

LEUCEMIE ACUTE

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

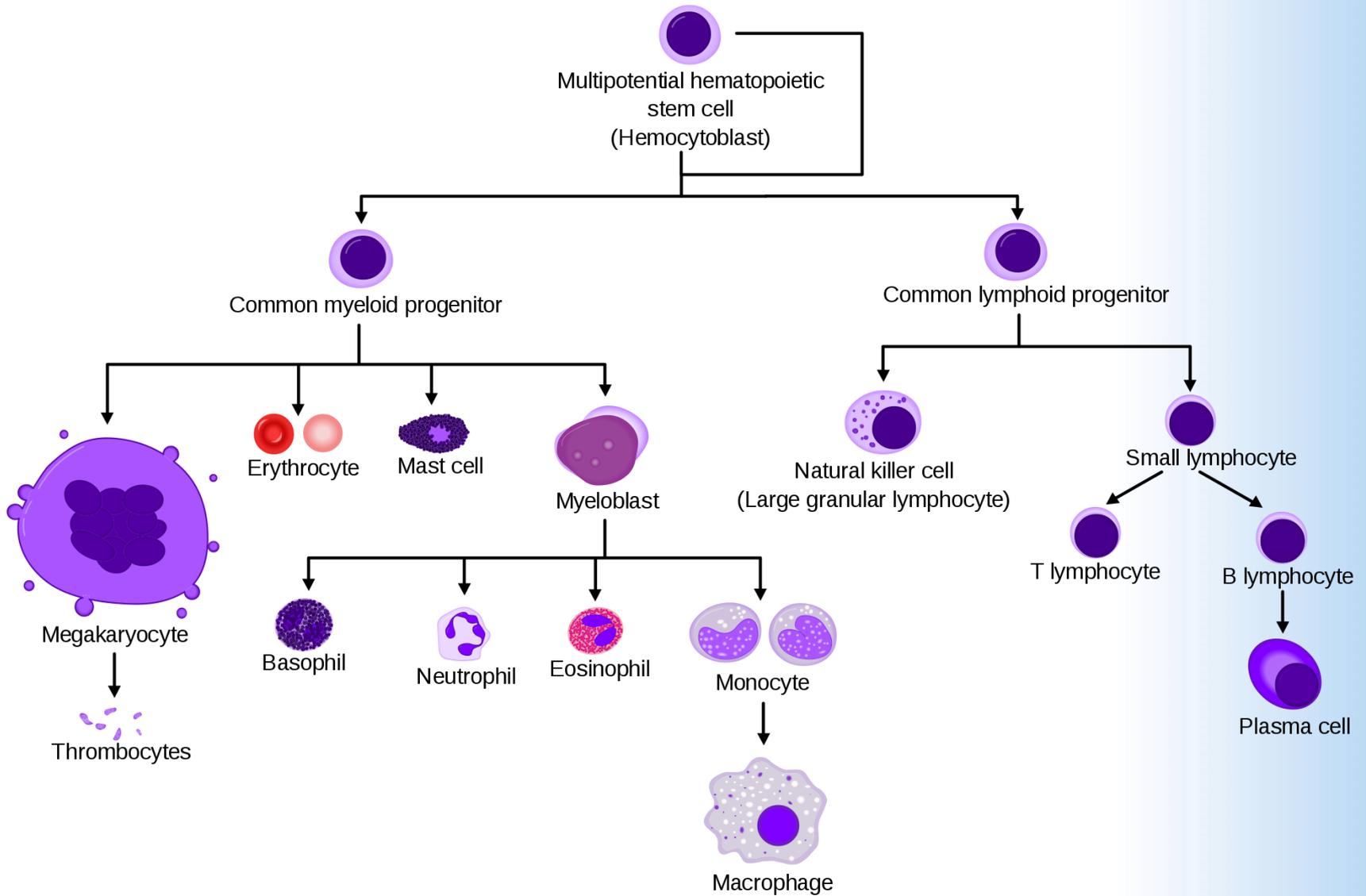
LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

***ESPANSIONE CLONALE DI PRECURSORI MIELOIDI
CARATTERIZZATI DA PROLIFERAZIONE INCONTROLLATA
ED ASSENTE O LIMITATA CAPACITA' DIFFERENZIATIVA***

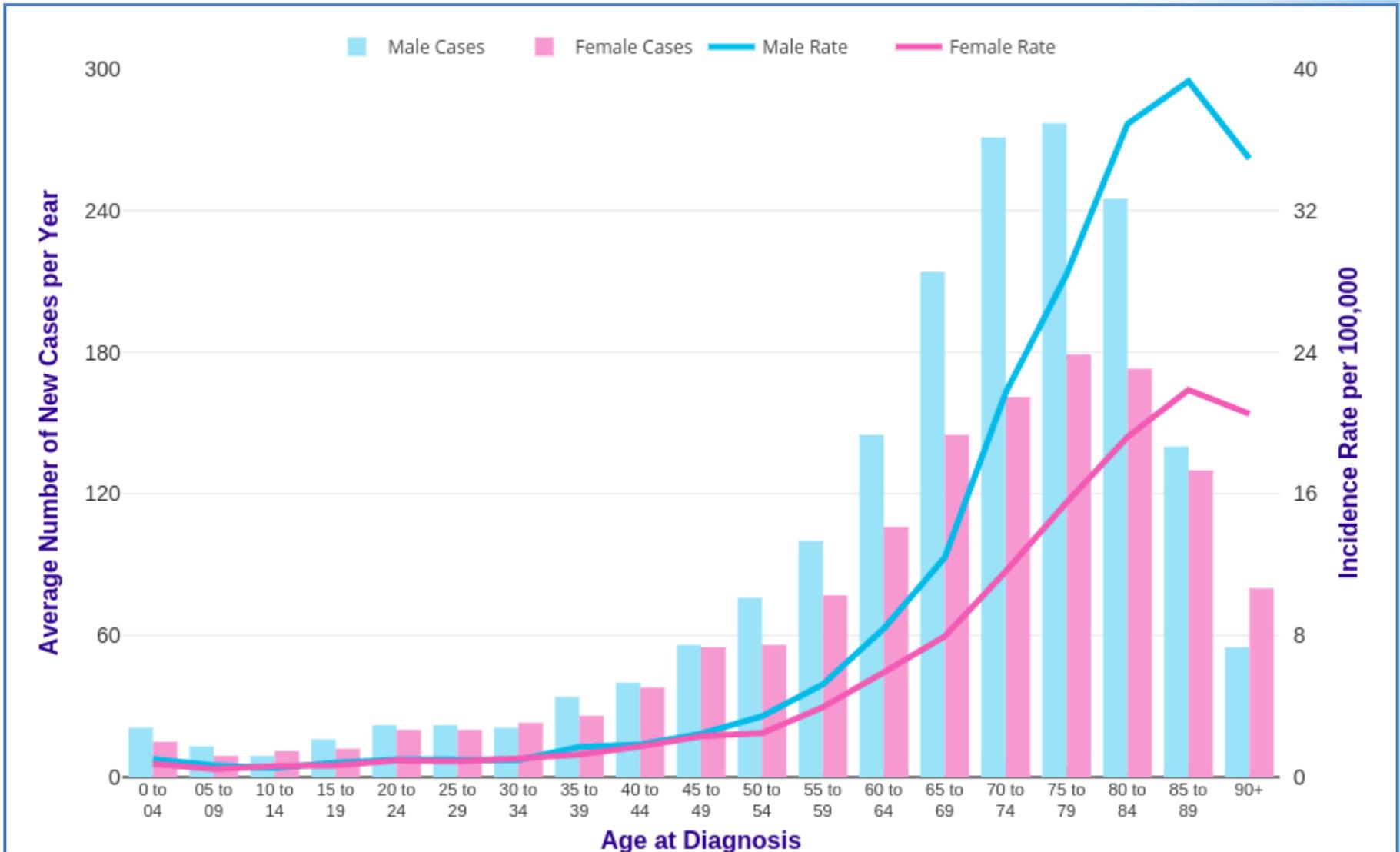
***CIÒ CAUSA UN ACCUMULO NEL MIDOLLO OSSEO ED, IN
GENERE, ANCHE NEL SANGUE PERIFERICO, DI UN CLONE
CELLULARE COMPOSTO DA CELLULE ESTREMAMENTE
IMMATURE NOTE COME **BLASTI*****

***L'ACCUMULO DEI BLASTI A LIVELLO MIDOLLARE
OSTACOLA LA NORMALE PRODUZIONE DELLE CELLULE
DEL SANGUE***



By Mikael Häggström and A. Rad - Image:Hematopoiesis

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA - EPIDEMIOLOGIA



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA - CAUSE

NON SONO NOTI *FATTORI CAUSATIVI* RESPONSABILI DELL'INSORGENZA DI LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE (AML), MA SOLO *FATTORI DI RISCHIO*

FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALL'INSORGENZA DI AML

Età

Sesso maschile

Esposizione ad agenti cancerogeni: fumo

Esposizione ad agenti chemioterapici

Precedente diagnosi di altre patologie clonali ematologiche, e.g. mielodisplasie, patologie mieloproliferative

Patologie su base genetica associate ad instabilità genetica ed aumentato tasso di rischio di patologie neoplastiche, tra cui: sindrome di Down, sindrome di Bloom

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – PRESENTAZIONE CLINICA

SINTOMI COMUNI

ASTENIA
MALESSERE
PERDITA DI PESO
DOLORI OSSEI
SANGUINAMENTI

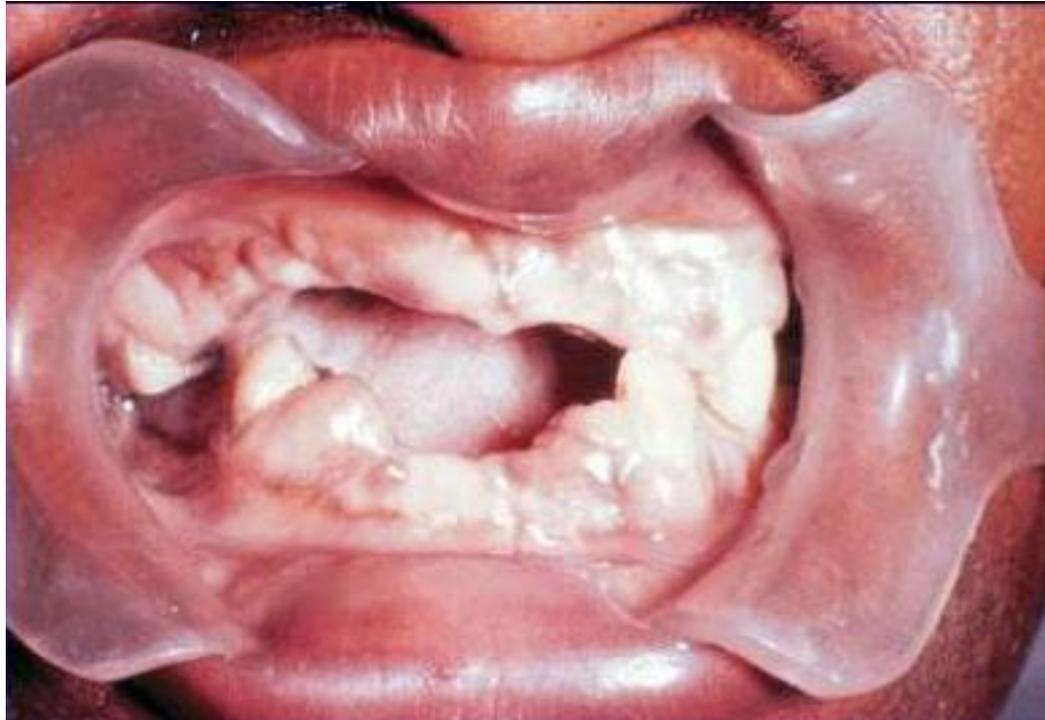
SEGNI COMUNI

ANEMIA
PALLORE
EMORRAGIE
ECCHIMOSI/PETECCHIE
INFEZIONI
IPERTROFIA GENGIVALE
EPATOSPLENOMEGALIA

LABORATORIO

**BLASTI NEL SANGUE PERIFERICO E MIDOLLARE,
TROMBOCITOPENIA, LEUCOPENIA, ANEMIA**

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – IPERTROFIA GENGIVALE



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – DIAGNOSI

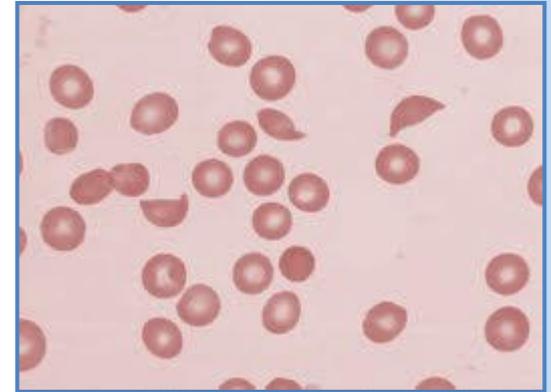
STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO

BLASTI CIRCOLANTI

TALVOLTA (MAX IN M3): SCHISTOCITI



COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA



*BIOCHIMICA (FUNZIONE RENALE, FUNZIONE EPATICA,
LDH, ACIDO URICO, ELETTROLITI)*

VALUTAZIONE CARDIACA

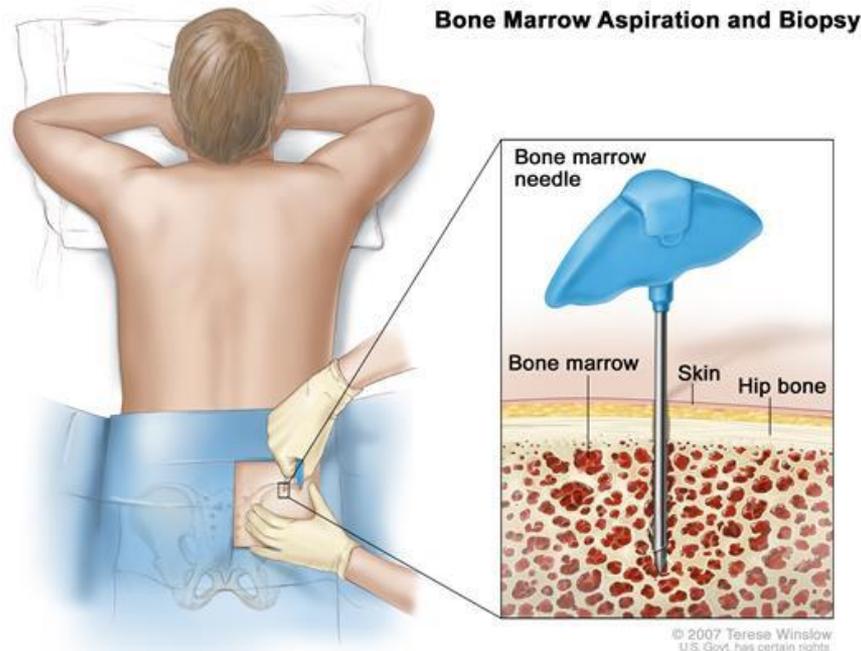
ESAMI COLTURALI SE IL PAZIENTE E' FEBBRILE

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – DIAGNOSI

ASPIRATO MIDOLLARE

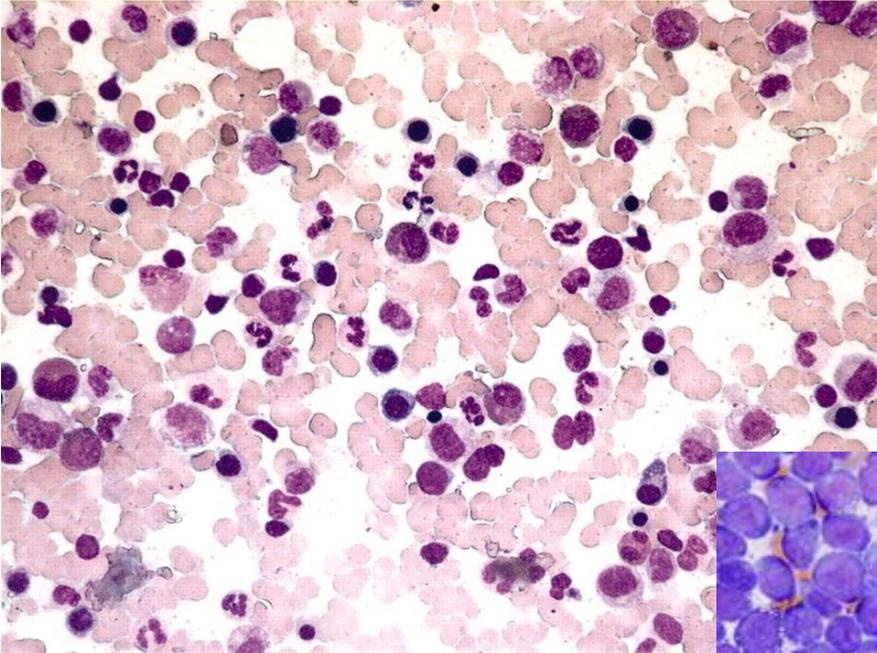
*DIAGNOSI DI AML SE **BLASTI** \geq 20%*

RANGE DI NORMALITA' BLASTI MIDOLLARI: 0 - 5%

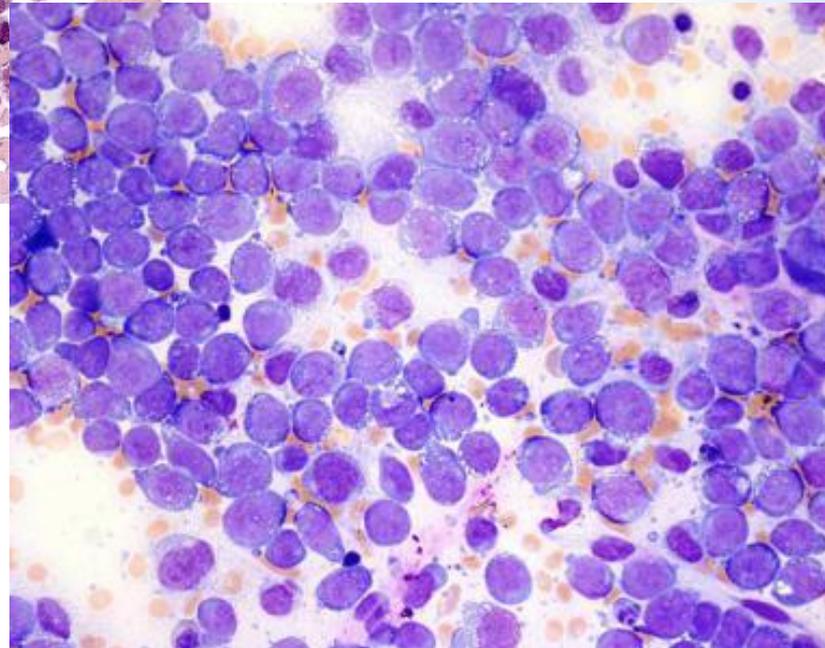


LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – BLASTI

ASPIRATO MIDOLLARE NORMALE



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – CLASSIFICAZIONE FAB

TABLE 1. THE FRENCH–AMERICAN–BRITISH (FAB) CLASSIFICATION OF AML AND ASSOCIATED GENETIC ABNORMALITIES.

FAB SUBTYPE	COMMON NAME (% OF CASES)	RESULTS OF STAINING			ASSOCIATED TRANSLOCATIONS AND REARRANGEMENTS (% OF CASES)	GENES INVOLVED
		MYELOPER- OXIDASE	SUDAN BLACK	NONSPECIFIC ESTERASE		
M0	Acute myeloblastic leukemia with minimal differentiation (3%)	–	–	–*	inv(3q26) and t(3;3) (1%)	<i>EVII</i>
M1	Acute myeloblastic leukemia without maturation (15–20%)	+	+	–		
M2	Acute myeloblastic leukemia with maturation (25–30%)	+	+	–	t(8;21) (40%), t(6;9) (1%)	<i>AML1-ETO</i> , <i>DEK-CAN</i>
M3	Acute promyelocytic leukemia (5–10%)	+	+	–	t(15;17) (98%), t(11;17) (1%), t(5;17) (1%)	<i>PML-RARα</i> , <i>PLZF-RARα</i> , <i>NPM RARα</i>
M4	Acute myelomonocytic leukemia (20%)	+	+	+	11q23 (20%), inv(3q26) and t(3;3) (3%), t(6;9) (1%)	<i>MLL</i> , <i>DEK-CAN</i> , <i>EVII</i>
M4Eo	Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils (5–10%)	+	+	+	inv(16), t(16;16) (80%)	<i>CBFβ-MYH11</i>
M5	Acute monocytic leukemia (2–9%)	–	–	+	11q23 (20%), t(8;16) (2%)	<i>MLL</i> , <i>MOZ-CBP</i>
M6	Erythroleukemia (3–5%)	+	+	–		
M7	Acute megakaryocytic leukemia (3–12%)	–	–	+†	t(1;22) (5%)	Unknown

*Cells are positive for myeloid antigen (e.g., CD13 and CD33).

†Cells are positive for α -naphthylacetate and platelet glycoprotein IIb/IIIa or factor VIII–related antigen and negative for naphthylbutyrate.

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – CLASSIFICAZIONE WHO216

La classificazione FAB è sicuramente ancora oggi utile, ma ha il difetto di non comprendere i numerosi marcatori, in particolare citogenetici o molecolari, che hanno un impatto prognostico rilevante.

Per questo motivo WHO ha recentemente rivisto questa classificazione, distinguendo:

AML ASSOCIATE A SPECIFICHE ANOMALIE GENETICHE

AML ASSOCIATE A MIELODISPLASIE

AML LEGATE A PRECEDENTI CHEMIO O RADIOTERAPIE

AML NON MEGLIO DEFINITE

SARCOMA MIELOIDE

AML LEGATA ALLA SINDROME DI DOWN

AML INDIFFERENZIATE E BIFENOTIPICHE

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – CLASSIFICAZIONE WHO216

AML ASSOCIATE A SPECIFICHE ANOMALIE GENETICHE

AML con traslocazione tra cromosomi 8 e 21: t(8;21)

AML con traslocazione o inversione del cromosoma 16: t(16;16) o inv(16)

AML tipo Promielocitica (APL: classificazione FAB) caratterizzata dal gene di fusione PML-RARA

AML con traslocazione t(9;11)

AML con traslocazione t(6;9)

AML con traslocazione o inversione del cromosoma 3: t(3;3) o inv(3)

AML megacarioblastica con traslocazione t(1;22)

AML con traslocazione t(9;22) e gene di fusione BCR-ABL*

AML con mutazione a carico del gene NPM1

AML con mutazioni bialleliche a carico del gene CEBPA

AML con mutazioni a carico del gene RUNX1*

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – PROGNOSI

FATTORI PROGNOSTICI - CITOGENETICA

Favorable abnormalities:

- Translocation between chromosomes 8 and 21 (seen most often in patients with M2)
- Translocation or inversion of chromosome 16
- Translocation between chromosomes 15 and 17 (seen most often in patients with M3)

Unfavorable abnormalities:

- Deletion (loss) of part of chromosome 5 or 7
- Translocation or inversion of chromosome 3
- Translocation between chromosomes 6 and 9
- Translocation between chromosomes 9 and 22
- Abnormalities of chromosome 11 (at the spot q23)
- Loss of a chromosome, so the cell has only 1 copy instead of the normal 2 (known as monosomy)
- Complex changes (those involving 3 or more chromosomes)

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – PROGNOSI

FATTORI PROGNOSTICI - MUTAZIONI

PROGNOSI FAVOREVOLE

CEBPA

PROGNOSI SFAVOREVOLE

FLT3

TP53

RUNX1

ASXL1

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – TRATTAMENTO

VALUTAZIONE STATO GENERALE



IDRATAZIONE



POLICHEMIOTERAPIA

Schema '7 + 3', composto da Citosina Arabioside + Daunorubicina

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – TRATTAMENTO

TERAPIA DI INDUZIONE

TERAPIA AD ALTE DOSI, EFFETTUATA IN GENERE UTILIZZANDO LO SCHEMA 7 + 3.

IL SUO RAZIONALE E' RAPPRESENTATO DALL'ELIMINAZIONE RAPIDA DEL MAGGIOR NUMERO DI CELLULE LEUCEMICHE DAL MIDOLLO OSSEO



*AL TERMINE DELL'INDUZIONE:
NUOVA BIOPSIA MIDOLLARE*

OBIETTIVO

OTTENERE LA REMISSIONE MIDOLLARE, CIOE' RIPORTARE LA CONTA DEI BLASTI MIDOLLARI A LIVELLI NORMALI ($\leq 5\%$)

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – TRATTAMENTO

AL TERMINE DELLA TERAPIA DI INDUZIONE, ANCHE SE LA BIOPSIA MIDOLLARE INDICA UNA SITUAZIONE DI REMISSIONE, RARAMENTE LA MALATTIA E' STATA ERADICATA E CELLULE LEUCEMICHE SONO IN GENERE ANCORA PRESENTI, ANCHE SE IN BASSO NUMERO, A LIVELLO MIDOLLARE

TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO: DIVERSE OPZIONI

NUOVO TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

ALLOTTRAPIANTO

AUTOTRAPIANTO

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – TRATTAMENTO

TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO

NUOVO CICLO DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

HA COME OBIETTIVO L'ELIMINAZIONE, TRAMITE CHEMIOTERAPIA, DELLE CELLULE LEUCEMICHE RESIDUE, OTTENENDO QUINDI L'ERADICAZIONE DEL CLONE NEOPLASTICO

TRAPIANTO ALLOGENICO

HA COME OBIETTIVO LA SOSTITUZIONE DEL MIDOLLO DEL SOGGETTO MALATO CON IL MIDOLLO (HLA-COMPATIBILE) DI UN DONATORE.

PRO: EFFETTO GRAFT VS LEUKEMIA →

LE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNE DEL DONATORE ATTACCANO LE CELLULE LEUCEMICHE DEL RICEVENTE

CONTRA: TOSSICITA' GRAFT VS HOST →

LE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNE DEL DONATORE ATTACCANO LE CELLULE SANE DEL RICEVENTE

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – TRATTAMENTO

TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO

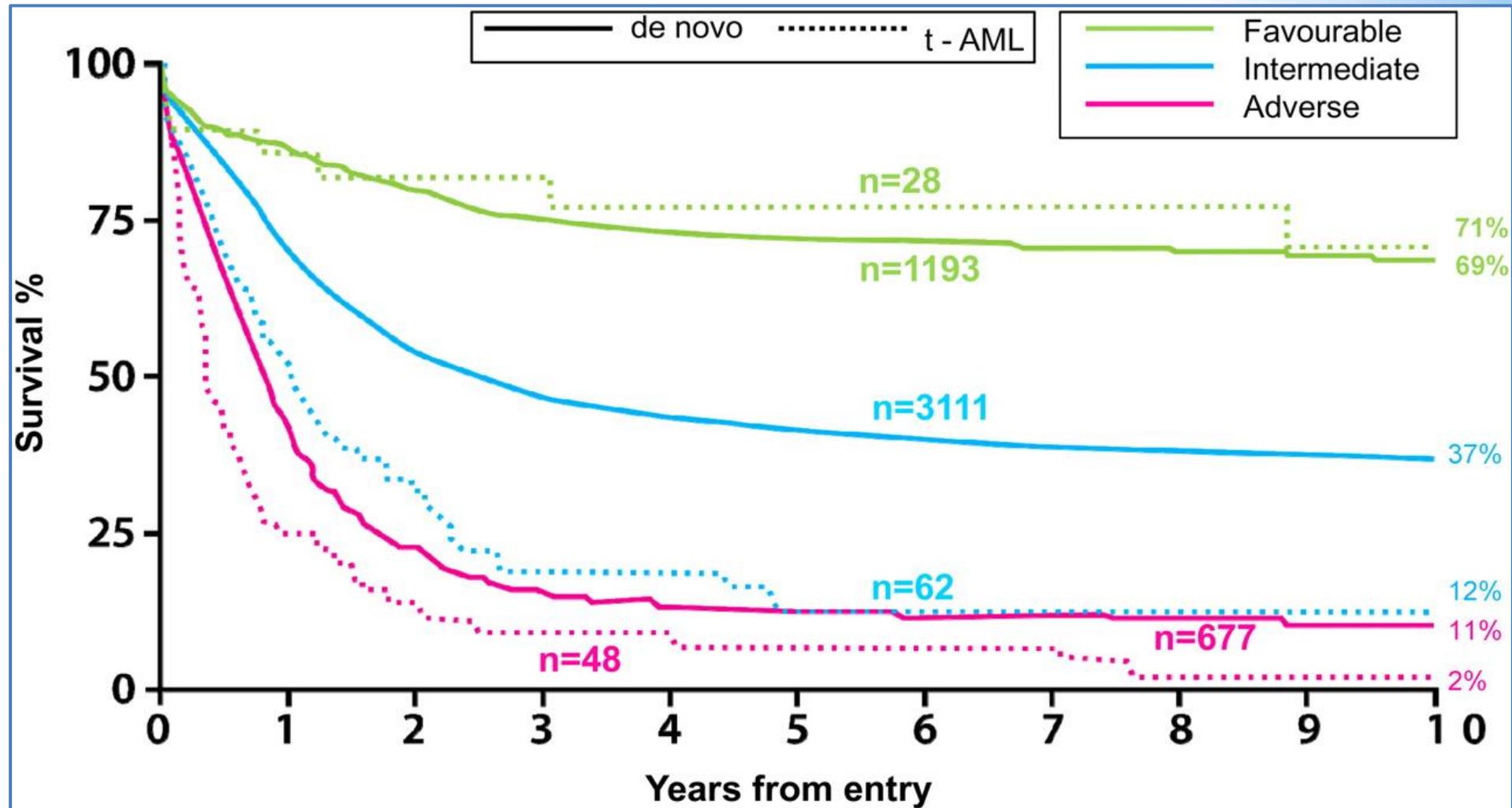
TRAPIANTO AUTOLOGO

PUO' ESSERE EFFETTUATO NEI PAZIENTI IN CUI, A SEGUITO DELLA TERAPIA DI INDUZIONE, SI VERIFICHINO UNA REMISSIONE COMPLETA. IN QUESTO CASO LE CELLULE DEL PAZIENTE VENGONO INIZIALMENTE SOTTOPOSTE A *PURGING EX VIVO*, CIOE' SOTTOPOSTE A TRATTAMENTI VOLTI AD ELIMINARE LE EVENTUALI CELLULE LEUCEMICHE PRESENTI NEL CAMPIONE, E SUCCESSIVAMENTE VENGONO REINOCULATE NEL PAZIENTE

PRO: LIMITATA TOSSICITA'

CONTRA: EFFICACIA INFERIORE RISPETTO A TRAPIANTO ALLOGENICO

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – SURVIVAL



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – PROMIELOCITICA

TABLE 1. THE FRENCH–AMERICAN–BRITISH (FAB) CLASSIFICATION OF AML AND ASSOCIATED GENETIC ABNORMALITIES.

FAB SUBTYPE	COMMON NAME (% OF CASES)	RESULTS OF STAINING			ASSOCIATED TRANSLOCATIONS AND REARRANGEMENTS (% OF CASES)	GENES INVOLVED
		MYELOPER- OXIDASE	SUDAN BLACK	NONSPECIFIC ESTERASE		
M0	Acute myeloblastic leukemia with minimal differentiation (3%)	–	–	–*	inv(3q26) and t(3;3) (1%)	<i>EVII</i>
M1	Acute myeloblastic leukemia without maturation (15–20%)	+	+	–		
M2	Acute myeloblastic leukemia with maturation (25–30%)	+	+	–	t(8;21) (40%), t(6;9) (1%)	<i>AML1-ETO, DEK-CAN</i>
M3	Acute promyelocytic leukemia (5–10%)	+	+	–	t(15;17) (98%), t(11;17) (1%), t(5;17) (1%)	<i>PML-RARα, PLZF-RARα, NPM RARα</i>
M4	Acute myelomonocytic leukemia (20%)	+	+	+	11q23 (20%), inv(3q26) and t(3;3) (3%), t(6;9) (1%)	<i>MLL, DEK-CAN, EVII</i>
M4Eo	Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils (5–10%)	+	+	+	inv(16), t(16;16) (80%)	<i>CBFβ-MYH11</i>
M5	Acute monocytic leukemia (2–9%)	–	–	+	11q23 (20%), t(8;16) (2%)	<i>MLL, MOZ-CBP</i>
M6	Erythroleukemia (3–5%)	+	+	–		
M7	Acute megakaryocytic leukemia (3–12%)	–	–	+†	t(1;22) (5%)	Unknown

*Cells are positive for myeloid antigen (e.g., CD13 and CD33).

†Cells are positive for α -naphthylacetate and platelet glycoprotein IIb/IIIa or factor VIII–related antigen and negative for naphthylbutyrate.

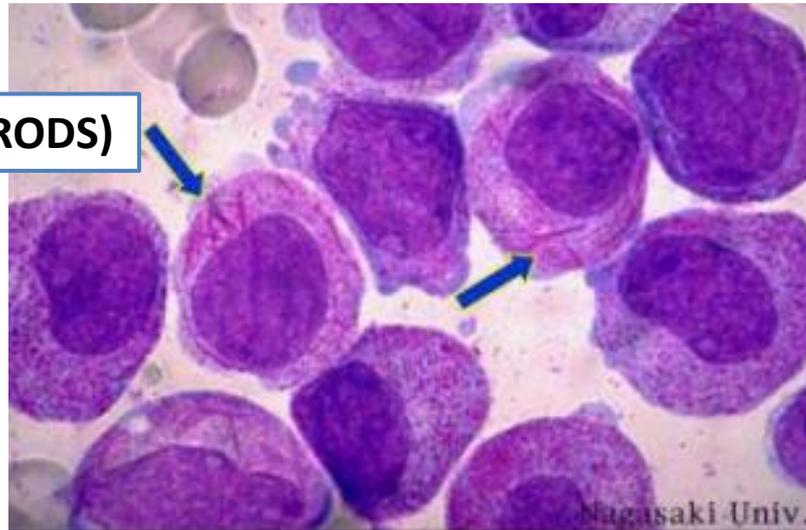
LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – PROMIELOCITICA (APL)

CLASSIFICAZIONE FAB: M3

10-15% DEI CASI DI AML

LA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (DIC) E' FREQUENTE ALLA DIAGNOSI

CORPI DI AUER (AUER RODS)

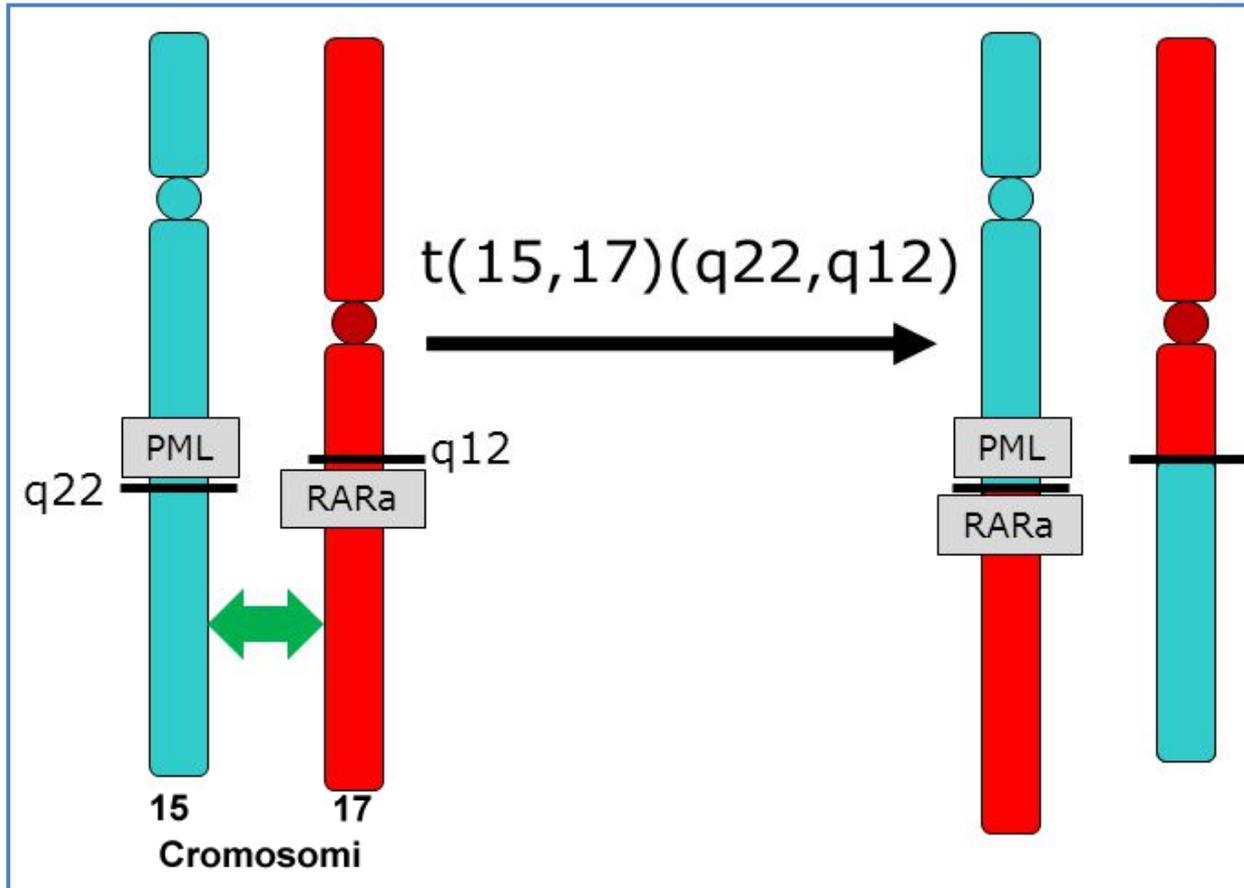


IN ASSENZA DI TRATTAMENTO L'APL E' LA FORMA PIU' INFAUSTA TRA TUTTE LE AML, CON UNA MEDIA DI SOPRAVVIVENZA DALLA DIAGNOSI DI MENO DI UN MESE

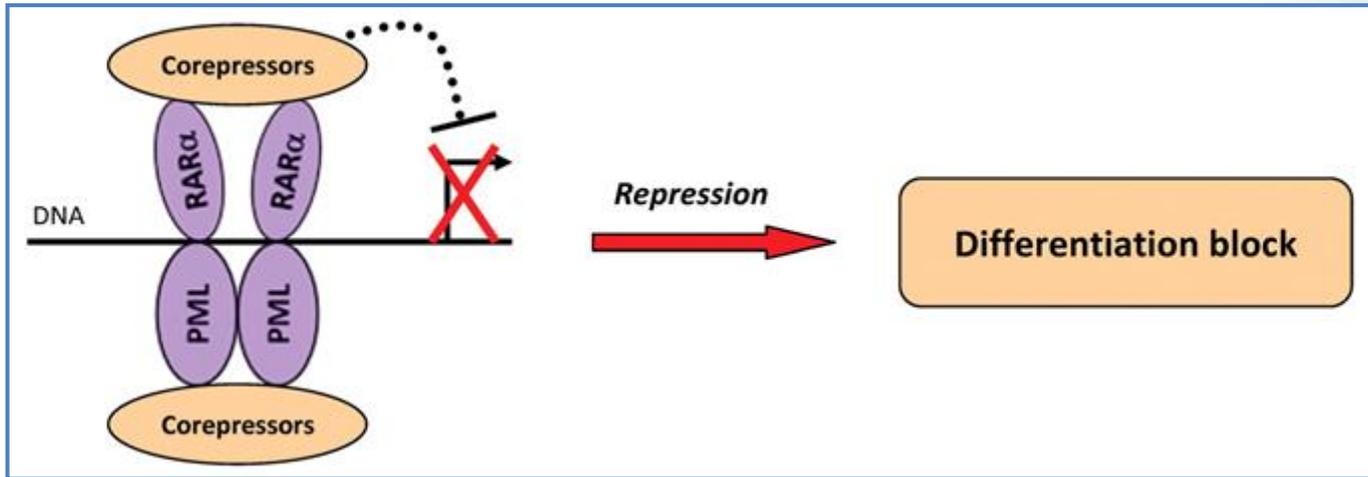
RAPPRESENTA A TUTTI GLI EFFETTI UN'EMERGENZA MEDICA, CON UN TASSO DI MORTALITA' INIZIALE ELEVATO LEGATO SOPRATTUTTO A COMPLICANZE EMORRAGICHE

LEUCEMIA PROMIELOCITICA – PATOGENESI

TRASLOCAZIONE $t(15;17)$ – PML-RARA



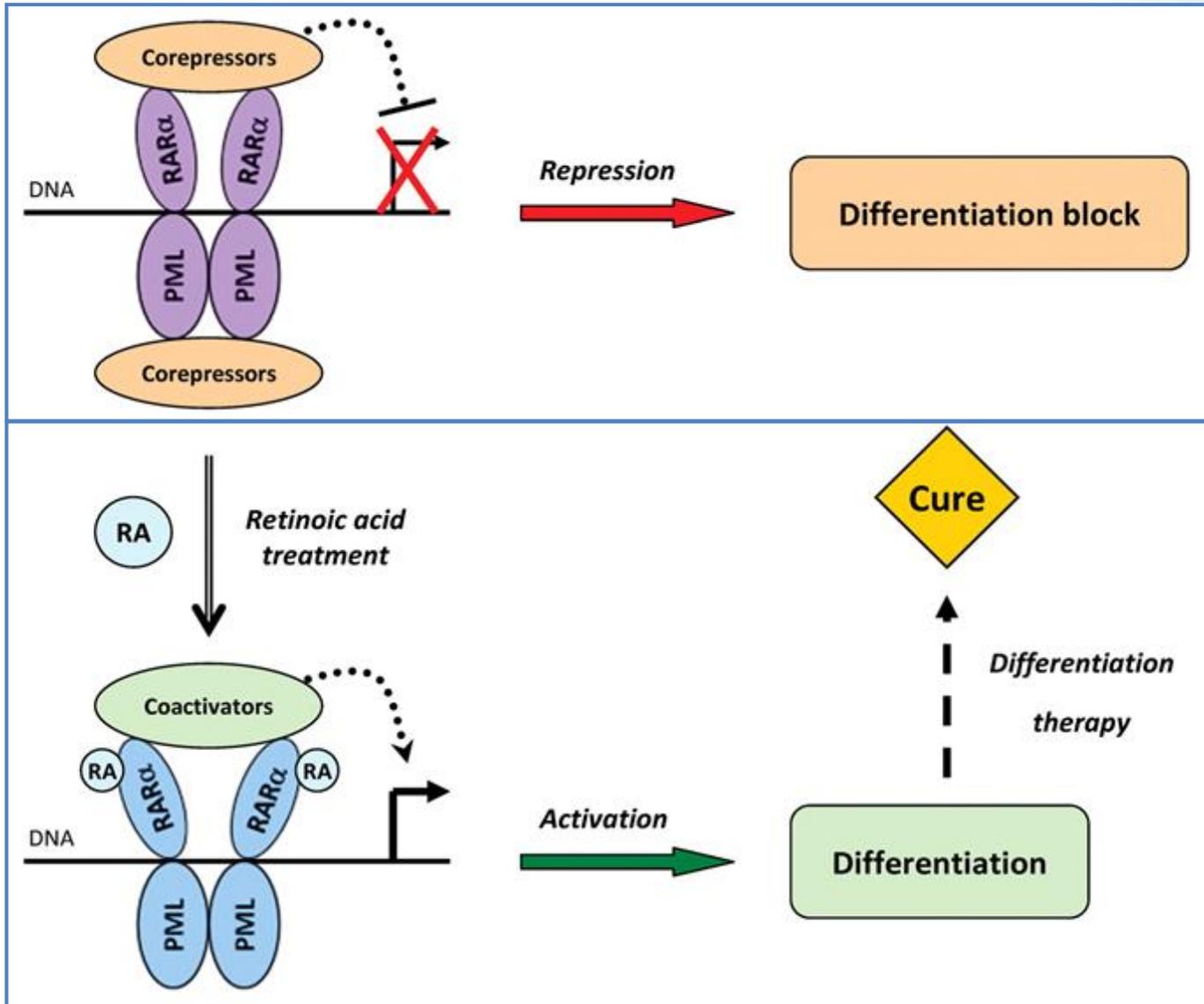
LEUCEMIA PROMIELOCITICA – PATOGENESI



LA FUSIONE PML-RARA CAUSA IL LEGAME DELLA PROTEINA DI FUSIONE AI TARGET DI RARA. TUTTAVIA LA PRESENZA DI PML, CHE HA ATTIVITA' DI SOPPRESSIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA, CAUSA IL SILENZIAMENTO DEI GENI TARGET DI RARA INVECE CHE LA LORO ATTIVAZIONE.

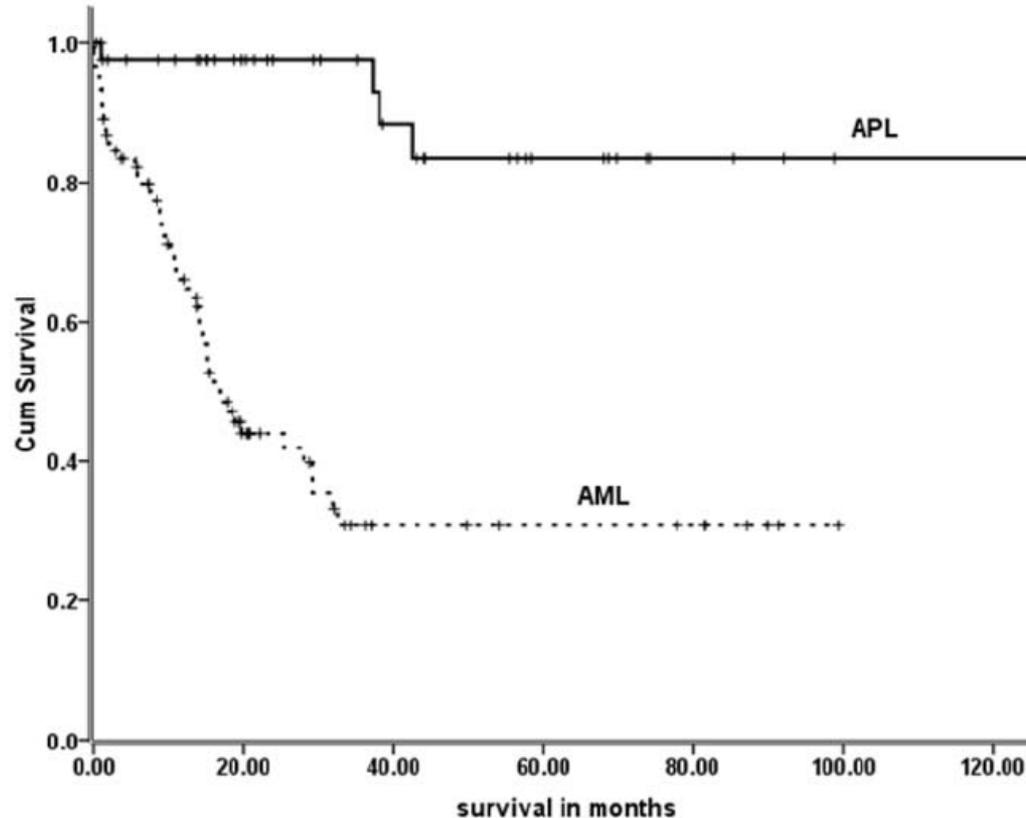
AVENDO RARA, NEL CONTESTO DEL DIFFERENZIAMENTO MIELOIDE, UN RUOLO PRO-DIFFERENZIATIVO, LA SUA FUSIONE CON PML CAUSA IN ULTIMA ANALISI UN BLOCCO DIFFERENZIATIVO

LEUCEMIA PROMIELOCITICA – TRATTAMENTO



LEUCEMIA PROMIELOCITICA – TRATTAMENTO

IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA APL CON ACIDO TRANS-RETINOICO (ATRA), IN CONSIDERAZIONE DELL'ELEVATO RISCHIO DIC ALL'ESORDIO, E' DA EFFETTUARSI IMMEDIATAMENTE, ANCHE PRIMA DELLA CONFERMA CITOGENETICA DEFINITIVA DELLA FUSIONE

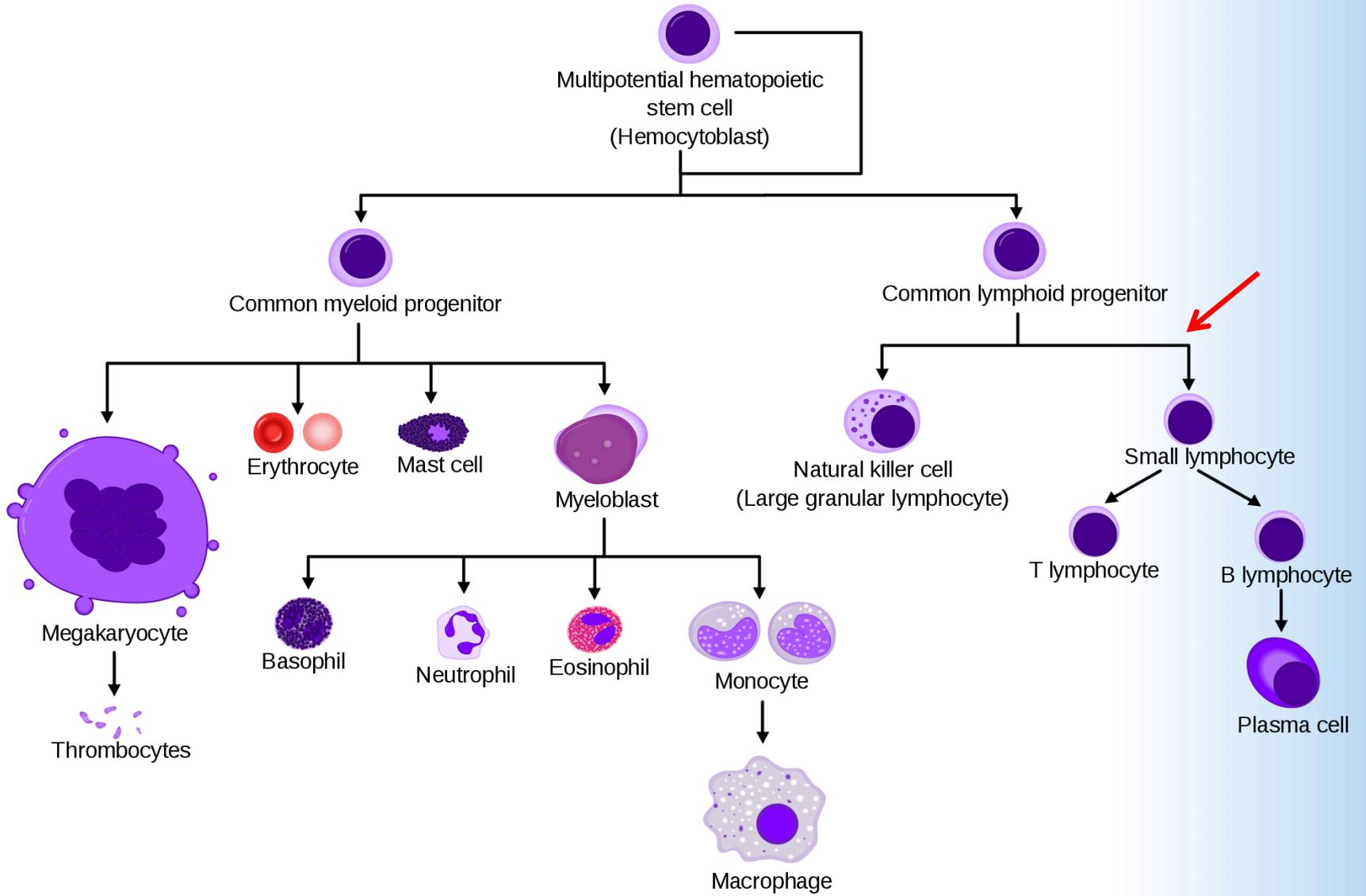


LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)

***ESPANSIONE CLONALE DI PRECURSORI LINFOIDI
CARATTERIZZATI DA PROLIFERAZIONE INCONTROLLATA
ED ASSENTE O LIMITATA CAPACITA' DIFFERENZIATIVA***

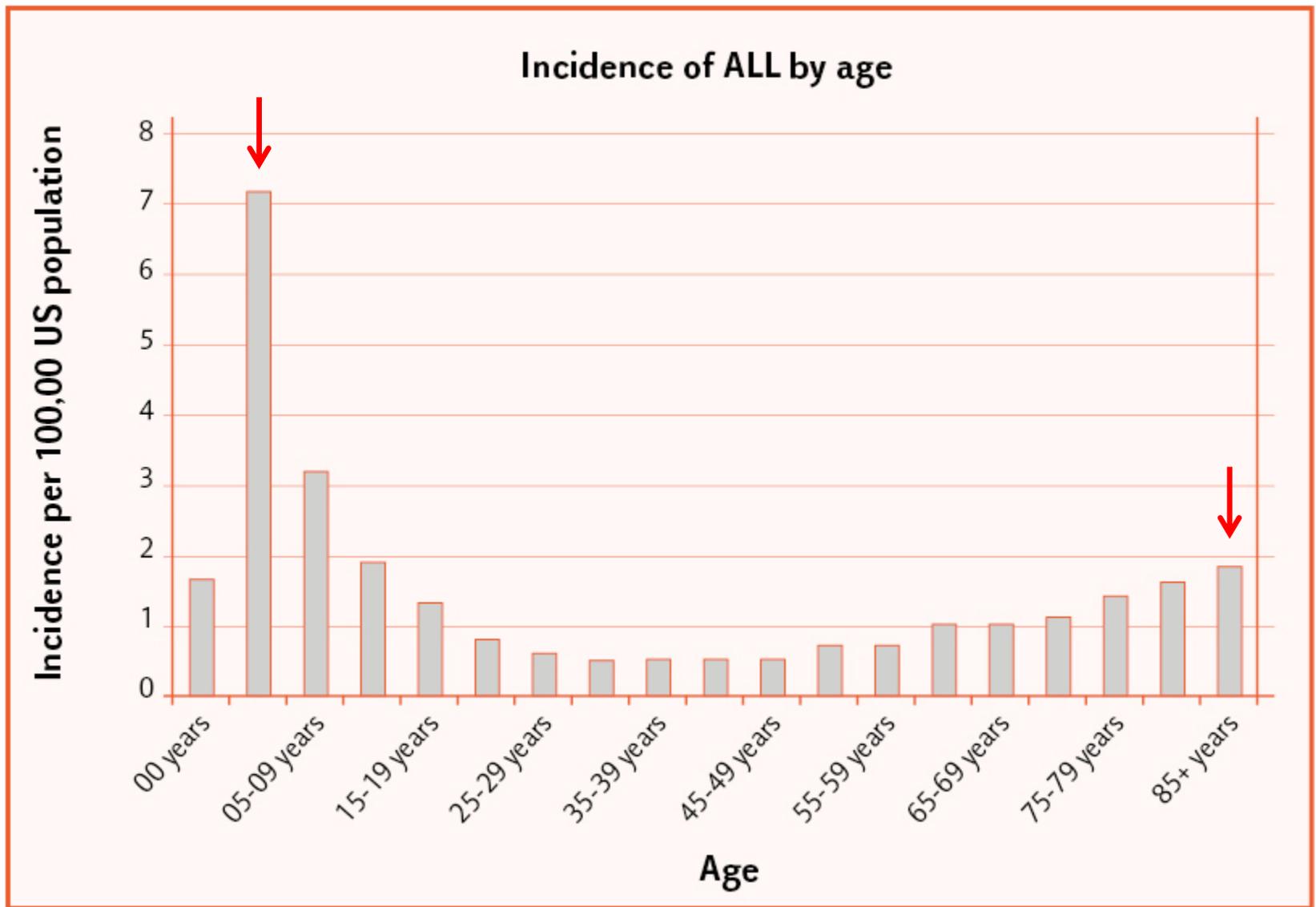
***CIÒ CAUSA UN ACCUMULO NEL MIDOLLO OSSEO E,
TIPICAMENTE, ANCHE NEL SANGUE PERIFERICO, DI UN
CLONE CELLULARE COMPOSTO DA CELLULE
ESTREMAMENTE IMMATURE NOTE COME **BLASTI*****

***L'ACCUMULO DEI BLASTI A LIVELLO MIDOLLARE
OSTACOLA LA NORMALE PRODUZIONE DELLE CELLULE
DEL SANGUE***



By Mikael Häggström and A. Rad - Image:Hematopoiesis

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA - EPIDEMIOLOGIA



LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA - EPIDEMIOLOGIA

***E' LA FORMA DI TUMORE AGGRESSIVO PIU' FREQUENTE
DELL'INFANZIA***

COLPISCE IN PREVALENZA BAMBINI TRA I 2 ED I 5 ANNI

ESORDIO ACUTO

***LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA: FREQUENTE NELL'INFANZIA
LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA: RARA NELL'INFANZIA***

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA – FATTORI DI RISCHIO

GENETICI

SINDROME DI DOWN, KLINEFELTER, FANCONI, NEUROFIBROMATOSI, IMMUNODEFICIENZA GRAVE COMBINATA (SCID), EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA, SINDROME DI LI-FRAUMENI

AMBIENTALI

RADIAZIONI IONIZZANTI, FARMACI – AGENTI CHEMIOTERAPICI, BENZENE

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA – PRESENTAZIONE CLINICA

SINTOMI COMUNI

ASTENIA

MALESSERE

PERDITA DI PESO

DOLORI OSSEI

SANGUINAMENTI

SEGNI COMUNI

ANEMIA

PALLORE

EMORRAGIE

ECCHIMOSI/PETECCHIE

INFEZIONI

EPATOSPLENOMEGALIA

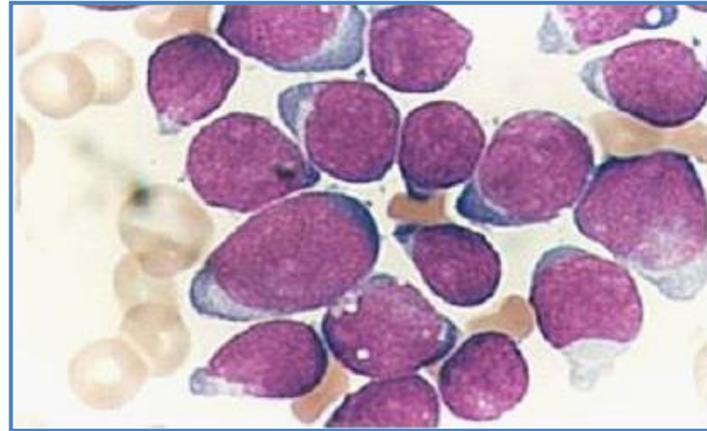
LABORATORIO

**BLASTI NEL SANGUE PERIFERICO E MIDOLLARE,
TROMBOCITOPENIA, LEUCOPENIA, ANEMIA**

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA – DIAGNOSI

STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO

BLASTI



*BIOCHIMICA (FUNZIONE RENALE, FUNZIONE EPATICA,
LDH, ACIDO URICO, ELETTROLITI)*

VALUTAZIONE CARDIACA

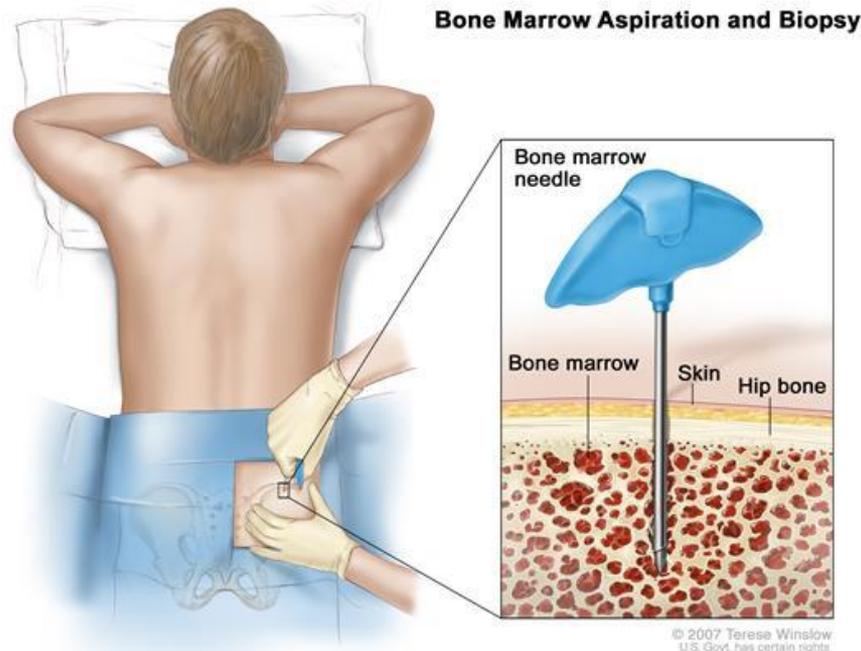
ESAMI COLTURALI SE IL PAZIENTE E' FEBBRILE

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA – DIAGNOSI

ASPIRATO MIDOLLARE

DIAGNOSI DI ALL SE **BLASTI $\geq 20\%$**

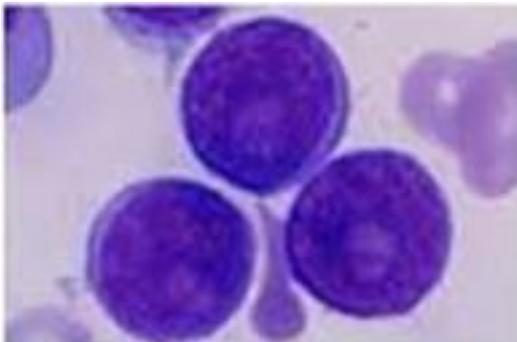
RANGE DI NORMALITA' BLASTI MIDOLLARI: 0 - 5%



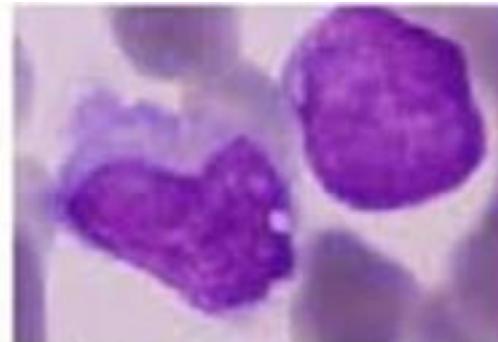
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bone-marrow-aspiration>

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA – LINFOBLASTI

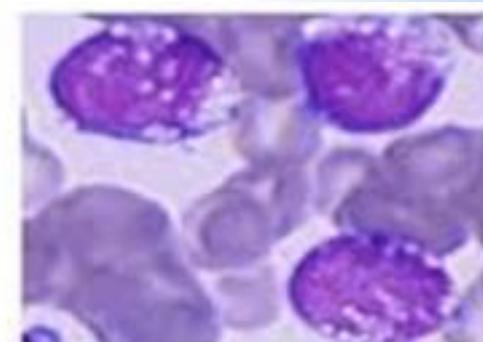
Cytologic Features	L1	L2	L3
Cell Size	Small Cells Predominate, Homogenous	Large, heterogenous In Size	Large Homogenous
Cytoplasm	Scanty	Variable, often Moderately Abundant	Moderately Abundant
Nucleoli	Small	One Or More, often Large	One Or More, prominent
Nuclear Shape	Homogenous	Variable, Heterogenous	Stippled, Homogenous
Nuclear Shape	Regular	Irregular Clefs	Regular
Cyt. Basophilia	Variable	Variable	Intensely Basophilic
Cyt. Vacuolation	Variable	Variable	Prominent



L1



L2



L3

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA – FATTORI PROGNOSTICI

PROGNOSI		
PARAMETRI	FAVOREVOLE	SFAVOREVOLE
GL. BIANCHI	< 10000	>200000
GENERE	DONNE	UOMINI
ETNIA	CAUCASICA	AFRICANA
MASSE	ASSENTI	PRESENTI - MASSIVE
LOCALIZZAZIONE TESTICOLARE	ASSENTE	PRESENTE
COINVOLGIMENTO CNS	ASSENTE	PRESENTE
TIPO FAB	L1	L2
CITOGENETICA	t(12;21) TEL-AML1 Trisomie 4, 10, 17	t(9;21) BCR-ABL t(4;11) (MLL-AF4)
PLOIDIA	IPERDIPLOIDE	IPODIPLOIDE
TEMPISTICA REMISSIONE	< 14 GIORNI	> 28 GIORNI

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA – TRATTAMENTO

VALUTAZIONE STATO GENERALE



IDRATAZIONE



POLICHEMIOTERAPIA

***PROFILASSI COINVOLGIMENTO CNS: CHEMIOTERAPIA
INTRARACHIDE***

ALLOTPIANTO

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA – SURVIVAL

