

# La leucemia mieloide del bambino e le nuove terapie



**Giuseppe Basso**  
Professore Ordinario di Pediatria  
Direttore della Clinica  
Oncoematologica Pediatrica di Padova

**L**e leucemia acuta è la patologia oncologica più frequente in età pediatrica, rappresentando circa il 40% di tutte le neoplasie. La leucemia mieloide acuta (LMA) interessa il 20% delle leucemie pediatriche, circa 70 bambini si ammalano ogni anno in Italia (7-8 casi per anno ogni 1.000.000 di bambini). L'incidenza varia in rapporto all'età: la malattia ha un picco entro il primo anno di vita, si riduce dai 5-9 anni, per aumentare nuovamente riportando un secondo picco fra i 10-14 anni di età.

La LMA è una patologia delle cellule del midollo osseo causata da anomalie a carico di cellule ematopoietiche allo stadio di precursori immaturi; infatti il midollo osseo è la "fabbrica" dove si sviluppano e maturano la maggior parte delle cellule ematopoietiche mieloidi che concorrono in modo preponderante alla composizione del sangue. Il processo di leucemogenesi causa un blocco differenziativo e un'aumentata proliferazione della cellula immatura trasformata, la quale è identificabile all'osservazione microscopica dell'aspirato midollare, come una cellula con caratteristiche morfologiche atipiche, e viene per questo chiamata blasto (figura 1).

Le LMA sono un gruppo molto eterogeneo di leucemie, diverse tra loro dal punto di vista morfologico, citogenetico e molecolare. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WORLD HEALTH ORGANIZATION), ha introdotto nel 2001 per la prima volta una classificazione che non utilizza solo gli aspetti morfologici ma anche informazioni genetiche e clinico-anamnestiche per identificare sottogruppi di LMA, con diversa sensibilità alla terapia per poter adottare il regime terapeutico più adeguato (risk-based therapy). La gene-

**La leucemia mieloide acuta (LMA) interessa il 20% delle leucemie pediatriche, circa 70 bambini si ammalano ogni anno in Italia (7-8 casi per anno ogni 1.000.000 di bambini).**

tica ha dato un grande contributo alla miglior conoscenza di questa patologia con l'identificazione di alterazioni genetiche ricorrenti nella LMA, che hanno assunto un ruolo prognostico e clinico. Le anomalie che coinvolgono il gene CBF come la t(8;21)AML1-ETO e la inv(16)MYH11-CBFB sono definite a rischio standard in quanto il trattamento standard è molto efficace, mentre quelle che coinvolgono i geni MLL, NUP98, DEK, CAN si associano ad una prognosi peggiore. Ci sono poi alterazioni genetiche che portano all'attivazione costitutiva nella cellula malata di particolari proteine, "protein-chinasi", quali FLT3, cKIT e RAS, che sono in grado autonomamente di stimolare in modo esagerato la proliferazione e la sopravvivenza cellulare, conferendo una maggior resistenza alla terapia. Oggi siamo in grado di identificare nel 95% dei casi di LMA pediatriche almeno una lesione genetica e per molte di queste si è accertato uno specifico significato prognostico. Nella figura 2 è rappresentata la frequenza delle principali lesioni molecolari descritte nella LMA pediatrica.

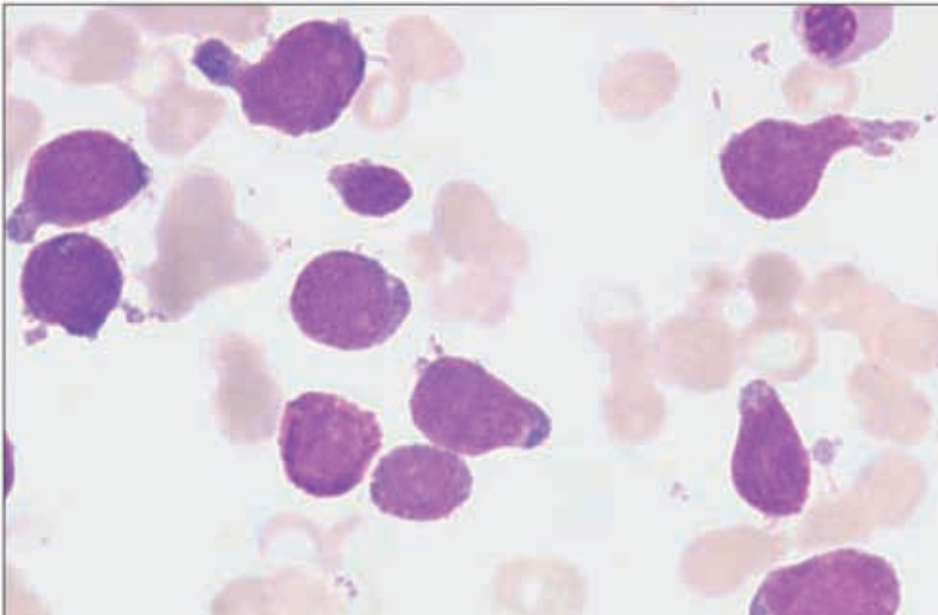


Figura 1. Striscio di sangue periferico di paziente con LMA che mostra cellule con citoplasma basofilo e un elevato rapporto nucleo/citoplasma: i blasti leucemici. Si tratta di un sottotipo morfologico senza maturazione (FAB-M1).

Il trattamento della LMA pediatrica oggi è basato su definite fasce di rischio, definite dalla genetica e dalla risposta alla terapia. Questo permette di evitare un trattamento eccessivo (over-treatment) in pazienti con forme di malattia a prognosi più favorevole (rischio standard) e di migliorare l'esito clinico in quei pazienti con LMA a prognosi meno favorevole (rischio non standard).

L'uso della polichemioterapia ha la finalità di indurre la scomparsa almeno apparente della malattia (remissione completa con la terapia di induzione) a cui segue una terapia di consolidamento per cercare di eradicare in modo definitivo la malattia ancora presente anche se non identificabile al microscopio. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) trova indicazione nei pazienti con LMA a rischio non standard dove si è dimostrato vantag-

gioso in termini di outcome clinico rispetto alla sola chemioterapia. La terapia di induzione determina la remissione morfologica completa in oltre l'85% dei pazienti, ma questo non è sufficiente: il dato più critico è rappresentato dalla recidiva di malattia che si presenta in oltre il 30% di questi pazienti. Per questa ragione l'obiettivo della ricerca, è di identificare lesioni genetiche alla base di queste malattie che possano diventare bersagli terapeutici (targeted-therapy). La polichemioterapia, infatti, base della terapia in queste malattie, è gravata da importante tossicità, non distinguendo in alcun modo le cellule malate da quelle sane. Per questo l'obiettivo oggi è lo sviluppo di farmaci in grado di agire in modo selettivo sulla cellula tumorale, bloccando i meccanismi anormali attivati per la sua sopravvivenza, e risparmiando le cellule sane. Negli ultimi 40 anni, comunque sono

stati fatti notevoli miglioramenti nel trattamento della LMA in ambito pediatrico, con un aumento progressivo della percentuale di sopravvivenza. Questo è stato possibile grazie allo sviluppo di nuove conoscenze in ambito biologico, farmacologico e clinico. I più importanti fattori di questo aumento della sopravvivenza sono da identificarsi nella introduzione di terapie innovative come il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), nel miglioramento della terapia di supporto, nella sempre più efficace definizione di gruppi di rischio diversi, nonché nell'impiego del monitoraggio della malattia minima residua, che deve essere valutata nei pazienti in remissione completa utilizzando metodi che valutino la percentuale di blasti leucemici con metodi immunologici o molecolari, per una più precisa valutazione della risposta alla terapia.

Il protocollo LAM 2001/02 adottato in Italia ha fatto un uso ampio di queste scelte terapeutiche con risultati molto soddisfacenti, infatti i 482 casi di LMA de novo arruolati nel protocollo hanno mostrato un tasso di sopravvivenza a 8 anni del 68%, che è stato superiore a quello ottenuto nei precedenti protocolli terapeutici AIEOP e in linea con i risultati ottenuti dai migliori gruppi internazionali. Questo miglioramento è derivato sia all'ampio uso del TCSE in prima linea per i pazienti ad alto rischio, sia a una minor mortalità legata al trattamento per il miglioramento della terapia di supporto. Tuttavia, oggi non possiamo essere contenti nonostante l'efficacia della chemioterapia intensiva e del TCSE, e per migliorare i risultati ottenuti dobbiamo attivare attraverso la ricerca nuove strategie terapeutiche.

**Il trattamento della LMA pediatrica oggi è basato su definite fasce di rischio, definite dalla genetica e dalla risposta alla terapia. Questo permette di evitare un trattamento eccessivo (over-treatment) in pazienti con forme di malattia a prognosi più favorevole (rischio standard) e di migliorare l'esito clinico (outcome) in quei pazienti con LMA a prognosi meno favorevole (rischio non standard).**

La miglior comprensione delle basi molecolari del cancro acquisita negli ultimi vent'anni ha dato un grande contributo alla scoperta e allo sviluppo di farmaci che hanno come bersaglio non la malattia ma il difetto genetico alla base della trasformazione maligna (targeted therapy). Tali nuovi approcci terapeutici sono volti a ottimizzare la specificità e l'efficacia dell'azione antileucemica, riducendo la tossicità collegata alla terapia. Tra i farmaci di più recente introduzione, ci sono gli analoghi nucleosidici che a fronte di una minor cardiotossicità sono particolarmente attivi nelle LMA recidivate. Tra questi, la clofarabina è un analogo nucleosidico di seconda generazione che ha dimostrato attività in monoterapia nella LMA pediatrica. Spesso le cellule affette da LMA presentano un'attività tirosin chinasi aberrante dovuta ad alterazioni genetiche quali FLT3-ITD e mutazioni di c-KIT. Svariati inibitori di queste proteine tirosin chinasi sono in corso di studio per un loro impiego terapeutico, tra questi particolarmente promettenti sembrano gli inibitori del recettore FLT3 (Sorafenib).

Sono stati provati anche farmaci che interferiscono con "la macchina cellulare" come un inibitore del proteasoma ad azione reversibile, Bortezomib (PS-341), per il trattamento di svariati tipi di LAM, dimostrando una modesta efficacia come agente singolo ma con un possibile effetto sinergico con la classica terapia citotossica, e questo ha aperto nuove ricerche per misurarne a fondo l'efficacia. Oggi, in alcuni studi clinici i pazienti arruolati con LMA de novo sono randomizzati per ricevere la chemioterapia tradizionale con o senza bortezomib.

Alterazioni epigenetiche, sembrano

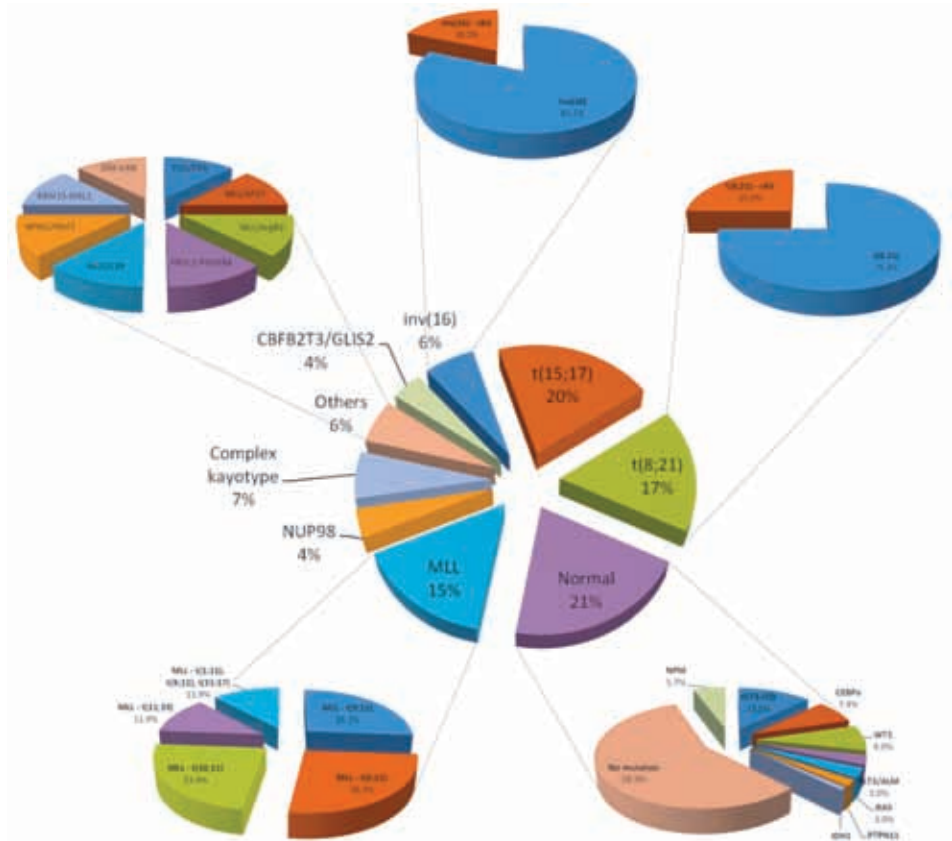


Figura 2. Lesioni genetiche ricorrenti nella LMA pediatrica.

giocare un ruolo importante nella patogenesi della LMA e gli inibitori delle HDAC (istone-deacetilasi) e alcuni agenti demetilanti come la azacitidina, sembrano a breve poter rivestire un ruolo nel trattamento di sottogruppi specifici di LMA pediatrica.

L'uso di anticorpi specifici contro molecole espresse nelle cellule mieloidi trovano utilizzo nel trattamento esempio è il Gemtuzumab ozogamicin (GO) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD33, essendo questo CD33 una molecola presente sulla superficie delle cellule mieloidi, è in grado di portare il chemioterapico direttamente sulla cellula bersaglio.

Anche il trapianto di cellule staminali nella LMA sembra poter essere più efficace in un prossimo futuro sfruttando le cellule Natural Killer alloreattive (KIR-KIR ligand mismatched) del donatore che hanno mostrato una reattività specifica contro i blasti mieloidi. La loro rapida ricostituzione permette inoltre di ottenere un effetto protettivo nei confronti della più importante complicazione del trapianto che è la malattia del trapianto verso l'ospite.

In conclusione, la LMA è una malattia complessa caratterizzata da un ampio spettro di alterazioni genomiche

e epigenetiche che si intersecano per creare una grande varietà di sottotipi con diverse caratteristiche biologiche e diversa risposta al trattamento. Vi sono inoltre oggi evidenze che la LMA derivi da una prima mutazione somatica che conferisce un vantaggio selettivo ma che acquisisce in seguito altre mutazioni secondarie, determinando la presenza di più "leucemie" coesistenti ma in parte geneticamente distinte. Il significato clinico di ogni clone è ancora in fase di studio, ma sembra oggi importante l'identificazione del clone originario che sembra essere il vero e unico obiettivo da eradicare per curare la malattia. Oggi le nuove tecnologie che abbiamo a disposizione come il sequenziamento massivo di nuova generazione ci forniscono una grande quantità di dati che saranno studiati per identificare sottotipi sconosciuti e/o incurabili di LMA e potranno identificare nuovi biomarkers per lo sviluppo di un trattamento più efficace e meno tossico. Un'efficiente collaborazione internazionale, in particolare per i piccoli gruppi di pazienti ad alto rischio, è auspicabile per raggiungere un numero adeguato di pazienti che consentano la creazione di nuovi e informativi trials clinici.