia (tutti i tipi) negli Stati Uniti nel 2019 è stimato a 61.780, tale dato rappresenta il 3,5% di tutti i nuovi casi di cancro (SEER, 2019). L'incidenza della LMA in Europa è di circa 3-4 casi per 100.000 all'anno (30.000 nuovi casi all'anno) (Harmony Alliance, 2019). Mentre i tassi dei nuovi casi di LMA sono aumentati in media del 2,0% ogni anno negli ultimi 10 anni, i tassi di LLA sono aumentati ad un ritmo un po' più lento, dello 0,6% all'anno (SEER, 2019).

La LLA è più comune negli ispanici e caucasici e nei bambini, adolescenti e giovani adulti (dai 15 ai 39 anni di età). L'età media alla diagnosi per LLA è di 15 anni con il 55,4% dei pazienti diagnosticati a meno di 20 anni di età. Al contrario, il 28% dei casi è diagnosticato dai 45 anni in su e solo circa il 12,3% dei pazienti è diagnosticato dai 65 anni in su (NCCN 2019a).

La LMA è più comune negli adulti in età più avanzata e negli uomini rispetto alle donne; l'età media alla diagnosi è di 67 o 71 anni, a seconda del registro consultato, con il 54% dei pazienti diagnosticati dai 65 anni in su (e circa un terzo diagnosticato a ≥75 anni di età) (NCCN 2019b). Così, man mano che la popolazione invecchia, l'incidenza di LMA sembra aumentare.

La leucemia promielocitica acuta (LPA) è un sottotipo di LMA e ne rappresenta il 10% dei casi. Si stima che la sua incidenza sia di 1/1.000.000 persone in Europa. La LPA di solito si verifica in adulti di mezza età e molto raramente in pazienti pediatrici. La LPA è caratterizzata da arresto della differenziazione leucocitaria allo stadio promielocitico, dovuto a una specifica traslocazione cromosomica t(15;17) nelle cellule mieloidi.

Comprendere il ruolo della genomica nella leucemia acuta

Il nucleo di una cellula contiene cromosomi, che sono lunghi filamenti di DNA strettamente avvolti intorno alle proteine (Fig. 3). I geni sono piccoli pezzi di DNA. All'interno del DNA di una cellula sono codificate le istruzioni per la creazione di nuove cellule e il controllo del comportamento cellulare. Le alterazioni patologiche nei geni (mutazioni) possono far sì che le cellule tumorali si comportino in modo diverso dalle cellule normali e, a volte, appaiano diverse dalle cellule normali.

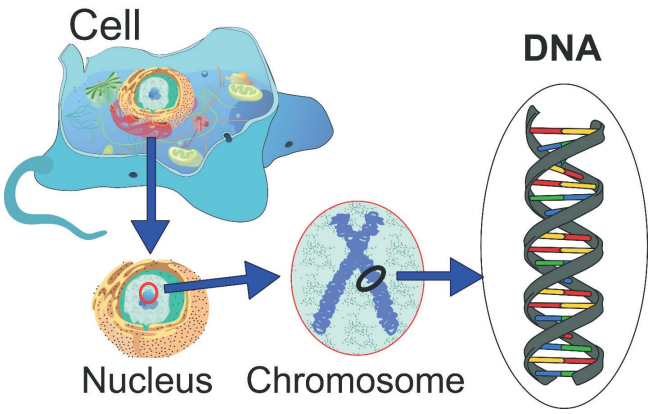


Figura 3: Materiale genetico nelle cellule. Le alterazioni genetiche che promuovono il cancro possono essere ereditate o acquisite a causa di errori che si verificano quando le cellule si suddividono o dall'esposizione a sostanze cancerogene che danneggiano il DNA. Alcune alterazioni riguardano solo un'unità di DNA, denominata nucleotide, in cui un nucleotide può essere sostituito da un altro, o può mancare completamente. Altre alterazioni coinvolgono più grandi tratti di DNA e possono includere riarrangiamenti, delezioni o duplicazioni di lunghi tratti di DNA.

L'alterazione dei geni porta alla trasformazione delle cellule normali in cellule maligne attraverso meccanismi che sono solo parzialmente compresi. Attualmente esistono tecniche molto specifiche come la citogenetica convenzionale, l'ibridazione in situ o le tecniche di biologia molecolare che permettono di studiare i geni e i cromosomi. In questo modo, possono essere individuate alterazioni che contribuiscono alla diagnosi e a classificare il tipo di leucemia acuta, e il trattamento può essere somministrato in funzione di questi risultati [consultare il Modulo 2]. Nella leucemia acuta si ritiene che fattori sia genetici sia ambientali (ad esempio, le radiazioni ionizzanti o le sostanze tossiche come i derivati del benzolo e dei pesticidi) e anche le infezioni (come alcuni virus) possano svolgere un ruolo nell'alterazione dei geni. Nella maggior parte dei casi non è possibile scoprire la causa della leucemia. Anche se alcune anomalie genetiche si trovano nelle leucemie, è importante sottolineare che le leucemie acute sono raramente ereditarie

Nelle cellule della leucemia acuta si possono trovare diversi tipi di anomalie genetiche.

Le traslocazioni sono il tipo più comune di alterazione cromosomica che può portare alla leucemia. La traslocazione comporta lo scambio o il trasferimento di frammenti di geni a un altro cromosoma (**Fig. 4**). Il punto sul cromosoma in cui si verifica la rottura può influenzare i geni vicini, per esempio, può attivare oncogeni o disattivare geni che normalmente assistono il processo di maturazione cellulare.

La traslocazione più comune nella LLA degli adulti è nota come cromosoma Philadelphia, che è uno scambio del DNA tra i cromosomi 9 e 22, abbreviato come t(9;22). Possono verificarsi anche molte altre traslocazioni meno comuni, tra cui quelle tra i cromosomi 4 e 11, t(4;11).

Quando una parte di un cromosoma si perde, si verificano delle delezioni (**Fig. 4**). Ciò può comportare la perdita nella cellula di un gene che controlla l'accrescimento

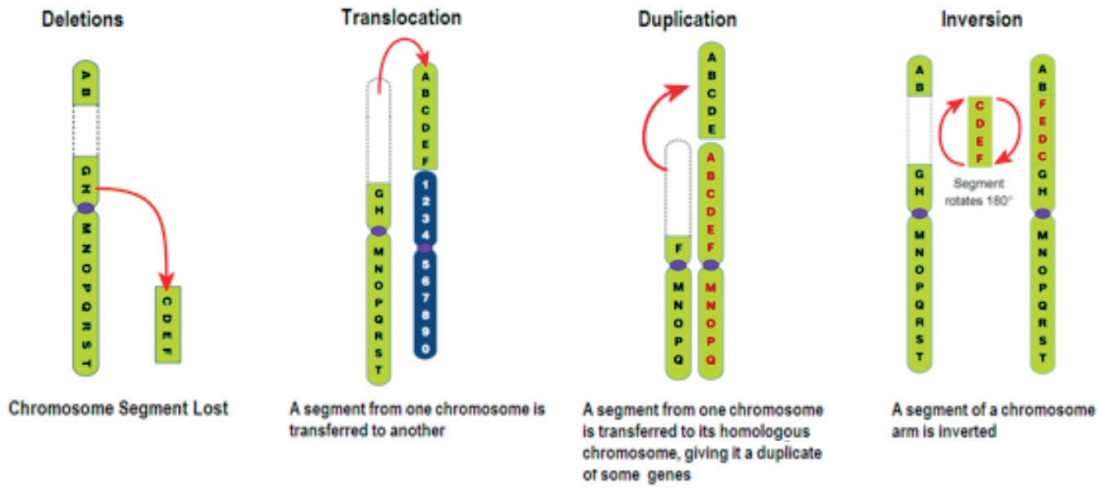


Figura 4. I quattro tipi di mutazioni cromosomiche.

cellulare (gene oncosoppressore). Le delezioni sono delle alterazioni cromosomiche più comuni nella LMA che nella LLA.

Un'inversione è un riarrangiamento cromosomico in cui un segmento di un cromosoma è invertito da un capo all'altro (**Fig. 4**). Ciò accade quando un singolo cromosoma subisce la rottura e il riarrangiamento con sé stesso. Questo può causare la perdita di un gene (o geni), perché la cellula non può più leggere le sue istruzioni. L'inversione genetica avviene più comunemente nella LMA che nella LLA.

Con aggiunta o duplicazione si intende la presenza di un cromosoma o parte di un cromosoma in più. Ciò può portare a troppe copie di alcuni geni all'interno della cellula, e questo può rappresentare un problema se almeno uno di questi geni è oncogene.

Prospettive future

La HARMONY alliance sta raccogliendo dati in tutta Europa su sette neoplasie ematologiche e sta lavorando per rendere disponibili data base completi, strumenti di mappatura dei dati e analisi dei dati per gli operatori sanitari e le organizzazioni di paziente e società. L' obiettivo è fornire una piattaforma BigData che integrerà e armonizzerà i dati sulle neoplasie ematologiche provenienti da oltre 100.000 pazienti. I dati contenuti nella banca dati consentiranno la valutazione di nuovi biomarcatori, l'analisi dei genomi e l'identificazione di esiti clinici pertinenti.

Riferimenti

Abdul-Hamid G. Classification of Acute Leukemia. Chapter 2011; DOI: 10.5772/19848

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2019. Available at: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf. Accessed July 2019

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. Available at: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2014. Accessed July 2019

Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid Leukemia. Seminaros in Oncology 2013; 40:666-675

Harmony Alliance. https://www.harmony-alliance.eu/en/hematologic-malignancies. Accessed July 2019

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: https://seer.cancer.gov/report_to_nation/infographics/incidence.html. Accessed October 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCNa). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Accessed July 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCNb). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. Accessed July 2019

I fatti in breve

- La valutazione iniziale dei pazienti affetti da leucemia acuta ha due obiettivi: 1) caratterizzare i fattori specifici della malattia, 2) identificare i fattori specifici del paziente. Entrambe le valutazioni forniscono informazioni importanti per le decisioni terapeutiche e la stratificazione dei rischi
- Anemia, trombocitopenia e neutropenia sono quadri clinici comuni di leucemia acuta e derivano dalla proliferazione clonale di mieloblasti (nella LMA) e linfoblasti (nella LLA), che sostituiscono le normali cellule del midollo osseo
- La diagnosi di LMA e LLA si basa sulla presenza di ≥ 20% di blasti nel midollo o nel sangue periferico
- Nella LMA, la presenza di comorbilità, età avanzata, anomalie cariotipiche complesse, pregressa esposizione a chemioterapia o radiazioni e storia di patologie autoimmuni o malattie ematologiche pregresse sono associati a un rischio aumentato
- Nella LLA, l'età del paziente, la conta dei leucociti [WBC], il sottotipo immunofenotipico/citogenetico e la presenza di malattie del SNC sono associati a un rischio aumentato

Modulo II: Ottenere una diagnosi di leucemia acuta come base per le decisioni terapeutiche

A. Introduzione
    1. Panoramica sul quadro clinico
    2. Panoramica sulle pratiche diagnostiche comuni
    3. Altre valutazioni e prassi di check-up
    4. Malattia residua misurabile
B. Leucemia mieloide acuta
    1. Quadro clinico e risultati degli esami fisici
    2. Check-up diagnostico
    3. Schema di classificazione
    4. Fattori prognostici e stratificazione del rischio
    5. Leucemia promielocitica acuta
C. Leucemia linfocitica acuta
    1. Quadro clinico e risultati degli esami fisici
    2. Check-up diagnostico
    3. Schema di classificazione
    4. Fattori prognostici e stratificazione del rischio
    5. LLA in adolescenti e giovani adulti
D. Prospettive future della leucemia acuta
Riferimenti

Introduzione

Il check-up iniziale e la valutazione della leucemia acuta sono diventati sempre più complessi nell'ultimo decennio a causa, in parte, della disponibilità di tecniche di laboratorio nuove e tecnologicamente avanzate, in particolare degli studi genetici (Fig. 1). Tali nuove tecniche offrono una migliore caratterizzazione della leucemia acuta, che ha quasi 50 sottotipi distinti (Arber 2016). L'integrazione dei dati clinici con i risultati di indagini morfologiche, istologiche, citometriche a flusso e citogenetiche, e di esami diagnostici molecolari, è fondamentale per stabilire una diagnosi completa e per guidare la pianificazione del trattamento.

La valutazione iniziale dei pazienti affetti da leucemia acuta ha due obiettivi: 1) caratterizzare fattori specifici della malattia in funzione di anomalie cariotipiche e molecolari, fattori causali come una pregressa esposizione tossica, che possono fornire informazioni prognostiche; 2) identificare fattori specifici per il paziente, compresa la valutazione delle comorbilità, che possono influenzare la capacità di un individuo di tollerare il trattamento. Sia i fattori specifici della malattia sia quelli del paziente sono presi in considerazione nel decidere il trattamento (NCCN 2019b).

Tabella 1: Quadri clinici comuni di leucemia acuta al momento della presentazione del paziente

	Quadro clinico
Anemia	Fatigue Debolezza Malessere Pallore Dispnea da sforzo
Trombocitopenia	Sanguinamento delle mucose Propensione a ecchimosi Petecchie e porpora Emorragia spontanea (ematomi intracranici, subdurali, intraddominali)
Neutropenia	Febbre Predisposizione alle infezioni

Panoramica sul quadro clinico

I quadri clinici comuni di leucemia acuta derivano dalla proliferazione clonale di mieloblasti (nella LMA) e linfoblasti (nella LLA), che sostituiscono le normali cellule del midollo osseo, che porta a un'inadeguata produzione di eritrociti (anemia), piastrine (trombocitopenia) e globuli bianchi (leucociti) normali da un punto di vista funzionale (WBC)(neutropenia) (**Tabella 1**).

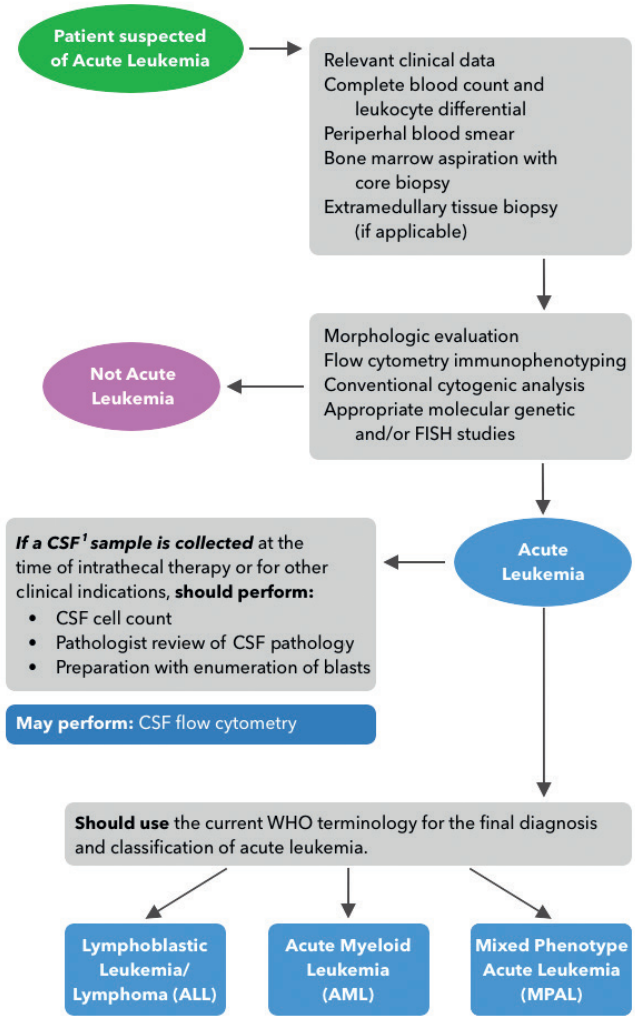


Figura 1: Check-up diagnostico iniziale della leucemia acuta (adattato da: Cessna 2017)

[1] FCS = Il fluido cerebrospinale è un fluido corporeo limpido ed incolore che si trova nel cervello e nel midollo spinale. È prodotto da cellule ependimali specializzate nei plessi coroidi dei ventricoli del cervello ed assorbito nelle granulazioni aracnoidi.

La presentazione clinica e il sito di conivolgimetno leucemico sono spesso influenzati dal tipo di cellule leucemica: la leucostasi è più comune nella LMA, mentre il coinvolgimento linfonodale si riscontra più comunemente con la LLA. La localizzazione extramidollare è comune nella LLA e rara nella LMA (**fig 2**).

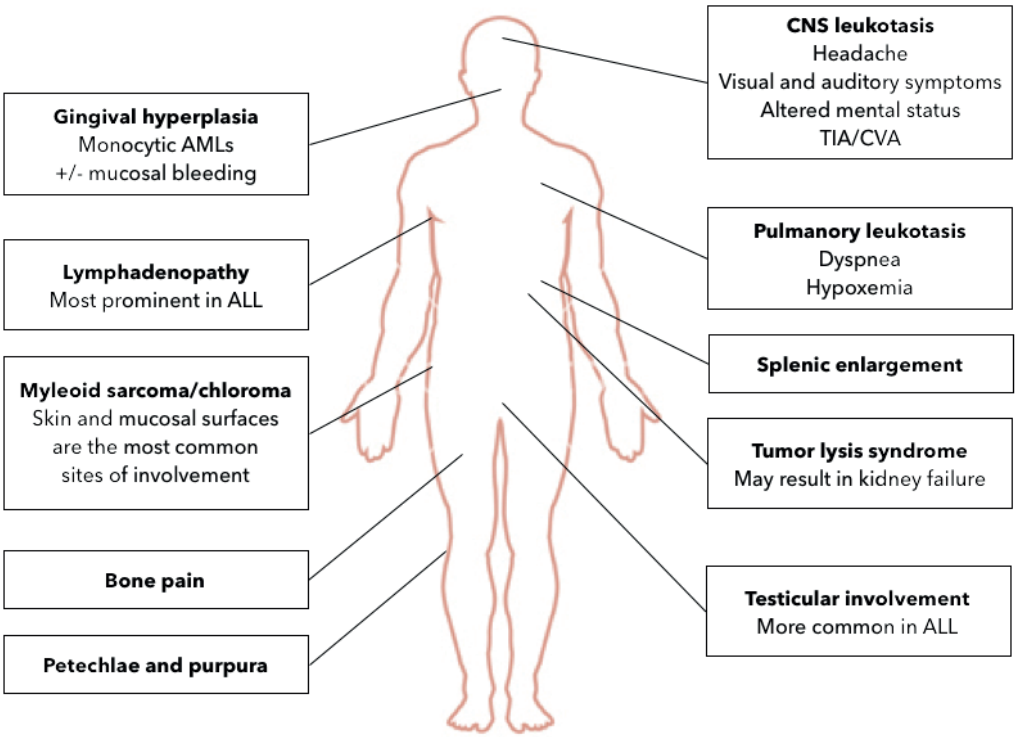


Figura 2. Sito anatomico di potenziale coinvolgimento leucemico. LLA, leucemia linfoblastica acuta; LMA, leucemia mieloide acuta; SNC, sistema nervoso centrale; AIT/ACV, attacco ischemico transitorio/accidente cerebrovascolare. Adattato da: Duncan 2018.

Panoramica sulle pratiche diagnostiche comuni

La diagnosi di leucemia acuta richiede un'anamnesi completa e un esame obiettivo, nonché una valutazione morfologica, la determinazione delle caratteristiche citochimiche e fenotipiche immunitarie e la valutazione delle anomalie genetiche. Lo stato di performance del paziente, individuato tramite strumenti di valutazione come il punteggio ECOG/OMS, deve essere valutato come un'indicazione generale della capacità del paziente di tollerare il trattamento.

Per garantire una diagnosi precisa, i dati clinici pertinenti, i risultati degli esami obiettivi e dei test di imaging devono essere eseguiti e messi a disposizione del patologo.

Tabella 2

Dati clinici di utilità per stabilire una diagnosi di leucemia acuta	Età, sesso ed etnia del paziente; storia di malattie ematologiche oppure note condizioni o sindromi predisponenti; neoplasie pregresse; esposizioni a terapia citotossica, immunoterapia, radioterapia o altre eventuali sostanze tossiche; eventuali ulteriori risultati clinici di importanza diagnostica o prognostica
Dati dell'esame obiettivo e test di imaging di utilità per stabilire una diagnosi di leucemia acuta	Risultati dell'esame neurologico; presenza di masse tumorali; altre lesioni tissutali; presenza di organomegalia, tra cui l'ingrossamento dei testicoli

Fonte: Arber et al 2017

Valutazione morfologica

La valutazione morfologica e quella immunofenotipica del sangue periferico e del midollo osseo sono i cardini per la diagnosi di leucemia acuta. L'esame del sangue periferico deve essere correlato ai risultati dell'esame emocromocitometrico completo (CBC [Complete Blood Count]) comprendente numero di piastrine e una conta differenziale dei globuli bianchi (WBC). L'esame del sangue periferico mostra di solito caratteristiche di insufficienza midollare, tra cui anemia, trombocitopenia e neutropenia. I blasti sono di solito presenti, ma il numero varia molto. Per la stratificazione del rischio e per le decisioni terapeutiche sono necessarie la valutazione della biopsia osteomidollare e del sangue midollare ottenuto per aspirazione del midollo osseo, e analisi citogenetiche e molecolari (NCCN 2019b).

Una diagnosi di leucemia acuta richiede generalmente almeno il 20% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo. La colorazione citochimica può essere utile per identificare le linee dei blasti. La linea mieloide o linfoide è stabilita più spesso dalla citometria a flusso (CFM) multiparametrica. Insieme alla citomorfologia e alla citochimica, l'immunofenotipizzazione della citometria a flusso da aspirato midollare è essenziale per definire la linea delle cellule leucemiche e identificare caratteristiche fenotipiche insolite che forniscono indizi per specifici tipi di leucemia acuta (Singh 2018). Specifici profili immunofenotipici sono stati associati a prognosi e/o anomalie citogenetiche e molecolari univoche. L'immunoistochimica da un su midollo osseo è un altro test diagnostico che serve per identificare la morfologia e può essere utile quando l'aspirato di midollo osseo è inadeguato per varie ragioni, come la mielofibrosi o punctio sicca.

Analisi citogenetica

I test citogenetici da aspirato midollare o di sangue periferico sono effettuati per valutare se i cromosomi presentano anomalie, quali traslocazione, inversione, delezione o addizione/duplicazione di un cromosoma. Poiché sia la LMA sia la LLA sono causate da una serie di aberrazioni genetiche acquisite, la presenza di anomalie genetiche deve essere valutata mediante la cariotipizzazione dei cromosomi della metafase con bandeggio G (citogenetica convenzionale) e le analisi dell'ibridazione fluorescente in situ (FISH [Fluorescence In Situ Hybridization]) interfase. La reazione a catena della polimerasi (PCR) è un test molto sensibile che serve per individuare alterazioni dei geni e dei cromosomi troppo piccole per essere individuate mediante la cariotipizzazione.

Tabella 3: Test spesso eseguiti per diagnosticare la leucemia acuta

Test	Scopo
Citochimica	Le cellule del campione di midollo osseo sono colorate per individuare il tipo di proteine all'interno delle cellule
Immunofenotipizzazione	Individua quale tipo di cellula è presente analizzando le proteine sulla superficie delle cellule; le proteine superficiali sono spesso bersagli per il trattamento. IHC: (immunoistochimica): consiste nell'aggiunta di un marcatore chimico alle cellule ottenute dalla biopsia; cellule studiate al microscopio Citometria a flusso: colorante sensibile alla luce aggiunto alle cellule ottenute dal sangue periferico o dal midollo osseo; le cellule vengono quindi passate attraverso una macchina che misura le proteine superficiali sulle cellule
Citogenetica	Test per individuare difetti nei cromosomi; i risultati aiutano a confermare e prevedere l'esito del trattamento Cariotipo: metodo standard per l'analisi cromosomica per individuare le anomalie cromosomiche associate a tumori maligni; valutare il numero di cromosomi (devono essere 23 paia) e frammenti di cromosomi mancanti FISH: coloranti a base di colori speciali si attaccano al DNA per valutare i difetti specifici prespecificati, come la traslocazione o l'inversione dei cromosomi
Test molecolari	Test dei geni o dei loro prodotti (proteine) per individuare i geni di fusione prodotti da traslocazioni; risultati utilizzati per prevedere gli esiti e pianificare il trattamento. I geni testati includono FLT3, NPM1, CEBPA, IDH1, IDH2, TP53, KIT, ASXL1, RUNX1
PCR (Polymerase Chain Reaction [Reazione polimerasica a catena])	Un metodo molecolare utilizzato per analizzare una breve sequenza di DNA per individuare specifiche mutazioni prespecificate

Altre valutazioni e procedure di check-up

Poiché la coagulopatia si manifesta comunemente in molte leucemie, è consigliabile valutare il tempo di protrombina, il tempo parziale di tromboplastina e l'attività del fibrinogeno come parte della valutazione iniziale e prima di eseguire qualsiasi intervento invasivo.

La tipizzazione dell'antigene leucocitario umano (HLA [Human leukocyte antigen]) e una valutazione precoce e la ricerca di un donatore familiare o di un donatore alternativo devono essere effettuate in tutti i pazienti affetti da leucemia acuta di nuova diagnosi per i quali si dovrebbe considerare un trapianto di cellule staminali [consultare il Modulo 3 e 4 per maggiori informazioni sulle opzioni terapeutiche].

Oltre all'emocromocitometrico completo (CBC), tra gli altri test di laboratorio spesso eseguiti durante il check-up del paziente affetto da sospetta leucemia acuta si annoverano: un pannello metabolico completo, l'acido urico sierico e la lattato deidrogenasi, le prove di funzionalità epatica, un pannello della sindrome da lisi tumorale (SLT), la misurazione dell'acido urico, l'analisi delle urine e le valutazioni dell'epatite B/C, HIV e degli anticorpi anti-Cytomegalovirus (CMV). È necessario valutare tutti i pazienti per eventuali infezioni opportunistiche (NCCN 2019a; NCCN 2019b). I fattori di rischio, come la malattia cardiaca preesistente o l'età avanzata, richiedono un'ulteriore valutazione individuale. Se si sospetta una malattia extramidollare, tra cui malattia del sistema nervoso centrale (SNC), si consiglia una PET/TAC o una RM. I pazienti affetti da segni o sintomi significativi del SNC, al manifestarsi devono essere valutati utilizzando un'adeguata valutazione diagnostica come la puntura lombare o la RM.

Data la relazione tra il livello di idoneità e gli esiti del trattamento, è necessario effettuare una valutazione per identificare i pazienti che possono non essere idonei alla chemioterapia intensiva. Questi test includono la valutazione delle capacità fisiche, delle comorbilità e della funzionalità cognitiva (Pettit 2015). Sono stati sviluppati diversi modelli prognostici per stratificare il rischio e prevedere gli esiti dei pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione in base alle caratteristiche del paziente e della malattia. Anche se gli adulti più anziani della stessa età cronologica variano ampiamente per quanto riguarda la comorbilità, lo stato funzionale, la salute emotiva, le capacità cognitive, la politerapia, il supporto sociale e la presenza di sindromi geriatriche, le decisioni terapeutiche si basano spesso solo sull'età cronologica. Attualmente non esiste uno standard di riferimento per la valutazione dell'idoneità fisica, inidoneità fisica o fragilità. Nei pazienti più anziani, una valutazione geriatrica può rivelarsi utile per identificare le caratteristiche individuali del paziente in modo standardizzato (Klepin 2019) e per pianificare meglio il trattamento personalizzato.

I pazienti e i loro partner devono ricevere assistenza relativa alla fertilità e opzioni di conservazione dei gameti devono essere discusse con tutti i pazienti.

Malattia residua misurabile

La Malattia Residua Misurabile (MRM; precedentemente definita malattia residua minima) si riferisce alla malattia submicroscopica. La MRM può contribuire a prevedere l'efficacia di un trattamento e a identificare i pazienti a più alto rischio di recidiva, tenendo conto di trattamenti pregressi o aggiuntivi. Sempre più evidenze suggeriscono che la capacità di identificare malattie residue molto al di sotto della soglia blastica del 5% basata sulla morfologia è importante per definire la classificazione del rischio (Schuurhuis 2018).

Esistono diversi metodi utilizzati per valutare la MRM, tra cui la citometria a flusso (CFM) multiparametro, la reazione polimerasica a catena quantitativa in real time (RQ-PCR [Realtime Quantitative Polymerase Chain Reaction]), il sequenziamento in parallelo (NGS [next generation sequencing]) e la PCR digitale. Il rilevamento della MRM è significativamente correlato all'esito clinico nella leucemia acuta. È possibile effettuare il test per la MRM in diversi momenti nel corso della gestione della leucemia acuta in funzione dei fattori specifici della malattia.

Diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA)

Quadro clinico e risultati degli esami fisici

I più comuni risultati di laboratorio al momento della diagnosi in pazienti sospettati di avere la LMA sono elencati nella **Tabella 4**.

Check-up diagnostico per LMA

Il check-up diagnostico iniziale per i pazienti sospettati di avere la LMA consiste in un'anamnesi completa e un esame obiettivo (Fig. 3). I test e le procedure di laboratorio specifici comunemente utilizzati nel check-up diagnostico sono illustrati nella sezione "Panoramica sulle comuni prassi diagnostiche" di cui sopra.

Secondo la classificazione OMS 2016, una diagnosi di LMA viene realizzata in funzione della presenza del ≥ 20% di blasti nel midollo osseo o nel sangue periferico. Tuttavia, una diagnosi di LMA può essere realizzata con < 20% di blasti in pazienti affetti da anomalie citogenetiche ricorrenti, tra cui t(15;17), t(8;21), t(16;16) o inv(16), sottolineando così l'importanza dell'identificazione di specifiche anomalie genetiche ricorrenti nella diagnosi della LMA (Arber 2016; Döhner 2017). I risultati del check-up diagnostico contribuiscono a definire la stratificazione del rischio e la terapia di guida.

Tabella 4: risultati di laboratorio comuni alla diagnosi di LMA

Caratteristica	LMA
Piastrine	Basse nel > 90%
Anemia	Grave nel > 90%
Conta dei leucociti (WBC)	Alta nel 60% Normale o bassa nel 40%
Formula leucocitaria (WBC)	Molti mieloblasti
Linfadenopatía	Occasionalmente presente
Splenomegalia	Nel 50%
Altre caratteristiche	SNC raramente coinvolto

Fonte: Arber et al 2017

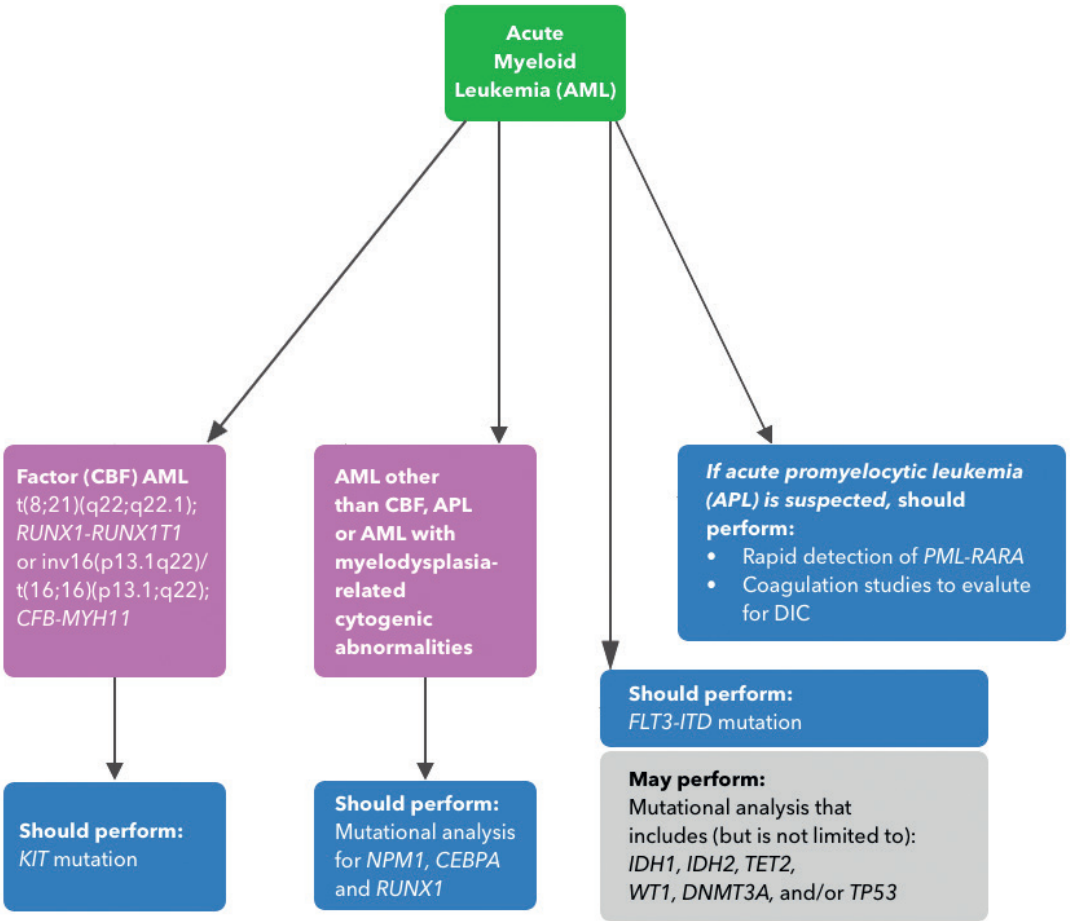


Figura 3. Check-up diagnostico iniziale della leucemia mieloide acuta

Gli esami di laboratorio spesso effettuati per diagnosticare e successivamente classificare la LMA comprendono:

- Conta ematica completa, tra cui piastrine e una conta differenziale dei leucociti (WBC), nonché tempo di protrombina, tempo parziale di tromboplastina e attività del fibrinogeno
- Acido urico sierico e lattato deidrogenasi
- Analisi di biopsie incisionali e per aspirazione del midollo osseo (inclusa immunofenotipizzazione e citochimica)
- Analisi citogenetiche del midollo osseo (cariotipo, eventuale ibridazione fluorescente in situ [FISH])
- Test per mutazioni geniche in c-KIT, FLT3-ITD, FLT3TKD, NPM1, CEBPA, IDH1/IDH2, RUNX1, ASXL1 e TP53

Sebbene il coinvolgimento del sangue periferico sia frequente, l'infiltrazione di organi, con più frequenza il cervello e/o il polmone, è rara nella LMA e si riscontra più spesso in pazienti affetti da elevate conte blastiche ematiche (ad es. > 50.000/µl) (Estey 2018).

Schema di classificazione per la LMA

La classificazione e la comprensione della LMA sono progredite dal semplice interesse per le caratteristiche morfologiche, la citogenetica e le caratteristiche fenotipiche a una maggiore attenzione alle anomalie genetiche molecolari. La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la LMA in termini di entità patologiche classificate da sottogruppi citogenetici e genetici molecolari. È importante notare che il rilevamento di queste anomalie genetiche, come i riarrangiamenti cromosomici e/o le mutazioni geniche, è cruciale nella LMA e queste entità distinte portano diverse prognosi e implicazioni terapeutiche. Negli ultimi anni, sono avvenute molte importanti scoperte nella comprensione del paesaggio genomico della LMA. Vi sono stati anche rapidi progressi nell'identificazione di diversi tipi di mutazioni e nella comprensione della loro importanza clinica e, in molti casi, nello sviluppo di terapie specifiche dirette a tali anomalie. Le linee guida 2017 European LeukemiaNet (ELN) per la diagnosi e la gestione della LMA negli adulti suggeriscono ai pazienti sottoposti a screening di identificare le mutazioni alla diagnosi (Döhner 2017). L'analisi molecolare di queste anomalie non è solo di valore prognostico, ma può contribuire a un approccio più personalizzato alla gestione dei pazienti.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha proposto un sistema di classificazione per la leucemia acuta basato sulla premessa che la classificazione utilizza una combinazione di morfologia, citochimica, immunofenotipo, genetica e caratteristiche cliniche per definire entità clinicamente significative della malattia. Secondo il sistema di classificazione dell'OMS, la LMA può essere ampiamente suddivisa in tre gruppi principali: un gruppo geneticamente definito (LMA con anomalie genetiche ricorrenti), un gruppo biologicamente definito (LMA con cambiamenti relativi alla SMD o LMA secondaria alla terapia pregressa) e un gruppo basato sulla morfologia cellulare e sull'origine della linea (LMA, LMA non specificata in altro modo) (**Fig. 4**).

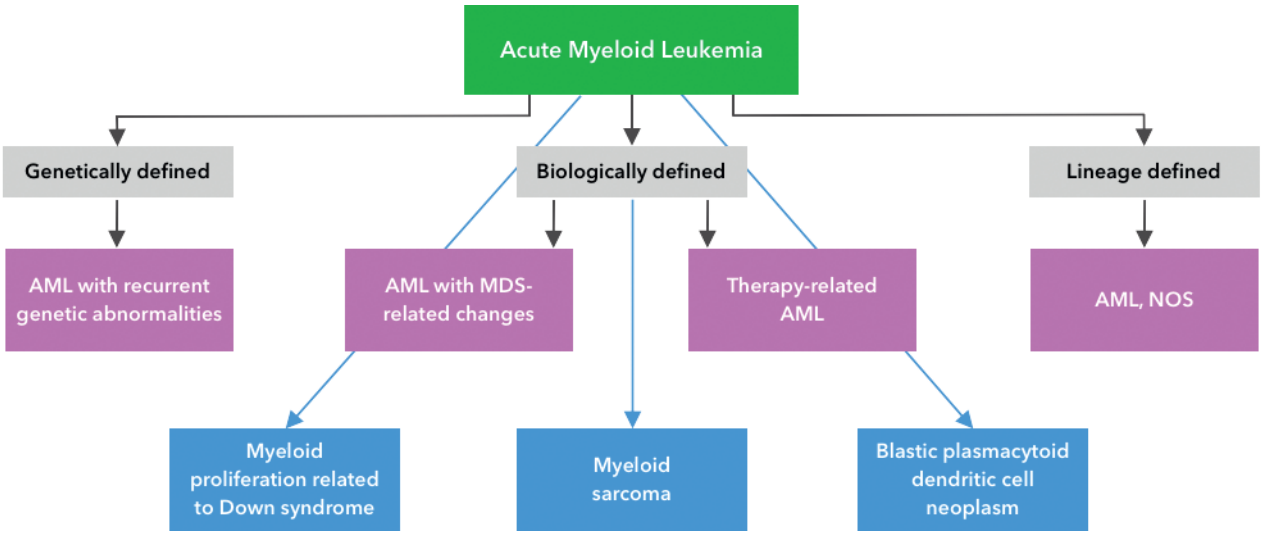


Figura 4: Principali categorie di LMA in funzione della classificazione OMS 2008 (adattato da: Singh 2018) LMA, leucemia mieloide acuta; sindrome mielodisplastica, SMD; NOS, non altrimenti specificato

Nel 2016, l'OMS ha ampliato la classificazione delle anomalie genetiche ricorrenti, che ora identifica sette sottotipi di LMA con anomalie citogenetiche ricorrenti

(**Fig. 5**).

LMA con t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO); LMA con eosinofili anomali del midollo osseo e inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13)(q22), (CBFB/MYH11);
LPA (Leucemia Promielocitica Acuta) con LMP (Leucemia promielocitica)/RARa (Recettore alfa dell'acido retinoico);
LMA con t(9;11)(p21,3;q23,3), (MLLT3-KMT2A);
LMA con t(6;9)(p23;q34,1), (DEK-NUP214);
LMA con inv(3)(q21,3q26,2) o t(3;3)(q21,3;q26,2), (GATA2, MECOM);
LMA (megacarioblastico) con t(1;22)(p13,3q133), (RBM15-MKL1),
LMA con BCR-ABL1;
LMA con NPM1 mutato;
LMA con mutazioni bialleliche della CEBPA. LMA con RUNX1 mutato

Figura 5: LMA on anomalie genetiche ricorrenti (Arber 2016)

Con una frequenza del 30% circa, la LMA con mutazione NPM1 rappresenta il più grande gruppo di anomalie genetiche (Bullinger 2017). Le aberrazioni genomiche alla base della LMA nei pazienti anziani non sono state caratterizzate molto bene e sembra che ci si stia spostando verso gruppi genomici più sfavorevoli con l'aumentare dell'età (Bullinger 2017).

Fattori prognostici e stratificazione del rischio nella LMA

Una precisa valutazione della prognosi è fondamentale per la gestione della leucemia acuta. La stratificazione del rischio consentirà di determinare il trattamento più appropriato, che include la decisione sul trapianto di cellule staminali. Alcune variabili citogenetiche e relative al paziente possono influenzare la prognosi.

La presenza di comorbilità e diversi fattori correlati all'ospite possono influenzare negativamente gli esiti del trattamento. Ad esempio, i pazienti da ≥ 60 a 65 anni sono più sensibili alle complicanze del trattamento (in particolare alle infezioni gravi) rispetto ai pazienti più giovani, il che contribuisce ad un più alto rischio di esito sfavorevole. Condizioni mediche preesistenti come il diabete, le cardiopatie coronariche o le pneumopatie croniche ostruttive possono contribuire ad una prognosi peggiore. Tra gli altri fattori di rischio che possono influenzare la prognosi si annoverano:

- Storia di tabagismo, trattamento chemioterapico pregresso, esposizione alle radiazioni
- Malattie autoimmuni (ovvero artrite reumatoide, anemia emolitica autoimmune, colite ulcerativa)
- Anomalie del cariotipo complesso (>3)
- Cariotipo monosomale (Fey 2013)

Sebbene le informazioni citogenetiche siano spesso sconosciute quando il trattamento viene iniziato in pazienti affetti da LMA de novo, il cariotipo rappresenta il singolo fattore prognostico più importante per prevedere i tassi di remissione, i rischi di recidiva e gli esiti della sopravvivenza globale (SG) (NCCN 2019b). Pertanto, la cariotipizzazione completa e l'analisi citogenetica FISH sono importanti procedure diagnostiche nella LMA. In funzione dell'analisi retrospettiva di studi più ampi, il 40%-50% dei pazienti affetti da LMA de novo ha un cariotipo normale, che è associato al rischio intermedio misurato in termini di esiti di sopravvivenza.

L'European LeukemiaNet (ELN) ha istituito un sistema di classificazione dei rischi genetici in 3 gruppi per la LMA (Döhner 2017). Tale stratificazione classifica il rischio come "favorevole", "intermedio" e "sfavorevole", in funzione delle categorie genetiche. La stratificazione è stata originariamente sviluppata per standardizzare la segnalazione di anomalie genetiche e per correlarle con le caratteristiche e gli esiti clinici nella LMA, in modo da standardizzare la valutazione del rischio.

Mentre le lesioni genomiche contribuiscono fortemente alle previsioni di sopravvivenza libera da eventi e di sopravvivenza globale nella LMA, i modelli utilizzati per prevedere se un paziente otterrà una remissione di malattia o quale sia l'aspettativa di vita di un paziente sono corretti solo nel 75%-80% dei casi (Döhner 2017). Inoltre, l'impatto prognostico di molti marcatori genetiici dipende dal contesto: l'effetto di una data anomalia può dipendere anche dalla presenza o assenza di un altro (Döhner 2017).

Leucemia Promielocitica Acuta (LPA)

La LPA è un sottotipo particolarmente aggressivo della LMA e comprende circa il 10% dei casi di LMA (NCCN 2019b). La LPA ha una morfologia e un quadro clinico distinti che possono essere associati ad una elevata mortalità precoce dovuta a coagulopatia potenzialmente fatale. Mentre la LMA si verifica comunemente in pazienti di età superiore ai 65 anni, la LPA tende a manifestarsi in età più giovane. La LPA può essere de novo o relativa alla terapia (NCCN 2019b). Alcuni delle caratterisithce della LPA sono: l'età media alla diagnosi è di 47 anni con una più alta incidenza nelle donne; la singola mutazione t(15;17) è più comune; il tasso di remissione è dell'80-98% circa (Platzbaker 2017, Rashidi 2013).

Check-up diagnostico della leucemia linfoblastica acuta (LLA)

Quadro clinico e risultati degli esami fisici nella LLA

Il quadro clinico della LLA non è tipicamente specifico, e può includere affaticamento o letargia, sintomi costituzionali (ad esempio, febbre, sudorazioni notturne, perdita di peso), dispnea, capogiri, infezioni e propensioni a ecchimosi o sanguinamento. I più comuni risultati degli esami di laboratorio al momento della diagnosi in pazienti con sospetta LLA sono elencati nella **Tabella 5**.

Tabella 5: Comuni risultati di laboratorio alla diagnosi di leucemia acuta

Caratteristica	LLA
Piastrine	Basse nel > 80%
Anemia	Grave nel > 90%
Conta dei leucociti (WBC)	Alta nel 50% Normale o bassa nel 50%
Formula leucocitaria (WBC)	Molti linfoblasti
Linfadenopatia	Comunemente presente
Splenomegalia	Nel 60%
Altre caratteristiche	Senza profilassi, SNC comunemente coinvolto

WBC, globuli bianchi; SNC, Sistema Nervoso Centrale
Fonte: Arber et al 2017

Check-up diagnostico per LLA

Il check-up diagnostico iniziale per i pazienti con sospetta LLA consiste in un'anamnesi completa ed esame obiettivo (Fig. 6). I test e le procedure di laboratorio specifici comunemente utilizzati nel check-up diagnostico sono illustrati nella sezione "Panoramica sulle comuni prassi diagnostiche" di cui sopra.

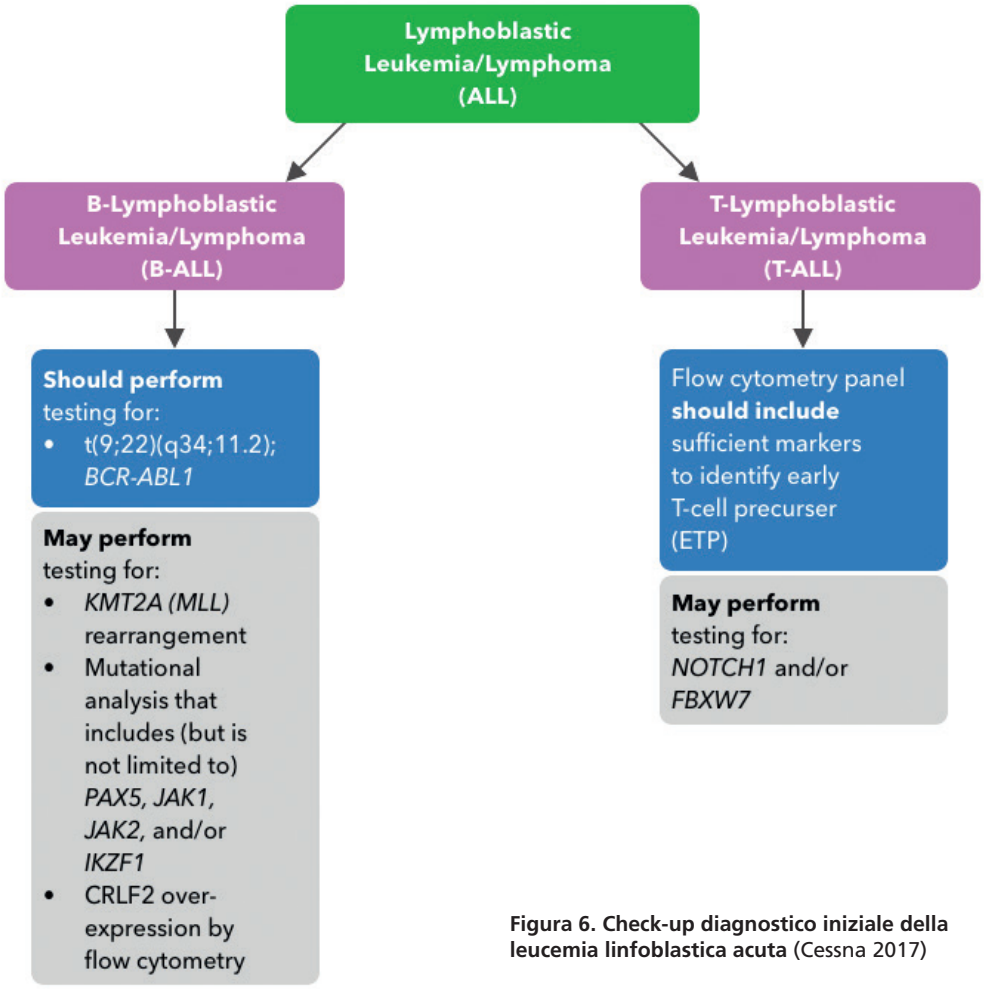


Figura 6. Check-up diagnostico iniziale della leucemia linfoblastica acuta (Cessna 2017)

La diagnosi della LLA in genere richiede la presenza del ≥ 20% di linfoblasti del midollo osseo all'esame dell'aspirato midollare e della biopsia ossea (NCCN 2019a). L'esecuzione delle procedure diagnostiche morfologiche, immunofenotipiche e molecolari nella LLA serve a:

- Confermare la diagnosi di LLA
- Distinguere la LLA da precursori delle cellule B dalla LLA a cellule T
- Distinguere la leucemia Burkitt dalla LLA da precursori delle cellule B
- Distinguere la LLA con cromosoma Philadelphia (Ph) positivo (Ph+) dalla LLA Ph negativo (Ph-)

Oltre alle procedure di check-up iniziale consigliate per la leucemia acuta, nei pazienti in cui si sospetta una LLA devono anche essere eseguiti test di funzionalità epatica e renale, il pannello della coagulazione intravascolare disseminata, un pannello per la sindrome da lisi tumorale, l'analisi delle urine e le valutazioni dell'epatite B/C, HIV e degli anticorpi anti-Cytomegalovirus (CMV). Per i pazienti con segni neurologici o sintomi alla diagnosi, devono essere presi in considerazione adeguati studi di imaging (ad esempio, scansione TC/RM della testa con mezzo di contrasto) per individuare localizzazioni meningee, cloromi o sanguinamento del sistema nervoso centrale. Deve essere condotta una valutazione approfonditaper evidenziare se presenti infezioni attiva. I pazienti di sesso femminile devono essere sottoposti a test di gravidanza e tutti i pazienti di sesso maschile devono essere valutati per il coinvolgimento testicolare della malattia, con anche un'ecografia scrotale come indicato (il coinvolgimento testicolare è comune nei casi di LLA a cellule T). Inoltre, poiché molti protocolli terapeutici includono l'uso di antraciclina, un ecocardiogramma e valutazione cardiologica devono essere presi in considerazione al momento del check-up diagnostico iniziale.

Schema di classificazione per LLA

La LLA può manifestarsi come leucemia quando le cellule neoplastiche (linfoblasti) coinvolgono il sangue e il midollo osseo (≥25% di blasti del midollo osseo), o come linfoma quando i blasti si infiltrano principalmente nel tessuto extramidollare. Ci sono molti tipi di LLA, differenziati in base alle caratteristiche dei linfoblasti. L'European LeukemiaNet ha sviluppato una classificazione della LLA in funzione dell'immunofenotipo dei linfoblasti analizzati mediante la citometria a flusso. Circa il 75% della LLA negli adulti è costituito da sottotipi della linea a cellule B, il restante 25% comprende la LLA della linea a cellule T.

Tipo e sottotipo	Frequenza negli adulti
LLA a cellule B	
• Pro-B o pre-pre-B	20%
• Comune	40%
• Pre-B	10%
• B mature	5%
LLA a cellule T • Pro-T • Pre-T • Timica corticale	25%

Fonte: European LeukemiaNet. Disponibile al sito: https://www.leukemia-net. org/content/patients/leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf.
Accesso effettuato a luglio 2019

Pertanto, la LLA si può suddividere in due gruppi principali e due sottogruppi. I due gruppi principali sono:

LLA a cellule B (B-ALL): caratterizzato dalla presenza di marcatori caratteristici dei linfociti B sulla superficie delle cellule

LLA a cellule T (T-LLA): caratterizzato dalla presenza di marcatori caratteristici di linfociti T sulla superficie delle cellule.

Questi due sottogruppi di LLA sono chiaramente differenziati da altri tipi per le loro caratteristiche; il trattamento di queste forme di LLA è molto diverso dagli altri tipi. NON SI CAPISCE COSA VOLETE DIRE

La LLA con cromosoma Philadelphia (LLA Ph+) è un tipo di LLA in cui c'è un interscambio di geni tra i cromosomi 9 e 22 (Fig. 8). Questa è la più comune alterazione o traslocazione nei cromosomi nella LLA e porta alla produzione di proteine anomale, che sono coinvolte nello sviluppo della LLA Ph+. La LLA Ph+ è più frequente negli adulti più anziani; la risposta alla chemioterapia convenzionale è scarsa, anche se i trattamenti più recenti hanno migliorato la prognosi (consultare il Modulo 4).

LLA di Burkitt è un tipo di LLA in cui c'è un'alterazione tra i cromosomi 8 e 14. Denominata anche come LLA a cellule B mature, questo sottotipo ha un'incidenza < 5% di tutti i casi di LLA. La LLA a cellule B ha dimostrato una buona risposta alla chemioterapia.

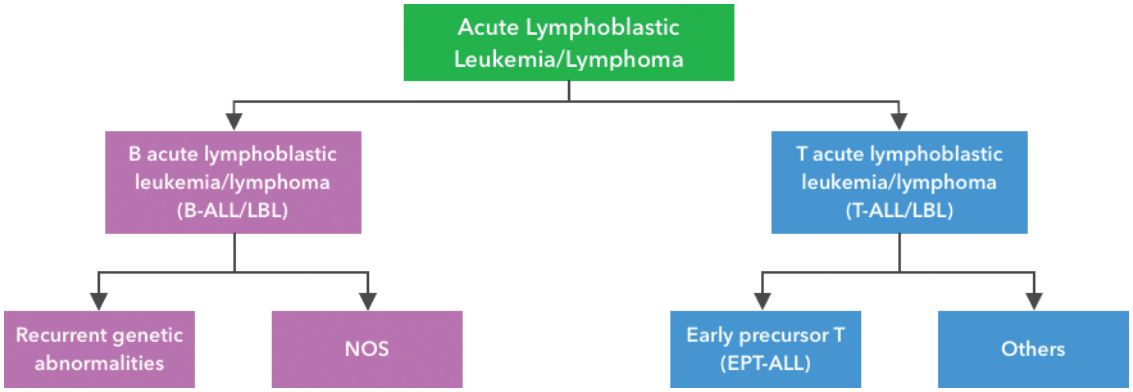


Figura 7. Panoramica sulla classificazione della leucemia linfoblastica acuta (adattato da: Singh 2018) TPP-LLA, leucemia linfoblastica acuta a cellule T precursori precoci; LLB, linfoma linfoblastico; NOS, Not Otherwise Specified (Non altrimenti specificato)

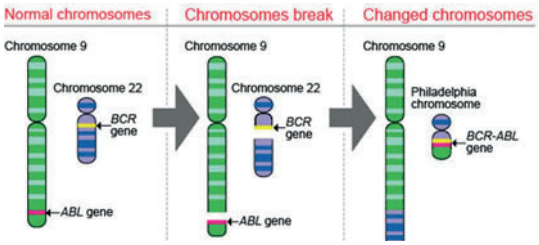


Figura 8. Cromosoma PHiladelphia. Il cromosoma Philadelphia è formato da una traslocazione tra parti dei cromosomi 9 e 22, e contiene il gene di fusione BCR-ABL1 anomalo.

Fattori prognostici e stratificazione del rischio nella LLA

Vari fattori relativi alla malattia e propri del paziente possono avere un significato prognostico nella LLA. Anche se di età avanzata, una più alta conta iniziale di globuli bianchi e il coinvolgimento del SNC sono considerati fattori prognostici clinicamente significativi (NCCN 2019a; Terwilliger 2017); la presenza del cromosoma Philadelphia, t(9;22), è il fattore di rischio più significativo.

rappresentano fattori prognostici negativi la presenza delle seguenti caratteristiche:

- Età: i pazienti di età superiore ai 60 anni
- Coinvolgimento dell'encefalo o nel midollo spinale
- Presenza di alterazioni nei geni, tra cui il cromosoma Philadelphia (LLA Ph+), una traslocazione tra i cromosomi 4 e 11, una traslocazione che riguarda il cromosoma 14, l'amplificazione di parte del cromosoma 21, < 44 cromosomi (ipodiploidia), ≥5 alterazioni dei cromosomi (cariotipo complesso)
- Globuli bianchi (WBC) elevati alla diagnosi (>30 x 10^9 per B-LLA o >100 x 10^9 per T-LLA)
- Trattamento pregresso o recidiva di malattia
- MMR+ dopo terapia anti-leucemia, specialmente in pazienti precedentemente non trattati.

Mentre il check-up diagnostico individua alcuni sottoinsiemi ad alto rischio, la prognosi individuale, tuttavia, è definita anche dalle dinamiche di risposta alla LLA. Ad esempio, i pazienti che non manifestano fattori di rischio sono definiti come rischio standard. L'età più avanzata, la ridotta tollerabilità ai trattamenti e una maggiore conta di leucociti (WBC) alla diagnosi, sono universalmente riconosciuti come variabili di rischio indipendenti che predicono un tasso di remissione completa inferiore e una durata di remissione completa più breve (Hoelzer 2016). Anche la cinetica di risposta al trattamento precoce è ben riconosciuta e sempre più utilizzata per le informazioni prognostiche.

L'importanza della stratificazione del rischio per individuare un trattamento adeguato e contribuire a prevedere la risposta al trattamento, sottolinea la necessità di un approccio diagnostico rapido e completo nella LLA.

I tassi di guarigione e di sopravvivenza alla LLA sono migliorati negli ultimi decenni, in gran parte dovuto all'utilizzo di protocolli terapeutici pediatrici nella popolazione adulta, i progressi nella comprensione della genetica molecolare e la patogenesi della malattia, l'utilizzo di terapie adattate al rischio, l'avvento di nuovi agenti mirati e l'uso di trapianto allogenico di cellule ematopoietiche. L'attuale sopravvivenza a cinque anni è del 35% per la LLA (American Cancer Society, 2019). Data la scarsa prognosi associata alla LLA Ph+ e la vasta disponibilità di agenti che si rivolgono specificamente

alla traslocazione BCR-ABL, la stratificazione iniziale del rischio per tutti i pazienti si basa sulla presenza o assenza della traslocazione cromosomica t(9;22) e/o della proteina di fusione BCR-ABL.

LLA in adolescenti e giovani adulti (AYA [Adolescents and Young Adults])

Nella LLA, i pazienti adulti sono definiti con un'età ≥ 40 anni; gli adolescenti e giovani adulti (AYA) tipicamente sono definiti con un'età compresa tra 15 e 39 anni. La sopravvivenza globale (Overall survival - OS) a 5 anni di AYA affetti da LLA è migliorata I dati del database SEER, per esempio, mostrano un OS del 61% in questa popolazione. I tassi di guarigione per la popolazione di AYA rimangono inferiori a quelli per i bambini, anche se sono stati osservati miglioramenti sostanziali con la recente adozione di regimi terapeutici pediatrici. A questo proposito, i pazienti AYA rappresentano una popolazione unica perché possono ricevere un trattamento basato su un protocollo pediatrico o adulto, a seconda delle prassi locali. I dati suggeriscono che i pazienti AYA di età compresa tra 15 e 21 anni trattati con un protocollo pediatrico hanno migliorato sostanzialmente la sopravvivenza libera da eventi (Event Free Survival - EFS) rispetto ai pazienti della stessa età trattati sui protocolli della LLA negli adulti. Tuttavia, rispetto ai bambini, i pazienti AYA hanno una frequenza inferiore di anomalie cromosomiche/citogenetiche favorevoli, come iperdiploidia o ETV6-RUNX1, e una maggiore incidenza di citogenetica a basso rischio, tra cui la LLA Ph positivo, ipodiploidia e cariotipo complesso, e una maggiore incidenza di ETP-LLA (NCCN 2019a).

Prospettive future della leucemia acuta

Le banche dati basate sulla genomica e i modelli di previsione degli esiti diventeranno strumenti preziosi per identificare i geni rilevanti per la malattia. L'uso di nuovi dati genetici per la prassi clinica è un campo di ricerca attivo. Data l'enorme eterogeneità genomica della malattia, saranno probabilmente necessari studi su diverse migliaia di pazienti per cogliere il significato clinico della complessa architettura genetica e per delineare come l'analisi dei profili mutazionali possa essere utilizzata per guidare il processo decisionale clinico. Sebbene i nuovi approcci terapeutici mirati mantengano la promessa di migliorare gli esiti dei pazienti, è importante che i sistemi di previsione degli esiti basati sulla genomica rimangano flessibili e adattabili per riflettere questi progressi nel trattamento e cambiamenti nel monitoraggio delle malattie (Bullinger 2017).

Anche il campo delle possibilità tecnologiche per misurare in modo più accurato la MRM si sta rapidamente espandendo e ha iniziato a offrire la possibilità di comprendere l'eterogeneità della leucemia a livello di una singola cellula.

I progressi in medicina, la farmacogenomica e la tecnologia permetteranno di ottimizzare il trattamento concentrandosi sulla composizione genetica e sulla crescita tumorale per personalizzare le opzioni terapeutiche.

Riferimenti

Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M et al. Initial diagnostic workup of acute Leukemia: Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. Arch Pathol Lab Med 2017; 141:1342-1393

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute Leukemia. Blood. 2016; 127:2391–2405

Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid Leukemia diagnosis and pathways. Journal of Clinical Oncology 2017; 35:934-946

Cessna MH, Wang SA. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia. American Society of Hematology. Available at: https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx#a3. Accessed July 2019

Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129:424-447

Duncan DL, Montgomery ND, Foster MC, Zeidner J. Clinical Manifestations of Acute Leukemia. In Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Ed Emadi A, Karp JE. NY: demosMedical 2018

Estey EH. Acute myeloid Leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. American Journal of Hematology 2018; 93:1267-1291

Fey MF, Buske C, et al. Acute myeloblastic lekemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;24 (Supplement 6): vi138-vi143

Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016; 27 (Supplement 5): v69-v82

Klepin HD, Estey E, Kadia T. More versus less therapy for older adults with acute myeloid Leukemia: new perspectives on an old debate. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2019: 39:421-432

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019a). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019b). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019

Pettit K, Odenike O. Defining and treating older adults with acute myeloid Leukemia who are ineligible for intensive therapies. Frontiers in Oncology. 2015; https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00280

Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic Leukemia: a systematic review. Med Oncol 2013;30:625.

Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNew MRD Working Party. Blood 2018; 131:1275-1291

Singh ZN, Chen QC. Pathology, Classification, and Methodologies. In Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Ed Emadi A, Karp JE. NY: demosMedical 2018

Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer Journal 2017; 7(6):e577

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute Leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114:937-951

I fatti in breve

- Una migliore conoscenza dello stato di mutazione pre-trattamento di vari geni ha permesso un trattamento mirato in alcuni pazienti; il trattamento ora è diventato molto personalizzato
- Le misure fisiologiche, piuttosto che l'età cronologica, sono probabilmente i migliori indicatori della tolleranza alla chemioterapia
- La terapia di induzione standard è conosciuta come 7 + 3 ed è un regime a base di antraciclina e citarabina; l'obiettivo della terapia è quello di eliminare tutte le cellule leucemiche individuabili e ripristinare l'ematopoiesi normale
- La leucemia mieloide acuta colpisce soprattutto gli adulti più anziani e, sebbene la prognosi generale sia relativamente scarsa per questa popolazione, la maggior parte dei pazienti beneficia dal trattamento
- La principale ragione per cui i pazienti non guariscono è rappresentata dalla resistenza al trattamento, spesso manifestata come recidiva dalla remissione.
- La leucemia promielocitica acuta può essere pericolosa per la vita; anche prima di stabilire una diagnosi, si deve iniziare una terapia con acido trans-retinoico (ATRA) e misure per contrastare la coagulopatia.

Modulo III: Trattamento della leucemia mieloide acuta

A. Introduzione[1]
   1. Panoramica sulle strategie terapeutiche
   2. Considerazione dei fattori relativi al paziente al momento di decidere il trattamento
   3. Considerazione dei fattori relativi alla malattia al momento di decidere il trattamento

B. Terapia di induzione

C. Terapia intensiva post-remissione
   1. Consolidamento convenzionale intensivo
   2. Chemioterapia intensiva seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche
   3. Condizionamento seguito da trapianto allogenico di cellule staminali
      a. Condizionamento mieloablativo rispetto al condizionamento ad intensità ridotta
   4. Malattia residua misurabile

D. Trattamento della malattia recidivante e della malattia refrattaria primaria

E. Strategie terapeutiche per pazienti anziani fisicamente idonei dal punto di vista medico

F. Strategie terapeutiche per pazienti anziani fisicamente non idonei dal punto di vista medico

G. Nuovi approcci al trattamento della LMA: Immunoterapia

H. Strategie terapeutiche per la leucemia promielocitica acuta
   1. Gestione della coagulopatia
   2. Gestione dell'iperleucocitosi
   3. Trattamento iniziale della leucemia promielocitica acuta

I. Trattamento della leucemia mieloide acuta relativa alla terapia

J. Terapia di supporto

K. Gestione della crisi precoce
   1. Sindrome da lisi tumorale
   2. Iperleucocitosi, leucostasi
   3. Neutropenia febbrile

L. Implicazioni per l'assistenza infermieristica relative agli agenti comunemente usati nella LMA

Riferimenti

Appendix 1: Response Criteria in AML

Appendix 2: Steps involved in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT)

Risorse

[1] Poiché i nuovi agenti vengono continuamente sviluppati e valutati per l'uso nella LMA, le opzioni terapeutiche cambiano rapidamente. Le informazioni contenute in questo modulo saranno regolarmente aggiornate per riflettere questi sviluppi.

Introduzione: Strategie terapeutiche della leucemia mieloide acuta

La strategia terapeutica generale per la leucemia mieloide acuta (LMA) non è cambiata sostanzialmente in oltre 40 anni. Vale a dire, la terapia si basa su una valutazione iniziale per determinare se un paziente è un candidato idoneo alla chemioterapia intensiva (Stone 2019). Si consiglia di trattare i pazienti affetti da LMA in centri con esperienza nella gestione completa di questi pazienti in un ambiente in cui è presente un'infrastruttura multidisciplinare (Fey 2013). Quando possibile, il trattamento deve essere il più intensivo possibile (tenendo conto della tolleranza individuale del paziente) e concepito per curare la LMA. Ci sono 2 fasi del trattamento: terapia di induzione e terapia intensiva post-remissione. Mentre tutti i pazienti devono ricevere la cura di supporto, un trattamento meno intensivo incentrato sulla riduzione dei sintomi può essere un'opzione terapeutica appropriata per alcuni pazienti.

Durante il processo decisionale del trattamento, sono presi in considerazione sia i fattori relativi alla malattia sia al paziente. A causa dell'intensità del trattamento e degli effetti collaterali mielosoppressivi degli agenti chemioterapici utilizzati per il trattamento della LMA, è necessario valutare i pazienti per verificare la presenza di infezione attiva prima dell'avvio del trattamento. Tale valutazione include generalmente un attento esame clinico e ulteriori tecniche per individuare la presenza di infezioni, come scansioni tomografiche computerizzate del torace e dell'addome, e diagnostica per immagini radiologiche di denti e mascelle per individuare i granulomi e le carie delle radici dentali. La preparazione per il trattamento intensivo comprende spesso anche l'inserimento di un catetere venoso centrale. La collaborazione di un team multidisciplinare è essenziale per garantire non solo gli esiti clinici ottimali, ma una qualità di vita ottimale per il paziente affetto da LMA.

Considerazione dei fattori relativi al paziente

I vari fattori di rischio relativi al paziente che possono influenzare le decisioni terapeutiche sono illustrati nel Modulo 2 [consultare Fattori prognostici e stratificazione del rischio nella LMA]. L'età di 60-65 anni rappresenta un punto di divergenza terapeutica per le raccomandazioni di trattamento sia NCCN che ELN. La presenza di comorbilità, i desideri del paziente e la disponibilità di sistemi di assistenza sociale dovrebbero essere presi in considerazione nella pianificazione del trattamento. Tra gli altri fattori da valutare quando si considerano le opzioni terapeutiche vi sono:

- Funzionalità cognitiva
- Polifarmacia
- Stato funzionale
- Stato nutrizionale
- Salute mentale/presenza di depressione

L'idoneità fisica dal punto di vista medico a tollerare la chemioterapia intensiva può essere stimata con precisione mediante strumenti di valutazione multiparametro; tali informazioni dovrebbero fungere da base per la decisione per una terapia intensiva o meno intensiva. La determinazione dell'idoneità alla terapia intensiva non deve essere basata su un singolo fattore (come l'età) ma su una combinazione di fattori per ottimizzare la precisione predittiva (Walter 2015). In particolare, nei pazienti più anziani, l'uso di strumenti di valutazione geriatrica completi e convalidati che si concentrano sulla funzionalità cognitiva e fisica, può contribuire a prevedere la tollerabilità del trattamento e a migliorare la previsione della sopravvivenza (Klepin 2013).

La prognosi in pazienti diagnosticati a circa 65 anni di età è più scarsa rispetto a quella dei pazienti più giovani. L'età avanzata è spesso accompagnata da fragilità, una riserva funzionale bassa e comorbilità, che influiscono negativamente sulla tolleranza delle terapie più intensive.

L'avvio immediato del trattamento specifico per la LMA è essenziale per migliorare l'aspettativa di vita. Nonostante questa situazione, solo il 40% dei pazienti anziani riceve una terapia LMA specifica entro i primi 3 mesi dalla diagnosi negli Stati Uniti secondo i dati SEER-Medicare (Medeiros 2015). Un esito favorevole dipende dalla somministrazione di un trattamento efficace e i rischi e benefici di sottoporre un paziente a chemioterapia intensiva devono essere valutati in funzione non solo della tossicità prevista del regime, ma anche della probabilità di risposta (Almeida 2016). In questo senso, vi sono prove a sostegno del fatto che i pazienti trattati con regimi a bassa intensità vivono più a lungo di quelli che ricevono solo misure di supporto (Dombret 2015; Kantarjian 2012).

Considerazione dei fattori relativi alla malattia

I fattori di rischio molecolari e genetici che possono influenzare le decisioni terapeutiche sono illustrati nel Modulo 2 [consultare Fattori prognostici e stratificazione del rischio nella LMA]. Le anomalie genetiche sono potenti fattori prognostici nella LMA. Le mutazioni RUNX1 identificano pazienti con prognosi scarsa. Allo stesso modo, le mutazioni ASXL1 sono associate a una sopravvivenza inferiore. L'impatto prognostico di molti marcatori dipende dal contesto, l'effetto di una data anomalia può dipendere dalla presenza o assenza di un altro marcatore. Ad esempio, una mutazione NPM1 trasmette una prognosi "favorevole" solo in assenza di un FLT3-ITD, mentre le mutazioni in ASXL1 e RUNX1 conferiscono una prognosi particolarmente infausta. (Döhner 2017).

Terapia di induzione

La terapia di induzione è un regime a base di antraciclina (daunorubicina o idarubicina) e citarabina (citosina arabinoside, ARA-C), che è associata a tossicità a carico del midollo e dell'apparato gastrointestinale. Questa terapia di induzione standard è nota come 7 + 3 e l'obiettivo della terapia è quello di eliminare tutte le cellule leucemiche individuabili e ripristinare l'ematopoiesi normale (**Tabella 1**). La fase di induzione del trattamento non ha sempre avuto successo e potrebbe essere necessario ripeterla prima che possa iniziare la terapia intensiva post-remissione (consolidamento). È importante che i pazienti completino l'induzione in una condizione che permetta loro di tollerare trattamenti più intensivi durante il consolidamento, per ottenere un controllo durevole della malattia: senza una terapia post-remissione, la recidiva si verifica di solito entro 6-9 mesi (NCCN 2019). Sebbene le anomalie citogenetiche e molecolari siano gli indicatori prognostici più significativi, il mancato raggiungimento della remissione dopo 1 ciclo di terapia di induzione o un elevato carico tumorale, definito come conta dei leucociti (WBC) ≥ 40.000/ mcL, sono fattori prognostici sfavorevoli per l'ottenimento di una remissione a lungo termine (NCCN 2019).

Tabella 1: Regimi terapeutici convenzionali selezionati per la LMA

Pazienti ammissibili alla chemioterapia intensiva	
Terapia di induzione *, †, ‡	
(tutte le età) (7 + 3)	3 gg. di antraciclina e.v.: daunorubicina almeno 60 mg/m^2; idarubicina 12 mg/m^2; o mitoxantrone 12 mg/m^2 e 7 gg. di citarabina in infusione continua (100-200 mg/m^2)
Terapia di consolidamento ‡, §	
Pazienti più giovani (18-60/65 aa.) Genetica a rischio favorevole Genetica a rischio intermedio Genetica a rischio sfavorevole	 2-4 cicli di IDAC (Intermediate Dose ara-C [Citarabina a dose intermedia]) (1000-1500 mg/m^2 e.v. o 1000-1500 mg/m^2 e.v. e HCT allogenico 2-4 cicli di IDAC (1000-1500 mg/m^2 e.v. o 1000-1500 mg/m^2 e.v., oppure Terapia ad alto dosaggio e HCT autologo HCT allogenico
Pazienti più anziani (>60/65 y) Genetica a rischio favorevole Genetica a rischio intermedio	 2-3 cicli di IDAC (500-1000 mg/m^2 e.v. o 500-1000 mg/m^2 e.v. Non è stato stabilito il valore della terapia intensiva di consolidamento; considerare l'HCT allogenico o la terapia sperimentale in pazienti fisicamente idonei
Pazienti non ammissibili alla chemioterapia intensiva	
Azacitidina ¶	75 mg/m^2, s.c., q4 settimane, fino alla progressione
Decitabina #	20 mg/m^2, e.v., q4 settimane, fino alla progressione
Citarabina a basso dosaggio **	Citarabina a basso dosaggio (20 mg s.c., q4 settimane; fino alla progressione); non consigliata in pazienti affetti da genetica a rischio sfavorevole
Migliore cura di supporto Venetoclax + HMA (azacitidina o decitabina) Venetoclax + LD-AraC	Idrossiurea; per i pazienti che non tollerano alcuna terapia anti-leucemica o che non desiderano alcuna terapia
Regimi di recupero in pazienti che non rispondono alla prima induzione o con malattia recidivante e candidati alla terapia intensiva	
IDAC †† (con o senza antraciclina)	IDAC (1000-1500 mg/m^2 e.v. [500-1000 mg/m^2 in pazienti >60 aa.]; o 1000-1500 mg/m^2 e.v. [500-1000 mg/m^2 in pazienti >60 aa.]); con o senza daunorubicina 45-60 mg/m^2 e.v.; idarubicina 8-10 mg/m^2, e.v., o mitoxantrone 8-10 mg/m^2, e.v.
FLAG-IDA ‡‡	Fludarabina 30 mg/m^2 e.v.; citarabina 1500-2000 mg/m^2 e.v. a partire da 4 ore dopo l'infusione di fludarabina; idarubicina 10 mg/m^2 e.v.; G-CSF 5 mg/kg, s.c.; G-CSF aggiuntivo può essere somministrato a partire da 7 gg. dopo la fine della chemioterapia fino a quando la conta dei leucociti (WBC) >500/uL Considerare la riduzione della dose in pazienti >60 aa.: fludarabina 20 mg/m^2; citarabina 500-1000 mg/m^2; idarubicina 8 mg/m^2

Tabella 1: Regimi terapeutici convenzionali selezionati per la LMA	
MEC	Mitoxantrone 8 mg/m^2; etoposide 100 mg/m^2; citarabina 1000 mg/m^2
HCT allogenico	Considerare il trapianto per i pazienti affetti da malattia refrattaria primaria, per i pazienti in seconda RC o con citoriduzione ma presenza ancora di malattia in fase attiva dopo la terapia di recupero. Considerare il secondo trapianto in determinate condizioni (vedere "Trattamento di recupero") Eseguire la tipizzazione HLA precoce

FLAG, FLudarabina, Arabinofuranosilcitidina, GCSF; FLAG-AMSA, FLAG + amsacrina; FLAG-MITO, FLAG + mitoxantrone; q, ogni; HCT, trapianto di cellule ematopoietiche; IDAC, ARA-C a dose intermedia; s.c., per via sottocutanea; aa., anni
*I regimi contenenti dosi più elevate di citarabina si considerano generalmente la migliore opzione per i pazienti che non rispondono ad un primo ciclo di 7 + 3 (vedere regimi comuni di recupero)
† I pazienti più anziani (generalmente >65 aa.) e i pazienti con genetica sfavorevole hanno meno probabilità di rispondere alla terapia di induzione convenzionale e possono ricevere agenti ipometilanti o terapia sperimentale
‡ I pazienti, almeno quelli di età compresa tra i 18 e i 60 aa., con LMA di nuova diagnosi e con mutazioni che attivano le mutazioni attivanti FLT3, possono essere considerati come sottoposti a terapia aggiuntiva con midostaurina (dopo la chemioterapia).
§ I risultati della valutazione della MRM devono essere presi in considerazione per la selezione della terapia di consolidamento appropriata.
¶ Approvato da FDA (Food and Drug Administration [Agenzia per gli alimenti e i medicinali statunitense]) ed EMA (European Medicines Agency [Agenzia europea per i medicinali]) per i pazienti fisicamente non idonei all'HCT con blasti dal 20% al 30% e displasia multilinea; inoltre, approvato dall'EMA per i pazienti fisicamente non idonei all'HCT allogenico con blasti di midollo > 30%
# Approvato da EMA per i pazienti affetti da nuova diagnosi di LMA de novo o secondaria, che non sono candidati alla chemioterapia standard di induzione
** 20 mg/m^2 s.c. usati in alcuni Paesi
†† Dati provenienti da sperimentazioni cliniche indicano che dosi > 1500 mg/m^2 sono al di sopra del plateau dell'effetto terapeutico massimo; l'IDAC in monoterapia non si deve usare nei pazienti che hanno una ricaduta entro i 6 mesi successivi al consolidamento con dosi più elevate di citarabina.
‡‡ L'idarubicina può essere sostituita da mitoxantrone 10 mg/m^2 e.v. (FLAG-MITO) o da amsacrina 100 mg/m^2 (FLAG-AMSA)
Adattato da: Döhner 2017

Terapia intensiva post-remissione

La terapia post-remissione è garantita una volta che il paziente ha raggiunto la remissione clinica ed ematologica (consultare l'Appendice 1). Lo scopo di questa fase di terapia è quello di eliminare tutte le cellule rimaste e non individuate della leucemia, e prevenire una recidiva. Questa fase del trattamento riguarda la chemioterapia ad alto dosaggio seguita dall'HCT autologo o allogenico (**Fig. 1**). La fase post-remissione del trattamento spesso dura diversi mesi. Attualmente, la chemioterapia di mantenimento non fa parte del trattamento standard della LMA a causa della mancanza di prove convincenti della sua efficacia.

Consolidamento convenzionale intensivo

I regimi di consolidamento di solito includono citarabina in monoterapia a dosi elevate con o senza altra chemioterapia. Più comunemente, si somministrano fino a 4 cicli di citarabina ad alto dosaggio (da 2000 a 3000 mg/m^2), sebbene non vi siano prove convincenti che le dosi elevate siano più efficaci delle dosi intermedie (da 1000 a 1500 mg/m^2) (Döhner 2017). La prassi differisce nel numero di cicli di trattamento post-remissione necessario.

Chemioterapia intensiva seguita da trapianto autologo di cellule ematopoietiche

Un ciclo di chemioterapia intensiva (mieloablativa) seguita da HCT autologo utilizzando le cellule CD34+ del sangue periferico offre un trattamento abbreviato (Döhner 2017). Secondo le analisi retrospettive, l'HCT autologo porta a una migliore sopravvivenza libera da eventi e a una sopravvivenza libera da recidive rispetto alla chemioterapia, un effetto che è evidente soprattutto nella malattia a rischio favorevole e intermedio (Döhner 2017).

Condizionamento seguito da trapianto allogenico di cellule ematopoietiche

L'HCT allogenico da fratello (o sorella) compatibile o da un donatore non consanguineo viene eseguito normalmente nella LMA in prima remissione. L'uso di donatori non completamente compatibili, come anche di sangue del cordone ombelicale e di opzioni aplo ora offre una maggiore opportunità di trovare un donatore per la maggior parte dei pazienti. La decisione di eseguire l'HCT allogenico (allo-HTC) si basa sul rapporto rischio/beneficio (mortalità/morbilità non correlato alla recidiva rispetto alla riduzione del rischio di recidiva), che si basa sulle caratteristiche citogenetiche e genetiche molecolari,

nonché sui fattori del paziente, del donatore e del trapianto. Generalmente, si consiglia l'HCT allogenico quando si prevede che l'incidenza delle recidive senza l'esecuzione del trapianto sia > 35%-40% (Döhner 2017). Il monitoraggio della malattia residua misurabile (MRM; talvolta denominata malattia residua minima) serve da guida per le decisioni terapeutiche (consultare l'Appendice 2).

Condizionamento mieloablativo rispetto al condizionamento ad intensità ridotta

I regimi di condizionamento mieloablativi non consentono il recupero autologo e richiedono supporto alle cellule staminali. Un condizionamento ad intensità ridotta può essere più appropriato per pazienti di età superiore o per pazienti affetti da comorbilità significative. Questa opzione terapeutica si basa su un effetto da trapianto contro leucemia, mediato da cellule T del donatore infuse, piuttosto che sull'effetto citoriduttivo del condizionamento mieloablativo (Wall 2017). La disponibilità di regimi di condizionamento non mieloablativi o a intensità ridotta indica che i pazienti più anziani, in alcuni casi fino a 75 anni, possono essere sottoposti a trapianto, mentre la dose di irradiazione totale del corpo o dell'agente alchilante viene generalmente ridotta almeno del 30% rispetto ad un regime ablativo (Cornelissen 2016). Due regimi comunemente usati per il condizionamento ad intensità ridotta sono busulfan/fludarabina e fludarabina/irradiazione totale del corpo a basso dosaggio. Il primo è più intenso o più mieloablativo, e spesso utilizzato in pazienti più giovani, in pazienti senza comorbidità, e il secondo in pazienti anziani o in pazienti affetti da gravi comorbilità. I regimi di condizionamento mieloablativi spesso combinano ciclofosfammide con irradiazione totale del corpo o con un regime di busulfano più ciclofosfamide.

La deplezione parziale o completa delle cellule T e la ciclofosfamide post-trapianto possono ridurre i rischi di malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD, Graft-Versus-Host Disease) acuta e cronica. La sfida più grande, tuttavia, rimane la prevenzione delle recidive post-trapianto per le quale diversi trattamenti sono stati testati.

Malattia residua misurabile

La remissione completa, definita secondo i criteri morfologici convenzionali, è uno stato molto eterogeneo con una vasta gamma di leucemia residua. In questo senso, molti pazienti in remissione completa hanno in realtà una malattia residua che porterà ad una recidiva clinicamente evidente se non viene somministrato un ulteriore trattamento. Pertanto, l'individuazione della MRM sarà spesso eseguita:

1) Nei primi tempi, come dopo le terapie di induzione e consolidamento, per valutare lo stato di remissione e determinare la cinetica della risposta alla malattia

2) sequenzialmente, oltre il consolidamento per individuare l'imminente recidiva morfologica (Döhner 2017).

[Consultare il Modulo 2 per maggiori informazioni sugli MRM].

Trattamento della malattia recidivante e della malattia refrattaria primaria

Il rischio di recidiva in seguito alla terapia di induzione è considerevole ed è fortemente influenzato dall'età e dal sottotipo genetico. Le decisioni sul trattamento di pazienti affetti da malattia recidivante o refrattaria implicano un'attenta considerazione del rischio/beneficio per l'ulteriore terapia e non esiste un regime specifico di recupero con efficacia dimostrata per questi pazienti. L'arruolamento in una sperimentazione clinica dovrebbe essere la priorità per questi pazienti laddove possibile. Le opzioni terapeutiche sono descritte nella **Tabella 1**.

Un approccio, soprattutto negli adulti più giovani (16-49 anni) senza una storia di HCT, è la terapia intensiva di salvataggio seguita da HCT allogenico. In presenza di malattia attiva, si possono ottenere benefici dall'HCT allogenico. Altre opzioni includono un breve ciclo di chemioterapia (fludarabina, citarabina e amsarcrina [FLAMSA]) immediatamente prima della chemioterapia a intensità ridotta e dell'HCT allogenico (Döhner 2019).

L'esito per i pazienti che hanno avuto una recidiva dopo l'HCT allogenico durante una prima o seconda remissione completa è particolarmente scarso. Non sono stati creati algoritmi terapeutici per il trattamento degli adulti più anziani affetti da LMA recidivante o refrattaria.

Mancano opzioni terapeutiche efficaci per i pazienti che non sono in grado di tollerare una chemioterapia intensiva di salvataggio. Un'opzione include azacitidina o decitabina per i pazienti più anziani. Per i pazienti in seconda o terza recidiva, diverse opzioni terapeutiche sono associate a tassi di risposta completa del 20% circa e a una sopravvivenza mediana globale di circa 3 mesi. I trattamenti mirati possono migliorare la sopravvivenza in questi pazienti in futuro.

Strategie terapeutiche per anziani fisicamente idonei dal punto di vista medico

Diverse sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che i soggetti fino a 80 anni di età beneficiano chiaramente del trattamento intensivo rispetto alla terapia di supporto solo se si traduce in un incremento dell'incidenza di ottenimento della remissione completa

e in un miglioramento dei tassi di sopravvivenza globale (Nourkeyhani 2018). I pazienti più anziani e fisicamente idonei dal punto di vista medico, ricevono spesso lo stesso regime di induzione delle loro controparti più giovani. Il raggiungimento di una remissione completa può migliorare la qualità della vita riducendo il numero di ricoveri, di infezioni e di richiesta di supporto trasfusionale.Uuno studio di Löwenberg et al (2009) ha dimostrato un chiaro beneficio di sopravvivenza in pazienti di età ≥ 65 anni che ricevevano chemioterapia intesiva. Tuttavia, le remissioni sono generalmente di breve durata e il valore della terapia post-remissione non è stabilito in questa popolazione e non esiste un trattamento post remissione consolidato. (Walter 2015).

Nei pazienti più anziani con malattia a rischio favorevole o intermedio si possono prendere in considerazione regimi di terapia comprendenti 3 giorni antraciclina o mitoxantrone in combinazione con 7 giorni di cirtarabina in infusione continua. Un'altra opzione può essere costituita da dosi più elevate di antracicline combiunate con gentuzumab ozogamicin o altri regimi contenenti citarabina ad alte dosi come FLAG-Ida.

I regimi di condizionamento ad intensità ridotta o non mieloablativa hanno esteso l'intervallo di età dei pazienti idonei all'HTC allogenico a 70-75 anni e forse anche più anziani (**Fig. 1**) (Walter 2015).

In pazienti selezionati, può essere raggiunta la remissione dopo l'HCT allogenico. Tuttavia, mentre questo tipo di HCT può essere eseguito in modo sicuro in pazienti più anziani, la recidiva rimane una delle principali cause di mortalità post-HCT (Wall 2017).

Strategie terapeutiche per gli anziani fisicamente non idonei dal punto di vista medico

La LMA negli adulti più anziani è associata a una maggiore resistenza terapeutica e a problemi di di trasporto di farmaci rispetto agli adulti più giovani (Walter 2015). Nonostante i rischi, ci sono dati provenienti da sperimentazioni cliniche e dati di registro che indicano il beneficio di un certo tipo di trattamento in pazienti più anziani (Sanford 2015).

Le gravi tossicità midollari e gastrointestinali comunemente sperimentate con il protocollo di induzione 7 + 3 rendono questo regime inadatto per pazienti anziani o fisicamente non idonei. La strategia terapeutica standard ottimale, tuttavia, resta incerta. Più comunemente, questi pazienti sono trattati con citarabina a basso dosaggio (LDAC) (Döhner 2019; Stone 2019; Sanford 2015) o con gli agenti ipometilanti, azacitidina o decitabina (Walter 2015). Il vantaggio degli agenti ipometilanti è che non sono associati ad un rischio significativo di mucosite o tossicità d'organo. In una meta-analisi di 13 studi che utilizzavano questi due farmaci, i tassi di remissione completa sono stati del 15%, il tasso di risposta globale del 22%, 8,8 mesi per la sopravvivenza mediana senza recidiva, 6,3 mesi per la sopravvivenza mediana globale e 21% per la mortalità a 60 giorni (Stone 2019). Le risposte a LDAC non sono durevoli, e quasi tutti i pazienti hanno una ricaduta (Sanford 2015). Possono essere necessari fino a 6 cicli terapeutici per osservare la migliore risposta con azacitidina o decitabina; i pazienti che non ottengono una risposta dopo 3 cicli difficilmente rispondono o beneficiano di un'ulteriore terapia (Döhner 2019).

Nuovi agenti con diversi meccanismi d'azione sono oggetto di sperimentazione in combinazione con LDAC e/o agenti ipometilanti per il trattamento di pazienti più anziani o fisicamente non idonei con LMA di nuova diagnosi. Le sperimentazioni in corso stanno indagando cicli comprendenti barasertib più decitabina, azacitidina e citarabina a basso dosaggio (LDAC), sapacitabina più decitabina e volasertib più LDAC.

Strategie terapeutiche per la leucemia promielocitica acuta (LPA)

A causa di complicanze pericolose per la vita, le persone con sospetta LPA devono essere immediatamente ospedalizzate e gestite come emergenza medica. Anche prima di stabilire una diagnosi, si deve iniziare una terapia con acido all-trans-retinoico (ATRA) e misure per contrastare la coagulopatia (Sanz 2019). I pazienti affetti da coagulopatia sono a rischio di sviluppare un ictus cerebrale o una trombosi grave e devono essere regolarmente monitorati per i segni e sintomi di queste complicanze.

Gestione della coagulopatia

- Iniziare il trattamento con ATRA quando si sospetta una diagnosi di LPA, anche se il test diagnostico non è ancora completamente concluso
- Monitorare la conta piastrinica e i parametri di coagulazione di routine (tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, tempo di trombina, livelli di fibrinogeno e prodotti di degradazione della fibrinogeno-fibrina)
- Trasfusioni di fibrinogeno e/o crioprecipitato, piastrine e plasma fresco-congelato somministrato per trattare la coagulopatia in caso di sospetta LPA
- Mantenere la concentrazione di fibrinogeno > 100-150 mg/dL, la conta delle piastrine > 30 x 10^9/L e il rapporto internazionale normalizzato (INR) < 1,5
- Evitare procedure invasive fino alla stabilizzazione della coagulapatia

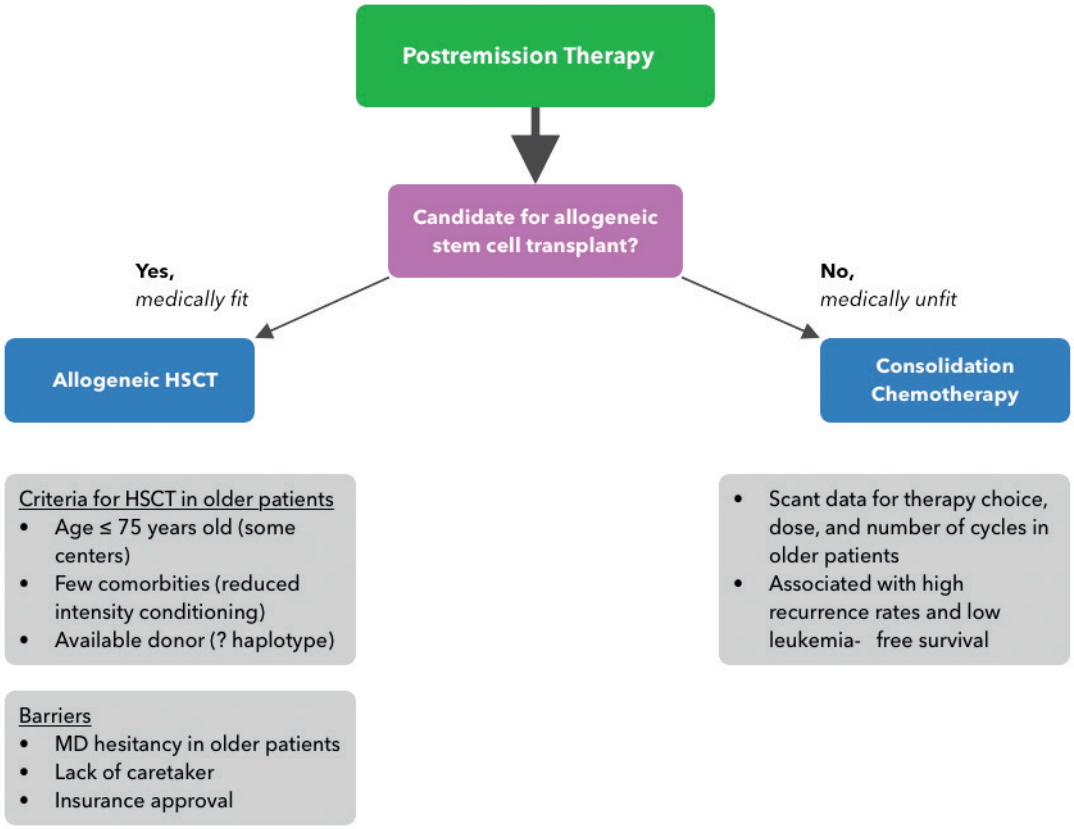


Figura 1. Considerazioni per la terapia di consolidamento/post-remissione di pazienti più anziani affetti da LMA. (Lato sinistro): In seguito alla terapia di induzione, la scelta della terapia successiva è dettata dal gruppo di rischi genetiici, dalle condizioni fisiche del paziente e dalla volontà di sottoporsi a trapianto di cellule ematopoietiche (HCT). I pazienti più anziani che si sottopongono all'HCT hanno vissuto costantemente più a lungo di quelli che non si sono sottoposti. I regimi di condizionamento ad intensità ridotta sono associati a esiti clinici altrettanto buoni come i pazienti più giovani. (Lato destro): In genere, il consolidamento comprende citarabina da sola o citarabina ad alto dosaggio combinata con antraciclina a dosi più basse rispetto a quelle utilizzate durante l'induzione; non vi è consenso sul numero ottimale di agenti, sui loro dosaggi e sul numero ottimale di cicli (adattato da: Nourkeyhai 2018)

Gestione dell'iperleucocitosi (WBC > 10 x 10^9/L) alla manifestazione

- Iniziare la chemioterapia citoriduttiva, anche se i risultati molecolari sono in corso
  - ATRA + chemioterapia, idarubicina o daunorubicina da sola o in combinazione con citarabina
  - ATRA + TOA (triossido di arsenico), citoriduzione con idarubicina o gemtuzumab ozogamicin
  - Possono essere somministrati corticosteroidi di profilassi, che possono ridurre il rischio di sindrome de differenziazione

Trattamento iniziale di LPA

Il trattamento consigliato per i pazienti non ad alto rischio (WBC ≤ 10 x 10^9/L) è la terapia con ATRA + ATO o terapia standard che prevede ATRA + chemioterapia

Esistono due opzioni terapeutiche per pazienti ad alto rischio (WBC > 10 x 10^9/L):

- ATRA + ATO con l'aggiunta di chemioterapia citoriduttiva. (l'uso dell'ATO per pazienti ad alto rischio non è approvato dall'FDA o dall'EMA).
- ATRA più chemioterapia

La sindrome da differenziazione, precedentemente nota come sindrome da acido retinoico, è una complicanza

pericolosa per la vita che si può avere con l'utilizzo della terapia con agenti differenziali (ATRA o ATO). La differenziazione dei blasti leucemici e dei promielociti indotti dalla terapia ATRA e/o ATO può portare alla migrazione cellulare, all'attivazione endoteliale e al rilascio di interleuchine e di fattori vascolari responsabili del danno tissutale. Circa un quarto dei pazienti sottoposti a terapia di induzione svilupperà una sindrome da differenziazione, caratterizzata da:

- febbre con causa sconosciuta
- ipotensione
- aumento di peso superiore a 5 kg
- insufficienza respiratoria acuta e/o
- sindrome da perdita capillare vascolare che porta ad insufficienza renale acuta (Montesinos 2011)

La gestione della sindrome di differenziazione LPA prevede:

- utilizzo immediato di corticosteroidi nel sospetto clinico di sindrome da differenziazione; da sospendere una volta risolta la sindrome (è possibile anche iniziare i corticosteroidi come profilassi quando la conta dei leucociti è elevata alla diagnosi)
- Sospensione temporanea della terapia differenziante (ATRA o ATO)

Una risposta completa (RC) è raggiunta in quasi tutti i pazienti trattati con chemioterapia standard + ATRA o ATRA + ATO che non muoiono a causa di complicanze. Il trattamento con ATRA o ATO deve proseguire fino al raggiungimento della differenziazione con < 5% di blasti nel midollo osseo. Il tempo mediano alla RC mediante ATRA + ATO o chemioterapia è di 4-5 settimane, anche se alcuni pazienti richiedono il proseguimento del trattamento fino a 8-10 settimane (Sanz 2019).

In pazienti con persistenza molecolare o recidiva molecolare dopo chemioterapia + ATRA è possibile utilizzare ATRA + ATO. Se possibile, l'HCT è il trattamento consigliato in seguito a recidiva.

LMA relativa alla terapia

La LMA correlata alla terapia si verifica come una complicazione tardiva (da 5 a 7 anni) a seguito di una terapia citotossica per un neoplasma primaria o un disturbo non neoplastico, e attualmente comprende circa il 7% di tutti i casi di LMA di nuova diagnosi. Sebbene le incidenze siano basse, sono in crescita a causa di un aumento del numero di sopravvissuti al cancro. La sopravvivenza nei pazienti affetti da LMA relativa alla terapia rimane scarsa soprattutto a causa dei postumi della terapia pregressa e delle caratteristiche avverse relative alla malattia. Si deve prendere in considerazione l'HCT allogenico, a causa degli scarsi risultati ottenuti con la chemioterapia convenzionale (Döhner 2019).

Nuovi approcci terapeutici: Immunoterapia

I nuovi approcci che utilizzano il sistema immunitario per eliminare le cellule leucemiche nella LMA sono stati applicati solo di recente nel contesto clinico (Lichtenegger 2017) e rappresentano un'opzione terapeutica per i pazienti non idonei a regimi terapeutici intensivi o per i pazienti affetti da malattia recidivante o refrattaria (Ramos 2015). L'immunoterapia mirata si basa su un antigene bersaglio in modo da evitare la tossicità del farmaco fuori dal tumore (Lichtenegger 2017). L'uso dell'immunoterapia nella LMA è complicato per diversi motivi, tra cui la mancanza di un antigene bersaglio specifico per la LMA, un basso carico mutazionale che provoca basse risposte immunitarie endogene e meccanismi di resistenza intrinseca dei blasti leucemici contro le risposte immunitarie (Lichtenegger 2017). Saranno necessari ulteriori studi per sviluppare un'immunoterapia personalizzata nella LMA.

Esempi di agenti immunoterapici applicati nel trattamento della LMA sono riportati di seguito.

Agente	Commenti
Anticorpi coniugati a farmaci (ADC [Antibody-Drug conjugates]): gemtuzumab ozogamicina (GO); SGNCD33A; IMGN779; SGN-CD123A; CPX-351	Sono in corso sperimentazioni cliniche sui benefici clinici che utilizzano l'immunoterapia da sola o in combinazione con la chemioterapia.
Anticorpi per il reclutamento di cellule T: MGD006; AMG 330; JNJ 63709178; Xmab14045; MCLA-117	La maggior parte degli agenti è attualmente in fase di sviluppo preclinico e precoce per l'uso nella LMA
Cellule CAR T	Le sperimentazioni precliniche e cliniche valutano continuamente l'efficacia e la sicurezza delle cellule CAR T; l'uso della terapia con le cellule CAR T è complicato dall'espressione non ristretta di antigeni associati alla LMA.
Inibitori del punto di controllo: Pidilizumab; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab; durvalumab; avelumab; atezolizumab	Mostrano sicurezza e sembrano ben tollerati; possono offrire benefici se usati come monoterapia; le sperimentazioni che stanno attualmente valutando l'efficacia degli inibitori dei punti di controllo combinati con un agente ipometilante
Vaccinazione di cellule dendritiche (tipi): Fusione di cellule dendritiche e leucemiche; cellule LMA autologhe letali irradiate e modificate geneticamente; cellule dendritiche derivate da monociti; cellule simili a quelle dendritiche generate da cellule LMA allogeniche standardizzate	Sembra essere in grado di indurre nuove risposte immunitarie; in futuro può essere utilizzata in combinazione con inibitori del punto di controllo o agenti di immunomodulazione, tra cui gli agenti ipometilanti per migliorare la risposta immunitaria.
Fonte: Lichtenegger 2017	

terapi di supporto

La terapia di supporto consiste nell'aiutare tutti i pazienti a gestire sia i sintomi della loro condizione che gli eventuali effetti collaterali che possono verificarsi dal trattamento. La terapia di supporto è adattata alle esigenze individuali dei pazienti e può, e deve, essere attuata in qualsiasi momento durante le cure per il cancro. Ulteriori dettagli sulla fornitura di assistenza completa e di sostegno al paziente affetto da leucemia acuta sono illustrati nel Modulo 5.

Gestione della crisi precoce

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

La sindrome da lisi tumorale (SLT) è una condizione che si verifica quando un gran numero di cellule tumorali vengono a contatto con chemioterapia a dosaggio elevato, questo innesca una rapida lisi delle cellule tumorali in un breve periodo di tempo. La lisi delle cellule tumorali (cellule leucemiche) aumenta i livelli di acido urico, potassio e fosforo più velocemente di quanto i reni possano rimuoverli. L'insufficienza renale e la morte possono verificarsi se la SLT non viene curata.

I quadri clinici e la gestione della SLT sono illustrati nel Modulo 5.

Crisi blastica leucemica acuta, iperleucocitosi, leucostasi

La crisi blastica leucemica (iperleucocitosi) è caratterizzata da un marcato aumento delle cellule leucemiche nel sangue periferico. I limiti arbitrari per definire l'iperleucocitosi variano da 50.000 a 100.000 cellule/mm^3. Un sottogruppo di pazienti affetti da iperleucocitosi può sviluppare la condizione clinica della leucostasi; un'emergenza oncologica pericolosa per la vita in cui si pensa che le cellule leucemiche (tipicamente, ma non sempre, blasti immaturi) causino la disfunzione organica mediante la compromissione della perfusione microvascolare. Gli strati microvascolari a livello polmonare e del SNC sono influenzati più comunemente.

I quadri clinici e la gestione dell'iperleucocitosi sono illustrati nel Modulo 5.

Neutropenia febbrile

La neutropenia, una delle conseguenze della mielosoppressione indotta dal trattamento, mette il paziente a rischio di sviluppare infezioni. I fattori di crescita (GCSF- o GM-GSF) possono essere presi in considerazione durante l'induzione per i pazienti settici e se affetti da un'infezione pericolosa per la vita, nel tentativo di ridurre la durata della neutropenia. Occorre prestare attenzione dato che i fattori di crescita possono complicare l'interpretazione dei risultati del midollo e un improvviso aumento dei neutrofili può complicare

il quadro clinico. Per questo motivo, i fattori di crescita devono essere sospesi almeno una settimana prima di una prevista aspirazione del midollo osseo. I fattori di crescita non sono consigliati durante l'induzione in pazienti affetti da LPA in quanto possono rendere più difficile la valutazione della risposta. Informazioni più dettagliate sulla valutazione e la gestione della neutropenia sono illustrate nel Modulo 5.

Implicazioni per l'assistenza infermieristica relative agli agenti comunemente usati nella LMA

Per quanto riguarda tutti i medicinali e gli agenti chemioterapici somministrati, sia i pazienti che i loro assistenti devono essere informati su:

- meccanismo d'azione
- via e durata di somministrazione
- effetti collaterali possibili e previsti
- misure di auto-cura (**Tabella 4**)

I pazienti sottoposti a HIDAC devono essere attentamente monitorati per le variazioni della funzionalità renale; la disfunzione renale è altamente associata ad un maggiore rischio di tossicità cerebellare (NCCN 2019). Valutare i pazienti per: nistagmo, dismetria, dizione difettosa e atassia prima di ogni somministrazione di HiDAC e sospendere il trattamento se sono presenti segni.

Una descrizione più dettagliata degli interventi per la gestione degli effetti collaterali sia del trattamento che della leucemia acuta è illustrata nel Modulo 5.

Tabella 4: Implicazioni per l'assistenza infermieristica relative agli agenti e ai regimi comunemente usati nel trattamento della LMA

Farmaco/Classe/ Via	Possibili effetti collaterali	Gestione
Agenti alchilanti	Può causare la LMA relata al trattamento	
Acido trans-retinoico (ATRA) p.o.	Alterata capacità di guidare o azionare macchinari a causa di cefalea; sindrome da ipervitaminosi A; pelle secca; molto teratogena	Aplicar crema hidratante y protector labial; evitar la exposición al sol; administrar acetaminofeno o paracetamol para la cefalea; recomendar al paciente que comunique cualquier cambio en la visión o cefalea intensa
Amsacrina Antineoplásico intercalado i.v.	Mielodepresión; mucositis/estomatitis; arritmias cardíacas (rara)	Applicare la crema idratante per la pelle e il burro di cacao; evitare l'esposizione al sole; somministrare acetaminofene/paracetamolo per la cefalea; consigliare al paziente di segnalare eventuali cambiamenti nella vista o gravi cefalee
Triossido di arsenico e.v.	Prolungamento dell'intervallo QT; tachicardia; iperleucocitosi; iperglicemia; dermatite; trombocitopenia; diarrea; nausea; vomito; brividi; tosse; affaticamento; piressia; parestesia; insonnia; può influire sullo stato nutrizionale	Monitorare l'ECG e gli elettroliti; monitorare i segni e i sintomi dell'iperleucocitosi; iniziare le misure per ridurre il rischio di sanguinamento; informare i pazienti del rischio e dei sintomi della reazione all'infusione da notificare l'operatore sanitario se si verificano; somministrare antiemetici al bisogno; informare sulle misure per ridurre il rischio di sanguinamento e i segni/sintomi di sanguinamento
Azacitidina Antimetabolita/ Agente demetilante s.c. o e.v.	Sindrome da lisi tumorale; mielosoppressione; costipazione, nausea, vomito; dolore/ arrossamento al sito di iniezione; piressia; anoressia; artralgia, mialgie; capogiri, cefalea; dispnea; anomalie renali se somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici	Mielosoppressione comune durante i primi 2 cicli, in seguito, inferiore; avviare le misure per ridurre i rischi di infezioni e sanguinamento; informare su un maggiore rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/sintomi di infezioni e di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Corticosteroidi (desametasone, prednisone)	Affaticamento, assottigliamento della cute, insufficienza surrenale, iperglicemia, aumento del rischio di infezioni, leucocitosi, assottigliamento delle ossa, osteoporosi, sbalzi di umore, cambiamenti di personalità, aumento di peso, diminuzione della libido	Monitoraggio dell'iperglicemia/ipoglicemia; Informare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione e quando rivolgersi all'operatore sanitario

Farmaco/Classe/ Via	Possibili effetti collaterali	Gestione
Citarabina (nota anche come arabinofuranosil citidina [ARA-C]) Antimetabolita e.v.	Mielosoppressione; eruzione cutanea; disturbi GI; neurotossicità; sepsi, infezioni con alto dosaggio; nausea, vomito; sindrome da citarabina (sintomi simili all'influenza); sindrome da lisi tumorale	Monitorare eventuali reazioni allergiche, crisi convulsive, perdite di coscienza; somministrare antiemetici al bisogno; informare su un maggiore rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/sintomi di infezione e sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Citarabina ad alto dosaggio (HiDAC) e.v.	(come sopra)	Monitorare la funzionalità renale; monitorare la comparsa di segni di tossicità cerebellare e sospendere il trattamento se sono presenti; sospendere l'agente se la creatinina aumenta rapidamente
Decitabina Agente ipometilante e.v.	Mielosoppressione; nausea, costipazione/ diarrea; tosse; iperglicemia	Informare su un maggiore rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/ sintomi di infezione e sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Doxorrubicina Antraciclina e.v.	Nausea, vomito; affaticamento; mielosoppressione; alopecia; ulcerazioni orali; sensibilità alla luce naturale; occhi lacrimosi, perdita di fertilità.	Somministrazione di agenti farmacologici per la profilassi di nausea/vomito (benzodiazepine), per nausea/vomito acuto (antagonisti dei recettori 5-HT3, desametasone, aprepitant, benzodiazepina); tenere cubetti di ghiaccio nelle guance o succhiare cubetti di ghiaccio/acqua ghiacciata durante la somministrazione; valutare lo stato cardiaco prima di iniziare il trattamento con farmaci; informare su un maggiore rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/sintomi di infezione e sanguinamento, e su quando bisogna segnalarli; rinvio a uno specialista della fertilità
Fludarabina Antimetabolita e.v.	Reazioni autoimmuni; anemia; immunosoppressione; neutropenia; infezioni (polmonari); neurotossicità; iperuricemia	La neurotossicità può verificarsi con un dosaggio superiore, generalmente 21-60 giorni dopo la somministrazione: avvisare il paziente/la famiglia a rivolgersi immediatamente all'assistenza medica se si verificano: confusione, incontinenza, convulsioni, alterazioni della vista; garantire un'adeguata idratazione, monitorare gli elettroliti, somministrare allopurinolo; monitorare i segni/sintomi di infezione polmonare ed educare il paziente di conseguenza
G-CSF/filgrastim (Neupogen)® Citochina s.c.	Dolore articolare, osseo; conta dei leucociti (WBC) elevata; piressia, elevata alcalinità sierica; cefalea	Valutare e medicare il dolore/disagio
Gentuzumab ozogamicina Anticorpo monoclonale PO	Reazioni relative all'infusione (febbre, brividi, ipotensione); mielosoppressione; nausea, vomito, diarrea; febbre, brividi; scarso appetito; dispnea; ipokaliemia	Premedicare per ridurre la gravità delle reazioni relative all'infusione; il paziente non deve ricevere immunizzazione/vaccinazione durante l'assunzione del farmaco; istruire il paziente a rivolgersi all'operatore sanitario in caso di dispnea o febbre; informare su un maggiore rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/sintomi di infezione e sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Idrossiurea Antimetabolita PO	Mielosoppressione; disturbo gastrointestinale, anoressia; tumore maligno secondario; malattia polmonare interstiziale; possibile insufficienza renale/epatica	Monitorare la conta ematica; informare il paziente di evitare l'esposizione al sole; informare su un maggiore rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/sintomi di infezione e sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Antibiotico antitumorale a base di idarubicina antraciclina e.v.	Mielosoppressione; nausea, vomito, diarrea; stomatite; alopecia; aritmie; possibili alterazioni di cute/unghie	Agente vescicante: seguire le POS appropriate; valutare lo stato cardiaco prima dell'inizio del trattamento con farmaci; l'urina potrebbe cambiare colore 1-2 giorni dopo la somministrazione; informare su un maggiore rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/sintomi di infezione e sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario

Farmaco/Classe/ Via	Possibili effetti collaterali	Gestione
Midostaurina Agente terapeutico mirato p.o.	Mielosoppressione; nausea, vomito, diarrea; gonfiore delle estremità; affaticamento; cefalea; iperglicemia; stomatite; artralgia; può causare malattie polmonari interstiziali o polmonite; prolungamento dell'intervallo QT	Controllare le compatibilità dei farmaci; monitorare l'ECG e gli elettroliti; informare sull'aumento del rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/sintomi di infezione e sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Mitaxantrone Antibiotico antitumorale e.v.	Mielosoppressione; nausea, vomito; febbre; insufficienza epatica (temporanea)	Monitorare la dose massima per tutta la vita; istruire il paziente a rivolgersi all'operatore sanitario in caso di segni di ittero; informare sull'aumento del rischio di infezioni e sanguinamento, sui segni/sintomi di infezione e sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario

CBC, esame emocromocitometrico; GI, gastrointestinale; HCP, operatore sanitario; HiDAC, ARA-C ad alto dosaggio; e.v., endovena; POS, procedura operativa standard; s.c., sottocutaneo; WBC, globuli bianchi;
Fonti: NCCN 2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dacogen-epar-summary-public_en.pdf.; http://chemocare.com/default.aspx; http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content. All sites accessed October 2019

Appendice 1: Criteri di risposta nella LMA

Categoría	Definizione	Commento
Risposta		
Remissione completa (RC) senza malattia residua minima	Se si valuta il pretrattamento, RC con negatività per un marcatore genetico mediante RT-qPCR o RC con negatività mediante CFM	Le sensibilità variano a seconda dei marcatori sottoposti a test e del metodo utilizzato; occorre riportare la prova utilizzata e la sensibilità del saggio; è necessario effettuare le analisi in laboratori esperti.
Remissione completa	Blasti di midollo osseo <5%; assenza di blasti/blasti circolanti con corpi di Auer; assenza di malattia extramidollare; ANC ≥1,0 x 10^9/L; conta delle piastrine ≥100 x 10^9/L	MRM +/ o sconosciuto
Remissione completa con recupero ematologico incompleto (RC1)	Tutti i criteri RC ad eccezione della neutropenia residua (<1,0 x 10^9/L) o della trombocitopenia (<100 x 10^9/L)	
Stato libero da leucemia morfologica	Blasti di midollo osseo < 5%; assenza di blasti con corpi di Auer; assenza di malattia extramidollare; non è necessario alcun recupero ematologico	Il midollo non dovrebbe essere solo aplastico; dovrebbero essere elencate almeno 200 cellule o la cellularità dovrebbe essere almeno 10%
Remissione parziale (RP)	Tutti i criteri ematologici di RC; riduzione dei blasti del midollo osseo fino al 5% - 25%; riduzione almeno del 50% dei blasti di midollo osseo nel trattamento preliminare	Importante nel contesto delle sperimentazioni cliniche di fase 1-2

Categoría	Definizione	Commento
Insuccesso di trattamento		
Malattia refrattaria primaria	Nessun RC o RC1 dopo 2 cicli di induzione intensiva; esclude i pazienti affetti da morte in aplasia o morte per cause indeterminate	Regimi contenenti dosi più elevate di citarabina generalmente considerate come la migliore opzione per i pazienti che non rispondono al primo ciclo di 7 + 3; la probabilità di rispondere a tali regimi è minore dopo l'insuccesso
Morte in aplasia	I decessi che si verificano ≥ 7 gg. dopo il completamento del trattamento iniziale mentre il paziente è citopenico; con un midollo osseo aplastico o ipoplastico ottenuto entro 7 gg. dalla morte, senza prove di LMA persistente	
Morte per causa indeterminata	I decessi che si verificano prima del completamento della terapia, o < 7 gg. dopo; o i decessi che verificano ≥7 gg. dopo il completamento della terapia iniziale senza blasti nel sangue, ma senza esami del midollo osseo disponibili	

ANC, conta assoluta dei neutrofili; gg., giorni; CFM, citometria a flusso multiparametro; MRM, malattia residua misurabile
Adattato da: Döhner 2017

Appendice 2: Fasi del trapianto allogenico di cellule ematopoietiche (HCT)

Fase 1 del processo di trapianto: Prelievo di cellule staminali o raccolta di cellule del donatore

L'aferesi viene usata per raccogliere o prelevare le cellule staminali ematiche dal sangue periferico del donatore, dal midollo osseo o da cordone ombelicale. Il sangue è passa ad alta velocità in una camera di centrifugazione, che separa le cellule staminali dal sangue. I restanti componenti del sangue sono reinfusi nel donatore.

Fase 2 del processo di trapianto: Regime di condizionamento

Il condizionamento riguarda il trattamento a cui si sottopone il paziente immediatamente prima dell'infusione di cellule staminali. Questo trattamento, che usa la terapia ablativa (chemioterapia ad alto dosaggio) o la terapia a intensità ridotta (dosi più moderate di chemioterapia), uccide le cellule leucemiche rimanenti e indebolisce il sistema immunitario in modo da ridurre il rischio che il corpo rigetti le cellule donate dopo il trapianto.

Fase 3 del processo di trapianto: Infusione di cellule staminali

Le cellule staminali del donatore vengono infuse nel paziente, in moo analgo ad una trasfusione di sangue.

Fase 4 del processo di trapianto: attecchimento

L'attecchimento, o il recupero della conta ematica, è il tempo necessario affinché le cellule staminali ematopoietiche migrino dal sangue periferico al midollo osseo e inizino a ripopolare il midollo osseo. L'attecchmento di solito dura circa da 2 a 6 settimane dopo l'infusione di cellule staminali per un ritorno alla normale conta delle cellule ematiche ed è solitamente definito come il raggiungimento di una conta dei neutrofili nel sangue periferico duratura > 500 x 10^6/L.

Le complicanze dell'HCT sono illustrate in dettaglio nel Modulo 5.

Riferimenti

Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid Leukemia in the older adults. Leukemia Research Reports 2016; 6:1-7

Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood 2016; 127:62-70

Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129:424-447

Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. Blood 2015; 126:291-299

Emadi A, Karp JE. Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds) Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119

Fey MF, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic Leukemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24(Suppl 6):vi138-vi143

Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid Leukemia. Journal of Clinical Oncology 2012; 30:2670-2677

Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. Blood. 2013; 121:4287–4294

Lichtenegger FS, Krupka C, Haubner S, et al. Recent developments in immunotherapy of acute myeloid Leukemia. Journal of Hematology & Oncology 2017; 10:142; DOI 10.1186/s13045-017-0505-0

Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine 2009; 361: 1235-1248

Male HJ, Lin T. Therapy: Management of Hyperleukocytosis. In: Emadi A and Karp JE Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 113-115

Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among aelderly acute myeloid Leukemia patients in the United States. Annals of Hematology 2015; 94:1127-1138

Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic Leukemia: experience of the Pethema Group and review of the literature. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 2011; 3: e2011059

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019b). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019

Nourkeyhani H, Wang ES. ALM Treatment in Older Adults. In: Emadi A and Karp JE (Eds) Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 128-136

Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid Leukemia. Journal of Clinical Medicine 2015; 4:665–695

Sanford D, Ravandi F. Management of newly diagnosed acute myeloid Leukemia in the elderly: current strategies and future directions. Drugs and Aging 2015; 32:983-997

Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic Leukemia: updated recommendations from an expert panel oft he European LeukemiaNet. Blood 2019; 133:1630-1643

Stone A, Zukerman T, Flaishon L, et al. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid Leukemia: a systematic review and meta-analysis. Leukemia Research 2019; 82:36-42

Wall SA, Devine S, Vasu S. The who, how and why: allogeneic transplant for acute myeloid Leukemia in patients older than 60 years. Blood Reviews 2017; 31:362-369

Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid Leukemia. Leukemia 2015; 29:770-775

Risorse

Risorse per gli operatori sanitari	
Cancer Research UK (Ricerca sul cancro del Regno Unito). Ricerca sulla LMA – Trattamento.	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-myeloid-Leukemia-aml/research-clinical-trials/research-aml
National Health Service (Servizio Sanitario Nazionale). Acute Myeloid Leukaemia – Treatment (Leucemia mieloide acuta – Trattamento)	https://www.nhs.uk/conditions/acute-myeloid-Leukemia/treatment/
Leukemia Treatment Regimens: acute myeloid leukemia (AML) (Regimi terapeutici della leucemia: leucemia mieloide acuta [LMA])	https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/Leukemia-treatment-regimens-acute-myeloid-Leukemia-aml/
Informazioni dettagliate sugli agenti utilizzati nel trattamento del cancro	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council (Consiglio sulla ricerca medica del Regno Unito). Aggiornamenti sulle attività di ricerca sul cancro	https://mrc.ukri.org/
National Institute for Health and Care Excellence (Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza nella Cura). Consigli e aggiornamenti sulla cura del cancro basati sulle prove	https://www.nice.org.uk/
Informazioni sulle attività di ricerca. In tedesco	https://www.krebsgesellschaft.de/
Ricercare le informazioni sulle sperimentazioni cliniche sostenute dal National Cancer Institute (NCI)	https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search
KNOW AML: La prima iniziativa globale di sensibilizzazione sulla leucemia mieloide acuta (LMA).	https://know-aml.com/en/information-support
Risorse per i pazienti e le famiglie	
Informazioni sugli agenti chemioterapici, compresa la gestione degli effetti collaterali. Sponsorizzato dalla Cleveland Clinic, US	http://chemocare.com/default.aspx
Patient Power. (Potere del paziente.) Leucemia mieloide acuta – Cura di supporto	https://www.patientpower.info/acute-myeloid-Leukemia/treatment-journey/supportive-care
Cancer Champions. Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted Therapy. What's the difference? (Campioni di cancro. Chemioterapia, immunoterapia, terapia mirata. Che differenza fa?)	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Informazioni sulla leucemia acuta e sul cancro. In olandese e inglese	https://www.hovon.nl
Informazioni sui temi generali del cancro e sui punti salienti della ricerca. In tedesco	https://www.krebsgesellschaft.de/
KNOW AML: La prima iniziativa globale di sensibilizzazione sulla leucemia mieloide acuta (LMA).	https://know-aml.com/en/information-support

I fatti in breve

- l'esito del trattamento della LLA è strettamente correlato all'età del paziente: mentre i tassi di guarigione raggiungono il 90% nei bambini, < 10% dei pazienti anziani può ottenere la guarigione della propria malattia
- Il trattamento pre-fase, solitamente con corticosteroidi e vincristina o ciclofosfamide, permette la gestione e la prevenzione delle complicanze metaboliche, infettive ed emorragiche prima di iniziare l'induzione (non sono d'accordo)
- Esiste una forte correlazione tra la malattia residua misurabile (MRM) e il rischio di recidiva, e la significatività prognostica delle misurazioni della MRM effettuate durante tutto il processo terapeutico
- Vincristina, corticosteroidi, possibilmente L-asparaginasi e/o ciclofosfamide sono gli agenti fondamentali utilizzati nel trattamento di induzione della remissione
- Nuove opzioni di trattamento per i pazienti con malattia MMR + (blinatumomab, dopo precedente chemioterapia convenzionale) e pazienti con malattia recidivante / refrattaria (blinatumomab, inotuzumab ozogamicina)
- Possono verificarsi effetti gravi e/o pericolosi per la vita se le sindromi di crisi precoce, come la sindrome da rilascio di citochine, la sindrome da lisi tumorale e l'iperleucocitosi, non vengono riconosciute precocemente e trattate tempestivamente e adeguatamente
- La terapia di supporto (ad esempio, il trattamento delle infezioni, la somministrazione di emoderivati, gli interventi psicosociali) deve essere iniziata precocemente quando necessaria

Modulo IV: Trattamento della leucemia linfoblastica acuta

A. Introduzione[1]

1. Panoramica sulle strategie terapeutiche
2. Considerazione dei fattori relativi al paziente al momento di decidere il trattamento
3. Trattamento della fase preliminare

B. Malattia residua misurabile

C. Terapia di induzione della remissione

1. Approccio standard

D. Trattamento di consolidamento

E. Profilassi del sistema nervoso centrale

F. Trapianto allogenico di cellule ematopoietiche

G. Terapia di mantenimento

H. Trattamento della LLA recidivante o refrattaria

I. Trattamento per la LLA cromosoma Philadelphia positivo

J. Strategie terapeutiche in pazienti anziani/fragili

K. Nuovi approcci terapeutici di supporto

M. Gestione della crisi precoce

1. Sindrome da rilascio infiammatorio/di citochine (SRC)
2. Sindrome da lisi tumorale (SLT)
3. Iperleucocitosi
4. Neutropenia febbrile

N. Implicazioni per l'assistenza infermieristica degli agenti comunemente usati nella LLA

Riferimenti

Appendice 1: Riepilogo delle opzioni terapeutiche nella LLA

Appendice 2: Fasi relative al trapianto (HTC) allogenico di cellule staminali ematopoietiche

Risorse

[1] Poiché i nuovi agenti vengono continuamente sviluppati e valutati per l'uso nella LLA, le opzioni terapeutiche cambiano rapidamente. Le informazioni contenute in questo modulo saranno regolarmente aggiornate per riflettere questi sviluppi.

Introduzione: Strategie terapeutiche

Il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) viene considerato efficace quando è in grado di controllare la malattia presente nel midollo osseo e in altre sedi e se capace di prevenire e/o trattatarela presenza della malattia nei siti santuario, in particolare nel sistema nervoso centrale (SNC). Pertanto, il trattamento include la chemioterapia somministrata per via sistemica e la terapia preventiva del SNC. La profilassi del SNC si ottiene con la chemioterapia (terapia intratecale e/o terapia sistemica ad alto dosaggio) e, in alcuni casi, con la radioterapia cranica (NCCN 2019; Terwilliger 2017).

Il trattamento a scopo curativo comporta il raggiungimento della risposta completa (RC) seguita da trapianto allogenico di cellule staminali ematologiche (allo-HCT) (Hoelzer 2016) (non sempre necessita del trapianto allogenico). Quando la malattia recidiva dopo una lunga prima RC (> 2 anni), è appropriate in caso di ricaduta. Tuttavia, se la prima RC è breve o la LLA è refrattaria al trattamento, si deve prendere in considerazione la possibilità di arruolare il paziente in trial sperimentali utilizzando nuovi agenti che potrebbero non avere una cross-resistenza incrociata con la chemioterapia (Hoelzer 2016). Nonostante gli elevati tassi di RC, i tassi di guarigione per la LLA variano solo dal 40% al 50% a causa delle recidive (Sive 2012).

Considerando che la LLA è rare negli adulti, che è una patologia complessa con complicanze particolari indotte dal trattamento, e la frequente necessità di effettuare un HCT allogenico, il trattamento dovrebbe avvenire presso un centro specializzato nella gestione di pazienti affetti da LLA, dato che la sopravvivenza sembra essere superiore quando i pazienti sono trattati presso un ospedale accademico/di ricerca (Wieduwilt 2018). L'ingresso in una sperimentazione clinica è altamente auspicabile per garantire un trattamento all'avanguardia e il recupero ottimale dei dati per l'analisi e la valutazione.

I centri potrebbero differire nei protocolli terapeutici e nella nomenclatura, ma i principali componenti del trattamento per la LLA sono:

- Induzione della remissione
- Profilassi e trattamento del SNC
- Consolidamento
- HCT allogenico
- Terapia di mantenimento a lungo termine (denominata anche post-remissione)

La terapia della LLA viene suddivisa in due categorie: il trattamento della LLA Philadelphia negativo (Ph-) e il trattamento della LLA Philadelphia positivo (Ph+). Le strategie terapeutiche illustrate in questo modulo si riferiscono alla malattia Ph-, salvo indicazione contraria.

Considerazione dei fattori relativi al paziente

L'esito della LLA è strettamente correlato all'età del paziente; i tassi di guarigione nella LLA infantile variano dall'80% al 90% diminuendo fino a < 10% nei pazienti anziani/fragili (Hoelzer 2016). Sono in uso protocolli relativi all'età in cui i limiti di età sono guidati principalmente dalle tossicità ematologiche e non ematologiche del trattamento. Per quanto riguarda le considerazioni sul trattamento, l'età è separata nei seguenti gruppi per gli adulti:

- Protocolli per la LLA negli adulti: giovani adulti (da 18 a 40 anni circa); adulti da 35 a 40 fino a ≤ 55-60 anni di età
- Protocolli per la LLA negli anziani: > 55-60 anni
- Pazienti fragili (non idonei alla terapia intensiva): generalmente di età superiore a 70-75 anni

Per valutare la loro capacità di sottoporsi ad una terapia aggressiva, è necessaria una valutazione precisa e approfondita del paziente più anziano. L'età cronologica da sola non fornisce informazioni sufficienti sullo stato fisico o sul livello di idoneità. Altri fattori determinanti da considerare sono:

- presenza di comorbidità
- funzionalità cognitiva
- polifarmacia
- stato funzionale
- stato nutrizionale
- salute mentale/presenza di depressione
- presenza di sostegno sociale

Si dovrebbe utilizzare un apposito strumento di valutazione geriatrica per ottenere dati precisi sul livello di idoneità del paziente, che è inestimabile nella previsione di tossicità ed esiti relativi al trattamento (Klepin 2011).

La marcata mielosoppressione dovuta alla LLA e alla terapia per la LLA indica che i pazienti più anziani (anche gli altri) necessiteranno di una terapia di sostegno con trasfusioni di prodotti emoderivati, di fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) e di antibiotici profilattici durante l'induzione della remissione.

I vari fattori di rischio relativi al paziente che possono influenzare le decisioni terapeutiche sono illustrati nel Modulo 2.

Trattamento della fase preliminare

Il trattamento deve iniziare immediatamente una volta stabilita una diagnosi. Una terapia pre-fase con corticosteroidi (generalmente prednisone da 20 a 60 mg/die o desametasone da 6 a 16 mg/die) da soli o in combinazione con un altro farmaco (ad esempio vincristina, ciclofosfammide), viene spesso somministrata insieme con allopurinolo e idratazione per circa 5-7 giorni. La terapia pre-fase consente di gestire e prevenire le complicanze metaboliche, infettive e emorragiche prima di iniziare la terapia di induzione (consultare Gestione della crisi precoce in seguito in questo modulo).

In questo periodo, si svolgono anche le procedure per preservare la fertilità. La risposta alla terapia pre-fase consentirà il completamento del check-up diagnostico e l'analisi dei risultati (Hoelzer 2016). La risposta alla terapia pre-fase definisce la chemosensibilità della LLA e una possibile previsione della risposta al trattamento. La durata media del trattamento totale per la LLA varia da 1,5 a 3 anni.

Malattia residua misurabile

La remissione completa, definita secondo i criteri morfologici convenzionali, è uno stato molto eterogeneo con una vasta gamma di carichi residui di leucemia. In questo senso, molti pazienti definiti in remissione completa (RC) hanno in realtà una malattia residua che porterà ad una recidiva clinicamente evidente se non viene somministrato un ulteriore trattamento. Gli studi sulla LLA negli adulti indicano una forte correlazione tra la malattia residua misurabile (denominata anche malattia residua minima [MRM]) e il rischio di recidiva, e la significatività prognostica delle misurazioni della MRM durante tutto il processo terapeutico (Tabella 1). Pertanto,

1) Nei primi momenti, come dopo l'induzione. La MMR post-induzione può essere un indicatore indipendente della recidiva anche in pazienti considerati a rischio standard definita da altri metodi. La positività MMR renderà questi pazienti ad alto rischio.
2) Dopo le terapie di consolidamento, è stato dimostrato che MMR ha un significato prognostico chiave ed offre la possibilità di correggere il trattamento post-consolidamento oppure offrire una terapia alternativa
3) Successivamente, oltre il consolidamento per individuare la recidiva morfologica (Döhner 2017).

[Consultare il Modulo 2 per maggiori informazioni sulla MRM.]

Tabella 1: Parametri di risposta nella LLA secondo la malattia residua misurabile

Terminologia	Definizione
Remissione ematologica completa (RC)	Cellule leucemiche non individuabili al microscopio ottico nel midollo osseo (<5% blasti), nel sangue periferico, nel liquor
Remissione ematologica completa (RC)	Pazienti in RC MRM non individuabile da sonde molecolari sensibili
Risposta molecolare/MMR, inferiore a molCR (molR)	Paziente in RC, non in molCR MMR non quantificabile, di basso livello, valutabile dalla CFM
Recidiva molecolare/MMR (molRel)	Paziente ancora in RC, pregressa molCR/molR Perdita di stato molCR/molR Valutabile da CFM, valutabile anche con altre tecniche, nell'UE in particolare viene utilizzato PCR (o NGS)
Recidiva	Perdita dello stato RC Recidiva ematologica (>5% di blasti nel midollo osseo) Recidiva extramidollare (SNC, altre sedi)

SNC, sistema nervoso centrale; CFM, citometria a flusso multiparametro; MMR, malattia minima residua Adattato da: Hoelzer 2016

Induzione della remissione

L'obiettivo della terapia di induzione è indurre una RC o una buona risposta molecolare/molRC (Appendice 1), eliminando le cellule leucemiche nel midollo osseo. Oltre alle caratteristiche della malattia identificate alla diagnosi di LLA, la risposta alla terapia iniziale è preditivo dell'esito; una misurazione della risposta viene eseguita di solito entro 6-16 settimane dall'inizio della chemioterapia. A seguito di una terapia di induzione appropriata, circa il 60% - 80% degli adulti affetti da LLA di solito raggiungono un RC (PDQ 2019). La persistenza della MRM dopo la terapia iniziale ha una forte correlazione con la sopravvivenza globale senza malattia (SG) (Terwilliger 2017).

Il regime di induzione della remissione combina generalmente la chemioterapia con prednisone. Possono essere aggiunti altri farmaci quali asparaginasi o ciclofosfamide.

I farmaci che sono alla base dei trattamenti di induzione della LLA sono:

Vincristina, antraciclina (ad esempio, daunorubicina o doxorubicina), corticosteroidi (ad esempio, prednisone o desametasone), con o senza L-asparaginasi e/o ciclofosfamide.

L-asparaginasi è l'unico farmaco usato specificamente nella LLA, più comunemente nei pazienti pediatrici. L'asparaginasi pegilata (PEG-Asp) ha il vantaggio di determinare un periodo significativamente più lungo di deplezione dell'asparagina rispetto alla formulazone non pegilata. Tuttavia, il ruolo della L-asparaginasi è una sfida in alcuni adulti, a causa di un maggiore rischio di eventi avversi. Per questo motivo, l'asparaginasi può essere omessa (o somministrata in dose ridotta) nei protocolli terapeutici utilizzati in pazienti di età superiore ai 40 anni (Terwilliger 2017). Il desametasone è spesso preferito al prednisone, poiché penetra nella barriera emato-encefalica e agisce sulle cellule blastiche leucemiche a riposo (Hoelzer 2016). Tuttavia, il desametasone è associato a più eventi avversi rispetto al prednisone (Terwilliger 2017).

Esempi di regimi di remissione induttiva comunemente usati sono riportati nella **Tabella 2**.

Tabella 2: Esempi di protocolli terapeutici chemioterapici di induzione in remissione comunemente usati in adulti di età ≥ 40-65 anni circa affetti dalla LLA

Iper-CVAD +/- Rituximab	**Cicli 1, 3, 5 e 7** **Giorni 1-3:** Ciclofosfamide 300mg/m^2 e.v. + MESNA 600 mg/m^2/die **Giorni 1 -4 e 11 -14:** Dexametasone 40 mg al giorno per via orale, +/ **Giorni 1 e 8** Rituximab 375mg/m^2 e.v. **Giorno 4** Doxorrubicina 50 mg/m^2 e.v. per 24 ore **Giorni 4 e 11** Vincristina 2 mg e.v. **Cicli 2, 4, 6 e 8** **Giorno 1:** MTX 200 mg/m^2 e.v. seguito da 800 mg/m^2 e.v. continua, seguito da leucovorin 50 mg e.v. dopo il completamento di MTX fino al livello MTX <0,05 µm **Giorni 2-3:** Citarabina 3 g/m^2 (1 g/m^2 per pazienti >60 anni) e.v. +/ **Giorni 1 e 8** Rituximab 375 mg/m^2 e.v. **Profilassi del SNC** **Giorno 2:** MTX 12mg IT **Giorno 8:** Citarabina 100 mg IT

Fonti: Kantarijan 2004; Thomas 2010

Tabella 2: Esempi di protocolli terapeutici chemioterapici di induzione in remissione comunemente usati in adulti di età ≥ 40-65 anni circa affetti dalla LLA

MRC UKALLXII/ECOG2993	**Induzione** **Fase 1 (Settimane 1-4):** **Giorni 1, 8, 15 e 22:** Daunorrubicina 60 mg/m^2 e.v. + vincristina 1,4 mg/m^2 e.v. **Giorni 1–28:** Prednisona 60 mg/m^2 al giorno per via orale **Giorno 15:** MTX 12,5 mg IT **Giorni 17–28:** L-asparaginasa 10 000 UI e.v. o IM **Fase 2 (Settimane 5–8):** **Giorni 1, 15 e 29:** Ciclofosfamida 650 mg/m^2 e.v. **Giorni 1–4, 8–11, 15–18 e 22–25:** Citarabina 75 mg/m^2 e.v. **Giorni 1–28:** 6-Mercaptopurina 6 mg/m^2 al giorno per via orale **Giorni 1, 8, 15 y 22**: MTX 12,5 mg IT **Intensificazione** **Giorni 1, 8 e 22:** MTX 3 g/m^2 e.v. **Giorni 2, 9 e 23:** L-asparaginasi 10 000 UI i.m. o e.v.+ salvataggio con leucovorin **Ciclo di consolidamento 1:** **Giorni 1-5:** Etoposide 100 mg/m^2 e.v. + citarabina 75 mg/m^2 i.v **Giorni 1, 8, 15 e 22:** Vincristina 1,4 mg/m^2 e.v. **Giorni 1-28:** Dexametasone 10 mg/m^2 al giorno per via orale. **Ciclo 2 (4 Settimane dopo il Ciclo 1):** **Giorni 1-5:** Citarabina 75 mg/m^2 e.v. + etoposide 100 mg/m^2 e.v. **Ciclo 3 (4 Settimane dopo il Ciclo 2):** **Giorni 1, 8, 15 e 22:** Daunorrubicina 25 mg/m^2 e.v. **Giorno 29:** Ciclofosfamida 650 mg/m^2 e.v. **Giorni 31 -34 e 38 -41:** Citarabina 75 mg/m^2 e.v. **Giorni 29-42:** Tioguanina 60 mg/m^2 al giorno per via orale. **Manutenzione** Vincristina 1,4 mg/m^2 e.v. ogni 3 mesi Prednisone 60 mg/m^2 per 5 giorni, ogni 3 mesi, per via orale 6-mercaptopurina 75 mg/m^2 al giorno per via orale MTX 20 mg/m^2 una volta alla settimana per via orale o e.v. Continuare per 2,5 anni dall'inizio della terapia intensiva.

Fonte: Rowe 2005

IT, intratecale; e.v., endovena; a Blinatumomab può causare eventi avversi gravi, pericolosi per la vita, tra cui la sindrome da rilascio di citochine e le tossicità neurologiche. Le istruzioni per la preparazione del prodotto blinatumomab (inclusa la miscelazione) e la somministrazione devono essere rigorosamente seguite per ridurre al minimo errori relativi ai medicinali. Un attento monitoraggio del paziente durante la somministrazione dell'agente è essenziale.

Consolidamento post-remissione

Il trattamento dopo la remissione prevede l'uso di una terapia sistemica ad alto dosaggio per raggiungere livelli di farmaco sufficienti nei siti santuario, come il SNC. La maggior parte dei protocolli impiega da 6 a 8 cicli che contengono metotressato ad alto dosaggio o citarabina +/- asparaginasi ad alto dosaggio.

Citarabina ad alto dosaggio	Da 1 a 3 g/m^2 per 4-12 dosi
Metotressato ad alto dosaggio	Da 1 a 1,5 g/m^2 fino a 3 g/m^2

Profilassi del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Mentre pochi pazienti (circa il 3%-7%) hanno un coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) al momento della diagnosi, molti svilupperanno successivamente il coinvolgimento del SNC se non si inizia un trattamento diretto al SNC. Ciò significa che tutti i pazienti affetti da LLA devono ricevere una profilassi del SNC (Hoelzer 2016). L'obiettivo della profilassi e/o del trattamento del SNC è quello di eliminare le cellule leucemiche all'interno di siti che non sono facilmente accessibili con chemioterapia sistemica a causa della presenza della barriera emato-encefalica, con l'obiettivo globale di prevenire le malattie o le recidive del SNC.

Tra i fattori associati ad un aumento dei rischi di convolgimento da parte leucemia del SNC si annoverano:

- Immunofenotipo a cellule B mature
- Immunofenotipo a cellule T
- Conte leucocitarie [WBC] che presentano alti valori
- Livelli elevati di LDH sierica (Lazarus 2006)

È essenziale una profilassi efficace del SNC nei pazienti anche senza il coinvolgimento al momento dell'inizio del trattamento. Tra le modalità terapeutiche per la profilassi del SNC utilizzata come monoterapia o in combinazione si annoverano:

- Irradiazione del SNC (solo cranio)
- Metotressato intratecale
- tripla terapia mono- o intratecale (generalmente metotressato, steroidi, citarabina)
- terapia sistemica ad alto dosaggio con metotressato e/o citarabina (NCCN 2019; Hoelzer 2016)

Tramite queste terapie, il tasso di recidiva del SNC nelle sperimentazioni cliniche condotte di recente potrebbe essere ridotto dal 10% a < 5% (Hoelzer 2016). I pazienti che manifestano un coinvolgimento del SNC sono trattati con il regime chemioterapico standard e con ulteriori applicazioni intratecali fino a quando i blasti non sono più presenti nel liquor. Per essere efficace, la profilassi del SNC deve essere somministrata ad intervalli per tutto il corso della terapia.

Tra gli eventi avversi associati all'irradiazione cranica si annoverano:

- Disfunzioni neurocognitive
- Tumori secondari del SNC
- Altre complicanze a lungo termine

Trapianto allogenico di cellule ematopoietiche

Le opzioni terapeutiche dopo il raggiungimento di una risposta completa includono il consolidamento e la chemioterapia di mantenimento o HCT allogenico. L'HCT allogenico ha continuato ad essere l'opzione migliore per i pazienti ad alto rischio e per i pazienti affetti da malattia recidivante/refrattaria ed è considerato lo standard di cura e la migliore probabilità di ottenimento di una risposta durevole (consultare l'Appendice 2). I benefici dell'HCT allogenico negli adulti a rischio standard non sono chiari. Tuttavia, qui la valutazione del rischio con MRM può essere un marcatore prognostico per ristratificare i pazienti ad alto rischio, rendendoli candidati per l'HCT allogenico (Terwilliger 2017). In tutti i pazienti che hanno una ricaduta, si deve prendere in considerazione l'HTC allogenico. [Ulteriori informazioni sulla gestione dei pazienti sottoposti a HCT allogenico sono illustrate nel Modulo 5].

Terapia de mantenimiento

L'obiettivo della terapia di mantenimento è quello di prevenire le recidive di malattia dopo l'induzione e il consolidamento post-remissione. Generalmente, i regimi di mantenimento si basano su 6-mercaptopurina giornaliera (6-MP) e metotressato settimanale (spesso combinato con vincristina periodica e corticosteroidi) per 2-3 anni.

Sembra che ci sia una relazione tra mielosoppressione che si verifica durante la terapia di mantenimento e l'esitodel trattamento: i risultati migliori sembrano più frequenti nei pazienti che presentano una mielosoppressione rispetto ai pazienti che mantengono una conta dei neutrofili più elevata (Schmiegelow 2010).

Trattamento della LLA recidivante

I pazienti che hanno avuto una recidiva dopo la remissione muoiono di solito entro 1 anno, anche se viene raggiunta una seconda RC. L'HCT allogenico può essere preso in considerazione se le condizioni mediche del paziente lo consentono, se un donatore idoneo è disponibile e se il paziente è disposto a sottoporsi alla procedura.

Mentre l'85-90% dei pazienti va in remissione dopo il trattamento di induzione, ci sono pazienti che sono refrattari a questo trattamento e una vasta percentuale di pazienti hanno una ricaduta dopo aver raggiunto la RC. Le opzioni per il trattamento della malattia recidivante includono la chemioterapia citotossica ad alte dosi, la chemioterapia in monoterapia, l'HTC allogenico, i nuovi anticorpi monoclonali e i CAR T (**Tabella 3**).

Nei pazienti affetti da malattia recidivante e refrattaria, in particolare quelli con recidive multiple, la tossicità che presenta la terapia multi-agente può limitare le opzioni terapeutiche. Per questo motivo, è stata utilizzata una terapia per le recidive con un solo agente. L'opzione più promettente per prolungare la sopravvivenza e possibilmente curare la LLA in questi pazienti, è l'HCT allogenico, anche se nuovi anticorpi monoclonali sviluppati di recente (ad esempio, blinatumomab (ad es. blinatumomab (blinatumomab non è un anticorpo monoclonale, è una BiTE, una molecola bispecifica di innesto di cellule T; è un costrutto basato sui siti di legame dell'antigene di 2 anticorpi monoclonali e la sua struttura non è quella di un anticorpo), inotuzumab ozogamicina) offrono ora una possibilità di guarigione (Terwilliger 2017). Gli agenti anti-CD19 CAR T sono stati recentemente approvati per il trattamento della LLA recidivante e refrattaria, In pazienti fino a 25 anni di età.

Gli agenti e i regimi utilizzati come trattamento della malattia recidiva/refrattaria per la LLA a cellule B e T sono come descritto in precedenza nella Tabella 3. Occorre specificare che la LLA a cellule T non risponde al blinatumomab e opzioni alternative, come la nelarabina, hanno fornito buone risposte.

Tabella 3: Esempi di regimi terapeutici per la LLA refrattaria o recidiva negli adulti	
Regimi contenenti clofarabina (per B-LLA)	**Induzione** **Giorni 1-5: C**lofarabina 40 mg/m² e.v. + etoposide 100 mg/m² e.v. + ciclofosfamida 440 mg/m² e.v. **Consolidación** **Giorni 1-4:** Clofarabina 40 mg/m² e.v. + etoposide 100 mg/m² e.v. + ciclofosfamida 440 mg/m² e.v.
Regimi contenenti citarabina	**Giorni 1-5:** Citarabina 3 g/m² e.v. **Giorno 3:** Idarrubicina 40 mg/m²
Regimi contenenti alchilanti	**Giorni 1-3:** Mitoxantrone 8 mg/m² e.v. al giorno **Giorni 1-5:** Etoposide 100 mg/m² e.v. al giorno + ifosfamida 1,5 g/m² i.v al giorno
Nelarabina (per T-LLA)	**Giorni 1, 3 e 5:** Nelarabina 1,5 g/m²/die e.v. Ripetere il ciclo ogni 21 giorni.
Iper-CVAD aumentata	**Cicli 1, 3, 5 e 7** **Giorno 1:** Pegasparaginasi 2.500 unità/m² e.v. **Giorni 1-3:** Ciclofosfamide 300 mg/m² e.v. + MESNA 600 mg/m² e.v. **Giorno 4:** Doxorrubicina 50 mg/m² e.v. **Giorni 1, 8 e 15:** Vincristina 2 mg e.v. **Giorni 1 -4 e 15 -18:** Dexametasone 80 mg per via orale o e.v. **Cicli 2, 4, 6 e 8** **Giorno 1:** MTX 1 g/m² e.v. con leucovorin 50 mg e.v. dopo il completamento di MTX, seguito da leucovorin 15 mg e.v. **Giorni 2–3:** Citarabina 3 g/m² e.v. **Giorno 5:** Pegasparaginasi 2.500 unità/m² e.v. **Manutenzione** Mercaptopurina 50 mg per via orale + MTX 20 mg/m² per via orale + vincristina 2 mg e.v. + prednisona 200 mg per via orale
Iniezione di vincristina solfato liposomiale	Vincristina solfato liposomiale 2,25 mg/m² e.v. ogni settimana fino alla risposta, progressione, tossicità o ricerca dell'HCT
Blinatumomab[a] (per B-LLA; preferito)	**Ciclo 1** **Giorni 1-7:** Blinatumomab[a] 9 µg/die e.v. **Giorni 8–28:** Blinatumomab[a] 28 µg/die e.v. **Cicli posteriores** **Giorni 1–28:** Blinatumomab[a] 28 µg/die e.v. Ripetere il ciclo ogni 42 giorni

IT, intratecale; e.v., endovena; [a] Blinatumomab può causare eventi avversi gravi, pericolosi per la vita o fatali, tra cui la sindrome da rilascio di citochine e le tossicità neurologiche. Le istruzioni per la preparazione del prodotto blinatumomab (inclusa la miscelazione) e la somministrazione devono essere rigorosamente seguite per ridurre al minimo errori relativi ai medicinali. Un attento monitoraggio del paziente durante la somministrazione dell'agente è essenziale; Fonti: DeAngelo 2007; Faderl 2011; O'Brien 2013; Topp 2012; Topp 2011

Trattamento della LLA Philadelphia positivo (Ph+)

Il trattamento di pazienti adulti affetti da LLA Ph+ in genere comprende l'aggiunta di un inibitore della tirosin-chinasi (TKI [Tyrosine Kinase Inhibitor]) (ponatinib, imatinib, dasatinib) ai regimi utilizzati per il trattamento della LLA Ph- (**Tabella 4**). Secondo le linee guida NCCN (2019), tra i regimi per l'induzione della LLA Ph+ si annoverano:

- TKI + iper-CVAD (ciclofosfamide iperfrazionata, vincristina, doxorubicina e desametasone) alternata con metotressato e citarabina ad alto dosaggio
- TKI + chemioterapia multiagente (daunorubicina, vincristina, prednisone, ciclofosfamide)
- TKI + corticosteroidi
- TKI + vincristina + desametasone

Si consiglia l'HCT allogenico con condizionamento mieloablativo standard come la migliore opzione terapeutica nei pazienti Ph+ con un donatore idoneo in prima remissione completa (Hoelzer 2016).

Come descritto nelle linee guida NCCN (2019), tra i regimi di mantenimento in questa popolazione si annoverano:

- TKI (imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib) al regime di mantenimento

- Impulsi di vincristina/prednisone mensili (per 2-3 anni), +/- metotressato settimanale + 6-MP giornaliero se tollerato

Imatinib mesilato è spesso incorporato nel piano terapeutico per i pazienti più anziani affetti da LLA Ph+. Questo agente è un inibitore della tirosin-chinasi BCR-ABL ed è stato dimostrato avere attività clinica come monoterapia in questa popolazione. Più comunemente, imatinib mesilato è usato in combinazione con regimi chemioterapici.

I TKI, in particolare imatinib, può essere utile come terapia di mantenimento dopo l'esecuzione di HCT in pazienti affetti da Ph+ per ridurre il rischio di recidiva e offrire la possibilità di una remissione più durevole. La recidiva subito dopo l'induzione è associata ad esiti di sopravvivenza più scarsi in questa popolazione (NCCN 2019). I regimi consigliati per la LLA Ph+ recidivante o refrattaria spesso combinano un TKI con uno qualsiasi dei regimi di induzione non somministrati precedentemente (NCCN 2019).

Tabella 4: Esempi di protocolli terapeutici comunemente usati negli adulti ≥ 40 anni, Ph+

Iper-CVAD (ciclofosfammide, vincristina, doxorubicina e desametasone) + tirosina Inibitori della chinasi (TKI)	**Induzione** 4 cicli di iper-CVAD alternati a 4 cicli di citarabina e MTX ad alto dosaggio **Giorni 1 -14 di ciascun ciclo:** Dasatinib 50 mg due volte al giorno per via orale o imatinib 400 mg al giorno per via orale **O** **Giorno 1:** Ciclofosfamide 1200 mg/m^2 e.v. **Giorni 1-3:** Daunorrubicina 60 mg/m^2 e.v. **Giorni 1-21:** Prednisolone 60 mg/m^2 per via orale **Giorni 1, 8, 15 e 22:** Bolo di vincristina 1,3 mg/m^2 e.v. **Giorni 8-63:** Imatinib 600 mg per via orale **Giorno 29:** MTX 15 mg IT, citarabina 40 mg IT, dexametasone 4 mg IT **O** **Pretrattamento per 7 giorni:** Prednisone a dosi crescenti da 10–40 mg/m^2/die **Giorni 1–45:** Imatinib 800 mg al giorno per via orale + prednisona 40 mg/m^2 al giorno (pazienti >60 anni) **O** **Pretrattamento per 7 giorni:** Prednisone a dosi crescenti da 10-60mg/m^2/die **Giorni 1-24:** Prednisone 60 mg/m^2 al giorno (max 120 mg al giorno) **Giorni 1-48:** Dasatinib 70 mg due volte al giorno per via orale **Giorni 22 e 43:** MTX IT **Giorni 25-32:** Riduzione graduale del prednisone
	Consolidamento Trapianto allogenico di cellule ematopoietiche (HCT), considerare TKI post-HCT **O** Continuare la chemioterapia multi-agente + TKI
	Manutenzione MTX settimanale + 6-MP al giorno + impulsi mensili di vincristina + impulsi mensili di prednisone per 2-3 anni
	Malattia recidivante o refrattaria
Dasatinib[a] (TKI) (preferito)	Dasatinib 140 mg al giorno per via orale. Continuare fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile
Nilotinib[b] (TKI)	Nilotinib 400 mg due volte al giorno per via orale Continuare fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile
Imatinib (TKI) (preferito)	Imatinib 600 mg al giorno per via orale. Continuare fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile
Ponatinib[c] (TKI) (preferito)	Ponatinib 45 mg al giorno per via orale. Continuare fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile

IT, intratecale; e.v., endovena. [a] Per i pazienti affetti da mutazioni Y253H, E255K/V o F359V/C/I. [b] Per i pazienti affetti da mutazioni F317L/V/I/C, T315A o V299L [c] Ponatinib ha attività contro le mutazioni T315I ed è efficace nel trattamento di pazienti resistenti o di malattia progressiva in più TKI, ma è associato ad una elevata frequenza di gravi eventi vascolari. Le indicazioni FDA sono per il trattamento di pazienti adulti con LLA PH+ T3151-positiva e per il trattamento di pazienti adulti con LLA PH+ per i quali non è indicata un'altra terapia con TKI; Fonti: Lilly 2010; Ottmann 2007a; Kantarjian 2006; Ottmann 2002; Cortes 2013.
Si noti che gli studi sulla blinatumomab in monoterapia in R / R Ph + LLA (Martinelli, JCO2017) e in associazione la terapia con TKI in prima linea, ha mostrato efficacia e tollerabilità. L'uso in combinazione con dasatinib in prima linea Ph + è il primo approccio privo di chemio con dati molto promettenti (Chiaretti, EHA e ASH 2019).

Strategie terapeutiche in pazienti anziani/fisicamente non idonei dal punto di vista medico

L'incidenza della LLA è in aumento nelle persone di età superiore ai 50 anni (Guru 2015) e la percentuale dei decessi da LLA è più alta tra le persone di età compresa tra i 65 e i 74 anni (SEER 2019). I pazienti più anziani, in particolare quelli di età pari o superiore a 65 anni, affetti da LLA, presentano normalmente varie comorbidità e uno scarso performance status, e hanno meno probabilità di partecipare alle sperimentazioni cliniche. I fattori che contribuiscono a esiti negativi nei pazienti più anziani includono l'incapacità di offrire loro una terapia ottimale e la maggiore mortalità durante la fase di induzione del trattamento (Sawalha 2018).

I protocolli terapeutici concepiti per pazienti più anziani o fragili sono generalmente meno intensivi e basati su corticosteroidi, vincristina e asparaginasi, evitando antracicline e agenti alchilanti, per ridurre le morti precoci relative al trattamento (Tabella 5). I risultati di diverse sperimentazioni cliniche indicano che questi tipi di trattamenti meno intensivi in pazienti più anziani, hanno prodotto tassi di RC del 71%, i tassi di mortalità precoce sono diminuiti fino al 15% e la OS è stata significativa a 33 mesi.

Il trattamento profilattico per SNC deve essere somministrato ai pazienti più anziani ad intervalli di tempo per tutta la durata dell'induzione e durante la terapia post-remissione, come nel caso degli adulti più giovani.

Blinatumomab ha mostrato un profilo di efficacia / tollerabilità negli anziani, il che è abbastanza paragonabile a quello nei giovani adulti, con un avvertimento per una maggiore neurotossicità. (Kantarjian, 2016).

Tabella 5: Regimi di induzione per adulti di età ≥ 65 anni

Bassa intensità
Vincristina + prednisone
Prednisone, vincristina, metrotessato, 6-mercaptopurina (POMP)
Intensità moderata
Idarubicina, desametasone, vincristina, ciclofosfamide, citarabina +/- rituximab
Vincristina, desametasone, idarubicina, ciclofosfamide, citarabina, metotressato e L-asparaginasi
Doxorubicina, vincristina, desametasone, citarabina, ciclofosfamide
Chemioterapia intratecale con desametasone, doxorubicina, vincristina, metotressato, citarabina, L-asparaginasi
Alta intensità
Iper-CVAD con citarabina a dose ridotta (1 gm/m^2)
Fonte: Gokbuget 2012; Ribera 2016; Hunault-Berger 2011; Larson 1998

L'HCT (eventualmente con il condizionamento ad intensità ridotta) può essere preso in considerazione per gli individui più anziani, fisicamente idonei dal punto di vista medico che ottengono la remissione. In questa popolazione, l'HTC si dovrebbe solo eseguire presso centri con esperienza nei trapianti e con risorse appropriate e adeguate.

Circa la metà dei pazienti anziani è Ph+. In questo ambito, le terapie mirate con TKI offrono migliori esiti in quanto questi agenti possono essere tollerati meglio della chemioterapia (**Tabella 6**).

Tabella 6: Regimi di induzione per adulti di età ≥ 65 anni affetti da LLA Ph+

Bassa intensità
TKI (imatinib, dasatinib, nilotinib +/- corticosteroidi)
TKI (dasatinib, imatinib) + vincristina, desametasone
Intensità moderata
TKI (dasatinib, nilotinib) con chemioterapia multiagente (vincristina, desametasone, metotressato, citarabina, asparaginasi)
Alta intensità
TKI (dasatinib, ponatinib) con iper-CVAD con citarabina a dose ridotta (1 g/m^2)
TKI, inibitore della tirosin-chinasi
Fonti: Foa 2011; Rousselot 2016; Jabbour 2015; O'Brien 2008; Ottmann 2007b

Nuovi approcci terapeutici

Nuovi e originali approcci al trattamento della LLA negli adulti sono oggetto di studio nel tentativo di migliorare gli esiti ottenuti con chemioterapia e HCT allogenico (**Tabella 7**). In particolare, per la LLA di linea B, sono in fase di studio terapie con anticorpi e per la LLA Ph+ terapie mirate con inibitori della tirosin-chinasi (TKI).

Ora che l'immunofenotipo e il genotipo della leucemia di un paziente possono essere caratterizzati, una terapia mirata può avere un effetto positivo sulla remissione e sulla sopravvivenza. Gli anticorpi monoclonali possono anche innescare (pathway) percorsi esterni, come ADCC, CDC. Gli immunoconiugati, come inotuzumab ozogamicin, si legano alle cellule leucemiche, vengono interiorizzati e rilasciano una citossina che uccide le cellule leucemiche.Terapia con agenti BiTE, come il blinatumomab, provocano l'attivazione diretta delle cellule T contro i blasti. Questi nuovi approcci al trattamento della LLA possono offrire agli adulti le stesse prospettive terapeutiche favorevoli di quelle attualmente disponibili ai pazienti pediatrici affetti da LLA.

Tabella 7: Nuovi trattamenti in sperimentazione per LLA

Agente	Possibile indicazione
Anticorpi monoclonali CD22	
Epratuzumab	A cellule B
Inotuzumab ozogamicina	Recidivante/refrattaria, a cellule B
Moxetumomab pasudodotox	Recidivante/refrattaria, pazienti > 60 anni
Combotox	Recidivante/refrattaria
B-CD20 (rituximab)	Recidivante/refrattaria
Ofatumumab	Leucemia CD20-positiva
Obinutuzumab	LLA CD20-positiva
REGN1979	LLA a cellule pre-B CD20-positiva
C-CD19	Recidivante/refrattaria
Denintuzumab mafodotin	LLA a cellule B
ADCT-402	Recidivante/refrattaria
ADCT-301	Recidivante/refrattaria
	Refrattaria recidivante
Inibitori della proteasi Bortezomib	Recidivante/refrattaria in combinazione con chemioterapia
Inibitore della 3-JAK Ruxolitinib	Cellula B ad alto rischio di nuova diagnosi con riarrangiamenti CRLF2
Recettore antigenico 6-chimerico Cellule (CAR) T	Recidivante/refrattaria come ponte verso l'HCT allogenico o per produrre una remissione durevole
Inibitori del P13K/mTOR	Recidivante/refrattaria

Fonte: Terwilliger 2017

Cura di supporto

La cura di supporto consiste nell'aiutare tutti i pazienti a gestire sia i sintomi della loro condizione che gli eventuali effetti collaterali che possono verificarsi dal trattamento. La cura di supporto è adattata alle esigenze individuali dei pazienti e può, e deve, essere attuata in qualsiasi momento durante la serie ininterrotta di cure per il cancro. Ulteriori dettagli sulla fornitura di assistenza completa e di sostegno al paziente sono illustrati nel Modulo 5.

Gestione della crisi precoce

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

La sindrome da lisi tumorale (SLT) è una condizione che si verifica quando un gran numero di cellule tumorali per la chemioterapia a dosaggio elevato innesca vanno incontro a lisi in un breve periodo di tempo. La lisi delle cellule tumorali (cellule leucemiche) determina l'aumento dei livelli di acido urico, potassio e fosforo più velocemente di quanto i reni possano rimuoverli. L'insufficienza renale e la morte possono verificarsi se la SLT non viene curata.

I quadri clinici e la gestione della SLT sono illustrati nel Modulo 5.

Sindrome da rilascio infiammatorio/di citochine (SRC)

Questa sindrome può essere pericolosa per la vita e può verificarsi dopo la somministrazione di terapie, tra cui:

- Anticorpi nudi come rituximab, alemtuzumab e OKT3
- Anticorpi bispecifici come il blinatumomab
- Terapie adottive con cellule T, come le cellule CAR T
- Infusione di cellule mononucleate aploidentiche per il trattamento della leucemia refrattaria

I quadri clinici e la gestione della SRC sono illustrati nel Modulo 5.

Iperleucocitosi (conta dei leucociti [WBC] > 10 x 10^9/L)

La crisi blastica leucemica (iperleucocitosi) è caratterizzata da un marcato aumento delle cellule leucemiche nel sangue periferico. I limiti arbitrari per definire l'iperleucocitosi variano da 50.000 a 100.000 cellule/mm^3. Sebbene l'iperleucocitosi sia relativamente rara nella LLA, un sottoinsieme di pazienti affetti da questa condizione può sviluppare la leucostasi; una emergenza oncologica pericolosa per la vita in cui si pensa che le cellule leucemiche (tipicamente, ma non sempre, i blasti immaturi) causino una disfunzione organica mediante la compromissione della perfusione microvascolare. Gli strati microvascolari a livello polmonare e del SNC sono coinvolti più comunemente.

I quadri clinici e la gestione della SRC sono illustrati nel Modulo 5.

Neutropenia febbrile

I neutrofili sono essenziali per la difesa dell'ospite dalle infezioni, in particolare infezioni batteriche e fungine. La neutropenia è un effetto collaterale comune sia della chemioterapia che della LLA. La durata e il nadir della neutropenia sono direttamente proporzionali all'incidenza di febbre e infezioni, che non solo causano morbilità e mortalità significative, ma possono anche compromettere l'esecuzione di ulteriore terapia (Heinz 2017). La febbre durante la neutropenia indotta dalla chemioterapia può essere l'unica indicazione di una grave infezione di base, dato che i segni e i sintomi di infiammazione tipicamente sono attenuati.

I quadri clinici e la gestione della neutropenia febbrile sono illustrati nel Modulo 5.

Implicazioni per l'assistenza infermieristica degli agenti comunemente usati nella LLA

Per quanto riguarda tutti i medicinali e gli agenti chemioterapici somministrati, sia i pazienti che i loro assistenti devono essere informati su:

- meccanismo d'azione
- via e durata di somministrazione
- effetti collaterali possibili e previsti
- misure di auto-cura

Agenti che richiedono precauzioni speciali

Inotuzumab: La citoriduzione (con idrossiurea o una combinazione di steroidi e vincristina) deve essere presa in considerazione con una conta dei leucociti [WBC] > 10.000 cellule/mL.

Blinatumomab: La citoriduzione (con steroidi) deve essere presa in considerazione con una conta dei leucociti (WBC) > 15.000 cellule/mL poiché un elevato carico tumorale può aumentare i rischi di tossicità. Monitorare i pazienti per la Sindrome da Rilascio di Citochine (SRC). Monitorare intensamente i pazienti per la comparsa di tossicità neurologica, che può includere confusione, difficoltà all'eloquio, sonnolenza, atassia, tremore, convulsioni o sincope.

Tisagenlecleucel: Può verificarsi una grave sindrome da rilascio di citochine e/o tossicità neurologica. La profilassi con medicinali anticonvulsioni può essere presa in considerazione durante il primo mese dopo l'infusione di tisagenlecleucel. Si possono verificare neutropenia grave, deplezione delle cellule T e aplasia delle cellule B e si possono gestire con il fattore di crescita, la terapia antimicrobica profilattica o l'immunoglobuline endovena.

Asparaginasi: In alcuni regimi esiste un'incidenza significativa di reazioni di ipersensibilità ai derivati dell'asparaginasi. Di particolare interesse sono le reazioni allergiche più gravi, come la reazione orticarioide o l'anafilassi in quanto queste reazioni possono essere associate ad anticorpi neutralizzanti e alla mancanza di efficacia del farmaco (NCCN 2019). L'asparaginasi deve essere definitivamente sospesa nei pazienti che manifestano una grave reazione anafilattica. Esistono 3 formulazioni di asparaginasi nell'uso clinico, da tenere in considerazione una formulazione diversa in quei pazienti che hanno sviluppato una reazione allergica. È necessario somministrare una premedicazione antiallergica.

6- mercaptopurina (6-MP). Diversi fattori possono influenzare la biodisponibilità di 6-MP e, successivamente, l'impatto sulla cura del paziente. La 6-MP per via orale può avere concentrazione nel sangue e quantità di metaboliti molto variabili tra i pazienti, tali valori possono essere influenzati da età, genere e polimorfismi genetici. L'uso concomitante di alcuni agenti chemioterapici come il metotressato, può alterare la tossicità. Vi sono alcune controversie circa l'effetto dei prodotti lattiero-caseari e dello stato di digiuno sul metabolismo 6-MP che porta alla conclusione che l'aderenza alla corretta assunzione dei farmaci è il più importante fra questi fattori (Maese 2018). Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose in pazienti affetti da epatotossicità o mielosoppressione, o in pazienti affetti da eterozigosi al gene TPMT.

Metotressato: In genere, Leucovorin viene somministrazione di metotressato per "salvare" selettivamente le cellule normali dagli effetti negativi del metotressato causati dall'inibizione della produzione di folati ridotti.

Tabella 8: Implicazioni per l'assistenza infermieristica di agenti e regimi comunemente usati nel trattamento della LLA

Farmaco/Classe/Via	Possibili effetti collaterali	Gestione
6-mercaptopurina (6-MP) (Tioguanina) Antimetaboliti Per via orale	Mielosoppressione: insorgenza 7-10 giorni dopo la somministrazione; epatotossicità a dosi > 2,5 mg/kg/die	Monitoraggio emocromocitometrico completo (CBC); monitorare la comparsa di segni/sintomi di mielosoppressione; monitorare le prove di funzionalità epatica (LFT [Liver Function Test])
Blinatumomab BiTE una molecola bispecifica di innesto di cellule T	mielosoppressione, sindrome da rilascio di citochine, tossicità neurologica	Seguire scrupolosamente le istruzioni per la preparazione e la somministrazione del prodotto; monitorare le complicanze neurologiche ed educare il paziente sui segni/sintomi delle stesse; monitorare i segni/sintomi di infezione e monitorare per sindrome da rilascio di citokine
Clofarabina Antimetabolita e.v.	Mielosoppressione; prove di funzionalità epatica elevate; vomito, nausea, diarrea, dolori addominali, anoressia; creatinina elevata; cefalea; alterazioni della cute; tachicardia; dolori agli arti	Monitorare la funzionalità epatica e renale; valutare le alterazioni cutanee e somministrare al bisogno una crema idratante non profumata; monitorare la funzionalità cardiaca; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui aumento del rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Corticoesteroidi (dexametasone, prednisone) per via orale	Affaticamento, assottigliamento della cute, insufficienza surrenalica, iperglicemia, aumento del rischio di infezioni, leucocitosi, assottigliamento delle ossa, osteoporosi, sbalzi di umore, cambiamenti di personalità, aumento di peso, diminuzione della libido	Monitoraggio dell'iperglicemia/ipoglicemia; Educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario. Istruzioni a non interrompere bruscamente l'assunzione di corticosteroidi
Citarabina, antimetabolita ad alto dosaggio (HiDAC) e.v., IT	Mielosoppressione; cefalea; nausea/vomito, stomatite, diarrea; eruzione cutanea; sintomi simili all'influenza; alopecia; dolore oculare	Monitorare la funzionalità renale; monitorare i segni di tossicità cerebellare e sospendere il trattamento se sono presenti; sospendere l'agente se la creatinina aumenta rapidamente; somministrare antiemetici; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Inibitore della tirosin-chinasi (TKI) dasatinib Per via orale	Mielosoppressione; diarrea, nausea; cefalea; dolore muscolare/osseo; febbre; eruzione cutanea; ritenzione di liquidi, aumento di peso	Monitorare gli effetti collaterali ed educare i pazienti al loro riguardo; consigliare ai pazienti di rivolgersi all'operatore sanitario per gonfiore, aumento di peso o dispnea aumentata; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario

Farmaco/Classe/Via	Possibili effetti collaterali	Gestione
Daunorubicina Antraciclina e.v.	Dolore al sito di iniezione ev; mielosoppressione; nausea, vomito, diarrea; stomatite; alopecia	Avviare le procedure consigliate per evitare lo stravaso di farmaci; educare il paziente sui segni/sintomi di stravaso dei farmaci; fornire istruzioni sulla corretta igiene orale; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Doxorubicina Antraciclina e.v.	Nausea, vomito; affaticamento; alopecia; ulcerazioni orali; sensibilità alla luce naturale; occhi lacrimosi, perdita di fertilità	Educare i pazienti sugli effetti collaterali; somministrazione di interventi farmacologici per la profilassi di nausea/vomito (benzodiazepina), per la nausea/vomito acuti (antagonisti dei recettori 5-HT3, desametasone, aprepitant, benzodiazepina); tenere ghiaccio nelle guance o succhiare ghiaccio/acqua fredda durante la somministrazione; rinvio allo specialista della fertilità
Etoposide Alcaloide vegetale Per via orale	Neutropenia, trombocitopenia; alopecia; nausea, vomito, stomatite, diarrea; ipotensione; rievocazione di irradiazione	Somministrare antiemetici al bisogno; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui aumento del rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando contattare l'operatore sanitario
G-CSF/filgrastim Citochina s.c.	Dolore articolare, osseo; conte dei leucociti (WBC) elevate; piressia, elevata alcalinità sierica; cefalea	Valutare e medicare il dolore/disagio
Antibiotico antitumorale a base di idarubicina antraciclina e.v.	Vescicante; mielosoppressione; nausea, vomito, diarrea, stomatite; alopecia; anomalie del ritmo cardiaco	Avviare le procedure consigliate per evitare lo stravaso dei farmaci; educare il paziente sui segni/sintomi di stravaso dei farmaci; monitorare la durata totale della dose; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Imatinib Inibitore della tirosin-chinasi (TKI) Per via orale	Mielosoppressione; nausea/vomito, diarrea; cefalea; eruzione cutanea; dolore muscolare/articolare; aumento di peso	Questo farmaco non penetra adeguatamente la barriera emato-encefalica; monitorare l'emocromo completo (CBC); monitorare i segni/sintomi di mielosoppressione; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario; somministrare antiemetici; monitorare lo stato di idratazione in caso di grave, diarrea/nausea/vomito; applicare crema idratante non profumata
Inotuzumab ozogamicina Anticorpo monoclonale e farmaco citotossico e.v.	Esami di funzionalità epatica elevati; mielosoppressione; nausea; sofferenza gastrointestinale; brividi	Premedicare per evitare reazioni relative all'infusione; monitorare attentamente gli enzimi epatici; monitorare l'emocromocitometrico completo (CBC); monitorare i segni/sintomi di mielosoppressione; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
L-asparaginasi	Possibile reazione da ipersensibilità; pancreatite, emorragia; tromboembolismo; emorragia intracranica; trombosi cerebrale, ischemia o ictus; iperglicemia; epatotossicità	Somministrazione della premedicazione antiallergica; monitorare i segni/sintomi della reazione da ipersensibilità; valutare i cambiamenti neurologici; educare il paziente sui possibili effetti collaterali neurologici e su quando rivolgersi all'operatore sanitario

Farmaco/Classe/Via	Possibili effetti collaterali	Gestione
6-Mercaptopurina Antimetabolita Per via orale	Mielosoppressione; tossicità epatica; nausea, vomito, anoressia, diarrea, stomatite; perdita di fertilità; respirazione difficoltosa	Valutare l'emocromo completo (CBC) per le alterazioni dello stato ematologico; monitorare le prove di funzionalità epatica; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario; consigliare al paziente di consultare uno specialista della fertilità, se auspicabile; educare il paziente a rivolgersi all'operatore professionale se si verificano difficoltà respiratorie
Metotressato Antimetabolite e.v., IM, IT, per via orale	Neutropenia, trombocitopenia; stomatite; vomito; epatotossicità; azotemia (più comune con dose elevata), iperuricemia; neurotossicità, tossicità polmonare; disfunzione renale	Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose in pazienti affetti da epatotossicità o mielosoppressione, o in pazienti anziani; monitorare i segni/sintomi di infezione e sanguinamento; monitorare la funzionalità renale; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Nelarabina Antimetabolita e.v.	Mielosoppressione; nausea, diarrea, costipazione; tosse; estremo affaticamento; capogiri, neuropatia periferica; dispnea; cefalea; edema dei piedi o delle caviglie, aumento di peso	Monitorare i cambiamenti neurologici; monitorare i cambiamenti di peso; informare sulla conservazione di energia e misure per ridurre l'affaticamento; educare i pazienti sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario
Nilotinib Inibitore della tirosin-chinasi (TKI) per via orale	Mielosoppressione; eruzione cutanea; cefalea	Valutare l'emocromo completo (CBC) per alterazioni dello stato ematologico; far applicare al paziente al bisogno una crema per la pelle idratante non profumata; consigliare al paziente di assumere acetaminofene al bisogno
Inibitore della tirosin-chinasi (TKI) ponatinib per via orale	Ipertensione; mielosoppressione; iperglicemia; ipofosfatemia; alterazioni della cute; Prove di funzionalità epatica elevate; dolore addominale, costipazione, nausea; cefalea	Monitorare la PA e avvisare il paziente sui segni/sintomi di ipertensione; monitorare la glicemia e avvisare il paziente sui segni/sintomi di iperglicemia; monitorare i valori di funzionalità epatica e i valori chimici del sangue; somministrare medicinali e misure per ridurre lo stress GI
Rituximab Anticorpo monoclonale e.v.	Febbre, brividi; debolezza; nausea; cefalea; tosse; sintomi di raffreddore	Somministrazione di premedicazione antiallergica; può causare temporaneamente ipotensione; consigliare al paziente di rivolgersi all'operatore sanitario, se gli effetti collaterali diventano gravi
Vincristina Alcaloide vegetale e.v.	Vescicante; alopecia; costipazione; mielosoppressione	Avviare le procedure consigliate per evitare lo stravaso dei farmaci; educare il paziente sui segni/sintomi di stravaso dei farmaci; educare il paziente sugli effetti collaterali, tra cui un maggiore rischio di infezioni, segni/sintomi di infezione, segni/sintomi di sanguinamento, e su quando rivolgersi all'operatore sanitario

PA, pressione arteriosa, CBC, esame emocromocitometrico completo; GI, gastrointestinale; LFT, prova di funzionalità epatica; e.v., endovena; s.c., sottocutaneo; WBC, globuli bianchi;
Fonti: NCCN 2019; http://chemocare.com/default.aspx; http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content

Riferimenti

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Ph+ Leukemias. New England Journal of Medicine 2013; 369:1783–1796

DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage ALL or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. Blood. 2007; 109:5136–5142

Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129:424-447

Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119

Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult ALL salvage therapy. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2011; 11:54–59

Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Ph+ ALL. Blood 2011; 118:6521-6528

Gokbuget N, Beck J, Bruggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic Leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German multicenter study group for adult ALL (GMALL). Blood 2012; 120:1493

Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Annals of Hematology 2017; 96:1775-1792

Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016; 27(Suppl 5): v69-v82

Hunault-Berer M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic Leukemia: the GRAALL-SA1 study. Haematologica. 2011; 96:245-252

Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncology 2015; 16:1547-1555

Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Ph+ ALL. New England Journal of Medicine 2006; 354(24):2542–2551

Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult ALL. Cancer. 2004; 101(12):2788–2801

Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA et al. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. Journal of the American Geriatric Society 2011; 59:1837–1846

Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized control trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic Leukemia: CALGB 9111. Blood 1998; 92:1556-1564

Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic Leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2006; 108:465-472

Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph+ ALL who failed imatinib: results from a phase 3 study. American Journal of Hematology 2010; 85:164–170

Maese L, Raetz E. Simplifying 6-MP delivery. The Hematologist 2018. Available at: https://www.hematology.org/Thehematologist/Years-Best/8118.aspx. Accessed December 2019

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019

O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Ph- ALL. Journal of Clinical Oncology 2013; 31:676–683

O'Brien S, Thomas DA, Ravand F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone in elderly patients with acute lymphocytic Leukemia. Cancer 2008; 113:2097-2101

Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Ph+ ALL with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood 2007a; 110:2309–2315

Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Cancer 2007b; 109:2068–2076

Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid Leukemias. Blood. 2002; 100:1965-1971

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated February 2019. Available at: https://www.cancer.gov/types/Leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq. Accessed October 2019

Ribera JM, Garcia O, Oriol A, et al. PETHEMA group: Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit patients with acute lymphoblastic Leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. Leukemia Research 2016; 41:12-20

Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood 2016; 128:774-782

Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic Leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005; 106:3760-3767

Sawalha Y, Advani AS. Management of older adults with acute lymphoblastic Leukemia: challenges & current approaches. International Journal of Hematologic Oncology 2018; https://doi.org/10.2217/ijh-2017-0023

Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic Leukemia predicts risk of relapse. Leukemia 2010; 24:715-720

Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic Leukemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. British Journal of Haematology 2012; 157:463-471

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html. Accessed October 2019

Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer Journal 2017; 7, e577; doi:10.1038/bcj.2017.53

Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Ph- precursor B-lineage ALL. Journal of Clinical Oncology 2010; 28:3880–3889

Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. Blood 2012; 120:5185–5187

Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage ALL patients results in high response rate and prolonged Leukemia-free survival. Journal of Clinical Oncology 2011; 29:2493–2498

Wieduwilt MJ. Treatment of ALL in Adults. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 167-181

Appendice 1. Riepilogo delle opzioni terapeutiche nella LLA

Algoritmo terapeutico La chemioterapia comprende una terapia di induzione della durata di 1-2 mesi, cicli di consolidamento (alternati) per 6-8 mesi e terapia di mantenimento per 2-2,5 anni Il trattamento profilattico per prevenire le recidive sul SNC è obbligatorio
Terapia con anticorpi Immuno-coniugati anti-CD22 diretti contro il CD22 attualmente oggetto di sperimentazione Anti-CD19; attivazione delle cellule T del paziente dirette contro CD19 Blinatumomab bispecifici (CD3/CD19) oggetto della sperimentazione, e già registrato per R/R LLA negli adulti, MRM+ LLA negli adulti e R/R LLA nei bambini Cellule T ingegnerizzate per esprimere un recettore per l'antigene chimerico, dirette contro CD19 nello sviluppo della fase precoce
Terapia mirata con inibitori della tirosin-chinasi nella LLA Ph+ Un inibitore della tirosin-chinasi deve essere combinato con la chemioterapia nella terapia di prima linea. L'inibitore della tirosin-chinasi, imatinib (400-800 mg/die) deve essere somministrato continuativamente, anche dopo l'HCT Si consiglia un monitoraggio prolungato della MRM BCR-ABL-1, nonché lo screening delle mutazioni in caso di resistenza. In caso di MRM persistente, aumento del livello di MMR o comparsa di mutazione responsabile della resistenza, passare ad un inibitore della tirosin-chinasi di seconda o terza generazione
HCT L'HCT allogenico in CR1 migliora significativamente la OS e la EFS in pazienti ad alto rischio/pazienti affetti da MMR+ ed è la migliore opzione post-remissione per la LLA Ph+ e la LLA con LLM (Leucemia a Linea Mista) riarrangiata?? I regimi di condizionamento possono essere adattati all'età del paziente nell'ambito dell'HCT allogenico mieloablativo, si può proporreun condizionamento RIC per i pazienti anziani o per i pazienti fisicamente non idonei al condizionamento completo. Il ruolo dell'HCT autologo deve essere sperimentato per i pazienti affetti da MMR negative. Tutti i pazienti con RC ≥2 sono candidati all'HCT allogenico
Opzioni per la LLA recidivante/refrattaria Esami diagnostici completi necessari per escludere/rivelare aberrazioni clonali e per creare le basi per terapie mirate Trattamento diverso per i pazienti con la durata della prima remissione breve rispetto a lunga (>18/24 mesi), in cui la re-induzione si considera trattamento; non esiste una terapia di re-induzione standard prestabilita; vengono più spesso utilizzati nuovi farmaci
LLA, leucemia linfoblastica acuta; Ph, Philadelphia; MRM, malattia residua misurabile; SNC, sistema nervoso centrale; Ph+, Philadelphia positiva; HCT trapianto di cellule ematopoietiche; allo-HCT, HCT allogenico; RC1, prima remissione completa; OS (overall survival), sopravvivenza globale; EFS (event free survival), sopravvivenza libera da eventi; RIC, condizionamento ad intensità ridotta; autoHCT, HCT autologo; RC ≥ 2, seconda o successiva remissione completa; Adattato da: Hoelzer 2016

Risorse

Risorse per gli operatori sanitari	
Regimi terapeutici per leucemia: leucemia linfoblastica acuta (LLA)	https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/Leukemia-treatment-regimens-acute-lymphoblastic-Leukemia-all/ https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hematology/acute-lymphoblastic-Leukemia-2/
Informazioni dettagliate sugli agenti utilizzati nel trattamento del cancro	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council (Consiglio sulla ricerca medica del Regno Unito). Aggiornamenti sulle attività di ricerca sul cancro	https://mrc.ukri.org/
Cancer Research UK (Ricerca sul cancro del Regno Unito). Informazioni sul cancro e sui trattamenti oncologici	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council (Consiglio sulla ricerca medica del Regno Unito). Aggiornamenti sulle attività di ricerca sul cancro	https://mrc.ukri.org/
National Institute for Health and Care Excellence (Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza nella Cura). Consigli e aggiornamenti sulla cura del cancro basati sulle prove	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer
Deutsche Krebsgesellschaft: Un elenco di centri oncologici in 6 paesi europei fornito in inglese e tedesco	https://www.oncomap.de/centerso
National Institute for Health and Care Excellence (Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza nella Cura). Consigli e aggiornamenti sulla cura del cancro basati sulle prove	https://www.nice.org.uk/
Informazioni sulle attività di ricerca. In tedesco	https://www.krebsgesellschaft.de/
National Comprehensive Cancer Network (NCCN [Rete completa nazionale del cancro])	https://www.cancer.gov/types/Leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq https://www.Leukemia-net.org/content/patients/Leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf
Ricercare le informazioni sulle sperimentazioni cliniche sostenute dal National Cancer Institute (NCI)	https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search
Risorse per i pazienti e le famiglie	
Informazioni sugli agenti chemioterapici, compresa la gestione degli effetti collaterali. Sponsorizzato dalla Cleveland Clinic, US	http://chemocare.com/default.aspx
Patient Power. (Potere del paziente) Informazioni sulla LLA e sul relativo trattamento	https://patientpower.info/search/?center=&query=acute+lymphoblastic+Leukemia
Cancer Champions. Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted Therapy. What's the difference? (Campioni di cancro. Chemioterapia, immunoterapia, terapia mirata. Che differenza fa?)	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Cancer Research UK (Ricerca sul cancro del Regno Unito). Informazioni sul cancro e sui trattamenti oncologici rivolti ai pazienti	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer
Informazioni su cause, sintomi, tipi e trattamento della LLA dal LeukemiaNet europeo	https://www.Leukemia-net.org/content/patients/Leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf
Informazioni sulla leucemia acuta e sul cancro. In olandese e inglese	https://www.hovon.nl
Informazioni sui temi generali del cancro e sui punti salienti della ricerca. In tedesco	https://www.krebsgesellschaft.de/

I fatti in breve

- È difficile attribuire i problemi riscontrati dai pazienti affetti da leucemia acuta come strettamente correlati alla malattia o al trattamento.
- La mielosoppressione (manifestata come anemia, trombocitopenia e neutropenia) è un effetto collaterale comune e previsto del trattamento, nonché una conseguenza della stessa leucemia acuta
- La mucosite, danni all'epitelio delle mucose causati principalmente dalla chemioterapia, può essere estremamente dolorosa e causare altri problemi come perdita di peso, anoressia, disidratazione e infezione
- Le misure terapeutiche di supporto devono essere adattate in modo da soddisfare le esigenze individuali dei pazienti in base a fattori quali età, performance status, entità della citopenia, rischi di complicanze infettive, stato della malattia e agenti specifici utilizzati nel trattamento
- Gli assistenti sono chiamati ad assimilare informazioni complesse, e man mano che la casa diventa lo scenario per l'assistenza continua, sono stimolati a sviluppare competenze per offrire non solo l'assistenza con le attività della vita quotidiana, ma anche con le attività in genere considerate nell'ambito dell'assistenza infermieristica o del trattamento medico.

Modulo V: Gestione completa del paziente affetto da leucemia linfoide acuta e mieloide acuta

A. Introduzione

B. Gestione delle condizioni della crisi precoce

1. Sindrome da lisi tumorale
2. Sanguinamento acuto
3. Iperleucocitosi
4. Sindrome da rilascio di citochine

C. Gestione degli effetti collaterali della malattia e trattamento

1. Problemi comuni
2. Neutropenia febbrile

D. Considerazioni negli adulti più anziani con leucemia acuta

E. Gestione del paziente sottoposto a trapianto di cellule ematopoietiche

1. Complicanze comuni
2. Problemi psicosociali
3. Problemi di salute a lungo termine

F. Problemi psicosociali e psicosessuali relativi alla leucemia acuta e al relativo trattamento

1. Angoscia
2. Attività sessuale
3. Problemi di fertilità

G. Cura di supporto

1. Farmacologico
2. Trasfusioni di prodotti emoderivati
3. Nutrizione, fisioterapia, esercizio
4. Cura per l'assistente

H. Sopravvivenza dal cancro

I. Cure terminali

J. Iniziative educative per pazienti e famiglie

Riferimenti

Risorse

Introduzione: Gestione del paziente affetto da leucemia acuta

La diagnosi di leucemia acuta per i pazienti e le loro famiglie è un momento pieno di paura, incertezza e di molte domande (Albrecht 2014). Il paziente è messo di fronte ad un cambiamento improvviso dello stile di vita, che a sua volta ha un impatto su quasi ogni aspetto della vita quotidiana. La scarsa prognosi della leucemia acuta dell'adulto può aumentare ulteriormente l'angoscia relativa all'incertezza sul futuro e la paura di morire (Nørskov 2019); se non trattata, la leucemia acuta può essere fatale in poche settimane.

A differenza di altri tipi di cancro, il percorso della leucemia acuta è rappresentato da un'insorgenza acuta, rapida seguita da un regime terapeutico intensivo, spesso complicato dalla comparsa di numerosi sintomi che può avere effetti profondi sul benessere fisico, emotivo e psicologico (Chen 2018; Bryant 2015; Albrecht 2014; Papadopoulou 2013; Oliva 2011). In uno studio, condotto per comprendere meglio come il paziente vive la presenza o meno dei sintomi, mostra come i miglioramenti significativi nella salute fisica complessiva, le notevoli diminuzioni dell'affaticamento, dell'ansia, della depressione e dei disturbi del sonno, e un miglioramento significativo della qualità di vita (QdV) sono stati riportati da pazienti dimessi dall'ospedale dopo la terapia di induzione (Bryant 2018).

Il trattamento della leucemia acuta è cambiato drasticamente negli ultimi anni, fornendo ora un significativo miglioramento nei tassi di risposta e di sopravvivenza rispetto alle opzioni terapeutiche precedenti. Con poche eccezioni, è difficile classificare i problemi riscontrati dai pazienti affetti da leucemia acuta come strettamente correlati alla malattia o al trattamento. Offrire il trattamento di sostegno necessario per questi problemi una parte essenziale della gestione globale della leucemia acuta.

Gestione delle condizioni della crisi precoce

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale (TLS) è una condizione che si verifica per la rapida distruzione delle cellule tumorali ed è considerata un'emergenza metabolica oncologicache richiede una diagnosi e un trattamento precoce. La sindrome può verificarsi spontaneamente, ma principalmente è determinata dalla chemioterapia di induzione ed è spesso evidente entro 12-72 ore dall'inizio della terapia citotossica.

Quadri clinici e di laboratorio della SLT:
- Iperuricemia (acido urico > 8 mg/dL)
- Iperfosfatemia (fosforo > 4,5 mg/dL)
- Iperkaliemia (potassio > 6 mmol/L)
- Ipocalcemia (calcio corretto < 7 mg/dL, Ca ionizzato < 1,1)
- Marcato aumento della lattato deidrogenasi (LDH)
- Lesioni renali acute
- Aritmia cardiaca
- Convulsioni/Irritabilità neuromuscolare

Adattato da: Emadi 2018

I sintomi sono generalmente non specifici e possono includere:

- Nausea con o senza vomito
- Inappetenza e affaticamento
- Urine scure, ridotta produzione di urina o dolore al fianco
- Intorpidimento, convulsioni o allucinazioni
- Crampi e spasmi muscolari
- Palpitazioni cardiache

La profilassi standard della SLT comprende l'idratazione con terapi diuretica e la somministrazione di allopurinolo o trattamento con rasburicasi. Rasburicasi è una forma ricombinante geneticamente modificata dell'enzima urato ossidasi con tecniche di ingegneria genetica e deve essere considerato come trattamento iniziale in pazienti affetti da conta blastica in rapido aumento, acido urico elevato o esamidi funzionalità renale compromessa (NCCN 2019). Un vantaggio del rasburicasi rispetto all'allopurinolo è che offre una rapida lisi dell'acido urico sierico, eliminando la necessità di alcalinizzazione delle urine. La rasburicasi, tuttavia, può causare gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi, in alcuni pazienti.

Il trattamento della SLT comprende:

- Líquidi e.v.
- Allopurinolo, specialmente rasburicasi
- Correzione degli squilibri elettrolitici

Sanguinamento acuto

I pazienti affetti da leucemia acuta sono predisposti a sanguinamento e anomalia negli esami della coagulazione. Questo rischio deriva da trombocitopenia indotta dalla chemioterapia, disturbi della coagulazione o soppressione della produzione piastrinica causata da infezioni gravi.

Il trattamento profilattico del sanguinamento può includere:

- Trasfusioni di piastrine
- Somministrazione di mesna
- Somministrazione di acido tranexamico

Organo/Ubicazione	Segni/Sintomi di sanguinamento
Moderato rischio di sanguinamento con conta delle piastrine < 20,000 – 50,000 x 10^9/L	
Cute	Petecchie
Cavità orale	Sanguinamento gengivale
Tratto genitourinario	Eccessiva mestruazione, ematuria
Rischio di sanguinamento grave con conta delle piastrine ≤ 20,000 x 10^9/L	
Emorragia intracranica	Cefalea grave, rigidità del collo, vomito, confusione
Emorragia polmonare	Emottisi, difficoltà respiratorie, cianosi
Emorragia gastrointestinale	Ematochezia, feci scure/simili a catrame

Iperleucocitosi (crisi blastica della leucemia acuta)

- L'iperleucocitosi è presente al manifestarsi della malattia in circa il20% dei pazienti affetti da LMA (Male 2018), ma è relativamente rara nella LLA
- Le manifestazioni polmonari possono variare da una lieve sofferenza respiratoria ad una grave ipossia pericolosa per la vita
- I sintomi neurologici possono variare da lieve confusione a sonnolenza, a stupore e coma; possono essere osservabili deficit neurologici focali o anche globali. Tra i comuni segni/sintomi si annoverano: cefalea, visione annebbiata, perdita del visus, andatura instabile, tinnito, deficit di qualche nervo cranico, emorragia retinica, papilledema e rigidità nucale.
- Altri quadri clinici: infarto miocardico acuto/aritmia; ischemia intestinale/infarto; insufficienza renale acuta; ischemia degli arti; priapismo

Idealmente, l'iperleucocitosi si deve prevenire attraverso la somministrazione precoce di una terapia citotossica, ad esempio utilizzando un regime di induzione 7 + 3. Tuttavia, ciò non è sempre possibile. Tra le misure per la gestione dell'iperleucocitosi si annoverano:

1) chemioterapia citotossica: il trattamento più efficace e benefico, ma può non essere immediatamente disponibile se la diagnosi non è stata confermata

2) idrossiurea: consigliata se i sintomi sono lievi

3) leucoferesi: limitata a pazienti affetti da sintomi di leucostasi probabili o molto probabili (Male 2018; Rölling 2015)

Sindrome da rilascio di citochine

La sindrome da rilascio di citochine (SRC) può verificarsi dopo il trattamento con alcuni tipi di immunoterapia, come gli anticorpi monoclonali e le cellule CAR T. È causata da un ampio e rapido rilascio di citochine nel flusso sanguigno dalle cellule immunitarie colpite dall'immunoterapia

Quadri clinici della SRC:
- ebbre, brividi, affaticamento, anoressia, mialgia, artralgia
- Cefalea, stato mentale alterato, delirio, afasia, allucinazioni, tremore, andatura anormale, convulsioni
- Eruzione cutanea
- Nausea, vomito, diarrea
- Tachipnea, ipossiemia, sindrome da sofferenza respiratoria acuta
- Tachicardia, ipotensione, pressione differenziale, cardiomiopatia
- Azotemia, aumento della creatinina
- Transaminite, iperbilirubinemia

Adattado da: Emadi 2018

La gestione della SRC include:

- Grado 1 (sintomi non pericolosi per la vita) e Grado 2 (sintomi che richiedono interventi moderati) in assenza di comorbilità: Cura di supporto che include: trattamento della neutropenia febbrile; monitoraggio dell'equilibrio dei liquidi; somministrazione di medicinali antipiretici; attento monitoraggio della funzionalità cardiaca, renale ed epatica
- Grado 2 (con comorbilità e nei pazienti più anziani), Grado 3 (i sintomi richiedono un trattamento aggressivo), Grado 4 (presenza di sintomi pericolosi per la vita): Cura di supporto aggressiva più tocilizumab con o senza corticosteroidi (Emadi 2018)

Gestione degli effetti collaterali della malattia e trattamento

Gestione dei problemi comuni nei pazienti affetti da leucemia acuta

La mielosoppressione, che si manifesta come una riduzione dei globuli rossi (anemia), dei neutrofili (neutropenia; causa un maggiore rischio di infezioni) e delle piastrine (trombocitopenia; causa un maggiore rischio di sanguinamento), è un effetto collaterale comune e previsto delle terapie utilizzate nella leucemia acuta, nonché una conseguenza della stessa leucemia acuta. La gravità dell'anemia, della neutropenia e della trombocitopenia dipenderanno da quanto sia bassa l'effettiva conta, rispettivamente, dei globuli rossi, dei neutrofili e delle piastrine, e dalla durata della Aplasia.

L'anemia e la trombocitopenia vengono trattate generalmente con supporto trasfusionale (**Tabella 1**).

La maggior parte dei pazienti manifesta affaticamento, che può essere una delle principali cause di riduzione delle funzioni fisiche e della qualità della vita (Snowden 2011). Le cause di affaticamento sono multifattoriali e comprendono cause curabili (anemia), e cause psicologiche e relative al trattamento (medicinali sedativi). L'affaticamento correlato al cancro, rispetto all'affaticamento nei soggetti sani, è meno probabile che sia alleviato dal riposo, è più angosciante e differisce nei profili di evoluzione giornaliera (Glaus 1996). Purtroppo, l'affaticamento è spesso poco riconosciuto dagli operatori sanitari. L'uso di uno strumento o una scala di valutazione dell'affaticamento può prevedere la raccolta sistematica e completa dei dati sull'esperienza di affaticamento del paziente.

Rischio di infezioni: è una conseguenza della neutropenia e dell'immunosoppressione; il rischio varia in base al tipo/alla quantità di chemioterapia ricevuta, al regime di condizionamento per il trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) e ad altre condizioni di comorbilità. Le misure preventive sono fondamentali per ridurre il rischio e la gravità delle infezioni, ma altrettanto importanti sono il riconoscimento precoce dei segni e sintomi di infezione, e l'avvio immediato del trattamento appropriato. Le decisioni relative all'uso e alla scelta degli antibiotici per prevenire e trattare le infezioni devono essere prese a livello individuale e istituzionale.

Trombocitopenia: numero insolitamente basso di piastrine, definito come < 100.000/mm^3. Il rischio di sanguinamento grave aumenta con la riduzione del livello piastrinico e il rischio di sanguinamento spontaneo è associato ad una conta delle piastrine < 20.000/mm^3. Le prove delle sperimentazioni cliniche dimostrano esiti simili per i pazienti che hanno ricevuto trasfusioni profilattiche di piastrine ad un livello di 10.000/mm^3 anziché 20.000/mm^3.

Tossicità cerebellare: effetto secondario, dipendente dalla dose di citarabina (ARA-C), che solitamente inizia con sintomi cerebrali (ad esempio sonnolenza, confusione, disorientamento, perdita di memoria e disfunzione cognitiva) e segni cerebellari come disartria, atassia, disfagia e andatura instabile. I sintomi generalmente si attenuano non appena si interrompe la citarabina. Il rischio di insorgenza aumenta in presenza di funzionalità renale ridotta e in pazienti > 60 anni.

Alopecia: può verificarsi dopo la somministrazione di alcuni agenti chemioterapici ed è comune dopo il trapianto. Comporta la perdita di capelli e degli altri peli del corpo ed è una condizione temporanea; i capelli ricresceranno dopo aver completato la chemioterapia.

Problemi gastrointestinali (GI): Tra i comuni sintomi GI in questo contesto si annoverano:

- mucosite orale
- esofagite
- nausea
- vomito
- diarrea

Mucosite o stomatite: risultati di danni all'epitelio delle mucose causati principalmente dalla chemioterapia e può essere estremamente doloroao e causare altri problemi come perdita di peso, anoressia, disidratazione e infezione (Pallera 2004; Sonis 2004; Brown 2004). Sono state riportate una minor incidenza di mucosite di grado 3-4 in pazienti che hanno succhiato ghiaccio o sciacquato con acqua ghiacciata il cavo orale durante le infusioni di chemioterapia più brevi (Svanberg 2010).

Neuropatia Periferica (NP): una disfunzione neurologica dei neuroni periferici, motori, sensoriali e autonomici (EONS 2012a); associata all'uso della vincristina e può essere debilitante in alcuni pazienti (Ludwig 2010). La NP può influenzare la QdV a causa degli effetti fisici, sociali e psicologici del dolore neuropatico continuo (Tariman 2008). Attualmente non ci sono medicinali efficaci per alleviare i sintomi neuropatici.

Complicanze polmonari: l'emorragia alveolare diffusa, caratterizzata dall'insorgenza acuta di infiltrati alveolari e ipossemia, è una complicanza potenzialmente pericolosa per la vita. Tra i fattori di rischio si annoverano: l'età avanzata, l'HCT allogenico e il condizionamento mieloablativo (Majhail 2006). Il trattamento comprende corticosteroidi e cura di supporto.

Tabella 1: Gestione dei problemi comuni in pazienti affetti da leucemia acutaa

Problema	Quadro clinico	Gestione
Alopecia	Completa perdita di capelli	Insegnare al paziente la causa/durata dell'alopecia; offrire il sostegno psicosociale; consigliare la parrucca/protezione per la testa
Anemia	Affaticamento; dispnea; dolore toracico da sforzo; palpitazioni cardiache; pallore della cute/delle mucose	Valutare i segni/sintomi; informare sulla prevista insorgenza di anemia; trasfusioni di sangue
Anoressia	Perdita di peso; alterazioni del gusto; deterioramento delle condizioni generali; affaticamento; nausea, vomito, diarrea	Esaminare i medicinali come fonte del problema; somministrare integratori alimentari per via orale, idratazione e.v.; pasti piccoli e frequenti, conta delle calorie; peso settimanale; consulenza nutrizionale; identificare e correggere la causa alla base
Tossicità cerebellare	Sonnolenza, disorientamento, disfunzione cognitiva; disfagia, andatura instabile	Effettuare la valutazione neurologica prima di ogni dose; sospendere il trattamento con la citarabina se si verificano segni/sintomi
Costipazione	I sintomi possono variare da una diminuzione occasionale/intermittente della defecazione a conseguenze potenzialmente pericolose per la vita (ostruzione)	Mantenere un elevato livello di assunzione di liquidi e una dieta ad alto contenuto di fibre, se opportuno dal punto di vista medico; aumentare l'attività fisica; prendere in considerazione lassativi e stimolanti
Diarrea	Aumento della frequenza di evacuazioni, feci molli/acquose/molli, crampi addominali, disidratazione, perdita di peso	Esaminare i medicinali come possibile causa; valutare i livelli di elettroliti; somministrare medicinali antidiarroici in assenza di infezioni GI; mantenere/aumentare l'assunzione di liquidi; somministrare la reintegrazione elettrolitica; ottenere campioni di feci per la valutazione di patogeni enterici; somministrare integratori nutrizionali, se indicato
Emorragia alveolare diffusa	Dispnea, emottisi, febbre, dolore toracico, tosse	Valutare regolarmente le complicanze polmonari; istruire i pazienti a rivolgersi immediatamente all'operatore sanitario nel caso di comparsa di sintomi
Occhi		Collirio corticosteroideo in entrambi gli occhi ogni giorno per problemi oculari relativi alla citarabina ad alto dosaggio
Affaticamento	Riduzione dell'energia; incapacità/difficoltà a svolgere le attività quotidiane; insonnia; non sentirsi riposati dopo il sonno notturno; debolezza generalizzata	Incoraggiare l'attività fisica; valutare l'assunzione nutrizionale; stabilire periodi di sonno/veglia regolari; consigliare al paziente di pianificare e dare priorità alle attività quotidiane; rinvio alla fisioterapia
Cistite emorragica	Ematuria; minzione dolorosa; urgenza/frequenza della minzione; dolore addominale basso; nicturia; incontinenza urinaria	Valutazione e riconoscimento dei segni e sintomi comuni; idratazione e.v.; analgesici
Infezione: prevenzione		Igiene delle mani; precauzioni per il contatto per gli organismi resistenti; aderenza ai consigli generali sul controllo delle infezioni; assistenza adeguata tramite catetere venoso centrale; manipolazione sicura e lavaggio/cottura completi degli alimenti; somministrazione di fattori di colonistimolazione (CSF [Colonystimulating factors]); profilassi antibiotica; profilassi antimicotica; profilassi della polmonite da Pneumocystisb; profilassi antivirale
Infezione: gestione	Febbre, brividi, mialgia, malessere, nausea, ipotensione, ipossia; sepsi (temperatura > 38,5 °C, tachicardia, debolezza muscolare, affaticamento, confusione, abbassamento della pressione arteriosa)	Monitorare regolarmente i segni e i sintomi dell'infezione (cavità orale, sito di uscita del catetere); somministrazione di G-CSF fino al recupero dei neutrofili; ridurre la dose del farmaco o sospendere il trattamento se la conta dei neutrofili <500/mm^3; profilassi delle infezioni con antibatterici, antivirali e antimicotici; monitorare la comparsa di segni e sintomi dell'infezione; se vi è febbre, iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro, acetaminofene, idratazione, gestione dei sintomi

Problema	Quadro clinico	Gestione
Nausea	Anoressia, perdita di peso; diminuzione del turgore cutaneo, disidratazione; malnutrizione se grave	Valutare i modelli di nausea; determinare le intolleranze alimentari; determinare il tipo di nausea (acuta, ritardata, anticipatrice, breakthrough, refrattaria); potrebbero essere necessari liquidi e.v. o supporto nutrizionale se grave
Ulcerazioni orali (mucosite/stomatite)	Dolore, eritema, ulcerazioni della mucosa orale; difficoltà a deglutire	Cura orale 5-6 volte/die; somministrazione di analgesici locali/sistemici; modifiche dietetiche (alimenti umidi/morbidi; evitare cibi acidi, speziati, salati)
Dolore	Segnalazione da parte del paziente di nuovi dolori o cambiamenti nei dolori preesistenti	Valutazione di routine del dolore in tutte le fasi della malattia; valutazione degli effetti degli analgesici e modifica del tipo di agente, titolazione delle dosi in funzione dell'efficacia; radioterapia locale può offrire sollievo dal dolore; consulenza specialistica del dolore se necessario
Sepsi	Temperatura ≥38 °C; brividi, tremori, cute scolorita/viscida; „malessere generale, diuresi contratta; alterazioni dello stato mentale; tachicardia; tachipnea; ipotensione	Monitoraggio frequente di SV e valutazione di sottili cambiamenti nelle condizioni; ossigenoterapia; emocolture; antibiotici e.v.; idratazione e.v.
Eruzione cutanea, pelle secca	Sintomi generalmente autolimitanti	Antistaminici per il trattamento sintomatico; valutare le potenziali reazioni gravi al farmaco
Trombocitopenia	Sanguinamento delle mucose/gastrointestinale; aumento delle ecchimosi, difficoltà a fermare l'emorragia; petecchie; trasudamento dal sito di uscita del catetere	Ottenere la storia di sanguinamento del paziente; avviare le misure preventive per il sanguinamento; monitorare l'emocromo completo (CBC), la conta differenziale e la conta delle piastrine; esame delle membrane mucose, sclere, cute; valutazione neurologica per i sintomi di sanguinamento intracranico; ridurre la dose del farmaco o sospendere il trattamento se la conta delle piastrine <25.000/mm^3
Vomito	Da lieve (1 episodio/24 ore) a grave (6 episodi/24 ore); conseguenze pericolose per la vita se gravi	Può essere autolimitante; offrire antiemetico; evitare stimoli nocivi; potrebbero essere necessari liquidi e.v. o supporto nutrizionale se grave

[a] I problemi illustrati in questa tabella possono essere correlati alla leucemia acuta stessa, agli effetti collaterali del trattamento e/o agli effetti collaterali o alle complicanze del trapianto di cellule ematopoietiche (HCT); b deve essere somministrato a pazienti a rischio di polmonite da Pneumocystis; CBC, esame emocromocitometrico; G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), fattore stimolante le colonie di granulociti; e.v., endovena; SV, segni vitali;
Riferimenti: EONS 2012b; Kenyon 2018; Majhail 2006; Snowden 2011; Tariman 2008; Wallhult 2018; Wilson 2018

Neutropenia febbrile

La neutropenia febbrile è definita come una temperatura orale > 38,3 °C o due letture consecutive > 38 °C per 2 ore e una conta assoluta dei neutrofili (ANC) < 0,5 x 10^9/L, o che si prevede scendano al di sotto di questo livello. Le conte basse di neutrofili sono il risultato della leucemia acuta, del trattamento con agenti chemioterapici e dei regimi di condizionamento utilizzati per l'HCT. Una rottura dell'integrità delle mucose è un fattore di rischio per lo sviluppo della batteriemia. Poiché il paziente è neutropenico, potrebbero non essere presenti tipici segni e sintomi di infezione (ovvero calore e gonfiore).

Le decisioni relative all'uso e alla scelta degli antibiotici per prevenire e trattare le infezioni devono essere prese in base ai singoli istituti. Tra le altre misure profilattiche e terapeutiche per la neutropenia si annoverano:

- L'avvio della terapia empirica antimicrobica ad ampio spettro è una necessità assoluta per i pazienti febbrili che sono neutropenici
- Le trasfusioni di globuli bianchi possono essere benefiche in pazienti selezionati con midollo aplastico e infezioni gravi, che non rispondono agli antibiotici
- Antibiotici profilattici somministrati per via orale a pazienti affetti da granulocitopenia prevista, prolungata e profonda
- Le colture seriali possono essere utili per individuare la presenza o l'acquisizione di organismi resistenti

Tabella 2: Gestione della neutropenia febbrile

Fase di gestione	Attività
Misure preventive	Buon lavaggio delle mani/igiene Evitare il contatto con persone con sintomi di infezione Igiene orale e cura della cute per mantenere la barriera delle mucose Colture sottoposte a screening per l'osservazione di routine di infezioni batteriche e/o micotiche Antimicrobici per la somministrazione di G-CSF nella profilassi[a] batterica, virale e micotica
Valutazione	Valutare la funzionalità circolatoria e respiratoria, il tratto gastrointestinale; la pelle; la regione perineale/perdita genitourinaria; l'orofaringe; il sistema nervoso centrale
Trattamento	Avvio immediato della copertura antibiotica ad ampio spettro Esami colturali ematici da sangue periferico e linee centrali; colture di espettorato e feci; analisi delle urine; Radiografia toracica/tomografia computerizzata del torace Trattamento antimicotico empirico se la febbre persiste per oltre 4 giorni
HCT	La profilassi virale può essere mantenuta per periodi più lunghi e a dosaggi più elevati Trattamento necessario se il paziente è CMV-sieropositivo A causa dell'alto rischio di infezioni da organismo capsulato, TMP/SMX può essere somministrato profilatticamente

[a] L'uso deve essere limitato a pazienti ad alto rischio di neutropenia febbrile; CMV, citomegalovirus; G-CSF, fattore stimolante le colonie granulocitarie; HCT, trapianto di cellule ematopoietiche.
Adattato da: Lucas 2018; Klastersky 2016

Considerazioni negli adulti più anziani

A causa della natura aggressiva della maggior parte dei regimi terapeutici, gli adulti più anziani con leucemia acuta molto spesso ricevono un trattamento adattato all'età (consultare i Moduli 3 e 4). I pazienti più anziani hanno maggiori probabilità di riscontrare scarsi esiti in termini di salute, come periodi più lunghi di neutropenia, un aumento dei tassi di infezione e ricoveri in ospedale più lunghi (Oran 2012). Hanno anche meno probabilità di ottenere una remissione completa e rimanere liberi da recidive rispetto ai pazienti più giovani (Klepin 2014; Oliva 2011). Inoltre, i regimi terapeutici possono modificare le capacità fisiche e funzionali, gli esiti in termini di salute e la QdV globale (Storey 2017).

Sono necessarie cure olistiche e incentrate sul paziente per gestire meglio le comorbilità e i sintomi nei pazienti più anziani affetti da leucemia acuta (Storey 2017). Questo approccio può portare a una migliore funzionalità fisica e ad un miglioramento del qualità di vitain questa popolazione.

Gestione del paziente sottoposto a trapianto di cellule ematopoietiche

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HCT) è un'opzione terapeutica intensiva per la leucemia acuta. Le complicanze dell'HCT possono essere gravi e avere effetti significativi sugli esiti dei pazienti, quale il funzionamento fisico e la QdV (**Tabella 3**) (Cohen 2012; Mosher 2011).

Tabella 3: Complicanze del trapianto di cellule ematopoietiche	
Condizione	**Caratteristiche cliniche e patologiche distintive**
GvHD acuta	Eruzione cutanea con tipiche caratteristiche istologiche, ± febbre, ± perdita vascolare, ± epatopatia colestatica con patologia caratteristica; dolore addominale; diarrea
GvHD cronica	Infezioni, lesioni debilitanti tissutali che portano a fibrosi irreversibili; riguarda cute, occhi, cavità orale, fegato, fascia
GvHD iperacuta	GvHD con un'insorgenza prima dell'innesto; GvHD tipica anche se spesso più improvvisa e grave
GvHD autologa	Coinvolgimento prevalentemente cutaneo (eruzione cutanea con tipiche caratteristiche istologiche); ± diarrea; i sintomi possono sovrapporsi a quelli della sindrome da innesto, anche se la perdita vascolare è meno prominente
Rigetto di trapianto ematopoietico	Febbre, perdita vascolare senza innesto, spesso con recupero delle conte (ospite)
GvHD, malattia del trapianto contro l'ospite Adattato da: Spitzer 2015	

Problemi psicosociali

Oltre alle complicanze cliniche dell'HCT, i pazienti manifestano sintomi fisici e psicologici angoscianti come grave affaticamento, debolezza, disturbi del sonno, ansia, inappetenza, problemi intestinali e dolore (Cohen 2012; Bevans 2008). I pazienti sottoposti all'HCT hanno riportato un rapido deterioramento della QdV e un sostanziale peggioramento della sfera emotivadurante il ricovero, peggioramento dovutoall'ansia e alla depressione al basale (El-Jawahri 2014). I pazienti possono provare delusione e paura se il trapianto fallisce ed esprimere sentimenti di rabbia, tradimento, dolore, depressione e disperazione (Hutt 2018).

Questioni sanitarie a lungo termine

Mentre l'HCT allogenico può curare la leucemia acuta di base, vi è un forte rischio di complicazioni tardive che possono causare deficit funzionali e influenzare negativamente la QdV. Pertanto, si consigliano molto le indaginidi screening e di prevenzione per i sopravvissuti a lungo termine dell'HCT (consultare Majhail 2012). I piani relativi alle cure e l'impegno ad informare dovrebbero essere rivolti alle esigenze dei singoli pazienti per aiutare loro e i loro assistenti ad affrontare e gestire meglio gli effetti ritardati dell'HCT (Valenta 2017).

Problemi psicosociali e psicosessuali legati alla leucemia acuta e al suo trattamento

Riconoscere la persona dietro il cancro è una componente vitale della cura contro il cancro, compassionevole e di alta qualità (Holland 2007). I pazienti perepiscono una progressiva perdita della loro autonomia, dato che trovano sempre più difficile mantenere il controllo sulla loro nuova situazione considerando la perdita del controllo personale, dell'indipendenza e della normalità della vita quotidiana (Papadopoulou 2013).

Gli operatori sanitari dovrebbero dedicare del tempo a considerare i profondi cambiamenti che la diagnosi e il trattamento della leucemia acuta esercitano sulla QdV. Secondo una revisione delle letteratural'impatto della leucemia acuta sulla QdV inizia con il periodo successivo alla diagnosi fino alla fine del trattamento (Papadopoulou 2013). Pertanto, gli interventi psicosociali dovrebbero iniziare al momento della diagnosi; un'attenzione tempestiva alle questioni psicosociali può migliorare, infatti,gli esiti a lungo termine e migliorare la QdV (Bugos 2015).

È stato riscontrato che l'impatto della diagnosi e il trattamento della leucemia acuta aumentano la necessità di sostegno sociale dagli operatori sanitari, di social network (familiari e amici) e di altri pazienti affetti da leucemia acuta (Nørskov 2019). Inoltre, il sostegno sociale può facilitare le strategie di adattamento (Nørskov 2019) e prevenire e ridurre l'impatto psicologico della leucemia acuta (Papadopoulou 2013). In realtà, il sostegno da parte di altri pazienti può offrire ai pazienti la sensazione di essere compresi, che potrebbe non essere raggiungibile da familiari, amici o membri del team di assistenza sanitaria, seppure ben intenzionati.

Problemi psicosociali con un effetto sulla qualità della vita per i pazienti affetti da leucemia acuta	
Psicologico	Adattamento Depressione Ansia Funzionalità cognitiva Angoscia
Sociale	Mancata partecipazione agli eventi della vita Lunghe visite ospedaliere/ricoveri ospedalieri Oneri finanziari Isolamento da famiglia, amici, animali domestici
Adattato da: Corbitt 2018	

Angoscia

L'angoscia non è un termine clinico preciso, ma può identificare disturbi dell'umore, tra cui la depressione maggiore e il disturbo da adattamento. È un termine di utilità per gli operatori sanitari che collaborano con i pazienti affetti dal cancro. I pazienti affetti da leucemia acuta spesso soffrono di angoscia a vari livelli durante il percorso della malattia. Le conseguenze di una sofferenza non curata e non riconosciuta possono determinare una scarsa soddisfazione per le cure mediche, un ricovero prolungato e ad una QdV ridotta (Albrecht 2014; Carlson 2012). L'angoscia per i pazienti affetti da leucemia è multidimensionale, quantificabile, soggettiva e temporale, e può essere influenzata da fattori quali il livello di istruzione, l'età e il genere, i pazienti più giovani e le donne tendono ad essere più inclini all'angoscia rispetto agli uomini più anziani (Albrecht 2017).

Consigli per affrontare l'angoscia e sostenere il benessere psicosociale:

- Valutare l'angoscia non appena si stabilisce una diagnosi, semplicemente chiedendo al paziente: „Come va la Sua angoscia su una scala da 0 a 10?". Un punteggio ≥ 4 può indicare la necessità di ulteriori domande e il possibile rinvio a un servizio psicosociale; ripetere la valutazione nei punti chiave del percorso assistenziale e nei momenti critici come remissione, recidiva e progressione della malattia
- Aiutare i pazienti ad identificare i loro vecchi sistemi di riferimento per dare un senso a ciò che stanno vivendo
- Preservare l'autonomia dei pazienti e includerli nel processo decisionale per migliorare la sensazione di controllo e, così facendo, ridurre l'angoscia
- Incoraggiare la spiritualità per i pazienti per i quali questo è un elemento importante nella loro vita
- Collaborare con i pazienti per individuare efficaci strategie di adattamento
- Suggerire antidepressivi, che possono essere efficaci nel ridurre le sensazioni di depressione
- Attuare interventi psicoeducativi come la terapia di risoluzione dei problemi e la consulenza sulle tecniche per migliorare la comunicazione
- Rinviare ai gruppi di sostegno
- Suggerire la terapia cognitiva e comportamentale per gestire l'ansia e la depressione, eventualmente migliorare la QdV
- Suggerire attività come tecniche di rilassamento, meditazione, yoga, esercizio fisico regolare, massaggio, immagine mentale ed eventualmente cambiamenti nella dieta

Fonti: Papadopoulou 2013; Carlson 2012; Cooke 2009; NCCN 1999

Attività sessuale

Identità del genere, preferenza sessuale e attività sessuale influenzeranno le esigenze educative e informative del paziente. L'educazione relativa all'attività sessuale deve tenere in considerazione:

- Conta delle piastrine
- Rischio di infezioni
- Uso di dispositivi di protezione e barriera (preservativi)
- Uso di lubrificanti a base d'acqua
- Buona igiene per entrambi i partner
- Protezione del partner dall'esposizione a medicinali pericolosi per 48 ore (Corbitt 2018)

Fertilità

Una discussione sulle opzioni di fertilità dovrebbe essere condotta al momento della diagnosi.

Tra gli argomenti da considerare per la discussione con le pazienti di sesso femminile si annoverano:

- Fornire istruzioni sulle opzioni, consultare presto uno specialista della fertilità. Il momento per prendere le decisioni può essere difficile in quanto il trattamento per la leucemia deve essere iniziato rapidamente
- Idealmente, la raccolta ddegli ovociti dovrebbe avvenire prima di iniziare il trattamento. Il costo della conservazione degli ovuli e/o embrioni è spesso proibitivo, il rinvio ad un programma di assistenza senza scopo di lucro potrebbe essere appropriato
- La necessità di prendere decisioni sulla pianificazione della famiglia futura può avere un impatto negativo sulla QdV; il paziente potrebbe avere bisogno di piangere per la perdita dell'opzione naturale di pianificazione della famiglia (Corbitt 2018)

Tra gli argomenti da considerare per la discussione con i pazienti di sesso maschile si annoverano:

- Discutere le opzioni di crioconservazione dello sperma, considerare un donatore di sperma se la crioconservazione non è possibile

- Consultare il paziente/la famiglia sulle implicazioni finanziarie delle spese per la banca del seme
- Lo stress della diagnosi e le decisioni rapide sui problemi di fertilità possono causare un onere eccessivo e tentativi falliti di raccolta dello sperma
- Considerare i rischi di fertilità di qualsiasi agente chemioterapico da utilizzare (Corbitt 2018)

Cura di supporto

La cura di supporto consiste nell'aiutare i pazienti a gestire sia i sintomi della loro condizione che gli eventuali effetti collaterali che possono verificarsi dal trattamento. Le misure terapeutiche di supporto devono essere adattate in modo da soddisfare le esigenze individuali dei pazienti in funzione di fattori quali età, performance status, entità della citopenia prima e durante la terapia, rischi di complicanze infettive, stato della malattia e agenti specifici utilizzati nel regime terapeutico della leucemia (NCCN 2019). Misure quali antiemetici, analgesici, trasfusioni di prodotti emoderivati (trasfusioni di globuli rossi e di piastrine), profilassi della lisi tumorale, profilassi antiinfettiva, supporto del fattore di crescita, supplemento nutrizionale, tecniche di rilassamento e supporto emotivo possono alleviare il carico dei sintomi e migliorare la qualità della vita.

Prodotti farmaceutici

- Antiemetici per la prevenzione di nausea e vomito: antagonisti dei recettori della serotonina e/o neurochinina Antagonisti dei recettori 1
- Analgesici per alleviare il dolore/disagio
- Regimi e agenti per mantenere la defecazione e prevenire la costipazione (particolarmente se il paziente sta ricevendo vincristina)
- Uso del fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) quando viene somministrata una terapia mielosoppressiva

Trasfusioni di prodotti emoderivati

La somministrazione di prodotti emoderivati, come piastrine e globuli rossi (RBC), può essere necessaria per sostenere il paziente durante i periodi di mielosoppressione.

- È necessario usare prodotti emoderivati leucodepleti per il supporto trasfusionale
- Prodotti emoderivati irradiati per pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva (ovvero regimi basati sulla fludarabina, HCT)
- La tipizzazione HLA può essere usata per selezionare i donatori di piastrine per i pazienti che manifestano una alloimmunizzazione ad antigeni HLA-specifici.

Nutrizione, fisioterapia, esercizio

Un certo numero di fattori possono influenzare lo stato nutrizionale e causare la malnutrizione:

- Chemioterapia intensiva e altri medicinali possono alterare il senso del gusto e dell'odore a volte rendendo sgradevoli i cibi preferiti
- La mucosite del cavo orale può causare un'ingestione dolorosa del cibo
- Nausea, vomito e diarrea possono influenzare il desiderio di mangiare e/o l'assorbimento di sostanze nutritive attraverso l'intestino
- L'anoressia o la sazietà precoce può ridurre l'assunzione di alimenti e sostanze nutritive essenziali

Interventi nutrizionali:

- Valutazione fisica compresa una prova di funzionalità muscolare
- Valutazione nutrizionale mediante uno strumento convalidato e/o un rinvio a un nutrizionista
- Supporto nutrizionale sotto forma di integratori alimentari per via orale
- Considerare il supporto enterico o parenterale per una perdita di peso >10% (NCCN 2019)

Gli studi sui tempi, la durata e l'intensità dell'esercizio fisico sono carenti o controversi. Tuttavia, vi sono alcune prove a supporto dei benefici dell'attività fisica sulle capacità fisiche, la QdV, il controllo dei sintomi e l'affaticamento. I consigli per l'attività fisica sono:

- Consultazione con un fisioterapista
- Attività aerobica di intensità da moderata a vigorosa (stato fisico permettendo) per mantenere e migliorare la massa muscolare e la forza

Cura per l'assistente (si può lasciare anche care-giver)

Sia i pazienti che gli assistenti devono adattarsi a una diagnosi di leucemia acuta, a come colpisce il singolo paziente e quali cambiamenti nello stile di vita saranno necessari per aumentare la consapevolezza di essere in grado di vivere con la malattia. Gli assistenti sono chiamati ad assimilare informazioni complesse, spesso molto rapidamente, e dato che la casa diventa lo scenario per l'assistenza continua, sono stimolati a sviluppare le competenze per offrire non solo l'assistenza con le attività della vita quotidiana, ma anche con le attività, in genere, considerate nell'ambito dell'assistenza infermieristica o del trattamento medico (**Tabella 4**). Le famiglie sono le principali fonti di sostegno durante il trattamento (Papadopoulou 2013). Gli assistenti possono essere parenti del paziente, amici, conoscenti o volontari (Kurtin 2013) e il loro numero e la loro presenza variano a seconda delle condizioni del paziente.

Un assistente svolge un ruolo essenziale nel raggiungimento e nel mantenimento degli esiti ottimali durante tutto il corso della malattia. Sebbene offra sostegno, l'assistente lotta anche con i propri sentimenti sulla diagnosi e l'incertezza sugli eventi futuri e su come affrontarli. Gli operatori sanitari hanno bisogno di capire il ruolo dell'assistente, le dinamiche del rapporto tra assistente e paziente, e le cause di stress reale e potenziale dell'assistente (Kurtin 2013).

Tabella 4: Elementi chiave del ruolo dell'assistente

Attività di assistenza diretta	Monitorare e segnalare gli effetti collaterali del trattamento Procurare e somministrare medicinali Prendere decisioni su quando chiamare un operatore sanitario Prendere decisioni sulla somministrazione di medicinali "al bisogno" Eseguire gli interventi tecnici (cambi di bendaggi, e.v. e manutenzione della pompa)
Attività di assistenza indiretta	Fungere da referente per l'operatore sanitario Fungere da referente per la famiglia e gli amici Fungere da avvocato del paziente Gestire la famiglia Gestire fatture e moduli assicurativi e medici Organizzare il trasporto
Sostegno emotivo	Bilanciare le aspettative mediche mantenendo al contempo la speranza Ascoltatore attivo Offrire rassicurazioni, conforto emotivo

Adattato da: Kurtin 2013

L'autogestione nell'ambiente domestico sta diventando sempre più diffusa man mano che diminuisce il tempo in ospedale. Pertanto, offrire ai pazienti e ai loro assistenti istruzioni chiare sul riconoscimento e sulla gestione degli effetti collaterali del trattamento è importante per ottimizzare gli esiti.

Le richieste di assistenza producono cambiamenti nei ruoli precedenti degli assistenti, nel benessere emotivo, nelle attività sociali e nell'occupazione. Il livello di assistenza richiesto dal paziente influenza fortemente la vita dell'assistente e può influenzare negativamente il suo stato di salute. Gli assistenti spesso richiedono, ma non ricevono, assistenza di sollievo, sanitaria, psicosociale e finanziaria di cui hanno bisogno per soddisfare le molteplici esigenze del paziente.

Offrire assistenza è un'impresa stressante; in termini di assistenza preventiva, si dovrebbe valutare il grado con cui la vita e la salute dell'assistente possono essere influenzate negativamente e i consigli offerti sugli interventi per ridurre eventuali ripercussioni negative dell'assistenza (Bevans 2012). Interventi a sostegno degli assistenti:

- Personalizzare l'educazione dell'assistente
- Fornire informazioni coerenti e chiare, rafforzare concetti importanti
- Fornire materiale scritto
- Suggerire il mantenimento di un diario o di un registro di trattamenti, conte ematiche, trasfusioni ed effetti collaterali, il trattamento somministrato e l'esito

- ncoraggiare un periodo di "tregua" dalla cura del paziente e la continuazione degli hobby
- Incoraggiare pratiche di gestione dello stress come camminare e meditare
- Suggerire risorse ospedaliere e comunitarie per far fronte alla necessità
- Fornire i criteri e l'intervento per le situazioni di emergenza
- Incoraggiare l'assistente a cercare aiuto e/o assistenza se necessario

Sopravvivenza dal cancro

La sopravvivenza dal cancro è definita come il periodo dal momento della diagnosi fino alla fine della vita (NCI 2016). I componenti essenziali della cura della sopravvivenza sono:

- Prevenzione e individuazione di nuovi tumori e recidiva del tumore
- L'osservazione della diffusione della recidiva del cancro o di tumori secondari
- Intervento per le conseguenze del cancro e suo trattamento
- Coordinamento tra gli specialisti e i fornitori di assistenza primaria per garantire che tutte le esigenze di salute dei sopravvissuti siano soddisfatte (Hewitt 2006)

Gli infermieri oncologici sono esperti nella gestione di molti problemi comuni ai sopravvissuti alla leucemia acuta e sono fondamentali nel fornire le componenti essenziali della cura della sopravvivenza, come sopra indicato (Bugos 2015). Per avere successo, la cura della sopravvivenza richiede un impegno multidisciplinare e una strategia di gruppo. L'obiettivo globale della sopravvivenza dal cancro è quello di responsabilizzare i sopravvissuti e le loro famiglie (Morgan 2009).

Cure terminali

È importante che il team interdisciplinare riconosca quando un paziente ha una malattia avanzata e incurabile al punto che la morte è un evento probabile e che si verifichi nei prossimi mesi. Le discussioni con il paziente e la famiglia riguardo al diritto di accettare o rifiutare ulteriori trattamenti medici, o persino la cura di supporto, dovrebbero essere iniziate presto e seguite con discussioni sulle preferenze del paziente e dell'assistente per qualsiasi tipo di cura futura e dove questa cura dovrebbe avvenire. Anche quando il paziente si sta avvicinando allo stadio terminale e sono stati sospesi specifici trattamenti antitumorali, le trasfusioni di sangue e piastrine possono contribuire a mantenere la qualità della vita alleviando la dispnea da sforzo e impedendo il sanguinamento (Snowden 2011). Il rinvio tempestivo a un team di cure palliative o a un ospizio consentirà ai membri del team di familiarizzare con il paziente e la famiglia, anche se la gestione di sintomi significativi non è immediatamente necessaria.

Iniziative educative per pazienti e famiglie

Esistono diversi vantaggi nell'educare i pazienti e le loro famiglie. In primo luogo, l'istruzione può aumentare la soddisfazione, che può aumentare l'adesione al trattamento. Fornire informazioni precise può aiutare a preparare i pazienti per gli interventi e i trattamenti, riducendo così l'ansia e l'angoscia. I pazienti e le loro famiglie sono meno angosciati dagli effetti collaterali quando sono consapevoli delle strategie di auto-cura che possono utilizzare per migliorare le proprie condizioni (Ferrell 1995). Infine, fornire istruzioni rafforza i canali di comunicazione e la fiducia tra i pazienti e gli operatori sanitari.

Una serie di variabili individuali influenza le preferenze educative dei pazienti affetti da cancro:

- Istruzione e alfabetizzazione
- Cultura e religione
- Genere
- Età e fase di sviluppo
- Esperienze del passato
- Stato di salute
- Stile di adattamento
- Personalità (Ream 2000)

Riferimenti

Albrecht TA, Boyiadzis M, Elswick RK, et al. Symptom management and psychosocial needs of adults with acute myeloid Leukemia during induction treatment: a pilot study. Cancer Nursing 2017; 40:E31-E38

Albrecht TA, Rosenzweig M. Distress in patients with acute Leukemia: A concept analysis. Cancer Nursing 2014; 37:218-226

Bevans MF, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. Journal of the American Medical Association 2012; 307: 398-403

Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Supportive Care in Cancer 2008; 16:1243-1254

Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. Seminars in Oncology Nursing 2004; 20: 16-21

Bryant AL, Gosselin T, Coffman EM, et al. Symptoms, mobility and function, and quality of life in adults with acute Leukemia during initial hospitalization. Oncology Nursing Forum 2018; 653-664

Bryant AL, Walton AL, Shaw-Kokot J, et al. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute Leukemia: a systematic review. Oncology Nursing Forum 2015; 42:E91-E101

Bugos KG. Issues in adult blood cancer survivorship care. Seminars in Oncology Nursing 2015; 31:60-66

Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: review and recommendations. Journal of Clinical Oncology 2012; 30:1160-1177

Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Pain and Symptom Management 2012; 44:168-180

Cooke L, Gemmill R, Kravits K, Grant M. Psychological consequences of hematopoietic stem cell transplant. Seminars in Oncology Nursing 2009; 25:139-150

Corbitt N, Kendall T. Psychosexual aspects of management of acute Leukemia. In: Emadi A and Karp JE (Eds). Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 273-278

El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. Cancer 2014; 121:951–959

Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119

European Oncology Nursing Society (EONS). Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. 2012a. Available at: http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf. Accessed: November 2019

European Oncology Nursing Society (EONS). Pain: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. 2012b. Available at: http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf. Accessed: November 2019

Ferrell M, Grant M, Chan J, et al. The impact of cancer pain education on family caregivers of elderly patients. Oncology Nursing Forum 1995; 22:1211-1218

Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. European Journal of Cancer Care 1996 5:8-23

Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. (Eds.). From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition. Available at: http://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition. Accessed: November 2019

Holland JC, Bultz BD. The NCCN Guideline for Distress Management: A case for making distress the sixth vital sign. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2007; 5:1-7

Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13

Kenyon M, Murray J, Quinn B, et al. Late Effects and Long-term Follow-up. In: Kenyon M, Babic A. (Eds). The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13

Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2016; 27(Suppl5):v111-v118

Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid Leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014; 32:2541–52

Kurtin S. Living with Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. Multiple Myeloma: a textbook for nurses, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia. Pharmacy and Therapeutics 2018; 43:228-232

Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. The Oncologist 2010; 15 6-25

Male HJ, Lin T. Therapy: Management of Hyperleukocytosis. In: Emadi A and Karp JE Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 113-115

Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012; 47:337-341

Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. Biology of Blood and Marrow Transplant 2006; 12:1038-1046

Morgan MA. Cancer survivorship: history, quality-of-life issues, and the evolving multidisciplinary approach to implementation of cancer survivorship care plans. Oncology Nursing Forum 2009; 36:429-436

Mosher CE, DuHamel KN, Rini C, et al. Quality of life concerns and depression among hematopoietic stem cell transplant survivors. Supportive Care in Cancer 2011; 19:1357-1365

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines for the Management of Psychosocial Distress. National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park) 1999; 13:113-147

Nørskov KH, Overgaard D, Lomborg K, Kjeldsen L. Patients' experiences and social support needs following the diagnosis and initial treatment of acute Leukemia – A qualitative study. European Journal of Oncology Nursing 2019; 41:49-55

Oliva EN, Nobile F, Alimena G, et al. Quality of life in elderly patients with acute myeloid Leukemia: patients may be more accurate than physicians. Haematologica 2011; 96:696-702

Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid Leukemia: a population-based study. Haematologica 2012; 97:1916-1924

Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. Journal of Supportive Oncology 2004; 2: 223–237

Papadopoulou C, Johnston B, Themessl-Huber M. The experience of acute Leukemia in adult patients: A qualitative thematic synthesis. European Journal of Oncology Nursing 2013; 17:640-648

Ream E. Information and education for patients and families. In: Kearney N, Richardson A, Di Giulio P (Eds). Cancer Nursing Practice: A textbook for the specialist nurse. Churchill Livingstone; London: pages 135-160

Rölling C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid Leukemia. Blood 2015; 125:3246-3252

Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. Annals of Oncology 2010; 21(Suppl 5): v244-v247

Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. British Journal of Haematology 2011; 154: 76-103

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. Cancer 2004; 100: 1995–2025

Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants 2015; 50:469-475

Storey S, Gray TF, Bryant AL. Comorbidity, physical function, and quality of life in older adults with acute myeloid Leukemia. Current Geriatrics Reports 2017; 6:247-254

Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. Journal of Clinical Nursing 2010; 19: 2146-2151

Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clinical Journal of Oncology Nursing 2008; 12: 29-36

Valenta S, De Geest S, Fierz K, et al. Perception of late effects among long-term survivors after haematopoietic stem cell transplantation: Descriptive analysis and validation of the Brief Illness Perception Questionnaire. A sub-study of the PROVIVO study. European Journal of Oncology Nursing 2017; 27:17-27

Wallhult E, Quinn B. Early and acute complications and the principles of HSCT nursing care. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13

Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH, et al. Prevention of infection: A systematic review of evidence-based practice interventions for management in patients with cancer. Clinical Journal of Oncology Nursing 2018; 22:1-12

Risorse

Risorse per gli operatori sanitari	
National Institute for Health and Care Excellence (Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza nella Cura). Consigli e aggiornamenti sulla cura del cancro basati sulle prove	https://www.nice.org.uk/
Informazioni dettagliate sugli agenti utilizzati nel trattamento del cancro	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
Linee guida per la cura della sopravvivenza	National Comprehensive Cancer Network. Survivorship. Disponibile en: http://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/pdf/survivorship.pdf. Linee guida di sopravvivenza dell'American Society of Clinical Oncology (Società americana di oncologia clinica) Disponibile all'indirizzo: http:// www.asco.org/guidelines/survivorship
Gestione degli effetti collaterali:	Linee guida per le prassi cliniche del Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO [Associazione internazionale per la cura di supporto del cancro e Società internazionale di oncologia orale]) per la mucosite secondaria alla terapia oncologica. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748
Caring for the Caregiver (Prendersi cura dell'assistente). National Cancer Institute (Istituto nazionale per il cancro)	www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver
Strumenti di valutazione dei sintomi	
Sistema di classificazione per gli effetti avversi del trattamento del cancro	Trotti A, Colevas AD, Setser A et al. CTCAE v3.0: sviluppo di un sistema di classificazione completo per gli effetti avversi del trattamento del cancro. Seminari sull'oncologia delle radiazioni 2003; 13: 176-181.
Sistema di classificazione della mucosite	Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) https://www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-HealthOrganization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale
Linee guida per la mucosite orale	European Oncology Nursing Society (Società europea degli infermieri oncologici). Le linee guida incorporano gli ultimi sviluppi della mucosite orale nella cura standardizzata del paziente. http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf
Valutazione basale della neuropatia periferica	European Oncology Nursing Society (Società europea degli infermieri oncologici). Neuropatia periferica: Migliorare la gestione dei sintomi nella cura del cancro attraverso la pratica basata sulle prove. Programma Euro PEP (Putting Evidence into Practice [Mettere in pratica le prove]) Disponibile in diverse lingue http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf
Scala Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS [Scala di valutazione dei sintomi e segni neuropatici Leeds]) (dolore neuropatico)	http://www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf Bennett MI, Attal N, Backonja MM et al. Uso di strumenti di screening per individuare il dolore neuropatico. Dolore 2007: 127: 199-203

Risorse

Strumenti di valutazione dei sintomi	
Breve inventario del dolore (forma breve)	http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
Iniziativa nazionale sulle scale di valutazione del dolore per il controllo del dolore	http://www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf
Numeric Pain Intensity Scale (Scala numerica dell'intensità del dolore)	http:// www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf.
Impatto della scala del cancro	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernaards CA, Petersen L, Abraham L. Assessing the impact of cancer: development of a new instrument for long-term survivors (Valutare l'impatto del cancro: sviluppo di un nuovo strumento per i sopravvissuti a lungo termine.) Psychooncology. 2006; 15: 407-421
Elenco di controllo dei problemi	National Cancer Survivorship Initiative-Concerns Checklist (Iniziativa nazionale sulla sopravvivenza al cancro - Elenco di controllo dei problemi); http:// www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_ Pad_v3.pdf
Risorse per i pazienti e le famiglie	
Prevenzione delle infezioni	American Cancer Society (Società americana per il cancro): http://bit.ly/2Cr6a4j Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie: http://bit.ly/2icj1fl National Comprehensive Cancer Network (Rete completa nazionale del cancro): http://bit.ly/2AoFKhP
Informazioni sugli agenti chemioterapici, compresa la gestione degli effetti collaterali. Sponsorizzato dalla Cleveland Clinic, US	http://chemocare.com/default.aspx
Cancer Champions. Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted Therapy. What's the difference? (Campioni di cancro. Chemioterapia, immunoterapia, terapia mirata. Che differenza fa?)	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Prendersi cura di se stessi	www.curetoday.com/index.cfm/fuseaction/article.show/id/2/article_id/185
National Coalition for Cancer Survivorship (Coalizione nazionale per la sopravvivenza al cancro)	www.canceradvocacy.org
Know AML Un'iniziativa globale di sensibilizzazione sulla LMA	https://know-aml.com/en (También disponible en francés, italiano, alemán y español)
OncoLink OncoLife Survivorship Care Plan (Piano di cura della sopravvivenza OncoLife di Oncolink)	www.oncolink.com/oncolife
Stupid Cancer (Cancro stupido)	www.stupidcancer.org
Informazioni sulla leucemia acuta e sul cancro. In olandese e inglese	https://www.hovon.nl
Informazioni sui temi generali del cancro e sui punti salienti della ricerca. In tedesco	https://www.krebsgesellschaft.de/
Angoscia Linee guida NCCN per i pazienti	https://www.nccn.org/patients/guidelines/distress/files/assets/basic-html/page-1.html#
Affaticamento Tired of Cancer (Stanchi del cancro): un'applicazione „instancabile" per aiutare i malati di cancro e i sopravvissuti a far fronte a un affaticamento estremo	https://tiredofcancerapp.com/

Modulo V: Gestione completa del paziente affetto da leucemia linfoide acuta e mieloide acuta

Glossario terminologico*

Termine	Definizione
Affaticamento	Stanchezza estrema nonostante il sonno sufficiente; interferisce con la capacità di svolgere attività quotidiane
Agente stimolante l'eritropoietina	Farmaco che stimola il midollo osseo a produrre globuli rossi (eritrociti)
Alopecia	La mancanza o la perdita di capelli e/o peli da aree del corpo L'alopecia può essere un effetto collaterale della chemioterapia e della radioterapia
Anemia	Condizione in cui il livello di emoglobina e di solito il numero di globuli rossi (eritrociti) sono al di sotto dell'intervallo normale
Anticorpo monoclonale	Tipo di proteina prodotta in laboratorio che può legarsi a sostanze presenti nell'organismo; sviluppata per legarsi ad una sola sostanza
Antigene 6-chimerico (Cellule CAR T)	Questa terapia si basa sulla manipolazione genetica delle cellule T di un paziente per generare una risposta contro un antigene di superficie della cellula leucemica, più comunemente CD19
Aplo	Semplice; singolo
Caratterizzazione genomica Impronta genetica	Metodo di laboratorio utilizzato per valutare i geni e il modo in cui interagiscono tra loro e con l'ambiente. Può essere utile per identificare la predisposizione genetica a determinate malattie o la risposta al trattamento
Cariotipo	Analisi del cariotipo dei cromosomi delle cellule leucemiche
Cellule linfoidi	Qualsiasi cellula responsabile della produzione di immunità mediata da cellule o anticorpi, compresi linfociti, linfoblasti e plasmacellule
Cellule Natural Killer	Linfociti in grado di legarsi a determinate cellule tumorali e cellule infette dal virus senza la stimolazione di antigeni, e distruggerli mediante l'inserimento di granuli contenenti perforina
Cellule neoplastiche	Cellule cancerogene/maligne
Cellule progenitrici	Cellula biologica che, come una cellula staminale, tende a differenziarsi in un tipo specifico di cellula, ma è già più specifica di una cellula staminale e viene spinta a differenziarsi nella sua cellula „bersaglio"
Cellule staminali ematopoietiche	Le cellule staminali che danno origine ad altre cellule ematiche in un processo denominato ematopoiesi
Cistite emorragica	Infiammazione della vescica definita da sintomi del tratto urinario inferiore che possono includere disuria, ematuria ed emorragia. Può essere causata da ciclofosfamide, ifosfamide e radioterapia
Citochimica	La biochimica delle cellule, in particolare quella delle macromolecole responsabili della struttura cellulare e della funzionalità; descrive inoltre un processo di identificazione del contenuto biochimico delle cellule
Citogenetica	Lo studio della struttura e della funzione dei cromosomi
Citometria a flusso	Metodo di laboratorio utilizzato per individuare, identificare e contare le cellule specifiche in base alle caratteristiche fisiche e/o ai marcatori denominati antigeni sulla superficie cellulare o all'interno di cellule che sono uniche per quel tipo di cellula
Citomorfologia	La morfologia (forma) delle cellule
Coagulazione intravascolare disseminata	Condizione in cui si sviluppano piccoli coaguli di sangue in tutto il flusso sanguigno, bloccando piccoli vasi sanguigni. L'aumento della coagulazione esaurisce le piastrine e i fattori di coagulazione necessari per controllare il sanguinamento; porta ad un eccessivo sanguinamento
Emorragia alveolare diffusa	Emergenza medica e pericolosa per la vita; può essere causata da numerose malattie e si manifesta con emottisi, anemia e infiltrati alveolari diffusi

Termine	Definizione
Fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF)	Glicoproteine che promuovono la produzione di globuli bianchi (soprattutto granulociti, come i neutrofili), in risposta alle infezioni; stimolano le cellule staminali del midollo osseo a produrre una maggiore quantità di particolari globuli bianchi
Fenotipo	L'insieme delle caratteristiche osservabili di un individuo derivante dall'interazione del suo genotipo con l'ambiente
Fluorescent In Situ Hybridization (FISH [Ibridazione in situ fluorescente])	Test con coloranti fluorescenti speciali che si attaccano a geni specifici o a parti di cromosomi specifici. FISH identifica la maggior parte delle alterazioni dei cromosomi (come le traslocazioni) che sono visibili al microscopio nei test citogenetici standard come anche alcune modifiche troppo piccole per essere viste con i soliti test citogenetici. Può essere utilizzato sul sangue periferico o sul midollo osseo o su tessuti come i campioni di linfonodi
Gene oncosoppressore	Tipo di gene che crea una proteina denominata proteina soppressore del tumore che aiuta a controllare l'accrescimento cellulare. Mutazioni (alterazioni del DNA) nei geni soppressori del tumore possono portare al cancro. Denominato anche antigene
Genomica	Lo studio dell'insieme completo di DNA
Human Leukocyte Antigen (HLA [Antigene leucocitario umano])	Complesso genico che codifica le proteine del principale complesso di istocompatibilità (MHC [Major Histocompatibility Complex]) nell'uomo. Queste proteine della superficie cellulare sono responsabili della regolazione del sistema immunitario
Immunofenotipizzazione	Classificazione delle cellule leucemiche secondo le sostanze (antigeni) sulle loro superfici. Le cellule leucemiche possono avere antigeni diversi a seconda del tipo di cellula in cui la leucemia ha avuto origine e la maturità della cellula
Immunosoppressione	Soppressione del sistema immunitario e capacità di combattere le infezioni ed altre malattie
Leucemia acuta	Proliferazione patoologica di cellule derivate dal midollo osseo immature (blasti) che possono anche interessare il sangue periferico o gli organi solidi
Leucocita	Cellula ematica prodotta nel midollo osseo e presente nel sangue periferico e nel tessuto linfatico; le cellule fanno parte del sistema immunitario. I tipi sono granulociti, monociti e linfociti
Leucocitosi	Aumento del numero di globuli bianchi nel sangue, specialmente durante un'infezione
Leucopenia	Diminuzione del numero di leucociti, che sono la difesa primaria del corpo dalle infezioni
Linfoblasto	Un linfocita vergine modificato con morfologia cellulare alterata. Si riferisce a cellule immature, che in genere si differenziano per formare linfociti maturi. Nella leucemia linfoblastica acuta (LLA), questo termine si riferisce a cellule leucemiche maligne, precursori dei linfociti che si moltiplicano in modo incontrollato
Malattia Minima Residua (MMR)	Malattia che rimane dopo l'attuazione del trattamento, a un livello così basso che non può essere rilevato da tecniche classiche come la microscopia
Malattia residua	Qualità delle cellule maligne rimanenti dopo la somministrazione di un trattamento. Per determinarla, è possibile usare specifiche tecniche di laboratorio molto diverse
Mieloblasto	Cellula staminale unipotente che si differenzia negli effettori della serie di granulociti; si trova nel midollo osseo
Mielosoppressione	Condizione in cui l'attività del midollo osseo è diminuita, con conseguente minor numero di eritrociti, piastrine e neutrofili.
Mucosite	Complicanza di qualche chemioterapia/radioterapia in cui il rivestimento del sistema digestivo diventa infiammato. Spesso si manifesta con piaghe in bocca

Termine	Definizione
Nadir	Il punto più basso. Può riferirsi, per esempio, alla conta ematica più bassa dopo la chemioterapia o alla concentrazione più bassa di un farmaco nel corpo
Neutropenia	Diminuzione del numero di granulociti, che sono globuli bianchi e provvedono alla difesa primaria dalle infezioni
Oncogene	Gene che è una forma mutata (cambiata) di un gene coinvolto nel normale accrescimento cellulare. Gli oncogeni possono causare l'accrescimento delle cellule tumorali. Le mutazioni nei geni che diventano oncogeni possono essere ereditate o causate dall'esposizione a sostanze nell'ambiente che causano il cancro
Pancitopenia	Riduzione nel numero di eritrociti, piastrine e granulociti
Qualità della Vita (QdV)	La percezione da parte di un individuo della propria posizione nella vita nel contesto della cultura e del sistema di valori in cui vive e in relazione ai propri obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni
Reazione polimerasica a catena (PCR)	Tecnica di laboratorio usata per eseguire più copie di un segmento di DNA; molto precisa e può servire per amplificare, o copiare, un bersaglio specifico di DNA da una miscela di molecole di DNA
Risposta completa (RC)	La scomparsa di tutti i segni di cancro in risposta al trattamento. Ciò non significa comunque che il cancro sia stato curato.
Sindrome da lisi tumorale (SLT)	Condizione che si verifica quando un gran numero di cellule tumorali muoiono in un breve periodo di tempo, rilasciando il loro contenuto nel sangue
La sindrome da rilascio di citochine (CRS – Cytokine Release Syndrome)	La sindrome da rilascio di citochine (CRS) è una forma di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) che può essere innescata da una varietà di fattori come infezioni e alcuni farmaci. Si riferisce alle sindromi da tempesta di citochine (CSS) e si verifica quando un gran numero di globuli bianchi viene attivato e rilasciano citochine infiammatorie, che a loro volta attivano ancora più globuli bianchi. La CRS è anche un effetto avverso di alcuni farmaci anticorpali monoclonali, nonché delle terapie adottive per le cellule T. Quando si verifica a seguito di un farma; è anche noto come reazione all'infusione
Siti extramidollari	Situati o presenti all'esterno del midollo osseo
Sopravvivenza Globale (SG)	Duratadella sopravvivenza dei pazienti a partire dalla diagnosi o dall'inizio del trattamento; utilizzata nelle sperimentazioni cliniche per misurare l'efficacia di un trattamento
Sopravvivenza libera da malattia	Concetto utilizzato per descrivere il periodo dopo il successo del trattamento, durante il quale non vi sono segni e sintomi della malattia
Stomatite	Infiammazione o irritazione delle membrane mucose in bocca
Terapia immuno-coniugata	Trattamento che utilizza una sostanza immunitaria, come un anticorpo monoclonale, chimicamente legata a una sostanza che uccide le cellule come una tossina, un radioisotopo o un farmaco. La sostanza immunitaria si rivolge a determinati tipi di cellule e la sostanza legata uccide le cellule bersaglio senza danneggiare altre cellule
Terapia immunosoppressiva	Soppressione deliberata del sistema immunitario, indotta da farmaci o da radiazioni, spesso in preparazione di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche
Terapia mieloablativa	Chemioterapia ad alto dosaggio (più spesso) che uccide le cellule del midollo osseo, tra cui le cellule tumorali. Riduce il numero di cellule emopoietiche normali nel midollo osseo e può causare gravi effetti collaterali
Trapianto allogenico di cellule ematopoietiche	Intervento in cui le cellule staminali provenienti da un donatore geneticamente compatibile vengono trasfuse nel soggetto ricevente

Termine	Definizione
Trapianto autologo di cellule staminali	Intervento in cui le cellule staminali sono prelevate, conservate e successivamente infuse nella stessa persona
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT Hematopoietic Stem Cell Transplant)	Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche multipotenti, solitamente derivate da midollo osseo, sangue periferico o sangue del cordone ombelicale. Può essere autologo (vengono utilizzate le cellule staminali del paziente), allogenico (le cellule staminali provengono da un donatore) o sinergico (da un gemello identico).
Tossicità cerebellare	Effetto secondario dose-dipendente della citarabina; le dosi elevate sono legate al maggior rischio di sviluppare questa tossicità
Trombocitopenia	Condizione in cui vi è un numero inferiore al normale di piastrine nel sangue; può causare propensione a ecchimosi e sanguinamento da ferite o emorragie nelle mucose

*I termini elencati in questo glossario non sono necessariamente specifici della leucemia acuta. Alcuni termini si riferiscono a concetti generali della diagnosi, del trattamento e della gestione di tumori e altre malattie o condizioni.

Note

HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Il presente opuscolo è stato sponsorizzato da AMGEN (Europe) GmbH, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharma Schwitzerland, Roche AG Switzerland e Servier.

Data di preparazione: 01.2020.

Copyright® 2020, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group
Tutti i diritti riservati