

U.O.C C.T.M.O.

**Centro Unico Regionale Trapianti di Cellule Staminali e Terapie Cellulari
"Alberto Neri"**

**Grande Ospedale Metropolitano
"Bianchi-Melacrino-Morelli"**

Reggio Calabria



CARTA DEI SERVIZI 2022

www.ospedalerc.it

TRAPIANTO CELLULE STAMINALI

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) è una tecnica in rapida evoluzione che offre una possibile guarigione in caso di neoplasie ematologiche maligne (leucemie, linfomi, mieloma) e di altre malattie ematologiche (per es., immunodeficienza primitiva, aplasia midollare, mielodisplasia). Il trapianto di CSE è anche talvolta utilizzato nei tumori solidi (per es., alcuni tumori delle cellule germinali) che rispondono alla chemioterapia. Il trapianto può essere autologo (utilizzando le cellule del paziente stesso) o allogenico (utilizzando cellule di un donatore). Il donatore ideale è un fratello o sorella HLA-identici. Poiché solamente un quarto dei pazienti possiede un fratello compatibile, spesso si ricorre a donatori non consanguinei compatibili (identificati attraverso i registri internazionali), o a donatori consanguinei compatibili al 50% (trapianto aploidentico).

ORGANIZZAZIONE

Il C.T.M.O si articola in:

- **Unità Clinica**, ubicata presso il Presidio Morelli – primo piano, blocco D. Strutturata in area amministrativa, zona filtro, unità intensiva con 10 camere singole di degenza, protette con sistema di filtrazione dell'aria a pressione positiva per garantire l'isolamento dei pazienti immunodepressi sottoposti a trapianto, medicheria, sala monitoraggio, depositi, corridoio visitatori e sala distribuzione pasti.
- **Day Hospital**, ubicato presso il Presidio Morelli – primo piano, blocco A.
Il Day-Hospital dispone di 8 posti letto ed è attivo per la somministrazione di chemioterapia e terapia di supporto. Due posti sono riservati per l'effettuazione delle procedure di raccolta delle cellule staminali ed uno per l'ECP. ECP sta per fotoferesi extracorporea, un trattamento attivato dalla luce eseguito all'esterno dell'organismo su cellule del sangue temporaneamente separate. È impiegata per il trattamento di una serie di malattie immunomediate. Presso il Centro di Reggio Calabria si utilizza il sistema di fotoferesi THERAKOS™ CELLEX™ utilizzando una tecnologia brevettata che raccoglie, separa e tratta una piccola quantità di globuli bianchi (cellule immunitarie) mentre il paziente è collegato allo strumento. In particolare, curiamo una condizione clinica chiamata malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), che può insorgere in seguito al trapianto allogenico di CSE.
- **Ambulatorio**, ubicato presso il Presidio Morelli – primo piano, blocco A. Dispone di una sala d'attesa dedicata. L'ambulatorio trapianti è dedicato alla cura dei pazienti da sottoporre o sottoposti al trapianto, con l'organizzazione degli esami del sangue e strumentali, la programmazione della terapia di condizionamento pre-trapianto, la prevenzione e terapia delle complicazioni post trapianto, la prevenzione e terapia delle ricadute post trapianto. Il paziente sarà sottoposto ad un rigoroso controllo post – dimissione fino al gg +100 dal trapianto, e, successivamente, follow up annuali. Inoltre, è effettuata la selezione del donatore CSE, con valutazione della idoneità fisica alla

procedura di donazione, e l'eventuale attivazione della ricerca nell'ambito del registro donatori di Midollo osseo (IBMDR) e nelle banche di sangue cordonale

Personale Sanitario ed Amministrativo

Massimo Martino	Direttore U.O.C. C.T.M.O. e Direttore Programma Trapianti, CIC 587
Tiziana Moscato	Responsabile Unità Raccolta CSE, Dirigente Medico a tempo indeterminato
Barbara Loteta	Responsabile Unità Clinica, Dirigente Medico a tempo indeterminato
Giuseppe Console	Dirigente Medico a tempo indeterminato
Giuseppe Irrera	Dirigente Medico a tempo indeterminato
Anna Ferreri	Dirigente Medico a tempo indeterminato
Virginia Naso	Dirigente Medico a tempo indeterminato
Filippo Antonio Canale	Dirigente Medico a tempo determinato
Marta Pugliese	Dirigente Medico a tempo determinato
Antonio M. Rossetti	Coordinatore Infermieristico
Rosa Avenoso	Infermiere a tempo indeterminato
Maria Barreca	Infermiere a tempo indeterminato
Giovanni Campolo	Infermiere a tempo indeterminato
Giuseppa Cusumano	Infermiere a tempo indeterminato
Santa Dal Mas	Infermiere a tempo determinato
Angela De Stefano	Infermiere a tempo determinato
Lucrezia Imbalzano	Infermiere a tempo indeterminato
Salvatore Gallo	Infermiere a tempo indeterminato
Tiziana Gangemi	Infermiere a tempo indeterminato
Roberto Latella	Infermiere a tempo determinato
Rosalba Daniela Minniti	Infermiere a tempo indeterminato
Nicola Meliambro	Infermiere a tempo indeterminato
Domenico Porcino	Infermiere a tempo indeterminato
Paolo Romeo	Infermiere a tempo indeterminato
Ferdinando Saffioti	Infermiere a tempo indeterminato
Vincenzo Salatino	Infermiere a tempo indeterminato
Maria Scirtò	Infermiere a tempo indeterminato
Antonella Vinci	Infermiere a tempo indeterminato
Rossella Errigo	Operatore Socio Sanitario
Simona Miccoli	Operatore Socio Sanitario
Francesco Pizzichemi	Operatore Socio Sanitario
Domenico Placanica	Operatore Socio Sanitario

Rita Rizzi	Operatore Socio Sanitario
Gaetana Porto	Data Manager – Borsista con Fondi Interni del Reparto
Salvatore Provenzano	Amministrativo, Team Qualità – Borsista con Fondi Interni del Reparto

MISSION

Il C.T.M.O. fa parte del Dipartimento Onco-Ematologico e Radioterapico è centro unico regionale per l'erogazione della terapia trapiantologica e cellulare in pazienti adulti (di età > ai 18 anni) ed è accreditato in tutte le sue componenti, secondo la normativa vigente, da enti certificatori sia nazionali che internazionali, quali il Centro Nazionale Trapianti (Ministero della Salute) e FACT-Jacie. Dai primi pioneristici tentativi di trapianto avvenuti a cavallo tra gli anni Cinquanta e Sessanta, la medicina ha fatto straordinari passi in avanti e oggi il trapianto viene offerto ad un numero sempre crescente di pazienti. Secondo il ministero della Salute in Europa vengono effettuate oltre 20.000 procedure di trapianto ogni anno di cui oltre 5.000 in Italia. Per essere considerati un "centro di eccellenza" in Europa oggi è molto importante ottenere l'accreditamento JACIE, ovvero una sorta di attestazione internazionalmente riconosciuta che verifichi, in base ad una serie di standard e di parametri, la validità del centro, la qualità nella cura dei pazienti e nella gestione delle attività svolte dai centri di raccolta. I principi fondamentali dello standard JACIE, elaborati da una Commissione creata dalle Società Scientifiche di riferimento in Europa nel campo del trapianto di CSE, sono stati recepiti con il decreto legislativo 191/07 anche dall'Italia che ha esteso il campo di applicazione a tutte le attività relative alla clinica, raccolta e manipolazione di tessuti cellulari umani e derivati destinati ad applicazioni sull'uomo. Una strada, quella dell'accreditamento, che è stata scelta dal CTMO del GOM di Reggio Calabria, consapevole dell'importanza di un riconoscimento che rappresentasse il mezzo attraverso il quale un centro può dimostrare di svolgere la propria attività ad un livello di competenza e in ottemperanza a standard di eccellenza. Questa procedura di accreditamento JACIE ha previsto la creazione di un sistema qualità del "programma trapianti" che unificasse le strutture coinvolte nella raccolta, manipolazione, uso clinico delle cellule staminali e nella gestione del paziente trapiantato; inoltre ha richiesto la creazione di un sistema di gestione del prodotto e del paziente, degli aspetti formativi e della gestione delle non conformità. La procedura di accreditamento si è poi materialmente svolta attraverso la valutazione della documentazione di sistema ed attraverso una visita ispettiva svolta da personale qualificato nel campo, della raccolta, della manipolazione e dell'utilizzo clinico di progenitori emopoietici. Questi sforzi compiuti dall'Azienda di Reggio Calabria hanno prodotto risultati importanti sia a livello organizzativo, con la riorganizzazione del personale e delle attività relative al paziente e al donatore di cellule staminali, sia in termini di miglioramenti operativi, grazie al monitoraggio degli indicatori e alla standardizzazione di procedure e metodi nella gestione del paziente trapiantato. Tutte operazioni virtuose che hanno avuto come naturale conseguenza un incremento del numero annuo di trapianti allogenici e più in generale un miglioramento qualitativo dell'assistenza al paziente trapiantato (definizione di orari, risorse e spazi dedicati, standardizzazione di metodi e procedure).

I Centri Trapianto di CSE sono reparti situati in ospedali pubblici autorizzati a eseguire trapianti allogenici di Cellule Staminali Emopoietiche sia da donatore familiare che da donatore non consanguineo. L'attivazione della ricerca del donatore non familiare può avvenire esclusivamente attraverso l'Italian national bone marrow donor registry (IBMDR), sia per reperire un donatore adulto che un'unità di sangue cordonale potenzialmente compatibile. Prima di attivare la ricerca e nel corso della stessa il CTMO si avvale di un laboratorio HLA per l'esecuzione dei test genetici necessari a stabilire le caratteristiche del paziente e la compatibilità con il potenziale donatore. È compito del Centro Trapianti fornire al paziente che decide di avviare la ricerca, spiegazioni sulle indicazioni e sui risultati del trapianto di CSE (da donatore adulto e/o da sangue cordonale) non familiari e sulle procedure della ricerca. Il centro di Reggio Calabria inoltre svolge un'ampia attività di trapianto di cellule staminali autologhe. I dati di attività assistenziale e la casistica osservata garantiscono l'elevata professionalità del team e ci pongono tra i centri ematologici più attivi ed esperti a livello nazionale ed internazionale.

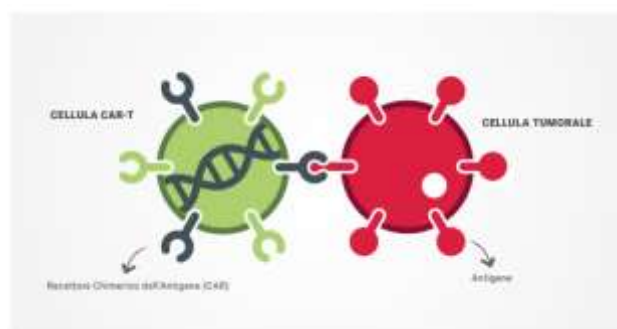
Il C.T.M.O. rappresenta il punto di riferimento per i Trapianti CSE per l'intera Regione Calabria e per regioni limitrofe. L'attività è strettamente correlata a quella delle altre Unità Operative del GOM "B.M.M." al fine di fornire al paziente un approccio diagnostico-terapeutico realmente multidisciplinare che tenga conto di tutte le specifiche competenze operanti all'interno dell'ospedale. La struttura si propone di garantire al paziente un elevato standard qualitativo di diagnosi e trattamento di tutte le patologie ematologiche da avviare a trapianto, sviluppando nel contempo una vasta area di ricerca sia clinica sia di base che renda possibile lo sviluppo di trattamenti innovativi. La struttura è supportata dall'AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie, Linfomi e Mieloma, Sezione "Alberto Neri" di Reggio Calabria/Vibo). L'AIL è un'associazione di volontariato che esiste ed opera in Calabria fin dal 1977, attiva nell'affiancare e sostenere il paziente durante il percorso di cura e di offrire ospitalità all'interno delle CASAIL, due residenze ubicate nei pressi dell'Ospedale che, dotate di ogni comfort, sono in grado di accogliere fino a trenta persone.

LE TERAPIE CELLULARI AVANZATE: CAR-T

Le Car-T cells rappresentano l'ultima frontiera dell'immunoterapia in campo oncologico. Un "farmaco vivente" che sulla base della modifica dei linfociti T, permette di curare linfomi e leucemie recidivanti e refrattarie per cui non ci sono altre possibilità terapeutiche. Quando parliamo di Car-T, parliamo di cellule autologhe, cioè dei linfociti del paziente che non sono più in grado di reagire contro la malattia (un linfoma aggressivo a cellule B o una leucemia linfoblastica nel bambino o giovane adulto) modificati geneticamente per esporre sulla loro superficie un recettore in grado di legare le cellule malate e distruggerle. Stiamo parlando quindi, di una terapia cellulare altamente avanzata, estremamente personalizzata, in quanto si utilizzano i linfociti dello stesso paziente, e che permette un cambiamento di paradigma epocale nella cura dei tumori del sangue. Inoltre, con le Car-T possiamo permetterci di parlare di una terapia in grado non solo di curare ma anche di guarire, un dato estremamente importante se si pensa al fatto che i pazienti eleggibili a tale trattamento sono refrattari ad altre terapie. Tutti i dati che abbiamo a lungo termine, tra i due e i quattro anni, dicono che circa 35% di tutti i pazienti con linfoma sottoposti a questa terapia sono vivi, in remissione e quindi probabilmente guariti. Il valore di questa terapia è

indubbio e le aspettative da parte dei pazienti sono molte, soprattutto alla luce di una possibile guarigione. L'utilizzo pratico di questa terapia porta con sé una modulazione del processo di erogazione mai sperimentata prima. Quello che emerge con chiarezza è che la ricerca e il progresso scientifico procedono a un passo diverso rispetto a quello regolatorio, amministrativo e burocratico e che la strada da percorrere, al fine di adattare l'innovazione trasformativa alla realtà sanitaria del nostro Paese, sembra ancora lunga. A tal proposito esistono delle linee guida ministeriali che stabiliscono quali sono i criteri standard affinché dei Centri di eccellenza possano somministrare tale terapia.

Il CTMO del GOM BMM di Reggio Calabria è uno dei pochi centri in Italia dove è possibile essere sottoposti a questo tipo di terapia. Tutti gli esperti sono concordi nel dire che con le Car-T attualmente disponibili si è fatto solo il primo passo verso cure sempre più mirate che vanno nella direzione dei tumori solidi. Nel frattempo la ricerca scientifica sta lavorando affinché non solo le Car-T autologhe siano efficaci, ma lo diventino anche quelle allogeniche, cioè provenienti da donatori, abbassando così anche i costi.



AMBITI DI RICERCA

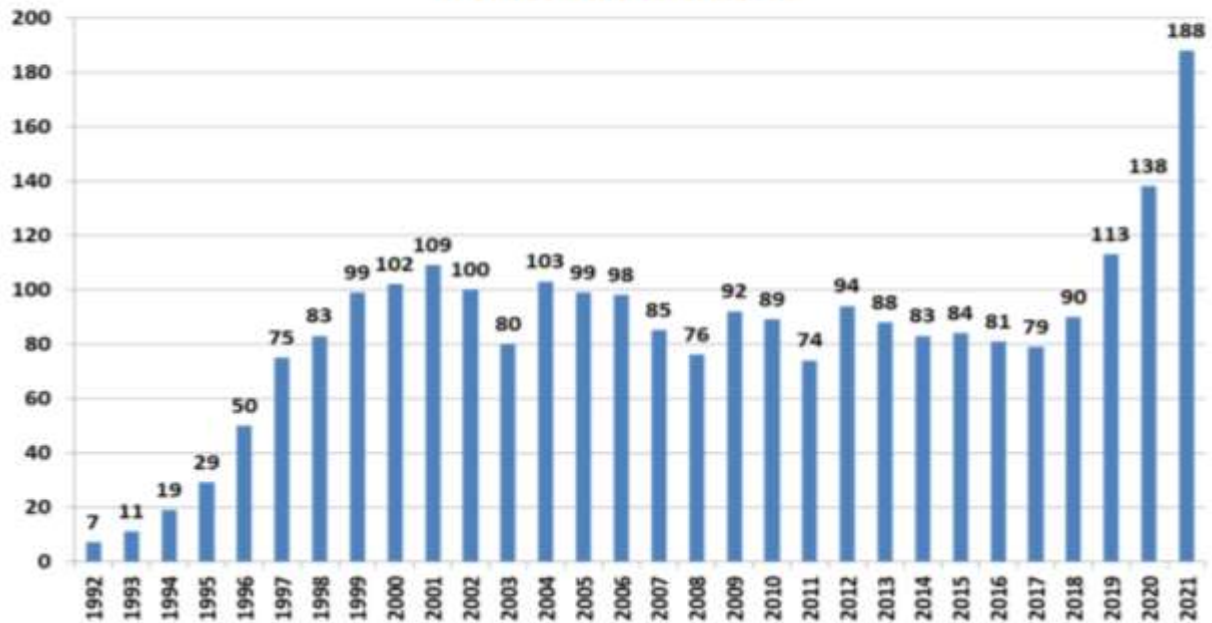
La lunga tradizione di ricerca clinica del CTMO, realizzata anche grazie a partnership con importanti Università e Centri di ricerca, qualificano ulteriormente la nostra attività, rendendo l'Unità Clinica uno dei centri trapiantologici più attivi e riconosciuti in ambito nazionale ed internazionale. L'attività di ricerca è svolta al servizio del malato con l'obiettivo di proporre nuovi standard terapeutici, di fornire terapie innovative e di ampliare le conoscenze in ambito emato-oncologico. Viene svolta sotto la guida di un team medico composto da riconosciuti esperti del settore, avvalendosi anche di strutture e di personale dedicato (ad esempio Data Manager e collaborazione con il CNR).

APPARTENENZA A GRUPPI DI LAVORO

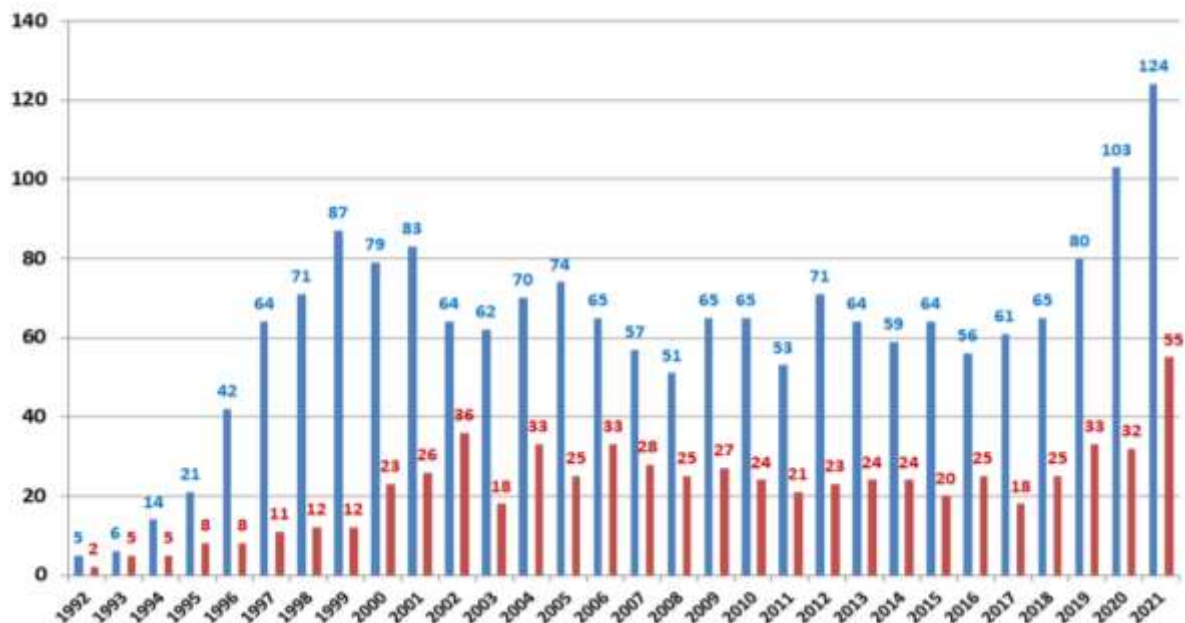
- GITMO - Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo
- EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation
- SIE - Società Italiana di Ematologia
- SIdEM – Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione
- Giima, il gruppo italiano interdisciplinare di mobilizzazione ed aferesi per le terapie cellulari

ATTIVITÀ DEL CTMO DAL 1992 AL 2021

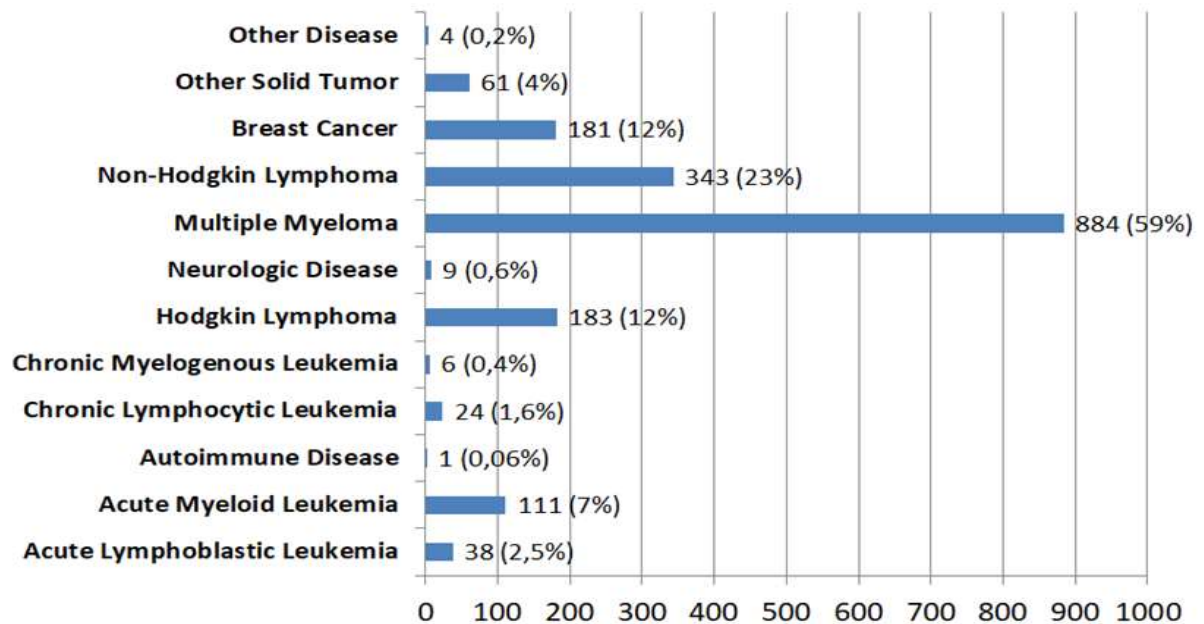
Attività Trapiantologica Totale CTMO RC
01/01/1992 – 31/12/2021
Totale Trapianti: 2518



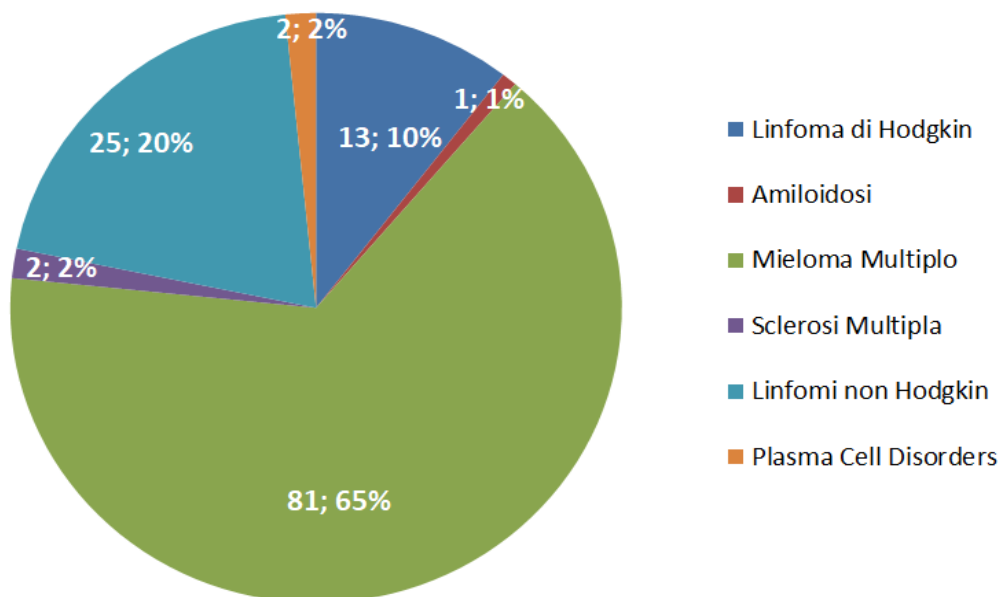
Attività Trapiantologica CTMO
01/01/1992 - 31/12/2021
■ TX Auto: 1845 ■ TX Allo: 661



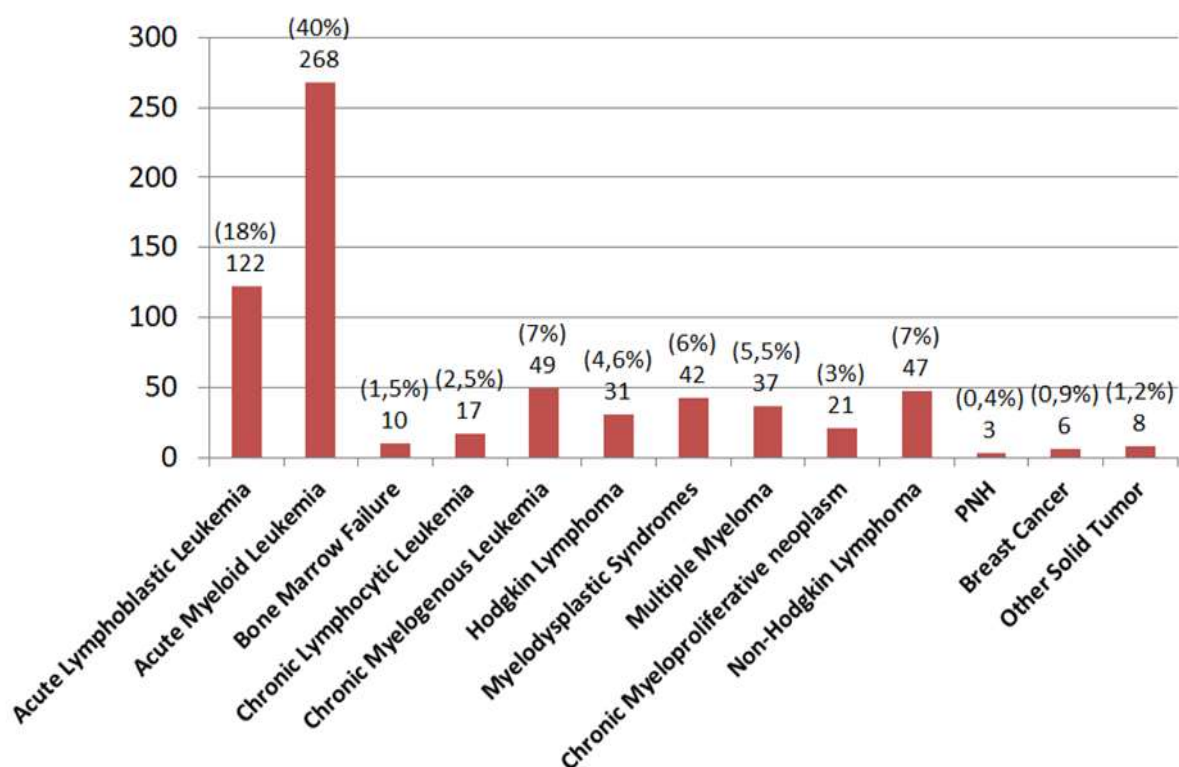
Trapianti Autologhi per Patologia (1992 – 2021)



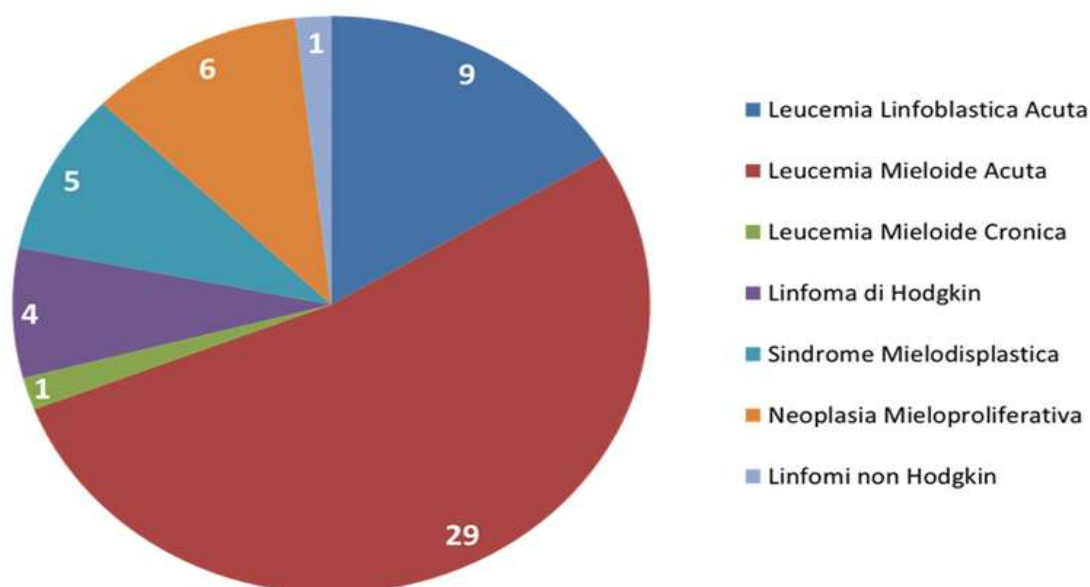
Trapianti Autologhi 2021 per Patologia Numero TX: 124



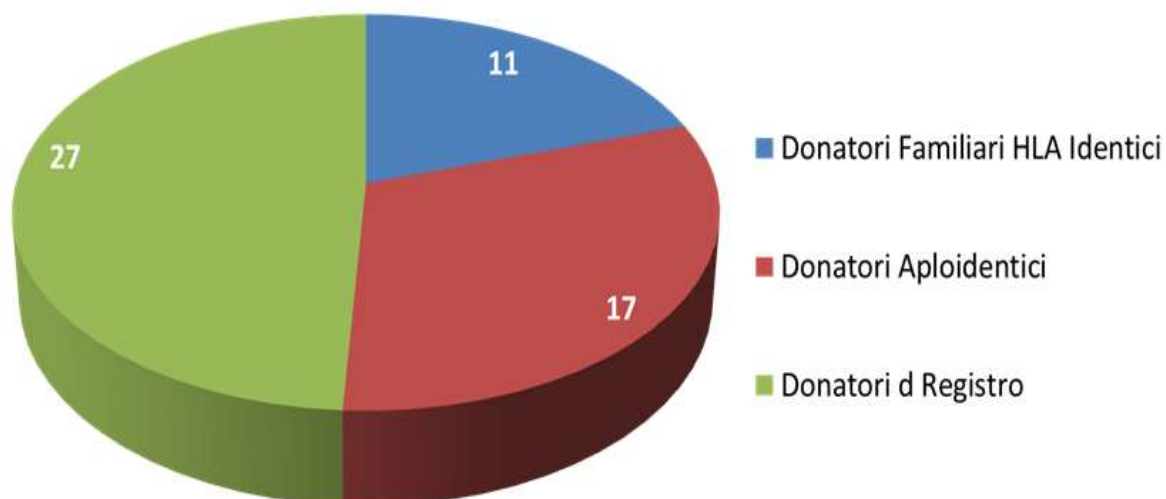
Trapianti Allogeneici per Patologia (1992 – 2021)



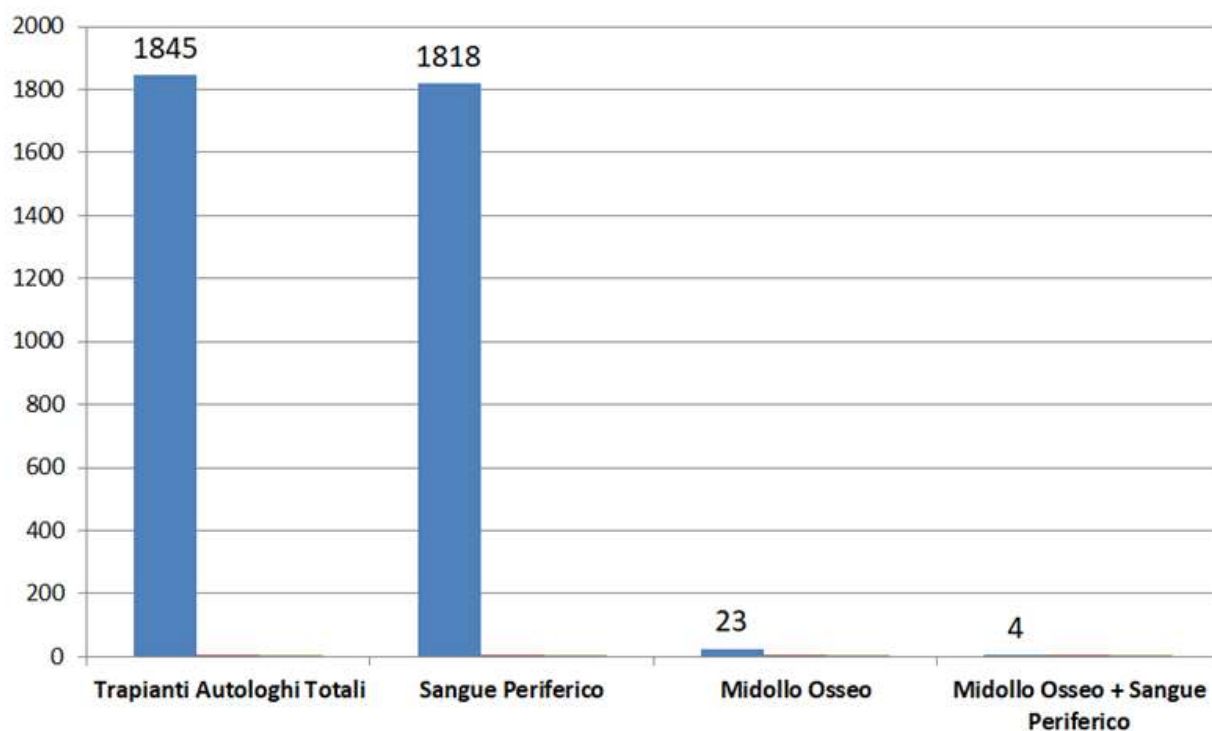
Trapianti Allogeneici 2021 divisi per Patologia Numero TX: 55



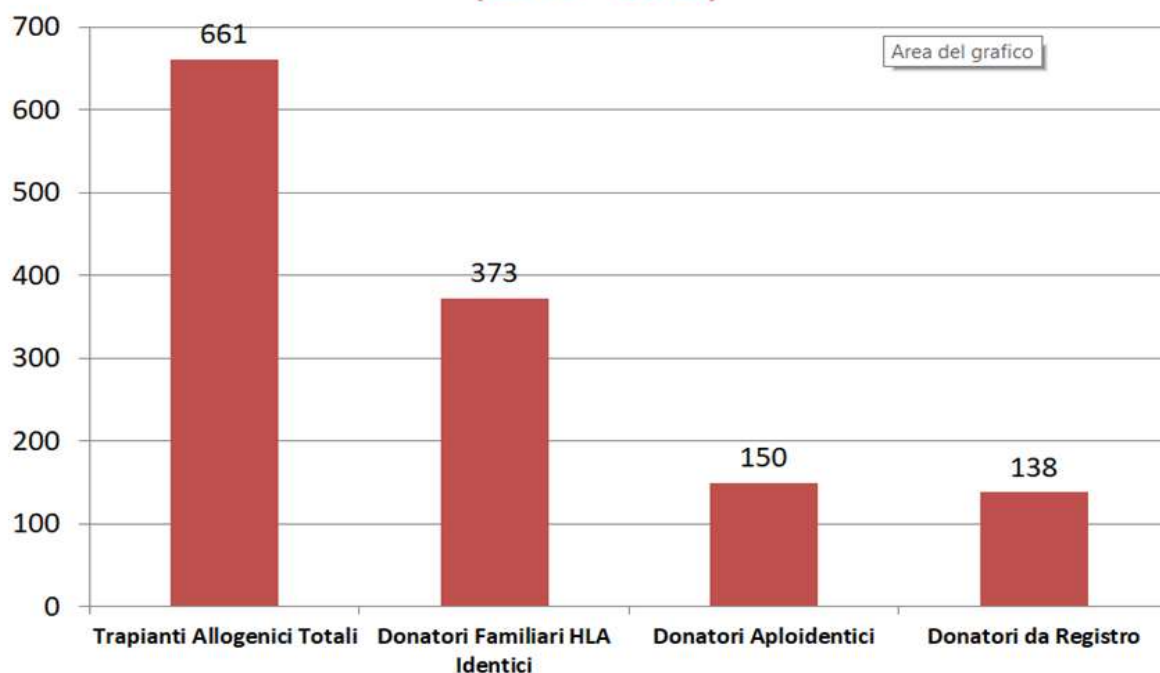
Trapianti Allogeneici 2021 divisi per tipo di donatore Numero TX: 55



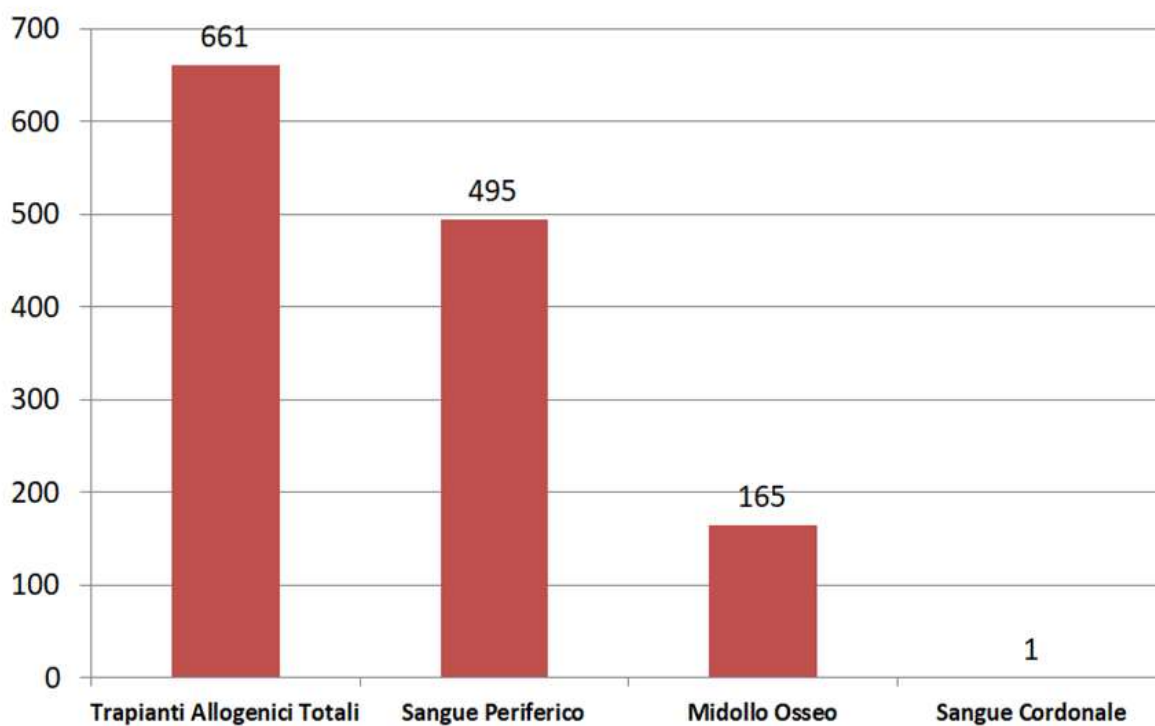
Tipologia Trapianti Autologhi in Funzione della Sorgente di Cellule Staminali (1992 – 2021)



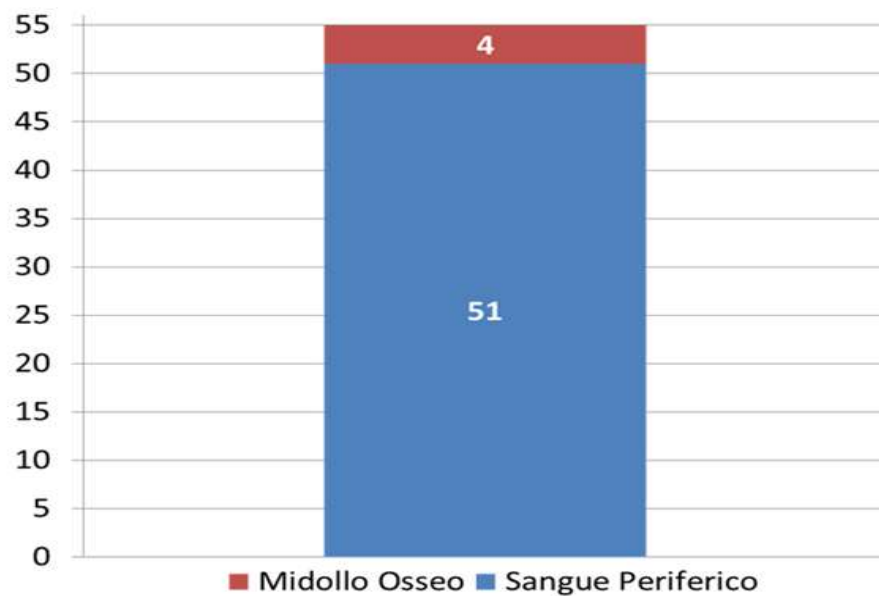
Tipologia Trapianti Allogeneici in Funzione del Donatore (1992 – 2021)



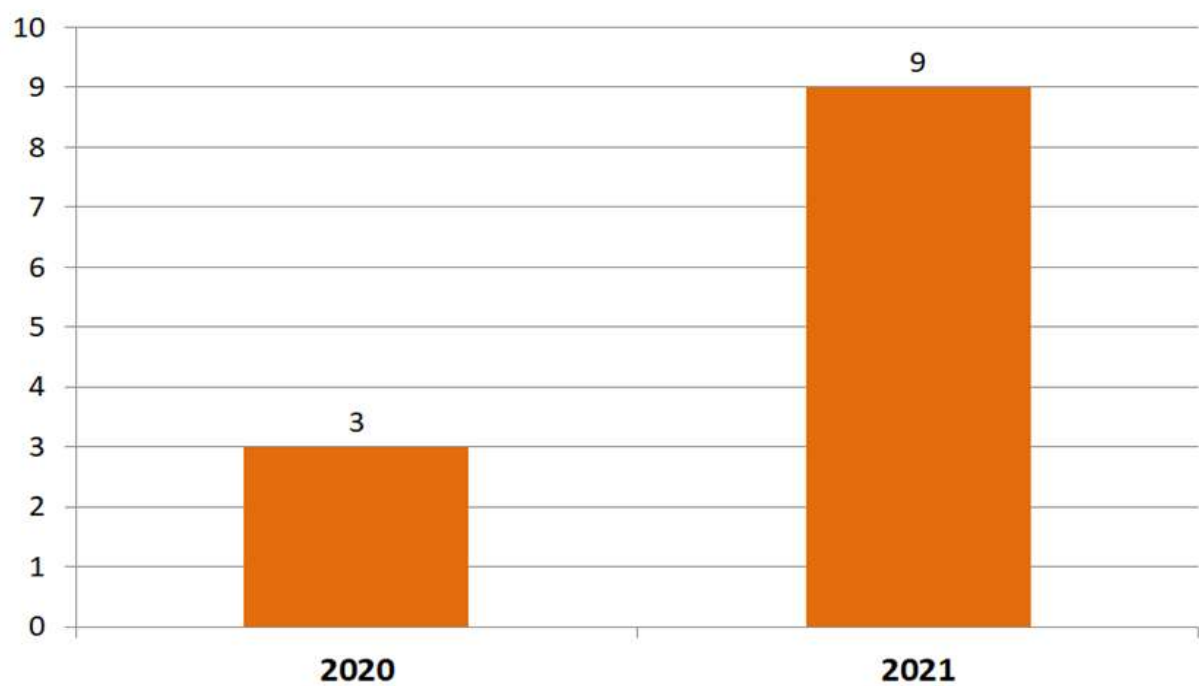
Tipologia Trapianti Allogeneici in Funzione della Sorgente di Cellule Staminali (1992 – 2021)



Trapianti Allogeneici 2021: Sorgente Cellule Staminali



CAR-T (08/06/2020 – 31/12/2021) Numero Infusioni: 12



LOCALIZZAZIONE

Presidio Ospedaliero "E. Morelli" - Viale Europa, 89133 Reggio Calabria (R.C.)



In Auto: per raggiungere il Plesso Ospedaliero "Nuovo Morelli", si può utilizzare la Tangenziale che collega l'Autostrada A3 SA-RC, quindi uscire per Reggio Centro — C.E.D.I.R. o Reggio Modena, proseguendo in direzione Viale Europa.

In autobus: si può raggiungere utilizzando le linee 15 e 16 dell'A.T.A.M.

In Treno: dal piazzale della Stazione Centrale si può raggiungere il Presidio mediante i mezzi pubblici.

CONTATTI TELEFONICI

Day-Hospita\Abulatorio	
Medicheria	0965393735
Fax	0965393804
Ambulatorio Stanza Medici n. 1	0965393739
Ambulatorio Stanza Medici n.2	0965393726
Ambulatorio Stanza Medici n.3	0965393803
Unità Clinica	
Coordinatore Infermieristico	0965393888
Medicheria	0965393389
Sala Monitoraggio	0965393890
Sala Medici	0965393887
Data Manager	0965393885
Fax	0965393890

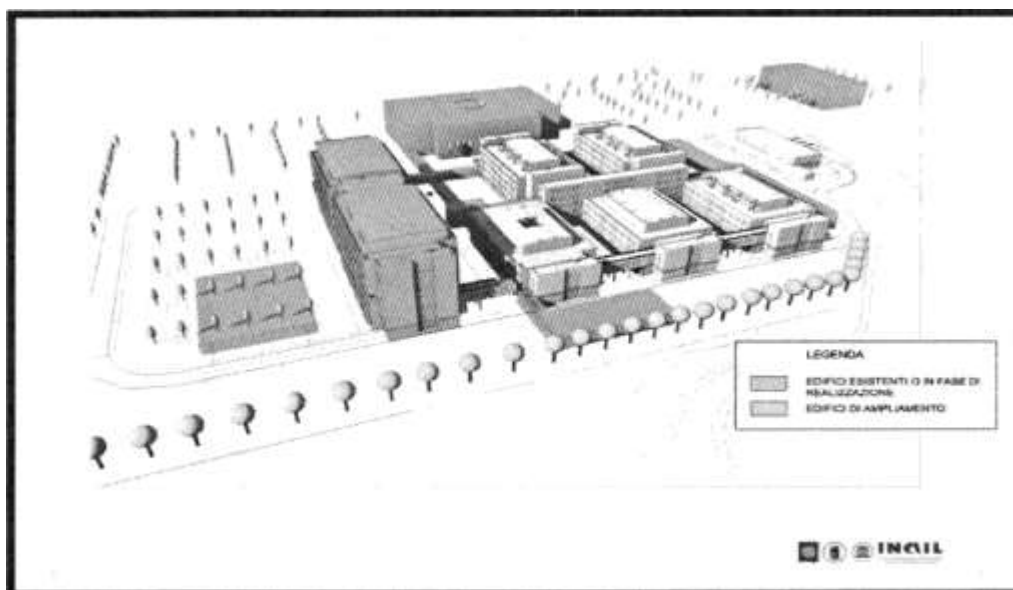
➤ e-mail

ctmo@ospedalerc.it

➤ Orari

Day-Hospital	da lunedì a venerdì dalle 08 alle 20,00
Ambulatorio	da lunedì a venerdì dalle 08 alle 17,30
Unità Clinica	Orario ingresso visitatori (corridoio visite): tutti i giorni dalle 14.00 alle 17.00

IL FUTURO I.R.C.C.S.



E' in itinere a livello ministeriale la costituzione di un nuovo I.R.C.C.S. con sede presso il Presidio Morelli, in fase di ampliamento, denominato **"CENTRO RIFERIMENTO EMATO-ONCOLOGICO (C.R.E.O) della CALABRIA"** all'interno del Grande Ospedale Metropolitano (G.O.M.) di Reggio Calabria.

La mission dell'istituendo I.R.C.C.S. consiste principalmente in:

- sviluppare l'assistenza, la ricerca e la formazione in campo emato-oncologico nell'area dello stretto e del territorio calabrese in generale, nell'ottica del concetto sinergico di "Innovazione, Integrazione e Umanizzazione";
- studiare cure innovative, terapie cellulari ed immunoterapiche, in campo emato-oncologico;
- promuovere tutti gli strumenti per garantire, migliorare e monitorare la qualità di vita del paziente;
- svolgere attività di ricerca promuovendo il disegno di studi clinici profit e no profit, al fine di mantenere elevati livelli di ricerca e innovazione, sensibility e attenzione alle nuove procedure diagnostiche e alle nuove possibilità terapeutiche, nel rispetto delle regole etiche della ricerca clinica;
- disegnare ed implementare strategie di organizzazione aziendale sanitaria orientate alla buona pratica clinica e all'umanizzazione dei percorsi clinici;
- sviluppare un partenariato di natura strategica con il sistema della ricerca e della formazione universitaria nell'ambito delle strutture del Servizio sanitario nazionale come parte essenziale di una ricerca traslazionale;
- realizzare una connessione ed integrazione con le altre diverse Reti cliniche presenti sul territorio regionale.

PRINCIPALE STRUMENTAZIONE DELLA U.O.C.

N.2 Separatori Cellulari	
N. 2 Separatori Terumo	
N.1 Separatore cellulare fotoaferesi	

N.2 Autoclavi	
N.1 Termosaldatrice	
N.1 Cappa sterile	
N. 10 Monitor Parametri	
N.1 Monitor Centro Monitoraggio	

N. 19 Pompe Infusionali	
-------------------------	--

Certificazioni/Accreditamenti

I percorsi di qualità corrispondono ad una “attestazione” di attività standardizzata che, a seconda dell’ente che ne ha rilasciato il titolo, corrispondono alla Gestione e/o al percorso cui la Struttura Operativa ha aderito e si è conformata.

Il CTMO ha implementato un Sistema Gestione Qualità secondo gli standard organizzativi ISO nel 2006 ottenendo:

- in accordo alla normativa ISO 9001:2008, la prima certificazione di qualità nel 2007 (annualmente riconfermata e rinnovata ogni 3 anni); nel 2019, inoltre, il SGQ è stato implementato secondo la versione 2015;
- l’accreditamento di eccellenza agli standard JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT) specifici e obbligatori secondo la normativa vigente, per i Centri trapianto di cellule staminali. Tale accreditamento europeo e quello istituzionale del Centro Nazionale Trapianti (CNT) e Centro Nazionale Sangue (CNS), organi di riferimento del Ministero della Salute certificano l’attività delle strutture che operano in ambito di trapianto di cellule, organi, tessuti ed emocomponenti.

In particolare, anche per il 2021, la Struttura ha riconfermato:

- l’accreditamento JACIE, a seguito di ispezione dopo il trasferimento dell’Unità Intensiva dal P.O. Riuniti al P.O. Morelli ;
- l’accreditamento del Ministero della Salute attraverso l’Istituto Superiore di Sanità, il Centro Nazionale Trapianti, il Centro Nazionale Sangue;
- l’accreditamento del Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, Cellule Staminali e Terapia Cellulare (GITMO);
- l’accreditamento dell’European Bone Marrow Transplantation (EBMT);
- l’accreditamento Novartis per le terapie CAR-T;
- l’accreditamento Kite – Gilead per le terapie CAR-T;
- la certificazione ISO 9001:2015 del Programma Trapianto a seguito del primo Audit di mantenimento svoltosi nelle giornate del 11 e 12 Novembre 2021.
- L’accreditamento alla FDA (Food and DRUG Administration);



GUIDA PER IL PAZIENTE

Presso l'U.O.C. CTMO vengono valutati diagnosticati e trattati pazienti affetti da emopatie neoplastiche e non, che necessitano di essere avviati ad un programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche autologo o allogenico e/o terapia cellulare con CAR-T.

In particolare, la struttura svolge:

- attività di diagnosi di malattie del sangue per mezzo di:
 - Indagini citomorfologiche: esame di biopsie osteomidollari e striscio di sangue periferico;

- Indagini immunologiche: tramite studio antigenico del profilo della malattia con anticorpi monoclonali;
 - Indagini citogenetiche: tramite studio del cariotipo e alterazioni cromosomiche;
 - indagini di biologia molecolare: tramite studio di marcatori biologici di malattia.
- Valutazione di eleggibilità di paziente e donatore alle procedure di trapianto e donazione di cellule staminali emopoietiche
 - Terapia (chemioterapia, immunoterapia, terapia immunosoppressiva, terapie cellulari, terapie post trapianto, terapie di supporto), in regime di ricovero presso il Reparto Degenze protetto o presso il Day Hospital.
 - Procedure di aferesi: su paziente e donatore leucoafèresi, fotoafèresi, plasmafèresi
 - Visite ambulatoriali
 - Consulenze specialistiche

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Il trapianto di Midollo Osseo, o più correttamente trapianto di cellule Staminali Emopoietiche, è una procedura terapeutica utilizzata per la cura di molteplici emopatie sia neoplastiche che non neoplastiche, esso consiste nella raccolta e successiva infusione di cellule staminali emopoietiche da un donatore ad un ricevente (paziente).

IL MIDOLLO OSSEO E IL SANGUE

Il midollo osseo è un tessuto deputato alla produzione delle cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) a partire da un'unica cellula, definita cellula staminale emopoietica, tale processo viene definito emopoiesi ed ha sede nelle ossa spugnose (bacino, sterno, corpi vertebrali, epifisi delle ossa lunghe e diploe delle ossa piatte).

CELLULA STAMINALE EMOPOIETICA

Le cellule staminali emopoietiche (CSE), definite anche come cellule CD34 positive per la presenza sulla loro superficie di questo marcatore distintivo, sono contenute nel midollo osseo e percentuali nettamente minori anche nel sangue venoso periferico. Esse sono in grado di:

- automantenersi pressoché indefinitamente
- proliferare, differenziare, maturare per dare origine a tutte le cellule del sangue: globuli bianchi (granulociti, linfociti, monociti), globuli rossi (eritrociti), piastrine
- trasformarsi in cellule di altri tessuti: adipociti, cellule endoteliali, cellule del sistema nervoso, cellule miocardiche.... etc), questa capacità delle Cellule Staminali Emopoietiche di transdifferenziazione è definita plasticità
- dopo essere state infuse per via endovenosa, di raggiungere la sede midollare e di insediarsi nel microambiente (*"homing"*)
- restare vitali dopo processi di manipolazione come la criopreservazione e lo scongelamento.

TIPOLOGIE DI TRAPIANTO

Esistono 2 principali tipi di trapianto di CSE.

- Trapianto allogenico quando il donatore sia un familiare o un volontario HLA compatibile.
- Trapianto autologo quando il donatore e il ricevente siano la stessa persona: il paziente.

TRAPIANTO ALLOGENICO

Il trapianto allogenico di CSE consiste nella reinfusione di cellule staminali ematopoietiche di un donatore (il soggetto sano) in un ricevente (il soggetto malato), dopo che il ricevente è stato “condizionato” cioè preparato con la somministrazione di chemioterapia e/o radioterapia ad alta intensità, denominata “terapia di condizionamento”. L’effetto terapeutico tuttavia, risiede nella reazione delle cellule del sistema immunitario del donatore che riconoscono come “estrane” o meglio “pericolose”, le cellule tumorali residue nel paziente.

SISTEMA HLA E COMPATIBILITA’

Affinchè un donatore di CSE possa essere considerato idoneo per poter procedere al trapianto è necessario che le sue cellule e quelle del paziente (ricevente) siano HLA compatibili, ovvero presentino gli stessi antigeni di istocompatibilità. I geni del sistema HLA hanno la caratteristica di essere estremamente variabili da individuo ad individuo; per tale motivo, la variabilità genetica è molto elevata al di fuori dell’ambito familiare mentre, nell’ambito familiare è più ristretta ed ogni fratello ha una probabilità del 25% di essere HLA compatibile col paziente. Pertanto, per dare la possibilità di trovare un donatore compatibile anche a quei pazienti che non dispongono di un donatore HLA-compatibile all’interno del nucleo familiare, sono stati istituiti i Registri Internazionali di Donatori Volontari di CSE e i Network di Banche di Sangue di Cordone Ombelicale (SCO).

TIPOLOGIE DI TRAPIANTO ALLOGENICO

In base alle tipologie di donatori il trapianto si distinguono in:

- Trapianto singenico: il donatore è rappresentato da un gemello identico omozigote.
- Trapianto allogenico di CSE da donatore familiare compatibile: il donatore HLA-compatibile fa parte del nucleo familiare del paziente (probabilità di circa il 25-30%).
- Trapianto allogenico di CSE da familiare non compatibile (aploidentico): il donatore condivide con il paziente almeno un aplotipo del sistema HLA (identità al 50%), condizione che è naturalmente riscontrabile nei genitori e nei figli del paziente. Il tempo mediano per la sua identificazione è nettamente ridotto e corrisponde ai tempi dello studio dell’HLA, cui seguono circa 10-15 giorni per la preparazione alla donazione. La scelta di questo tipo di trapianto è spesso dettata dall’urgenza clinica dello stesso.
- Trapianto allogenico di CSE da donatore volontario: il donatore è un volontario iscritto nei Registri Internazionali di Donatori di CSE. Il tempo mediano per l’identificazione può variare da 1 a 16 mesi.
- Trapianto allogenico di CSE da sangue di cordone ombelicale (SCO): la fonte di CSE è costituita dal sangue cordonale prelevato al momento del parto da donatrici sane e accuratamente selezionate e conservato in apposite Banche di SCO. Il tempo mediano per l’identificazione è di sole 3 settimane.

FONTI DELLE CSE E PROCEDIMENTI DI RACCOLTA

le fonti di CSE disponibili sono:

- Midollo Osseo
- Sangue venoso periferico
- Sangue cordonale

RACCOLTA CSE DAL MIDOLLO OSSEO

Le CSE contenute nel midollo osseo vengono prelevate in anestesia generale attraverso ago-aspirati multipli di sangue midollare dalle creste iliache posteriori, questa procedura è definita espianto di midollo osseo. Il sangue midollare prelevato e filtrato viene infuso nella stessa giornata al paziente per via endovenosa. La mediana di cellule nucleate totali e di cellule CD34-positive, prelevate con la procedura di espianto midollare ed in grado di garantire un attecchimento emopoietico duraturo, è considerata sicura una quota di $CD34+ > 2 \times 10^6/kg$ di peso del ricevente. Le complicanze maggiori legate alla procedura di espianto sono rappresentate dal rischio anestesilogico. Complicanze minori sono raramente le microfratture del bacino, più spesso dolore ed ematomi della parte interessata.

RACCOLTA CSE DA SANGUE VENOSO PERIFERICO

In condizioni normali la quantità di CSE CD34-positive circolanti nel sangue periferico è molto bassa, pertanto per ottenere una elevata mobilitazione di cellule CD34-positive dal midollo osseo al sangue periferico al donatore viene somministrato un fattore di crescita G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) per 3-5 giorni e successivamente sottoposto a procedura di leucoafesi. Tale procedura si avvale dell'utilizzo di una macchina che è in grado di separare le cellule mononucleate, dove sono contenute le cellule staminali emopoietiche, dalla restante parte del sangue, i globuli rossi e le piastrine, che vengono, quindi, restituiti al donatore. La dose raccolta è variabile tra 2 e 8 cellule $CD34 \times 10^6/kg$ di peso corporeo del ricevente. L'infusione al paziente viene eseguita entro 24 ore. Le complicanze più frequenti sono dovute alla somministrazione del fattore di crescita granulocitario nei giorni precedenti l'afesi (febbre, mialgia, cefalea) o agli squilibri elettrolitici che si possono determinare durante la procedura stessa con l'insorgenza di parestesie.

RACCOLTA CSE DA SANGUE DI CORDONE OMBELICALE (SCO)

Il SCO è facile da raccogliere e da criopreservare, senza alcun rischio per la madre e per il neonato; esso viene raccolto al momento del parto incanalando la vena ombelicale e le CSE presenti vengono criopreservate nelle "banche del cordone". Un limite per l'utilizzo clinico su larga scala del SCO consiste nella bassa dose di cellule nucleate totali e di CSE CD34-positive contenute nelle singole unità, dovute allo scarso volume delle stesse: ciò comporta una ripresa emopoietica più tardiva e un maggior rischio di mancato attecchimento rispetto alle altre fonti di CSE.

REGIMI DI CONDIZIONAMENTO

Per "condizionamento" s'intende quella fase caratterizzata da un periodo variabile di 2-9 giorni in

cui avviene la somministrazione al paziente di alte dosi di chemioterapia +/- associato a radioterapia prima dell'infusione delle CSE al fine di:

- eradicare la malattia di base sfruttando l'effetto mieloablativo di dosi sovra-massimali di chemio-radioterapia, determinando la totale scomparsa delle cellule malate del paziente e di "creare spazio" alle cellule progenitrici del donatore sano;
- superare la barriera immunologica dell'ospite mediante l'uso di agenti chemioterapici con potente effetto immunosoppressore;

Le dosi dei farmaci e della radioterapia possono variare costituendo due tipi di condizionamento:

- Il condizionamento mieloablativo (MAC) in cui le dosi dei farmaci e della radioterapia sono molto elevate. Questi regimi di chemioterapia sono molto intensivi e per tale motivo, è necessaria una rigorosa selezione del paziente da sottoporre a trapianto. Vengono oggi considerati eleggibili per un trapianto allogenico con condizionamento "mieloablativo" i pazienti di età inferiore a 55-60 anni, in buone condizioni generali, con funzionalità cardiaca, renale e respiratoria conservata, che non presentino altre gravi patologie al momento del trapianto.
- Il condizionamento a intensità ridotta (RIC) basato sull'impiego di agenti immunosoppressivi e mielotossici a dosi ridotte, con conseguente minore tossicità globale. I condizionamenti RIC basano il loro potere terapeutico non tanto sull'azione citoreducente della chemio-radioterapia, quanto sull'effetto allogenico, immunoterapeutico del trapianto stesso. Il trapianto allogenico con condizionamento RIC è ben tollerato e risulta ormai eseguibile anche in pazienti di età avanzata, fino anche a più di 70 anni, o nei pazienti più giovani utilizzabile in quelli con performance status non adeguato.

LE FASI DEL TRAPIANTO: INFUSIONE, APLASIA, ATTECCHIMENTO

L'infusione delle CSE viene effettuata generalmente dopo 24-48 ore dal termine della chemioterapia di condizionamento solitamente mediante un catetere venoso centrale.

Il condizionamento comporta la cosiddetta "fase di aplasia", con abbassamento del valore dei globuli bianchi, piastrine ed emoglobina e conseguente esposizione ad un elevato rischio di infezioni e di emorragie che possono essere anche fatali. La durata della fase di aplasia midollare è variabile e dipende dall'intensità del condizionamento, dal numero di CSE infuse, dalla fonte di CSE e dal tipo di donatore. Solitamente è caratterizzata da un periodo che va da 2 a tre settimane ma, a volte, potrebbe durare anche più a lungo.

Alla fase di aplasia segue il cosiddetto "attecchimento", cioè la fase di recupero ematologico con salita dei valori dei globuli bianchi e delle piastrine che si verifica generalmente dopo 12-24 giorni dal giorno del trapianto. Si definisce attecchimento, il raggiungimento di valori di granulociti neutrofili superiori a 500/mm³ e di piastrine superiori a 20.000/mm³ per almeno tre giorni consecutivi e senza trasfusioni. Fino a quando l'attecchimento non è completo, il paziente è a rischio di infezioni ed emorragie e quindi necessita di un controllo particolarmente accurato. Pertanto la durata del ricovero, in camere opportunamente protette, è variabile e mediamente tra 4 e 6 settimane.

Dopo la dimissione il paziente verrà seguito in regime ambulatoriale e di day-hospital con cadenza settimanale fino al 100° giorno, quindi, in assenza di complicazioni, i controlli divengono bisettimanali fino al 180° giorno e successivamente, nel paziente senza complicanze si potranno effettuare mensilmente fino al termine del primo anno post-trapianto.

COMPLICANZE DEL TRAPIANTO ALLOGENICO

Le complicanze del trapianto allogenico possono essere diverse e secondarie alla stessa procedura. L'insorgenza dipende da diversi fattori riferibili sia a caratteristiche del paziente (età, diagnosi, stato della malattia al momento del trapianto, presenza di comorbidità), sia a caratteristiche della combinazione donatore/ricevente (es. tipo di compatibilità), sia a caratteristiche specifiche della procedura trapiantologica (es. intensità del regime di condizionamento pre-trapianto, fonte di CSE impiegate). Le complicanze legate al trapianto allogenico possono essere fatali e possono indurre quella che viene comunemente definita Transplant-Related Mortality (TRM) o mortalità trapianto correlata, non determinata quindi dalla eventuale recidiva della malattia.

Le principali complicanze sono:

- **GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD):** è la complicanza specifica che si osserva nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CSE ed è espressione di una complessa reazione immunologica delle cellule immunocompetenti del donatore nei confronti dei tessuti ed organi del ricevente. La GVHD acuta si distingue dalla GVHD cronica che può manifestarsi più tardivamente.

Le manifestazioni cliniche della GVHD acuta sono caratterizzate principalmente dall'interessamento della cute, dell'intestino e del fegato. Il coinvolgimento della cute si manifesta come tipico eritema maculo-papuloso che dalla tipica localizzazione al palmo delle mani e alla pianta dei piedi si può estendere al volto, al tronco, alle radici e, successivamente, alla superficie degli arti. La GVHD intestinale è caratterizzata dalla presenza di diarrea, malassorbimento e perdita imponente di proteine. Al fine di ridurre il rischio di GVHD acuta vengono somministrati potenti immunosoppressori quali ciclosporina e methotrexate, prima, durante e dopo il trapianto. Altri farmaci usati sono il tacrolimus, il micofenolato, gli anticorpi policlonali diretti contro i linfociti T (Anti-Thymocyte Globulin, ATG). Una volta innescata, la GVHD deve essere tempestivamente trattata con steroidi ad elevato dosaggio o, nel caso di mancata risposta, con trattamenti di seconda linea.

Le manifestazioni della GVHD cronica possono aversi a carico di molti organi e tessuti: la cute e gli annessi cutanei, la mucosa del cavo orale e genitale, la congiuntiva, il tratto gastroenterico. I tessuti sono sovrastati con un'impronta fibrotica o atrofica che ricorda altre malattie infiammatorie croniche. Il trattamento della GVHD cronica è basato sulla somministrazione di steroidi in associazione o meno alla ciclosporina. Il trattamento di seconda linea della GVHD cronica resistente agli steroidi prevede, nell'ordine di più diffuso impiego, la fotoforesi extracorporea, alcuni farmaci inibitori di varie chinasi come imatinib, ibrutinib, ruxolitinib, oppure il trattamento secondo nuovi protocolli clinici sperimentali.

- **INFEZIONI BATTERICHE, VIRALI, FUNGINEE:** le complicanze infettive sono una delle principali cause di morbidità e mortalità nel paziente trapiantato. In base al giorno dell'infusione, indicato come giorno 0, la complicanza infettiva può insorgere in fase precoce o pre-attecchimento (dal giorno 0 a +30), in fase intermedia post-attecchimento (dal giorno +30 a + 100) e in fase tardiva (>100 giorni).

Fattori di rischio delle infezioni della fase precoce o pre-attecchimento sono la neutropenia, la linfopenia, la compromissione delle barriere anatomiche e la ridotta funzionalità dei linfociti B e T.

Fattori di rischio delle infezioni della fase intermedia o post-attecchimento sono la persistente immunodepressione, l'insorgenza della GVHD acuta e la terapia immunosoppressiva per il suo controllo.

Fattori di rischio delle infezioni della fase tardiva sono la lenta e prolungata ricostituzione immunologica e, in particolare, la presenza di GVHD cronica con le relative eventuali terapie per essa utilizzate.

- **CISTITE EMORRAGICA:** la cistite emorragica post-trapianto può essere determinata da 2 possibili cause: farmaci impiegati nel ciclo di condizionamento che comportano effetto tossico sulle cellule dell'epitelio vescicale; infezioni provocate da virus che interessano il tratto urinario.

La cistite emorragica da farmaci compare precocemente dopo trapianto. Il farmaco maggiormente implicato nella patogenesi è la ciclofosfamide. La forma associata ad infezioni virali compare più tardivamente, in genere dopo il giorno +30 dal trapianto ed appare dovuta a BK poliomavirus e adenovirus. La profilassi della cistite emorragica è basata su iperidratazione, lavaggio endovesicale continuo e somministrazione di MESNA durante il regime di condizionamento che includa la somministrazione di ciclofosfamide ad alte dosi. Il trattamento comprende la terapia di supporto basata sulle trasfusioni di emazie concentrate e piastrine, iperidratazione e irrigazione vescicale e, nelle forme ad eziologia virale, l'impiego di antivirali quali il cidofovir.

- **MALATTIA VENO OCCLUSIVA (VOD):** la VOD è una complicanza ad insorgenza precoce post-trapianto e viene favorita da cicli di condizionamento a base di busulfano per os, ciclofosfamide e da epatopatie. L'incidenza è molto diversa a seconda dei fattori di rischio presenti e varia dal 3% al 54%. Il quadro clinico è caratterizzato da ittero a bilirubina diretta, dolore nei quadranti superiori destri dell'addome, aumento ponderale dovuto a versamento ascitico e ritenzione idrica. E' fondamentale la diagnosi tempestiva, fondata essenzialmente sui segni clinici e supportata da indagini strumentali quali l'ecodoppler del circolo epato-portale, per iniziare in base alla sua gravità il trattamento che si basa sull'impiego del defibrotide.

- **MICROANGIOPATIA TROMBOTICA:** la microangiopatia trombotica è una complicanza caratterizzata da un danno endoteliale diffuso che provoca la formazione di trombi a livello del microcircolo con fenomeni ischemici principalmente a carico del rene e del sistema nervoso centrale. Il quadro clinico consiste in anemia emolitica, ittero, piastrinopenia, danno renale e sintomi neurologici. La diagnosi precoce è fondamentale per poter iniziare rapidamente un

trattamento prima che si verifichi un danno d'organo che renda la prognosi più sfavorevole. La terapia si basa sulla sospensione della terapia con eventuali inibitori della calcineurina (possibili agenti causali) ed utilizzo di anticorpi monoclonali (eculizumab).

INDICAZIONI

Le principali patologie in cui è indicato il trapianto allogenico di CSE e che verranno in seguito trattate sono le seguenti:

- Leucemia Mieloide Acuta (LMA)
- Leucemia Linfoide Acuta (LLA)
- Sindromi Mielodisplastiche (SMD)
- Leucemia Mieloide Cronica (LMC)
- Mielofibrosi Idiopatica
- Leucemia Linfatica Cronica (LLC)
- Linfomi non Hodgkin e Linfomi di Hodgkin
- Aplasia Midollare Grave
- Mieloma Multiplo
- Emopatie congenite (talassemia, drepanocitosi).

TRAPIANTO AUTOLOGO

Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (CSE) consiste nella somministrazione di chemioterapia +/- radioterapia ad alte dosi (denominata di "condizionamento") seguita da una reinfusione delle CSE del paziente stesso che vengono raccolte e congelate prima della terapia. La procedura del trapianto autologo di CSE può essere divisa in 5 tappe consecutive.

- Raccolta delle CSE
- Criopreservazione delle CSE
- Condizionamento
- Reinfusione delle CSE
- Attecchimento.

RACCOLTA DELLE CSE

Come precedentemente accennato la raccolta delle CSE deve avvenire dopo somministrazione di Fattore di crescita granulocitario (G-CSF) associata o meno a chemioterapia con alcuni farmaci così detti "mobilizzanti" (Ciclofosfamide, Citarabina, Ifosfamide) che permetta l'immissione di uno spiccato numero di queste cellule presenti nel midollo osseo, nel sangue periferico (fenomeno della "mobilizzazione"). Successivamente, se ciò avviene, le CSE vengono raccolte mediante un separatore cellulare a flusso continuo che permette di separare dagli altri elementi ematici una

frazione di cellule mononucleate contenenti le CSE. Durante una procedura standard vengono processati 10-15 litri di sangue intero in un tempo di 3-5 ore.

La quantità di CSE CD34-positive da raccogliere dipende dal numero di trapianti che si intendono effettuare, dall'intensità della chemioterapia di condizionamento e dalla patologia per la quale si effettua il trapianto. Nei pazienti con quantità adeguate di cellule CD34-positive circolanti, un'accurata procedura consente di raccogliere il totale delle cellule staminali necessarie per un trapianto. In altri casi, quelli con basse quantità circolanti di precursori emopoietici o che dovranno essere sottoposti a più di una procedura trapiantologica, possono essere necessarie più sedute di leucoferesi. E' necessario sottolineare, tuttavia, che circa il 25% dei pazienti sottoposti a mobilitazione, non è in grado di raggiungere un adeguato numero di CSE CD34-positive nel sangue venoso periferico fallendo il tentativo di raccolta. Negli ultimi anni sono stati immessi sul mercato dei nuovi farmaci "mobilizzanti" da associare al G-CSF e alla chemioterapia, utili proprio in questi pazienti noti come "cattivi mobilizzatori".

CRIOPRESERVAZIONE DELLE CSE

Una volta raccolte le CSE devono essere conservate in maniera adeguata al fine di evitarne il deterioramento, esse vengono pertanto sottoposte a congelamento a temperature variabili tra -80 e -196°C. Per permettere alle CSE di sopravvivere a queste temperature viene utilizzato un agente "crioprotettivo" denominato Dimetilsolfossido (DMSO), questa molecola è in grado di diffondere rapidamente all'interno della cellula attraverso la membrana plasmatica riducendo il numero e le dimensioni dei cristalli di ghiaccio intracellulari che altrimenti danneggerebbero la membrana e gli organuli cellulari, proteggendo le cellule dalla disidratazione. Le CSE correttamente criopreservate, possono essere utilizzate in qualsiasi momento dopo scongelamento e rimangono integre e vitali anche per lunghi periodi (es. 10-15 anni).

CONDIZIONAMENTO

Il condizionamento consiste nella somministrazione di chemioterapia +/- radioterapia ad elevati dosaggi nei giorni prima dell'infusione delle CSE. Esso ha lo scopo di "preparare" il midollo osseo del paziente a ricevere le CSE, promuovendo l'eradicazione della quota di malattia residua che è ancora presente, basandosi sul principio dell'elevata chemio e radio-sensibilità delle neoplasie ematologiche.

REINFUSIONE DELLE CSE

Al termine della terapia di condizionamento, dopo un tempo sufficiente per eliminare dal circolo ematico i metaboliti dei farmaci somministrati, le sacche di CSE devono essere scongelate e reinfuse al paziente attraverso un catetere venoso centrale o, in alternativa, da una vena periferica di grosso calibro. Le problematiche relative all'infusione sono correlate agli effetti tossici del DMSO presente nelle sacche. Il paziente, infatti, potrebbe avvertire nausea, sensazione di calore, secchezza delle fauci e un "cattivo" sapore. In rari casi si possono avere degli effetti collaterali più importanti come brivido, febbre, insufficienza respiratoria, abbassamento dei valori pressori molto raramente fino allo shock.

ATTECCHIMENTO

Alla somministrazione della terapia di condizionamento e successiva reinfusione di CSE segue la cosiddetta “fase di aplasia” caratterizzata, come precedentemente detto, da riduzione delle difese immunitarie del paziente (abbassamento del valore dei globuli bianchi, delle piastrine e dell’emoglobina), che lo espone ad un elevato rischio di infezioni e di emorragie anche fatali. L’aplasia midollare termina quando le CSE infuse, in grado da sole di trovare la strada per colonizzare le cavità midollari vuote, cominciano a proliferare, maturano e si differenziano in globuli bianchi, piastrine e globuli rossi. Alla fase di aplasia segue il cosiddetto “attecchimento” definito come il raggiungimento di valori di granulociti neutrofili superiori a 500/mmc, e/o di piastrine superiori a 20.000/mmc per almeno tre giorni consecutivi, questo si verifica generalmente dopo 10-15 giorni dal trapianto. Fino a quando l’attecchimento non è completo, però, il paziente è a rischio di infezioni ed emorragie e quindi necessita di un controllo particolarmente attento. Dopo la dimissione la ripresa midollare e periferica continua e sono generalmente necessari 6 mesi o più per avere una completa ricostituzione immunitaria.

TOSSICITA’

Il trapianto autologo è oggi una procedura relativamente sicura con scarsa insorgenza di complicanze, tuttavia rimane gravato da una certa tossicità e una mortalità (TRM), legata principalmente alle possibili complicanze infettive, che attualmente si verifica in una percentuale non superiore al 2-3%.

Le più comuni complicanze in corso di trapianto autologo sono:

- Mucosite del cavo orale e del tratto gastroenterico;
- Infezioni batteriche;
- Riattivazioni virali (es. Cytomegalovirus);
- Cistite emorragica;
- Tossicità epatica e malattia veno-occlusiva;
- Tossicità polmonare con distress respiratorio;
- Insufficienza multi organo.

INDICAZIONI

Le principali patologie in cui è indicato il trapianto autologo di CSE e che verranno in seguito trattate sono le seguenti:

- Mieloma Multiplo e altre discrasie plasmacelluari;
- Linfoma Non-Hodgkin;
- Linfoma di Hodgkin;
- Malattie neurologiche (Sclerosi Multipla);
- Tumori solidi chemio-sensibili (es. osteosarcoma, seminoma, sarcoma di Ewing, neoplasie mammaria ad elevata frazione di crescita, tumori a cellule germinali);

CAR-T

Le CAR-T sono una terapia innovativa in campo onco-ematologico, che permette di offrire una possibilità di cura a pazienti con Linfomi non Hodgkin o con Leucemie Linfoblastiche Acute che sono andati incontro a ricaduta dopo una o più terapie convenzionali.

Attualmente le 2 CAR-T disponibili hanno indicazione per il trattamento di:

- pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B che non abbiano mai risposto alla chemioterapia, o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche o dopo almeno 2 linee di chemioterapia;
- pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B o DLBCL o linfoma primitivo del mediastino a cellule B o PMBCL, già sottoposti ad almeno 2 linee di terapia sistemica.

Le CAR-T rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, frutto dei progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare. Sono, più nello specifico, terapie geniche, poichè agiscono attraverso l'inserzione di materiale genetico all'interno delle cellule dell'organismo umano. Le CAR-T utilizzano specifiche cellule immunitarie (i linfociti T), un particolare tipo di globuli bianchi responsabili della difesa del nostro organismo dalle malattie considerati i "soldati" del nostro sistema immunitario, che vengono estratte da un campione di sangue del paziente, modificate geneticamente e coltivate in laboratorio ("ingegnerizzate") per essere poi reinfuse nel paziente per attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia.

FASI DELLA PROCEDURA

La terapia con CAR-T si articola in più fasi e richiede una complessa procedura ed il coinvolgimento di molteplici figure professionali specializzate.

Prelievo: i linfociti T vengono prelevati dal sangue periferico del paziente mediante un processo che consente di separarli dal resto degli altri componenti del sangue periferico (leucaferesi) e rimettere in circolo i restanti elementi ematici. I linfociti T possono essere successivamente congelati o meno, a seconda dei vari protocolli associati al tipo di CAR-T che si utilizzerà ed inviati alla struttura che si occuperà dell'ingegnerizzazione genetica.

Ingegnerizzazione genetica: i linfociti T del paziente vengono geneticamente modificati in strutture altamente qualificate per la produzione di terapie avanzate. Il processo consiste nell'integrazione al DNA dei linfociti di un gene ricombinante, utilizzando un virus inattivato (vettore virale), ciò permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, nota come Recettore dell'Antigene Chimerico (CAR). Grazie a questo recettore, i linfociti T modificati (CAR-T cells) sono in grado di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali, legarsi ad esse e distruggerle. Le cellule CAR-T vengono moltiplicate in laboratorio, congelate e successivamente inviate al centro che dovrà somministrare il trattamento.

Chemioterapia linfodepletiva: prima dell'infusione, il paziente è sottoposto a una chemioterapia di preparazione per permettere di fare spazio ai linfociti T modificati affinché possano espandersi e attivarsi nell'organismo.

Infusione: dopo la chemioterapia le cellule CAR-T vengono scongelate e infuse nel paziente con un procedimento simile a una trasfusione di sangue. L'infusione avviene per mezzo di catetere venoso centrale e deve necessariamente avvenire in centri ad alta specializzazione per il trattamento delle leucemie e dei linfomi (Centri Trapianti di Midollo Osseo) con disponibilità di accesso alla terapia intensiva.

Monitoraggio: dopo l'infusione il paziente resta in regime di ricovero per circa 1 settimana 10 giorni e mantenuto sotto stretto monitoraggio in caso si presentassero reazioni avverse al trattamento. Le complicanze vengono identificate e trattate con successo nella maggior parte dei casi con l'aiuto di neurologi e anestesisti esperti. Alcuni pazienti possono necessitare di cure intensive per qualche giorno.

Nelle quattro settimane successive alla dimissione, il paziente deve comunque rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per essere sottoposto a regolari controlli.

COMPLICANZE

Sindrome da rilascio di citochine (CRS): la CRS è caratterizzata dalla possibile comparsa di febbre, abbassamento della pressione arteriosa, aumento della frequenza cardiaca, brividi e riduzione dell'ossigeno nel sangue ed è dovuta all'intensa risposta infiammatoria che si sviluppa in seguito all'attivazione delle cellule CAR-T nell'organismo. È stata osservata in una percentuale variabile tra il 58% e il 93% dei pazienti e, nella maggior parte dei casi, si manifesta entro 7-14 giorni dalla somministrazione della terapia. In caso di CRS grave sono somministrati farmaci specifici per ridurre i livelli di sostanze infiammatorie in circolo (per esempio tocilizumab o nei casi più gravi cortisonici).

Reazioni avverse neurologiche: sono caratterizzate da grave alterazione dello stato di coscienza (encefalopatia), tremore, incapacità di esprimersi o di comprendere informazioni scritte o verbali (afasia), delirio. Nella maggior parte dei casi si presentano entro le 8 settimane successive alla somministrazione della terapia CAR-T, in una percentuale variabile tra il 21% e il 65% dei pazienti. La durata media di queste alterazioni è stata di 14 giorni, con scomparsa completa dei sintomi nel 98% dei pazienti. Il 13-31% dei pazienti ha presentato reazioni avverse neurologiche gravi (potenzialmente letali).

Riduzione dei linfociti B e degli anticorpi (ipogammaglobulinemia): l'utilizzo delle terapie CAR-T comporta anche la distruzione dei linfociti B (cellule del sistema immunitario responsabili della produzione di anticorpi), con riduzione del livello di anticorpi nel sangue riscontrabile nel 14-47% dei pazienti trattati. In alcuni casi è stato necessario sottoporre i pazienti a infusioni periodiche di immunoglobuline umane (anticorpi), quando consentito dalla tempistica.

Citopenie prolungate: In alcuni casi, oltre alla riduzione dei linfociti B, si sono verificati prolungati periodi di citopenia (riduzione della quota dei neutrofili, piastrine, emoglobina) anche di molti mesi, con rischio più elevato d'infezione, con necessità di costante supporto trasfusionale e quando consentito dalla tempistica somministrazione di fattore di crescita granulocitario.

Sebbene non osservate, alcune possibili criticità legate all'ingegnerizzazione delle cellule sono rappresentate dallo sviluppo di virus capaci di replicarsi e infettare l'organismo e dall'insorgenza di tumori che possono originarsi dalle cellule geneticamente modificate. Per tale ragione l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha recentemente richiesto l'implementazione di un registro dei pazienti trattati per monitorarli fino a quindici anni dopo l'infusione.

CAR-T IN ITALIA

Il 7 agosto 2019 l'AIFA ha approvato la rimborsabilità della prima terapia CAR-T.

Il processo per la produzione e somministrazione delle CAR-T è, infatti, molto complesso e necessita di un adeguato monitoraggio clinico del paziente dopo l'infusione del trattamento. Per tali motivi i centri specializzati in ematologia e onco-ematologia, pediatrica e per adulti, per poter essere autorizzati alla somministrazione delle terapie CAR-T devono essere in possesso di specifici requisiti organizzativi e infrastrutturali, quali ad esempio: la certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le Direttive UE, l'accreditamento per il trapianto allogenico, un centro di aferesi, un laboratorio per la criopreservazione con personale qualificato e adeguatamente formato, la disponibilità di un'Unità di Terapia Intensiva, la presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

PATOLOGIE TRATTATE

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE.

La Leucemia Acuta Mieloide (LAM) è una malattia tumorale del sangue caratterizzata da una proliferazione clonale di cellule staminali ematopoietiche nel midollo osseo che non hanno completato il processo di maturazione. Queste cellule patologiche (blasti) rimpiazzano il normale tessuto ematopoietico accumulandosi progressivamente nel midollo, alterando così la produzione delle altre cellule (globuli rossi, piastrine e granulociti), per poi entrare nel circolo sanguigno ed infiltrarsi in altri organi. Come conseguenza si determinano nel sangue periferico vari livelli di citopenia e le manifestazioni cliniche più comuni includono sintomi di anemia (astenia e dispnea da sforzo), neutropenia (infezioni) e trombocitopenia (emorragie), che sono generalmente presenti al momento della diagnosi e dominano il quadro clinico durante il trattamento.

La LAM è una malattia molto eterogenea, sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista del profilo biomolecolare.

Come in molte altre patologie non sono chiare le cause primarie che originano una LAM la quale può insorgere come forma "de novo" (LAM primaria), oppure dopo un disordine ematopoietico precedente, nella maggior parte dei casi una sindrome mielodisplastica (SMD) o, meno

frequentemente, una malattia mieloproliferativa (MPD), come mielofibrosi idiopatica, policitemia vera e trombocitemia essenziale o presenza di rari disordini genetici predisponenti (**LAM secondaria**). Infine, la LAM può svilupparsi in pazienti con esposizione nota ad agenti mutageni (generalmente chemio e/o radioterapia per antecedenti neoplasie, ematologiche e non). In questi casi viene definita treatment-related LAM (LAM correlata a trattamento)

Dal punto di vista molecolare la malattia è molto complessa e caratterizzata da numerosi danni genetici che cooperano per lo sviluppo della patologia. Le più recenti ricerche hanno evidenziato come alcune di questi sembrano più importanti di altri nel dare origine alla malattia.

In generale i danni genetici possono essere divisi in due tipi: quelli dovute a traslocazioni cromosomiche, quindi spostamenti di sezioni più o meno estese di cromosoma, e quelli dovuti a mutazione di un singolo gene. Nonostante tutto non è stato ancora identificato un unico fattore come responsabile diretto della LAM.

➤ Incidenza

La LAM è la leucemia più comune nell'adulto rappresentando circa il 3% di tutti i casi di cancro e il 25% di tutte le leucemie. Nel mondo l'incidenza di LAM è maggiore negli Stati Uniti, in Australia ed Europa occidentale con maggiore frequenza nel sesso maschile. La LAM può insorgere in ogni età, con maggior incidenza in individui con età maggiore di 65 anni. I pazienti con nuova diagnosi di LAM hanno una età mediana di 65 anni e la malattia è solo raramente diagnosticata prima dei 40 anni; quindi l'incidenza aumenta progressivamente con l'età.

➤ Fattori di rischio

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

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

➤ Diagnosi

I pazienti affetti da leucemia mieloide acuta generalmente riferiscono sintomi di malessere fin dall'esordio della malattia. I sintomi principali più spesso riscontrati sono astenia (stanchezza), febbre e facilità a sviluppare ematomi spontanei e dopo lievi traumi. In alcuni casi il sanguinamento può essere uno dei primi sintomi dovuto ai bassi valori di piastrine. Per la diagnosi di leucemia mieloide acuta vengono sempre esaminati il sangue periferico ed il midollo osseo. Viene posta diagnosi di LMA in tutti i casi in cui vi sia un numero di cellule leucemiche >20% nel midollo osseo e 5% nel sangue periferico.

La diagnosi inoltre si basa sull'integrazione dei risultati dati dalle indagini di tipo morfologico, citochimico, immunofenotipico, citogenetico e molecolare. Tra i principali esami necessari per la diagnosi di LMA si ricordano:

- Esame emocromocitometrico/striscio di sangue periferico: misura il numero di globuli bianchi, rossi e piastrine del sangue periferico e dettaglia in percentuale e valore assoluto i 5 principali tipi di globuli bianchi (i granulociti neutrofili, eosinofili e basofili, i monociti ed i linfociti), le cui frazioni più rare ed immature (blasti, promielociti e mielociti) possono anche essere esaminati più approfonditamente al microscopio ottico.
- Aspirato e Biopsia del Midollo Osseo: entrambe le procedure vengono eseguite in tutta sicurezza introducendo un ago in un osso sul retro del bacino, precisamente la spina iliaca postero-superiore. Con l'aspirato midollare (AM), una volta posizionato opportunamente l'ago in anestesia locale, si procede a 2-4 brevi ripetute aspirazioni della durata di pochi secondi, allo scopo di raccogliere adeguati campioni di midollo osseo. La biopsia osteomidollare (BOM) è una procedura che prevede l'estrazione di un piccolo cilindro d'osso con un apposito ago. Viene eseguita sempre in anestesia locale. L'esecuzione della BOM per l'inquadramento clinico-prognostico nel sospetto di LMA non sempre viene ritenuta necessaria dall'oncoematologo.
- Analisi morfologica: consiste nell'esaminare al microscopio ottico le caratteristiche morfologiche delle cellule midollari presenti in campioni di aspirato midollare e sangue periferico. Fornisce importanti informazioni per la diagnosi e la definizione della fase di malattia.
- Analisi citogenetica: consente di esaminare il numero e la struttura dei cromosomi delle cellule midollari presenti in campioni di aspirato midollare o sangue periferico. Alcune peculiari alterazioni cromosomiche possono essere associate ad una prognosi favorevole o sfavorevole per la LMA.
- Analisi immunofenotipica: permette di esaminare le caratteristiche di superficie delle cellule leucemiche presenti in campioni di aspirato midollare e sangue periferico, facilitando la diagnosi e, in alcuni casi, permettendo di monitorare nel tempo la risposta ai trattamenti.
- Analisi molecolare: è utile per esaminare la presenza, nelle cellule midollari di campioni di aspirato midollare e/o sangue periferico di "marcatori molecolari" di malattia dovuta ad alterazioni cromosomiche o geniche del DNA che possono facilitare l'inquadramento prognostico e permettere di monitorare nel tempo la risposta ai trattamenti.

➤ Clinica

I sintomi più precoci della LAM mimano generalmente quelli dell'influenza o di altre malattie molto più frequenti. In seguito, prevalgono quelli dovuti all'insufficienza midollare provocata dalla progressiva espansione del numero dei basti. La maggior parte dei pazienti lamenta debolezza, difficoltà respiratorie sotto sforzo, comparsa di ecchimosi e/o altre manifestazioni emorragiche e febbre, quasi sempre in assenza di infezioni documentate. Meno frequentemente si riscontrano incremento del volume di fegato e milza (epatomegalia, splenomegalia), dei linfonodi

(linfomegalie), ipertrofia gengivale. Alcuni pazienti lamentano dolore osseo diffuso o migrante. Solo in casi eccezionali, la diagnosi viene effettuata in corso di esami di routine. L'iperleucocitosi (leucociti $> 100 \times 10^9/l$) è piuttosto rara (non oltre il 10% dei casi) e può associarsi a sindrome da lisi tumorale (TLS) e a segni e sintomi clinici causati dalla permanenza dei blasti nel microcircolo questi ultimi includono sintomi neurologici (cefalea, convulsioni, visione offuscata, coma, emorragia cerebrale), papilledema, trombosi mono o pluri-distrettuale, leucostasi polmonare (dispnea, cianosi, acidosi ipossica, emorragie polmonari) e, non raramente, emorragie dal tratto gastro-enterico. La TLS è una grave complicanza, indotta o esacerbata dalla chemioterapia di induzione, caratterizzata da iperuricemia, iperpotassiemia, ipocalcemia ed insufficienza renale acuta. Raramente, la LAM può esordire con la presenza di una massa extramidollare, denominata sarcoma granulocitico (GS). Le sedi più frequenti sono la cute, il tratto gastrointestinale, l'osso, diversi tessuti molli e i testicoli. Il sarcoma granulocitico può insorgere de novo, può precedere o manifestarsi contemporaneamente alla comparsa di LAM o può rappresentare l'evoluzione blastica di una sindrome mielodisplastica o di una malattia mieloproliferativa.

➤ Terapia

Quasi tutti pazienti con Leucemia Acuta Mieloide devono essere sottoposti ad una terapia. Il piano terapeutico dipende da diversi fattori tra cui:

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

Nella maggior parte dei casi il trattamento di scelta è rappresentato dalla chemioterapia secondo schemi inseriti nell'ambito di protocolli clinici internazionali condivisi da numerosi centri di Ematologia con esperienza nel campo della cura delle leucemie acute. La terapia si distingue in intensiva e conservativa.

Nei pazienti con età maggiore di 60-65 anni la chemioterapia intensiva ha spesso un outcome peggiore rispetto ai più giovani. Questo è in relazione sia ad una maggiore frequenza di caratteristiche biologiche più aggressive rispetto alle leucemie dei soggetti più giovani, sia ad una maggiore fragilità clinica dei soggetti più anziani. nonostante ciò, sulla scorta dei risultati clinici fino ad oggi disponibili, la possibilità di porre l'indicazione per una chemioterapia intensiva va sempre presa in considerazione anche nei soggetti di età maggiore di 60-65 anni, previa effettuazione di un'approfondita valutazione delle caratteristiche della leucemia e del paziente.

La chemioterapia ha lo scopo di eliminare le cellule leucemiche presenti nel midollo osseo e nel sangue così da permettere alle cellule staminali normali residue del midollo di proliferare e maturare per tornare a produrre cellule del sangue con normale funzione fisiologica, viene somministrata in regime di ricovero, durante il quale il paziente viene sottoposto ad uno stretto monitoraggio dei valori dell'emocromo che raggiungono livelli molto bassi sia di globuli bianchi, sia di rossi e piastrine (fase di aplasia). La fase di aplasia può complicarsi con infezioni talora gravi che richiedono una complessa terapia antibiotica.

Il trattamento convenzionale della LAM prevede due fasi: l'induzione e il consolidamento (quest'ultimo include il trapianto di cellule staminali).

La terapia di induzione mira all'ottenimento della remissione completa della malattia (RC), quella di consolidamento all'eliminazione delle cellule leucemiche residue che persistono nel paziente dopo l'induzione. Nella larga maggioranza dei protocolli clinici la chemioterapia di induzione si basa sull'associazione di 2 chemioterapici, un'antraciclina e la citarabina. La chemioterapia di consolidamento e/o di mantenimento possono avere modalità leggermente diverse in base ai diversi protocolli clinici. Al termine della chemioterapia di induzione ed in alcuni casi anche delle terapie di consolidamento/mantenimento, vengono ripetute alcune analisi sul midollo osseo e sul sangue periferico per definire la risposta al trattamento

La RC è definita da una percentuale di blasti nel midollo osseo inferiore al 5% con midollo osseo normocellulare, assenza di leucemia extramidollare e neutrofili superiori a 1,000/uL. In più, il paziente dovrebbe aver ottenuto la trasfusione indipendente. Alcuni pazienti tuttavia non raggiungono valori di neutrofili > 1,000/uL e/o di piastrine > 100,000/uL. In questi casi la risposta viene definita come RCi (RC con incompleto recupero ematologico).

Tali criteri di RC morfologica rappresentano a tutt'oggi la attuale definizione standard di risposta all'induzione nella pratica clinica. Tuttavia, tecniche più sensibili quali la citometria a flusso e la PCR sono in grado di rilevare quantità molto più basse di residuo leucemico rispetto al microscopio ottico per cui le definizioni di RC sono continuamente aggiornate e vengono già ampiamente considerate nel contesto di studi clinici.

Altra metodica emergente nella determinazione della malattia residua minima (MDR) è quella del Next Generation Sequencing, che può senz'altro fornire informazioni addizionali rispetto alla citometria, ma necessita di definitiva standardizzazione prima dell'impiego clinico routinario.

Dopo l'ottenimento della RC, tutti i pazienti sono destinati a recidivare se non trattati con ulteriore terapia. Per tale motivo, la somministrazione della terapia di consolidamento è mandatoria. In questo gruppo eterogeneo di terapie rientra soprattutto il trapianto di cellule staminali ematopoietiche che può avvenire tramite le proprie cellule infuse al paziente (trapianto autologo) o cellule di un donatore diverso (familiare identico, familiare aploidentico o da donatore da registro) infuse al paziente.

➤ Trapianto autologo:

E' considerato la terapia standard per i pazienti affetti da Leucemia promielocitica recidivati o refrattari a I linea di terapia, mentre può essere considerato come un'opzione terapeutica da concordare con Centro proponente e paziente in quei pazienti affetti da Leucemia Acuta Mieloide in I remissione che rientrino in un rischio favorevole, secondo i nuovi criteri ELN 2017 i quali permettono appunto di stratificare i pazienti in base alla presenza di alterazioni citogenetiche e cariotipiche consentendo di stabilirne il rischio di ricaduta o di progressione di malattia.

➤ Trapianto allogenico:

è il trattamento elettivo per i pazienti con rischio intermedio e sfavorevole, secondo i criteri ELN 2017 in I e II remissione di malattia. La sua efficacia si basa non solo sulla capacità della chemioterapia e/o radioterapia di condizionamento di eradicare la malattia, ma anche sull'effetto

immunologico del trapianto stesso, cioè sulla capacità dei linfociti T (un tipo di globuli bianchi) del donatore sano di eliminare le cellule tumorali residue eventualmente presenti nel ricevente (un effetto noto come “Graft versus Leukemia”). La decisione di candidare un paziente con leucemia al trapianto allogenico è in relazione al tipo di leucemia, alla sua categoria di rischio, all'età del paziente, alle sue condizioni cliniche e si accompagna sempre ad un approfondito colloquio con i medici dell'Unità Trapianto su potenziali rischi e benefici. Il trapianto allogenico resta al momento l'unica arma in grado di offrire una speranza di guarigione anche in leucemie in fase avanzata o refrattarie ai trattamenti convenzionali.

➤ Fattori prognostici

Le numerose mutazioni citogenetiche e molecolari incidono sulla **prognosi** in vario modo, sia positivo che negativo come abbiamo precedentemente menzionato. Vista la loro eterogeneità e la complessità della valutazione clinica globale dello stato di malattia, non è utile in questo ambito menzionarli, in un senso o in un altro.

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

La Leucemia Acuta Linfoblastica (LAL) è una malattia caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di una cellula staminale che non ha completato il processo di sviluppo e maturazione di una cellula della linea linfoide.

La genesi del linfoblasto è un processo complesso che richiede una lunga e ordinata serie di eventi. Nel momento in cui questo processo viene alterato, quest'ultimo si interrompe. Tutto ciò può avvenire a seguito di lesioni genetiche multiple che portano le cellule a perdere una serie di funzioni e favorendo così la formazione di cloni cellulari (blasti) in grado di proliferare senza controllo, fino alla quasi totale sostituzione della normale popolazione cellulare midollare.

I blasti oltre ad invadere il midollo osseo e il sangue periferico, sono inoltre in grado di raggiungere ed infiltrarsi in altri organi e tessuti (linfonodi, milza, fegato, sistema nervoso centrale).

La malattia si sviluppa per cause non ancora definite, ma per innescarne lo sviluppo sembra essere fondamentale una componente multifattoriale. Certamente hanno maggiore rilievo le numerose lesioni genetiche che si originano nel corso dello sviluppo delle cellule ma queste, da sole, non sembrano essere sufficienti per dare origine ad una leucemia. Dal punto di vista ambientale è stata accertata una relazione tra l'esposizione ad alte dosi di radiazioni e/o a sostanze chimiche tossiche, come il benzene, e l'insorgenza della malattia.

Probabilmente, quindi, la LLA si sviluppa per una combinazione di effetti derivanti da cause ambientali e genetiche.

➤ Incidenza

La LAL è il tipo di leucemia più comune in **età pediatrica** e rappresenta il tumore più frequente nei bambini, con una stima di 3-4 casi ogni 100.000 persone al di sotto dei 18 anni di età. L'**incidenza** presenta un picco entro i 10 anni di età, per calare nell'età adulta ed aumentare un poco di nuovo al di sopra dei 50 anni, rimanendo comunque una malattia rara.

➤ Fattori di rischio

- terapie contro il cancro, come alcuni tipi di radioterapia o chemioterapia.
- esposizione ad alti livelli di radiazioni.
- esposizione prolungata ad elevate concentrazioni di sostanze chimiche utilizzate nell'industria, come il benzene e la formaldeide.
- casi di leucemia in famiglia.

➤ Diagnosi

La malattia può manifestarsi in modo clinicamente evidente e acuto oppure in maniera subdola, con sintomi lievi o moderati che possono rimanere tali anche per alcuni mesi.

Tipici sintomi rilevabili alla diagnosi sono quelli dovuti alla neutropenia, trombocitopenia e anemia. Per questo motivo la comparsa di infezioni ricorrenti, episodi emorragici o astenia, tachicardia e pallore dovrebbero indirizzare la persona verso un controllo ematologico.

Possono essere presenti sintomi come nausea, cefalea o vomito come segno di compromissione del SNC, che si riscontra alla diagnosi nel 5-10% dei casi sia nei bambini che negli adulti. La diagnosi della LLA richiede una serie di analisi per caratterizzare completamente la malattia e inquadrarla dal punto di vista clinico-biologico. Tra i principali esami necessari per la diagnosi di LAL vi sono:

- Esame emocromocitometrico/striscio di sangue periferico: misura il numero di globuli bianchi, rossi e piastrine del sangue periferico e dettaglia in percentuale e valore assoluto i 5 principali tipi di globuli bianchi (i granulociti neutrofili, eosinofili e basofili, i monociti ed i linfociti), le cui frazioni più rare ed immature (blasti, pro mielociti e mielociti) possono anche essere esaminati più approfonditamente al microscopio ottico.
- Aspirato e Biopsia del Midollo Osseo: entrambe le procedure vengono eseguite in tutta sicurezza introducendo un ago in un osso sul retro del bacino, precisamente la spina iliaca postero-superiore. Con l'aspirato midollare (AM), una volta posizionato opportunamente l'ago in anestesia locale, si procede a 2-4 brevi ripetute aspirazioni della durata di pochi secondi, allo scopo di raccogliere adeguati campioni di midollo osseo. La biopsia osteomidollare (BOM) è una procedura che prevede l'estrazione di un piccolo cilindro d'osso con un apposito ago. Viene eseguita sempre in anestesia locale. L'esecuzione della BOM per l'inquadramento clinico-prognostico nel sospetto di LAL non sempre viene ritenuta necessaria dall'oncoematologo.
- Puntura lombare o rachicentesi: è una procedura attraverso la quale è possibile effettuare il prelievo di liquido cefalorachidiano (liquor) a fini diagnostici. Attraverso la puntura lombare è possibile inoltre somministrare chemioterapici per la profilassi del SNC (vedi trattamento). Viene effettuata posizionando un ago sottile in prossimità della regione lombare della colonna vertebrale, in anestesia locale, per raggiungere la cavità liquorale.
- Analisi morfologica: consiste nell'osservazione al microscopio dello striscio di sangue (periferico e/o midollare), è il primo passo della procedura diagnostica. L'obiettivo dell'analisi è quello di rilevare la presenza di cellule linfoidi immature. Si parla di LAL se queste sono presenti in percentuali maggiori del 20% rispetto al totale.

- L'analisi citochimica, che si basa sulla reazione delle cellule a specifiche colorazioni, invece potrebbe non essere dirimente poiché non esiste un test specifico per la LLA.
- Analisi immunofenotipica: consente di evidenziare alcune caratteristiche peculiari della cellula leucemica. Con la tipizzazione si arriva a definire il fenotipo B o T della cellula, presenti con una frequenza rispettivamente dell' 86% e 14%. È anche possibile che non si riesca a definire con esattezza il fenotipo delle cellule e in questi casi si parla di leucemie «ibride» o «bifenotipiche». Tipicamente l'antigene CD34 è quello più comunemente utilizzato per identificare la cellula leucemica.
- Analisi citogenetica e molecolare: L'utilizzo della biologia molecolare è di fondamentale importanza per la diagnosi e affianca le analisi citogenetiche. Quest'ultime, da sole, rischiano di non riuscire ad identificare tutte le anomalie cromosomiche, che sono tipicamente strutturali, in gran parte traslocazioni. Una tipica traslocazione è quella nota come cromosoma Philadelphia in cui dallo scambio di materiale genetico tra il cromosoma 9 ed il 22, nasce una nuova proteina funzionale (BCR-ABL), causa principale della malattia. Quando questa mutazione è presente la malattia si definisce Philadelphia positiva (Ph+), quando non viene rilevata Philadelphia negativa (Ph-).

➤ Fattori prognostici

L'identificazione del profilo di rischio del paziente affetto dalla malattia è importante per definire la prognosi della malattia. Il rischio viene calcolato sulla base di valori come l'età, il numero di globuli bianchi, la presenza di alcune mutazioni citogenetico/molecolari, il coinvolgimento di altri organi ed il tempo necessario per raggiungere la Remissione Completa (RC) della malattia.

➤ Trattamento

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

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

Il trattamento di una LAL richiede tipicamente un trattamento suddiviso in più fasi: induzione, consolidamento e mantenimento. In generale l'obiettivo della prima fase (induzione) è quello di eliminare le cellule leucemiche con un trattamento intensivo seguito poi da un trattamento di consolidamento al raggiungimento della remissione di malattia e uno finale di mantenimento per evitare la recidiva.

Nella terapia intensiva i chemioterapici sono somministrati per via endovenosa, nella terapia conservativa possono essere somministrati anche per bocca. La chemioterapia intensiva viene somministrata in regime di ricovero, durante il quale il paziente viene sottoposto ad uno stretto monitoraggio dei valori dell'emocromo che raggiungono livelli molto bassi sia di globuli bianchi, sia di rossi e piastrine (fase di aplasia). La fase di aplasia può complicarsi con infezioni talora gravi che richiedono una complessa terapia antibiotica. Al termine della chemioterapia di induzione ed in

alcuni casi anche delle terapie di consolidamento/mantenimento, vengono ripetute alcune analisi sul midollo osseo e sul sangue periferico per definire la risposta al trattamento. Le cellule leucemiche di LLA-B e LLA-T possono talvolta annidarsi e crescere all'interno del Sistema Nervoso Centrale (SNC), più spesso in prossimità delle pareti di rivestimento denominate meningi. Per questa ragione tutti i soggetti affetti da leucemia linfoblastica acuta devono ricevere una terapia mirata e specifica (profilassi specifica e mirata per il SNC) con l'uso di chemioterapici o, più raramente, di radioterapia (radioterapia craniospinale). La somministrazione di chemioterapici viene effettuata periodicamente nel corso della terapia di induzione e di consolidamento attraverso la puntura lombare, permettendo così la giusta esposizione del Sistema Nervoso Centrale ai farmaci antileucemici.

➤ Malattia minima residua

L'analisi della Malattia Minima Residua (MMR) consente di seguire la malattia ad un livello molecolare in modo da evidenziare eventuali residui di cellule leucemiche ben prima che la malattia si evidenzi dal punto di vista clinico. La valutazione della MMR è fondamentale nell'adeguamento delle terapie dopo la chemioterapia o in caso di recidiva. I dati dimostrano che una puntuale valutazione di questo aspetto porta ad un migliore risultato.

➤ Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Fino a 65 anni di età, i pazienti affetti da LLA possono essere candidati al trapianto di midollo. La decisione di candidare un paziente con leucemia al trapianto autologo o allogenico è in relazione al tipo di leucemia, alla sua categoria di rischio, all'età del paziente, alle sue condizioni cliniche e si accompagna sempre ad un approfondito colloquio con i medici dell'Unità Trapianto su potenziali rischi e benefici.

➤ Trapianto autologo:

Il trapianto di midollo autologo (ovvero utilizzando le proprie cellule staminali emopoietiche) trova scarse indicazioni nella LAL.

➤ Trapianto allogenico:

Il trapianto allogenico (ovvero utilizzando le cellule staminali emopoietiche di un donatore sano) rappresenta il trattamento elettivo in pazienti affetti da LAL Ph - ad alto rischio in I remissione, nei pazienti Ph + in I e II remissione MDR + e -, mentre nei pazienti refrattari e nei pazienti LAL Ph - rischio standard con MDR + può essere considerata un'opzione terapeutica.

Le leucemie a buona prognosi non vengono mai candidate al trapianto, a meno che nel corso del trattamento si assista ad una ricaduta della malattia o la risposta venga giudicata insoddisfacente o incompleta. Il trapianto allogenico resta l'unica arma in grado di offrire una speranza di guarigione anche in leucemie in fase avanzata o refrattarie ai trattamenti convenzionali.

➤ Nuove terapie

Per alcune specifiche forme di malattia, come la **Leucemia Ph+**, esistono terapie di ultima generazione, mirate a contrastare con precisione gli effetti dello specifico **danno genetico**.

In altri casi invece sono allo studio **nuove terapie** agendo su importanti caratteristiche biologiche della cellula (trasduzione del segnale, ciclo e mobilità cellulare, ecc.) e **terapie immunitarie** note

come “inibitori dei checkpoint immunologici” (come ad esempio gli anticorpi monoclonali), che mirano a togliere il freno alla risposta immunitaria, orientandola contro il cancro.

Oltre a queste nuove frontiere della ricerca esistono anche miglioramenti dati dall'**evoluzione di farmaci** già normalmente in uso che, grazie a nuove formulazioni, aumentano le proprietà farmacologiche e di tollerabilità.

➤ CAR-T

Una delle terapie più innovative in campo onco-ematologico nel trattamento delle LAL B, in ricaduta dopo una o più terapie convenzionali, è rappresentata dalle CAR-T. Come precedentemente menzionato le CAR-T rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, frutto dei progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare. Sono, più nello specifico, terapie geniche, poichè agiscono attraverso l'inserzione di materiale genetico all'interno delle cellule dell'organismo umano. Le CAR-T utilizzano specifiche cellule immunitarie (i linfociti T), un particolare tipo di globuli bianchi responsabili della difesa del nostro organismo dalle malattie considerati i “soldati” del nostro sistema immunitario, che vengono estratte da un campione di sangue del paziente, modificate geneticamente e coltivate in laboratorio (“ingegnerizzate”) per essere poi re-infuse nel paziente per attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia.

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

La leucemia Mieloide Cronica è una neoplasia ematologica (tumore del sangue) che si sviluppa nel midollo osseo, nel sangue, nel sistema linfatico e in altri tessuti, viene definita cronica in relazione alla velocità di progressione della malattia che presenta un andamento tipicamente multifasico. La principale caratteristica di questa patologia è una proliferazione anomala di globuli bianchi maturi, e più raramente di piastrine, che il più delle volte viene riscontrata casualmente in occasione di periodici esami di controllo.

La LMC è una malattia caratterizzata da un tipico danno cromosomico.

Nel 1960 due medici di Filadelfia scoprirono che i pazienti affetti dal LMC avevano il cromosoma 22 più corto del normale. Questa forma “corta” di cromosoma 22 venne appunto denominato cromosoma Filadelfia (cromosoma Ph). Studi successivi dimostrarono che, nei pazienti con LMC, anche il cromosoma 9 risultava diverso. Fu scoperto che tra il cromosoma 9 ed il cromosoma 22 c'era un reciproco scambio di materiale cromosomico: ovvero, che una porzione del cromosoma 9 si legava al cromosoma 22 e viceversa (traslocazione). Ne risultava che tutte le cellule leucemiche erano positive per la traslocazione 9;22. Successivamente negli anni '80 venne definito che la traslocazione 9;22 coinvolgeva principalmente 2 geni – il gene BCR (cromosoma 22) ed il gene ABL (cromosoma 9) – che dava origine ad cosiddetto gene di fusione BCR-ABL. Quest'ultimo dà origine ad una proteina anomala, non presente nei soggetti sani, che influenza significativamente il ciclo cellulare portando le cellule leucemiche ad una proliferazione incontrollata.

La proteina anomala esercita un'attività “tirosin-chinasica” continua verso altre proteine della cellula: la conoscenza di questo meccanismo ha portato i ricercatori alla scoperta di farmaci specifici per l'inibizione selettiva della sua funzione (inibitori delle tirosin-chinasi) che hanno rivoluzionato la cura della LMC con un successo straordinario.

➤ Incidenza

La LMC è molto comune nell'età adulta o avanzata e rara in quella infantile con un'età mediana di insorgenza intorno ai 60 anni ed un'incidenza nella popolazione pari a circa 2-3 nuovi casi/anno su 100.000 abitanti, in apparente crescita dato l'aumento medio dell'attesa di vita.

➤ Fattori di rischio

Alcuni fattori possono aumentare il rischio di sviluppare alcuni tipi di leucemia:

- terapie contro il cancro, come alcuni tipi di radioterapia o chemioterapia
- esposizione ad alti livelli di radiazioni

➤ Diagnosi

È possibile che la leucemia mieloide cronica sia diagnosticata del tutto casualmente nel momento in cui si riscontrano valori alti di globuli bianchi o di piastrine nel corso di esami effettuati per un'altra malattia o per controlli periodici. I pazienti con un sospetto di leucemia mieloide cronica devono effettuare al più presto una visita ematologica per completare l'inquadramento diagnostico con un'anamnesi accurata, un esame obiettivo, analisi del sangue e strumentali volte a valutare la funzionalità degli organi interni e un'analisi di campioni prelevati dal midollo osseo.

Tra i principali esami si ricordano:

- esame emocromocitometrico/striscio di sangue periferico: misura il numero di globuli bianchi, rossi e piastrine del sangue periferico (SP) e dettaglia in percentuale e valore assoluto i 5 principali tipi di globuli bianchi (i granulociti neutrofili, eosinofili e basofili, i monociti ed i linfociti). L'analisi al microscopio ottico del sangue periferico consente inoltre di esaminare più approfonditamente frazioni più rare ed immature dei globuli bianchi (blasti, pro mielociti e mielociti) che normalmente non sono presenti nei soggetti sani.
- aspirato e biopsia del midollo osseo: entrambe le procedure vengono eseguite in tutta sicurezza introducendo un ago in un osso sul retro del bacino, precisamente la spina iliaca postero-superiore (link sul NEJM). Con l'aspirato midollare (AM), una volta posizionato opportunamente l'ago in anestesia locale, si procede a 2-4 brevi ripetute aspirazioni della durata di pochi secondi, allo scopo di raccogliere adeguati campioni di midollo osseo. La biopsia osteomidollare (BOM) è una procedura che prevede l'estrazione di un piccolo cilindro d'osso con un apposito ago. Viene eseguita sempre in anestesia locale.
- analisi morfologica: consiste nell'esaminare al microscopio ottico le caratteristiche morfologiche delle cellule presenti in campioni di aspirato midollare e sangue periferico. Fornisce importanti informazioni per la diagnosi e la definizione della fase di malattia.
- analisi citogenetica: permette di esaminare il numero e la struttura dei cromosomi attraverso un campione di sangue midollare opportunamente processato. La presenza del cromosoma filadelfia è certamente indicativa per la diagnosi di LMC.
- analisi FISH: è un'analisi citogenetica più sensibile ed approfondita di quella convenzionale, che consente di esaminare con precisione le cellule midollari che hanno la traslocazione

9;22 o verificare anomalie cromosomiche rare che possono nascondere la presenza della traslocazione 9;22 (varianti “masked”).

- analisi molecolare: è utile per esaminare la quantità di gene di fusione BCR-ABL e consente di monitorare con estrema precisione la risposta alla terapia. Nei pazienti che rispondono in modo ottimale alla terapia si riscontra una sensibile riduzione del BCR-ABL fino a valori molto bassi o, talora, fino alla scomparsa.

➤ Stadiazione

Nella LMC sono riconosciute tre distinte fasi:

- fase cronica
- fase accelerata
- crisi blastica

➤ Fase cronica

La quasi totalità della **diagnosi** è effettuata durante la **fase cronica**, i globuli bianchi e le piastrine, pur se di numero aumentato alla conta dell'esame emocromocitometrico, maturano e funzionano come le cellule normali. Raramente vengono riferiti segni o sintomi di infezioni o sanguinamento e solo occasionalmente viene riferito senso di peso al fianco sinistro in caso di ingrossamento della milza. Con l'inizio della terapia specifica si ha una progressiva riduzione dei globuli bianchi e delle dimensioni della milza, e un ripristino di condizioni cliniche e generali.

➤ Fase accelerata e crisi blastica

In questo caso possono essere presenti sintomi come febbre, astenia (stanchezza) o segni clinici di anemia e sanguinamento. Nel sangue periferico e nel midollo osseo aumentano i blasti e le forme immature dell'emopoiesi, la milza è sempre ingrossata.

Nella **crisi blastica** si ritrovano sintomi e segni tipici delle leucemie acute. Molto spesso le cellule leucemiche della crisi blastica presentano alterazioni cromosomiche complesse tipiche delle leucemie acute più aggressive.

➤ Terapia

La terapia della LMC è stata completamente rivoluzionata dall'avvento degli inibitori delle Tirosin Chinasi (TKI), che hanno inaugurato l'era delle terapie mirate.

Nei casi in cui non si ottenga una risposta al primo trattamento, o che insorgano resistenze al farmaco, si hanno oggi a disposizione le successive generazioni di inibitori. L'obiettivo è quello di ottenere una risposta molecolare completa (*MMR - Major Molecular Response*) e mantenere il trascritto al di sotto di una soglia definita.

➤ Fase cronica

Ad oggi, tutti i pazienti con diagnosi di LMC in fase cronica vengono trattati in prima linea con Imatinib, il primo farmaco della classe di “inibitori della tirosin-chinasi BCR-ABL” sperimentato con grande successo. A più di 10 anni dalla prima sperimentazione, questo farmaco si è rivelato in

grado di controllare la malattia in più dell'80% dei pazienti a 10 anni di distanza e di ottenere una risposta clinica ideale in più del 60% dei casi.

La terapia con Imatinib è ben tollerata anche in pazienti anziani e solo in pochi casi è necessario interrompere la terapia per intolleranza o effetti collaterali. Recentemente sono stati sperimentati altri inibitori di TK (i più importanti sono Nilotinib, Dasatinib e Bosutinib) che si sono dimostrati efficaci anche in coloro che perdevano la risposta a Imatinib. Studi clinici stanno anche paragonando questi nuovi inibitori con Imatinib per stabilire se e in quali pazienti possano sostituirlo come prima linea di terapia. A questo proposito è imminente l'indicazione a terapia di prima linea per Nilotinib.

➤ Fase accelerata, crisi blastica:

Pazienti che esordiscono o evolvono in FA o CB hanno una risposta solo transitoria agli inibitori delle TK. Coloro che raggiungono almeno una risposta ematologica devono essere avviati al trapianto allogenico quando praticabile. La chemioterapia può essere una possibile alternativa in alcuni pazienti che non rispondono agli inibitori delle TK o che esordiscono in FA o CB ma la risposta, quando ottenuta, resta solitamente di breve durata.

➤ Trapianto di cellule staminali emopoietiche

I pazienti che non rispondono o perdono la risposta agli inibitori delle TK possono essere candidati al trapianto di midollo osseo in base alla loro età e alle condizioni cliniche.

➤ Trapianto autologo:

L'introduzione nella pratica clinica degli inibitori delle Tirosin kinasi (TK) ha limitato notevolmente l'uso del trapianto in questa patologia, ancor di più se si parla di autotrapianto.

Questo tipo di trapianto ormai è confinato a casi estremamente gravi (soprattutto i fallimenti a più linee di trattamenti con gli inibitori TK) e avanzati ed ha unicamente lo scopo di cercare di ritardare l'evoluzione inesorabile della malattia. E' evidente che questo approccio trapiantologico sia riservato a quei pazienti che per motivi personali (severe comorbidità, età, Performance Status) o per mancanza di donatori di qualsiasi tipo non possono essere avviati a trapianto allogenico.

➤ Trapianto allogenico:

Questo tipo di trapianto rappresenta il trattamento standard in quella piccola percentuale di pazienti che falliscono il trattamento di II e III linea con gli inibitori TK o presentano una crisi blastica o una fase accelerata. Il trapianto allogenico si compone di una prima fase preparatoria (terapia di condizionamento) che si avvale di chemioterapia e/o radioterapia per eliminare parte delle cellule leucemiche, e di una seconda fase in cui vengono reinfuse le cellule staminali ematopoietiche prelevate da un donatore sano. Tramite questa procedura il midollo osseo del paziente viene sostituito con uno nuovo che si origina dalle cellule del donatore. Il trapianto di cellule staminali allogeniche può considerarsi una forma vera e propria di immunoterapia, dato che cellule del sistema immune del donatore sono capaci di riconoscere ed eliminare le cellule leucemiche del paziente che residuano dopo la terapia di condizionamento. Il trapianto allogenico

è tuttavia una procedura complessa che può essere complicata da infezioni o da una reazione immunitaria delle cellule del donatore contro il soggetto ricevente (malattia trapianto-contro-l'ospite, nota come GvHD dall'inglese Graft-vs-Host Disease).

➤ Risposta al trattamento

La risposta al trattamento può essere ematologica, citogenetica o molecolare.

I pazienti che ottengono una risposta ematologica completa hanno una normalizzazione dei valori dell'emocromo con evidente riduzione delle cellule leucemiche circolanti.

I pazienti che ottengono una risposta citogenetica completa hanno una scomparsa delle cellule leucemiche con l'anomalia cromosomica Ph+ e una bassa probabilità di ricaduta della malattia.

I pazienti che ottengono una risposta molecolare completa hanno una completa scomparsa del trascritto BCR-ABL con l'analisi molecolare su campione di midollo osseo o sangue periferico: questa è la miglior risposta possibile e coloro che la ottengono hanno una minima probabilità di ricaduta della malattia.

➤ Ricerche future

Le ricerche sono rivolte a ottimizzare le terapie esistenti attraverso l'utilizzo incrociato di tutte le generazioni di inibitori disponibili, anche per contrastare la comparsa di eventuali **resistenze al trattamento**. Per coloro che invece rispondono in maniera efficace ai farmaci ed hanno ottenuto una risposta molecolare profonda (almeno MR4), l'attuale obiettivo della ricerca è quello di capire se, e per quanto tempo, sia possibile **interrompere l'assunzione giornaliera degli inibitori**.

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) è una malattia del sangue che interessa un certo tipo di cellule, chiamate globuli bianchi, ed in particolare, un certo tipo di globuli bianchi, i linfociti di tipo B.

I linfociti B sono prodotti nel midollo osseo, nella milza e nei linfonodi (le ghiandole linfatiche che abbiamo in tutto il nostro organismo). Queste cellule partecipano a garantire le nostre difese immunitarie. E' una malattia dinamica in cui numerosi eventi biologici e genetici danno origine a un **disordine linfoproliferativo delle cellule B-mature, con** iniziale proliferazione di cloni linfocitari a cui potrebbe associarsi anche coinvolgimento delle strutture linfatiche (linfonodi e milza) che aumentano di dimensione (**linfo-adenomegalia, splenomegalia**). Nonostante attualmente si conoscano i meccanismi biologici alla base di questa malattia, non ne sono ancora state individuate le cause, nonostante le numerose ricerche scientifiche sul tema. È possibile che la LLC evolva in un tipo di linfoma denominato **Sindrome di Richter** che ricorda per le sue caratteristiche quello diffuso a grandi cellule. Questa condizione si rileva in circa il 10% dei casi ed esistono indicazioni per cui questa sindrome sembra favorita anche dall'accorciamento dei **telomeri** (piccole porzioni ripetute di DNA che si trovano agli apici dei cromosomi) che normalmente proteggono il cromosoma da eventi che provocano una **instabilità genomica**.

➤ Incidenza

La LLC è la forma di Leucemia più frequente negli **adulti** e l'incidenza è stimata in 5 casi per 100.000 persone l'anno. Questo vale per i paesi occidentali poiché nei paesi orientali la malattia è molto rara e questo rafforza l'ipotesi di una trasmissione genetica ereditaria. La **malattia** è tipica dell'età più avanzata con il 40% delle diagnosi effettuate oltre i 75 anni solo il 15% entro i 50 anni. L'età media alla diagnosi è di circa **70 anni**, con una leggera prevalenza degli uomini rispetto alle donne.

➤ Diagnosi

Nella maggior parte dei casi (circa il 70%) la diagnosi di LLC è casuale e viene posta in persone che stanno bene in occasione di esami di controllo che mostrano un aumento del numero dei globuli bianchi, in particolare dei linfociti nel sangue.

Al momento della diagnosi alcuni pazienti possono mostrare all'esame clinico un aumento delle dimensioni dei linfonodi superficiali e della milza. In rari casi le analisi del sangue possono mostrare anemia, ovvero, una diminuzione del valore della Hb (emoglobina) e dei globuli rossi, o anche la riduzione del numero delle piastrine. Condizioni di anemia, di riduzione del numero delle piastrine o di una maggiore facilità a sviluppare infezioni sono più frequenti nelle forme più avanzate di malattia e nelle persone che stanno effettuando un trattamento per la LLC. Per valutare l'estensione della malattia, viene eseguito inoltre dal medico un approfondito esame clinico in cui è valutata la presenza e la grandezza delle ghiandole linfoidi palpabili a livello del collo, delle ascelle e dell'inguine e le dimensioni della milza e del fegato.

Per la diagnosi di CLL è indispensabile la valutazione delle caratteristiche dei linfociti che risultano aumentati nel sangue i principali accertamenti sono:

- Esame emocromocitometrico: misura il numero di globuli bianchi, rossi e piastrine del sangue periferico (SP) e dettaglia in percentuale e valore assoluto i 5 principali tipi di globuli bianchi (i granulociti neutrofili, eosinofili e basofili, i monociti ed i linfociti), le cui caratteristiche morfologiche possono anche essere esaminate più approfonditamente al microscopio.
- Aspirato e biopsia del midollo osseo: entrambe le procedure vengono eseguite in tutta sicurezza introducendo un ago in un osso sul retro del bacino, precisamente la spina iliaca postero-superiore. Con l'aspirato midollare (AM), una volta posizionato opportunamente l'ago in anestesia locale, si procede a 2-4 brevi ripetute aspirazioni della durata di pochi secondi, allo scopo di raccogliere adeguati campioni di midollo osseo. La biopsia osteomidollare (BOM) è una procedura che prevede l'estrazione di un piccolo cilindro d'osso con un apposito ago. Viene eseguita sempre in anestesia locale. L'esecuzione dell'AM e della BOM per l'inquadramento clinico-prognostico nel sospetto di LLC può essere discrezionale, ma è fortemente indicato prima dell'inizio di qualsiasi trattamento.
- Analisi morfologica: consiste nell'esaminare al microscopio ottico le caratteristiche morfologiche delle cellule midollari presenti in campioni di aspirato midollare e sangue periferico. Fornisce importanti informazioni per la diagnosi e la definizione della fase di malattia. Nella LLC i linfociti appaiono molto numerosi e di piccole dimensioni.

- Analisi citogenetica/FISH: consente di esaminare il numero e la struttura dei cromosomi delle cellule midollari presenti in campioni di aspirato midollare o sangue periferico. Alcune peculiari alterazioni cromosomiche possono essere associate ad una prognosi sfavorevole.
- Analisi immunofenotipica: permette di esaminare le caratteristiche di superficie delle cellule di LLC presenti in campioni di aspirato midollare e/o sangue periferico, facilitando la diagnosi e, in alcuni casi, permettendo di monitorare nel tempo la risposta ai trattamenti. I linfociti della CLL esprimono infatti alcune caratteristiche che li distinguono dai linfociti normali e da quelli presenti in altre forme di leucemia.
- Analisi molecolare: è utile per esaminare la presenza, nelle cellule midollari di campioni di aspirato midollare e/o sangue periferico di “marcatori molecolari” di malattia che possono facilitare l’inquadramento prognostico e permettere di monitorare nel tempo la risposta ai trattamenti. I “marcatori molecolari” originano da alterazioni cromosomiche o del DNA.
- Biopsia linfonodale: l’analisi in laboratorio di un campione di un linfonodo patologico per permette di stabilire l’eventuale localizzazione di LLC linfatico nel tessuto linfatico.
- Altri esami strumentali : la radiografia del torace, l'ecografia dell’addome e delle aree linfonodali, la TAC. Sono indagini che servono a valutare l’interessamento dei tessuti linfatici profondi (linfonodi del torace e dell’addome, milza).

➤ Stadiazione

Quando ad una persona viene diagnosticata la CLL, il medico si interessa di valutare lo stadio, ovvero l’entità della malattia per valutare se è necessaria, o meno, una cura.

La valutazione dello stadio della CLL dà anche delle indicazioni circa la prognosi della malattia, ovvero, consente di fare una previsione su quello che sarà l’andamento della malattia.

Da anni, la CLL viene classificata secondo 2 sistemi di stadiazione: il sistema proposto da Kanti Rai e quello proposto da Jacques-Louis Binet.

Entrambi i sistemi di stadiazione definiscono lo stadio della CLL sulla base del numero dei linfonodi aumentati di volume, sulla presenza di un aumento del volume della milza, del fegato e sulla osservazione o meno di una riduzione del valore dell’emoglobina e/o del numero delle piastrine.

➤ Stadiazione di Rai

<u>STADIO</u>	DESCRIZIONE
0	Solo linfocitosi (aumento dei linfociti)
I	Linfocitosi + ingrossamento dei linfonodi
II	Linfocitosi + ingrossamento della milza e/o ingrossamento del fegato [± ingrossamento dei linfonodi]

III	Linfocitosi + anemia (riduzione dell'emoglobina) [$\pm$ ingrossamento della milza $\pm$ ingrossamento fegato $\pm$ ingrossamento dei linfonodi]
IV	Linfocitosi + trombocitopenia (carenza di piastrine) [$\pm$ anemia $\pm$ ingrossamento della milza $\pm$ ingrossamento fegato $\pm$ ingrossamento dei linfonodi]

➤ Stadiazione di BINET

<u>STADIO</u>	DESCRIZIONE
A	< 3 aree linfonodali coinvolte*, non anemia né trombocitopenia
B	=3 aree linfonodali coinvolte*, non anemia né trombocitopenia
C	e/o trombocitopenia

* Vengono considerate 5 diverse aree linfonodali: cervicale, ascellare, inguinale, milza e fegato.

La valutazione dello stadio di malattia mantiene la sua validità prognostica che viene oggi ad essere integrata dalla valutazione di molti altri fattori clinici e biologici che hanno dimostrato un valore prognostico. I sistemi di stadiazione classici hanno ancora un valore importante. Tuttavia, negli ultimi anni sono stati evidenziati alcuni altri fattori in grado di fornire informazioni circa l'andamento clinico della malattia ed il programma terapeutico più adatto ad ogni singolo paziente.

Tra i fattori prognostici vanno menzionati:

- anomalie cromosomiche, in particolare la delezione del braccio corto del cromosoma 17.
- Tempo di raddoppiamento del numero dei linfociti
- stato mutazionale dei geni delle immunoglobuline (IGVH): serve a predire un decorso più aggressivo (in assenza di mutazione dei geni) o più favorevole (in presenza di mutazione dei geni) della leucemia linfatica cronica.
- La valutazione delle mutazioni del gene TP53;
- studio di espressione di Beta-2-microglobulina, ZAP-70 e CD38: può servire a predire la tempistica della progressione del tumore dalla diagnosi al potenziale trattamento. Presso il CTMO vengono effettuati tutti gli esami su midollo osseo, sangue periferico o biopsie linfonodali necessari per la stadiazione e la definizione dei fattori di rischio e prognostici.

➤ Terapia

Il trattamento della leucemia linfatica cronica è personalizzato in base ai sintomi del paziente, allo stadio della malattia e alla prognosi. In molti casi senza alcun segno di progressione della malattia è sufficiente una periodica osservazione per diversi anni senza la necessità di alcun trattamento. Nel momento in cui si rende necessario quest'ultimo, le opzioni comprendono la chemioterapia, la terapia con anticorpi monoclonali o una combinazione di entrambe.

Per alcuni soggetti selezionati, si fa sempre più strada anche il ruolo del trapianto di midollo osseo (cellule staminali emopoietiche) da donatore (allogenico).

- Osservazione: A seconda dello stadio della leucemia linfatica cronica, l'osservazione attenta (sorveglianza) delle condizioni del paziente e la periodica esecuzione di esami biochimici e strumentali di controllo rappresentano spesso un approccio terapeutico appropriato. La progressione dallo stadio iniziale può richiedere diversi anni, e la necessità della terapia è legata alla comparsa di segni o sintomi clinici quali ad esempio la rapida crescita del numero dei linfociti e/o dei linfonodi.
- Chemioterapia: Attualmente sono disponibili numerosi farmaci chemioterapici, che possono essere somministrati per via endovenosa o per via orale. L'obiettivo della terapia è eliminare il maggior numero di cellule leucemiche, prestando molta attenzione ai possibili effetti indesiderati ed alle complicanze infettive che ne possono conseguire.
- Terapia con anticorpi monoclonali: Gli anticorpi monoclonali sono proteine prodotte artificialmente. Una volta somministrati per via endovenosa o sottocutanea, sono in grado di colpire selettivamente le cellule leucemiche legandosi ad esse e attivando meccanismi che ne determinano rapidamente la morte, risparmiando i tessuti sani.
- Chemio-immunoterapia: Uno dei progressi terapeutici più significativi degli ultimi anni è stato lo sviluppo di un trattamento di combinazione di chemioterapia con anticorpi monoclonali (chemio-immunoterapia), che si traduce in un effetto sinergico ed in un più elevato tasso di risposta clinica.

➤ Trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Come per la Mieloidi Cronica anche nella Linfoidi Cronica l'avvento dei pathway inibitori ha fatto sì che il percorso trapiantologico sia preso in considerazione solo in quei pazienti che rientrino in fascia considerata a prognosi sfavorevole.

➤ Trapianto autologo:

Il trapianto autologo rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti affetti LLCr in trasformazione (Sindrome di Richter), non è un'opzione raccomandata negli altri casi.

➤ Trapianto allogenico:

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore (allogeneico) sia familiare sia da registro nella LLC prevede una terapia di preparazione (regime di condizionamento) ad intensità ridotta quindi praticabile anche in soggetti fino a 70-75 di età. L'indicazione al trapianto deve essere preceduta da un'attenta valutazione delle condizioni cliniche del soggetto e da un'approfondita e condivisa analisi dei rischi e benefici.

Generalmente rientrano in questa categoria i pazienti con alcune alterazioni molecolari sfavorevoli (ex mut p53) o pazienti recidivati o non rispondenti ai PI. Questo tipo di trattamento può in alcuni casi far parte di una strategia che prevede in prima istanza un approccio autologo.

APLASIA MIDOLLARE

L'Aplasia Midollare è una patologia caratterizzata dall'insufficiente numero di cellule staminali emopoietiche, che si riflette in una diffusa carenza di tutte le cellule circolanti a livello sistemico. La malattia si distingue in due forme: acquisita e congenita.

Le forme congenite (20%) rappresentano solitamente la fase terminale di un'evoluzione di malattia genetica come l'Anemia di Fanconi o la Discheratosi Congenita.

La malattia in forma acquisita è la più frequente e si stima essere pari all'80% delle aplasie midollari. Nel contesto della forma acquisita si operano altre due distinzioni a seconda dell'origine della malattia: idiopatica quando le cause sono ignote (80% dei casi), secondaria quando invece queste sono note (20%).

L'AM secondaria tipicamente si origina a seguito di reazioni di ipersensibilità a farmaci o a seguito di esposizione ad agenti chimici, radiazioni ionizzanti ma anche, occasionalmente, a virus. Nel caso dei farmaci si è visto che le eventuali reazioni possono avvenire anche a distanza di diversi anni dall'esposizione primaria.

L'entità dei sintomi è direttamente correlata alla citopenia e questi possono manifestarsi in modo acuto o più silente e subdolo. La comune sintomatologia prevede anemia e infezioni di varia localizzazione e gravità, che possono anche evolvere fino ad arrivare a uno stato settico estremamente pericoloso per la salute. Non da ultimo, direttamente relazionato al numero di piastrine circolanti, possono presentarsi sintomi di tipo emorragico.

➤ Incidenza

L'incidenza è stimata in circa 2 casi per 100000 persone e non emergono differenze di prevalenza tra maschi e femmine.

➤ Diagnosi

La **diagnosi** viene confermata con l'accertamento della pancitopenia (riduzione di tutti gli elementi cellulari del sangue: globuli rossi, bianchi e piastrine). La valutazione alla diagnosi consente anche di classificare il paziente in una dei tre gradi di malattia previsti: moderata, grave, gravissima.

➤ Prognosi e fattori prognostici

Il grado di malattia è un indicatore diretto della prognosi. Valori di neutrofili 500/microLitro, piastrine 20000/microLitro e una elevata riduzione della cellularità midollare sono tutti fattori prognostici negativi.

In ogni caso la sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi è abbastanza buona, in particolare nei bambini dove tocca anche il 90% nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali da donatore familiare.

Anche nel caso delle terapie di immunosoppressione l'aspettativa è buona, con valori intorno a 80% per i bambini. In questi casi però si deve anche considerare che, a seguito dei trattamenti, in circa il 10% dei pazienti la malattia può evolvere in Mielodisplasia o Leucemia.

La monosomia del 7 (perdita di una copia del cromosoma 7) rappresenta un fattore prognostico negativo perché predice la mancata risposta agli immunosoppressori e un'evoluzione della malattia.

➤ Terapia

Il **trattamento** di elezione dipende in gran parte dall'età e stato di salute del paziente, oltre che dalla disponibilità di un donatore compatibile. Per pazienti giovani e con donatore compatibile e/o che abbiano fallito una prima linea di terapia immunosoppressiva, il trapianto di **cellule staminali** rappresenta il trattamento di elezione, con un'alta probabilità di risoluzione della malattia. Nel caso in cui il donatore non fosse disponibile o le condizioni del paziente non lo consentano, il trattamento di riferimento è quello della immunosoppressione.

DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI.

In questa definizione sono incluse: la Mielofibrosi Idiopatica, la Leucemia Mielomonocitica Cronica, le sindromi Mielodisplastiche.

MIELOFIBROSI IDIOPATICA

La Mielofibrosi Idiopatica (MI) è una Neoplasia Mieloproliferativa Cronica (NMC) caratterizzata da fibrosi midollare, splenomegalia e anemia.

La MI è caratterizzata da due componenti, una cellulare ed una fibrotica. La componente cellulare deriva dalla trasformazione neoplastica di una cellula staminale emopoietica e la susseguente proliferazione dei cloni neoplastici. La componente fibrotica è identificata nei fibroblasti e nell'anomala produzione di fibre di collagene all'interno del midollo. La responsabilità di questa produzione di fibre è però a carico degli stessi cloni neoplastici che attivano segnali stimolatori in tal senso. Le cause responsabili dell'insorgenza di questa malattia non tutte completamente note. Sicuramente un ruolo nello sviluppo della malattia è svolto dalle radiazioni ionizzanti e/o dal benzene. Come in molte altre forme di neoplasie del sangue alla base della malattia vi sono

mutazioni genetiche e molecolari che attivano la proliferazione neoplastica delle cellule staminali ematopoietiche e di fibre collagene responsabili della fibrosi. Sono diverse le mutazioni genetiche identificate nei pazienti con MI.

Il gene alterato più comune identificato in circa il 50% dei pazienti con MI è il gene della Janus chinasi 2 (JAK2)

La malattia è sostanzialmente asintomatica nella prima fase, motivo per cui viene spesso diagnosticata nel corso di normali analisi di controllo, o può dare dolori addominali e disturbi del microcircolo. Quando la fase fibrotica prende il sopravvento, anche i sintomi clinici aumentano e si ampliano. Possono quindi apparire: febbre, perdita di peso, dolori ossei e sudorazione notturna. Con il decorso della malattia possono apparire anche anemia, trombosi e/o la compromissione della milza. La malattia ha un andamento cronico ma i dati di sopravvivenza sono i peggiori nel gruppo delle NMC. La malattia può evolvere in crisi blastica, una condizione clinica molto simile a una Leucemia Acuta, o entrare in una fase accelerata pur senza trasformazione in leucemia. Altre possibili complicazioni che incidono sul decorso della malattia sono le trombosi e infezioni.

➤ Incidenza

L'incidenza della malattia è bassa (stimata in circa 0,5-1,3 casi su 100000 persone) e rientra nella definizione di malattia rara. L'età media in cui viene effettuata la diagnosi si aggira sui 60-65 anni. Solo un 10% del totale dei pazienti presenta un'età inferiore ai 55 anni.

➤ Fattori di rischio

- Età. La mielofibrosi è più spesso diagnosticata in persone di età superiore a 50.
- Esposizione ad alcune sostanze chimiche (toluene e il benzene).
- Esposizione alle radiazioni

➤ Diagnosi

Nella gran parte dei casi la malattia viene diagnosticata durante delle normali analisi di controllo. La diagnosi viene effettuata seguendo i criteri stabiliti dalla WHO (World Health Organization) che richiede l'accertamento di diversi fattori: aspetti morfologici, clinici, genetici e istopatologici. L'istopatologia è essenziale per valutare lo stato di fibrosi del midollo e definire il grado di malattia. All'aumentare dello stato fibrotico si ha la contestuale diminuzione delle cellule nel midollo.

➤ Prognosi e fattori prognostici

Considerata la variabilità delle possibili complicazioni, è fondamentale attribuire un fattore di rischio al paziente, basato sullo stato della malattia e sulle possibili cure richieste.

Lo stato mutazionale è simile a quello della Trombocitopenia Essenziale (mutazione di JAK-2, CALR, MPL), ma in questa malattia l'assenza di tutte le mutazioni (triplo negativo) è un fattore che peggiora la prognosi.

➤ Terapia

La modulazione della terapia deve prendere in esame lo stato di malattia e il rischio calcolato. Il fattore di rischio viene calcolato tramite un sistema internazionale (IPSS o DIPSS) e distingue 4 categorie di rischio: basso, intermedio 1, intermedio 2, alto.

In un paziente a rischio basso, per esempio, la terapia sarà essenzialmente di tipo palliativo, mentre per rischi più elevati la terapia è mirata a contrastare i sintomi clinici (anemia, splenomegalia, trombocitosi, ecc.). La scoperta, nel 2005, della mutazione a carico del gene *JAK2*, presente in oltre la metà dei pazienti con mielofibrosi, ha rappresentato il primo passo verso lo sviluppo di trattamenti innovativi. Grazie alla successiva scoperta dell'iper-attivazione della via JAK-STAT e, in particolare, dell'attività aumentata delle proteine JAK1 e JAK2, è stato possibile sviluppare dei nuovi farmaci in grado di bloccare selettivamente le proteine anomale. Ruxolitinib è un inibitore delle tirosin chinasi JAK1 e JAK2 che ha rivoluzionato lo scenario terapeutico della mielofibrosi, rappresentando l'unico farmaco a essersi dimostrato in grado di aumentare significativamente la sopravvivenza dei pazienti. Il trattamento con ruxolitinib ha permesso alla quasi totalità dei soggetti con MF di ottenere una rapida e duratura riduzione della splenomegalia accanto a un miglioramento significativo di tutti i sintomi, tra cui il dolore addominale, le sudorazioni notturne, il prurito, il dolore osseo, la stanchezza. Ruxolitinib è il primo farmaco specifico per la mielofibrosi ad essere rimborsato in Italia.

➤ Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il trapianto allogenico costituisce la procedura clinica più importante per il raggiungimento della guarigione ma di contro presenta una percentuale di complicanze e insuccesso maggiore per cui rientra nell'iter terapeutico dei pazienti che rientrano nella fascia di rischio intermedio e alto rispettivamente del DIPSS e IPSS-R score e che siano eleggibili a tale procedura.

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Le sindromi mielodisplastiche o mielodisplasie sono un gruppo di patologie del sangue estremamente eterogenee. Sono dovute al danneggiamento delle cellule staminali del midollo osseo e si caratterizzano per una carenza delle cellule del sangue.

Le cellule staminali non sono più in grado di completare il loro processo maturativo e quindi si instaurano stati di anemia, piastrinopenia e granulocitopenia di gravità variabile. Per quel che riguarda la patogenesi le SMD vengono suddivise in due gruppi:

- Sindromi Mielodisplastiche primitive o idiopatiche - in questo gruppo rientrano tutte le sindromi che non hanno una causa nota all'origine della malattia;
-
- Sindromi Mielodisplastiche secondarie - in questo gruppo rientrano le malattie per cui nella storia clinica del paziente sono state identificate delle possibili cause di attenzione. Fattori come l'esposizione al benzene, a prodotti chimici con potenzialità genotossica, al **fumo**, rappresentano dei rischi correlati alla malattia. Altro discorso riguarda l'esposizione a

farmaci o radiazioni ionizzanti. In questi casi infatti la malattia può insorgere a seguito di trattamenti chemio o radioterapici, anche a distanza di anni.

Nonostante queste indicazioni di attenzione non è però ancora possibile definire con certezza quale sia la causa della malattia, che sembra essere causata da un progressivo accumulo di mutazioni e alterazioni genetiche.

In una porzione rilevante di casi (30-40%) la malattia evolverà ulteriormente e si trasformerà in una Leucemia Mieloide Acuta (LMA). Le cause che portano a questa ulteriore trasformazione non sono note, ma si ipotizza l'intervento di qualche ulteriore evento patogenetico.

L'evoluzione della malattia può essere acuta, con un rapido deterioramento dei parametri clinici, o subdola, con un modesto peggioramento dei sintomi già esistenti.

Secondo i criteri della World Health Organization - WHO la LMA viene diagnosticata alla presenza del 20% di blasti nel midollo osseo.

➤ Incidenza

La SMD ha un'incidenza stimata che si aggira sui 2-10 casi l'anno per 100.000 persone. Colpisce in particolare le persone anziane oltre i 70 anni di età (si stimano circa 3-4 mila casi all'anno) e poiché spesso all'esordio la malattia è asintomatica, la diagnosi è in molti casi tardiva.

DIAGNOSI

Per effettuare la diagnosi occorre che il paziente si sottoponga a **g**, in particolare l'esame emocromocitometrico. Le mielodisplasie infatti sono caratterizzate da citopenia, ovvero la carenza di uno o più elementi del sangue, un dato che emerge facilmente dalle analisi.

In presenza dei sintomi citati, confermati dalle analisi, è bene consultare un ematologo, che indirizzerà il paziente verso ulteriori approfondimenti al fine di ottenere una diagnosi corretta. L'inserimento in un percorso ematologico specialistico infatti consente di effettuare la giusta diagnosi e impostare la terapia migliore che tenga conto delle caratteristiche biologiche della patologia, dell'età del paziente, della presenza di altre eventuali malattie e del suo stato di salute generale.

➤ Prognosi e fattori prognostici

La complessità delle SMD si riflette sul decorso clinico che è contraddistinto da un progressivo aggravamento dell'anemia, con segni di granulocitopenia e Piastrinopenia sempre più frequenti nel corso del tempo.

In generale il decorso può essere distinto in quattro gruppi:

- cronico protratto - la malattia rimane stabile per lungo tempo, senza segni di peggioramento o evoluzione dei sintomi;
- cronico progressivo - l'andamento è comunque orientato alla lunga durata, ma con un lento peggioramento della sintomatologia e dello stato clinico della malattia;

- subacuto - caratterizzato da un progressivo peggioramento della malattia in un arco di tempo relativamente breve. L'evoluzione in LMA è molto frequente;
- acuto - la malattia peggiora rapidamente, la trasformazione in LMA è praticamente certa ed avviene in tempi brevi.

A causa delle numerose variabili che caratterizzano la malattia, non è semplice prevedere il tipo di decorso clinico. Grazie ad accurate analisi statistiche sono stati sviluppati scale di valutazione del rischio che prendono in considerazione un gran numero di parametri clinico-biologici ognuno con il proprio valore prognostico (R-IPSS; WPSS).

➤ Terapia

Grazie ai progressi della Ricerca è stato possibile comprendere i **meccanismi molecolari** sottostanti le mielodisplasie e sviluppare così trattamenti innovativi e sempre più personalizzati per i pazienti.

Vi sono due livelli di trattamento: nei pazienti con insufficienza midollare e basso rischio di progressione della malattia in leucemia, l'obiettivo è correggere l'anemia. Il farmaco di riferimento per il trattamento dell'anemia è l'eritropoietina, che agisce stimolando il midollo osseo a produrre più globuli rossi, ed è efficace nelle fasi iniziali della malattia. Negli ultimi anni nuovi farmaci si sono affiancati all'eritropoietina per il trattamento di sottogruppi molto specifici di pazienti: lenalidomide è molto efficace nel contrastare l'anemia nei soggetti con delezione 5q-, mentre. Nel 20-25% dei casi in cui la malattia è invece più aggressiva, occorre impedire la progressione in leucemia vengono oggi utilizzati soprattutto i farmaci ipometilanti, con l'obiettivo di rallentare l'evoluzione della malattia e migliorare la produzione di cellule del sangue dal midollo osseo.

➤ Trapianto di cellule staminali emopoietiche.

il trapianto allogenico costituisce la procedura clinica più importante per il raggiungimento della guarigione ma di contro presenta una percentuale di complicanze e insuccesso maggiore per cui rientra nell'iter terapeutico dei pazienti che rientrano nella fascia di rischio intermedio e alto rispettivamente del DIPSS e IPSS-R score e che siano eleggibili a tale procedura.

LEUCEMIA MIELOMONOCITA CRONICA

La **Leucemia** Mielomonocitica Cronica (LMMC) è una malattia caratterizzata dall'aumento di una specifica popolazione di globuli bianchi: i monociti.

È una malattia eterogenea, che compare solitamente in età avanzata e che presenta tratti caratteristici sia delle Sindromi Mielodisplastiche che delle Sindromi Mieloproliferative.

Ad oggi la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità colloca la LMMC tra le Sindromi Mielodisplastiche.

Dal punto di vista clinico la LMMC è caratterizzata dalla presenza di blasti nel midollo e nel sangue periferico, monocitosi (elevata presenza di monociti) nel sangue periferico e un significativo aumento dei precursori dei monociti midollari.

Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche è il trattamento con maggiore potenziale di successo, ma è anche di difficile attuazione in considerazione dell'elevata età dei pazienti.

LINFOMI

I Linfomi sono tumori causati dalla proliferazione incontrollata di un particolare tipo di globulo bianco: il linfocita. Il linfocita è una cellula essenziale per il nostro sistema immunitario che contribuisce a mantenerci al sicuro da agenti esterni.

Se ne riconoscono due tipi che, in base alla localizzazione del loro sviluppo, vengono chiamati B (sviluppo nel midollo osseo) o T (sviluppo nel timo).

Per ragioni genetiche (comparsa di mutazioni) i linfociti possono acquisire la capacità di replicarsi in modo incontrollato. Questo permette loro di invadere ed accumularsi nei linfonodi, o in altri organi, generando così il Linfoma.

Anche se i fattori che possono dare origine alla malattia sono in gran parte sconosciuti è noto che infezioni da alcuni virus o batteri, così come alcune **malattie croniche**, aumentano il rischio di sviluppare un linfoma.

A causa delle molteplici mutazioni che possono insorgere in diverse fasi dello sviluppo del linfocita, le caratteristiche dei linfomi sono estremamente variabili.

I linfomi comunque possono essere suddivisi in due gruppi:

- Linfoma di Hodgkin, dovuto alla trasformazione dei linfociti B
- Linfoma non Hodgkin, in cui possono essere coinvolti entrambe le tipologie di linfociti (B e T).

LINFOMA DI HODGKIN

Il linfoma è una malattia del sistema linfatico, cioè dell'insieme di tessuti che hanno la funzione di difendere l'organismo dagli agenti esterni e dalle malattie. Questo sistema comprende i linfonodi, la milza, il timo, il midollo osseo e altre piccole aree dell'organismo.

Il linfoma di Hodgkin può colpire tutte queste parti del corpo e poi diffondersi ad altri organi. Nel linfoma di Hodgkin, le cellule del sistema linfatico (chiamate linfociti B) crescono in modo anormale e possono accumularsi sia nel sistema linfatico stesso che in altri organi. Con il progredire della malattia, viene compromessa la capacità dell'organismo di combattere le infezioni.

➤ Incidenza

Ogni anno circa 4 persone ogni 100.000 abitanti contraggono un Linfoma di Hodgkin che, quindi, è considerato una malattia abbastanza rara. Tuttavia nell'ambito della popolazione di età compresa fra i 15 e i 35 anni rappresenta una delle più frequenti forme tumorali.

➤ Fattori di rischio

La causa precisa di questo tipo di linfoma non è ancora conosciuta, ma i principali fattori di rischio sono:

- età: le fasce più a rischio sono principalmente tra i 20 e i 30 anni e tra i 50 e i 60 anni
- storia familiare: fattori ambientali piuttosto che genetici sembrano essere chiamati in causa
- sesso: sembra che gli uomini presentino un rischio di ammalarsi leggermente maggiore
- virus di Epstein-Barr, responsabile della mononucleosi infettiva
- condizioni di immunodepressione (ad esempio in seguito a un trapianto d'organo o in caso di infezione da HIV)
- fattori geografici: il linfoma Hodgkin è maggiormente diffuso nel Nord Europa, negli Stati Uniti e in Canada e meno presente nei Paesi asiatici
- livello socio-economico: questo linfoma è più comune fra le persone che hanno un tenore di vita elevato.

➤ Diagnosi e stadiazione

Nella maggior parte dei casi il primo sintomo del linfoma di Hodgkin è il rilevamento, spesso casuale, di linfonodi aumentati di volume al collo, ascelle o inguine, non motivati da infezioni. Altri sintomi possono essere la presenza di febbre persistente, sudorazioni notturne profuse o prurito irrefrenabile. Il linfoma di Hodgkin ha tuttavia alcune caratteristiche cliniche peculiari, tra cui la diffusione "ordinata" a stazioni linfonodali limitrofe, cioè, come si dice comunemente, è un linfoma che "non salta le stazioni linfonodali". Ad esempio è tipico il coinvolgimento dei linfonodi sovra diaframmatici del collo, delle ascelle e del torace, ma molto raramente si verifica coinvolgimento linfonodale al collo e all'addome "saltando" il torace.

La diagnosi di certezza richiede l'asportazione chirurgica del tessuto patologico (solitamente un **linfonodo**) e il successivo esame istologico per verificare la presenza di modifiche nella struttura del linfonodo normale e per identificare l'eventuale presenza delle cellule caratteristiche del linfoma di Hodgkin, chiamate cellule di Reed-Sternberg.

Una volta ottenuta la diagnosi istologica è necessario effettuare la stadiazione della malattia. La diagnostica per immagini con ecografie, TAC e soprattutto la PET, è indispensabile per l'esatta definizione delle sedi di malattia.

Al termine di queste indagini al linfoma viene attribuito lo stadio: da I a IV in base al numero di sedi infiltrate e alla presenza di localizzazioni in organi non linfonodali, associato al suffisso A o B in base alla presenza o meno di segni sistemici (febbre, sudorazione, calo ponderale). In base allo stadio viene stabilito l'approccio terapeutico.

➤ Terapia

Le opzioni terapeutiche per il linfoma di Hodgkin dipendono principalmente dallo stadio della malattia al momento della diagnosi. Altrettanto importanti sono il numero e le stazioni di linfonodi intaccati e il coinvolgimento di uno o di entrambi i lati del diaframma. Altri fattori comprendono

l'età del paziente, i sintomi e lo stato di salute generale. La maggior parte delle persone trattate per linfoma di Hodgkin vanno incontro ad una remissione completa della malattia. I protocolli di ricerca clinica possono rappresentare un'opzione nei casi in cui il paziente non risponda alle terapie standard.

➤ Malattia in stadio iniziale (I-II)

Il paziente con linfoma di Hodgkin circoscritto a una o più aree dallo stesso lato del diaframma, viene sottoposto a una chemioterapia di breve durata (da 2 a 4 cicli) e successivamente a radioterapia con irradiazione dei linfonodi colpiti dalla malattia all'esordio. La radioterapia può in casi molto selezionati essere utilizzata da sola nei casi in cui il paziente presenti delle controindicazioni assolute alla chemioterapia. La radioterapia può aumentare il rischio di altre forme di tumori, ad esempio del seno o del polmone. Per le adolescenti e le donne sotto i 30 anni di età, questo rischio è considerato troppo elevato: anche per questo motivo oggi la radioterapia viene somministrata a basse dosi.

➤ Malattia in stadio avanzato (III-IV)

Il paziente con malattia estesa ad altri distretti linfonodali o ad altri organi è trattato con la chemioterapia, utilizzata anche in caso di recidiva dopo la radioterapia. Dopo la chemioterapia, generalmente 6 cicli, il paziente che all'esordio aveva localizzazioni di malattia di grosse dimensioni (>10 cm) riceve su quelle sedi un ciclo di radioterapia. Negli ultimi anni si è visto che il risultato della PET dopo i primi due cicli di trattamento è particolarmente importante nel predire la prognosi del paziente e l'eventuale rischio di recidiva.

➤ Recidiva

In caso di linfoma di Hodgkin recidivante dopo la chemioterapia iniziale, viene proposta al paziente l'opzione della chemioterapia in dosi elevate con trapianto di cellule staminali emopoietiche.

➤ Trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Trapianto autologo

Questo tipo di trapianto rappresenta il trattamento elettivo per i pazienti recidivati o non rispondenti dopo I linea di terapia.

Trapianto allogenico

Il trapianto da donatore allogenico è solitamente la seconda parte di una strategia che prevede un primo approccio autologo. Infatti come da linee guida è indicato nei pazienti recidivati dopo autologo.

Gli schemi di terapia più in uso sono ad intensità ridotta (RIC) e comprendono la combinazione di Fludarabina e Ciclofosfamide oppure Thiotepa e Ciclofosfamide. La scelta del trattamento è funzione dello stato di malattia al trapianto, di comorbidità, di anamnesi positiva per infezioni.

➤ Protocolli di ricerca clinica

La terapia standard di prima linea o di salvataggio è inefficace nel 15% circa dei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin. Per questi pazienti esiste l'opzione di partecipare a un protocollo di ricerca clinica che prevede l'utilizzo controllato di nuove terapie non ancora approvate ufficialmente.

I protocolli di ricerca clinica hanno lo scopo di determinare la sicurezza e l'efficacia di una terapia: possono non rappresentare una cura, ma prolungare la vita o migliorarne la qualità. Tali protocolli possono prevedere l'utilizzo di nuove molecole di diversa origine, come chemioterapici o terapie biologiche, la cui azione è mirata al meccanismo di proliferazione cellulare tipico di un preciso tipo di neoplasia (farmaci "intelligenti"). Per avere maggiori informazioni e capire quali protocolli possono essere adatti al proprio caso, è opportuno che il paziente si rivolga al proprio ematologo di fiducia. Infine, dati promettenti sono stati recentemente riportati anche con l'utilizzo di CAR-T contro l'antigene CD30 in pazienti con linfoma di Hodgkin recidivato/refrattario, che hanno dimostrato tassi elevati di risposte complete e un profilo di tossicità estremamente favorevole. Sono ancora da confermare i risultati a lungo termine di questi nuovi prodotti.

LINFOMI NON HODGKIN

Il Linfoma non Hodgkin (LNH) è un tumore maligno che origina dai **linfociti (B e T)**, cellule principali del sistema immunitario presenti nel sangue, nel tessuto linfatico di linfonodi, milza, timo e midollo osseo. I linfomi possono nascere da tutti i tipi di linfociti (B, T e NK): i più comuni nel nostro Paese sono i linfomi di derivazione dai linfociti B. Le cause di questo tipo di tumore non sono ancora del tutto chiare. Si sa che alla base vi è un'anormale produzione di linfociti. In condizioni non patologiche, questi seguono un normale ciclo di vita: i più vecchi muoiono mentre l'organismo ne produce di nuovi per sostituirli. Nel linfoma non Hodgkin, invece, i vecchi linfociti non muoiono, ma continuano ad aumentare e ad accumularsi all'interno dei linfonodi o di altri tessuti, che si ingrossano o si alterano nella loro struttura.

➤ Incidenza

I LNH rappresentano globalmente il 4-5% delle nuove diagnosi di neoplasia nella popolazione occidentale e in Italia sono la quinta forma di cancro più comune negli uomini e la sesta nelle donne. L'età mediana di insorgenza è compresa tra i 50 e 60 anni e l'incidenza tende ad incrementare con l'aumentare dell'età. Tuttavia il LNH può presentarsi ad ogni età. In Italia si calcolano 15-18 nuovi casi per 100.000 abitanti ogni anno.

➤ Fattori di rischio

La causa precisa di questo tipo di linfoma non è ancora conosciuta, ma alcuni fattori che possono aumentare il rischio di ammalarsi sono:

- condizioni di immunodepressione (ad esempio in seguito a un trapianto d'organo o a infezione da HIV).
- alcune infezioni virali, tra cui HIV, epatite C e virus di Epstein-Barr (responsabile della mononucleosi infettiva).
- agenti chimici presenti ad esempio negli insetticidi.
- età (soprattutto dopo i 60 anni).

➤ Diagnosi e stadiazione

I LNH hanno una variabilità clinica importante. Ad oggi sono identificate più di 40 forme diverse di LNH, ciascuna delle quali è caratterizzata da un peculiare quadro istologico, immunoistochimico e genetico-molecolare a cui segue un diverso andamento clinico-prognostico e quindi uno specifico approccio terapeutico.

In caso di sospetta diagnosi di LNH è innanzitutto necessario sottoporsi rapidamente ad una accurata visita medica. L'ingrossamento dei linfonodi del collo, ascelle o inguine in assenza di dolore è spesso il più frequente e unico segno di linfoma. Possono essere presenti sintomi sistemici come febbre, sudorazione notturna, perdita di peso e prurito persistente. Vengono quindi eseguite le analisi del sangue e delle urine per escludere un'infezione o un'altra malattia che possano essere la causa dell'ingrossamento dei linfonodi.

La diagnosi di LNH viene fatta esclusivamente attraverso la **biopsia** di un intero linfonodo o di un campione congruo della massa tumorale. Le tecniche di agoaspirato linfonodale non assicurano l'attendibilità della diagnosi e non sono quindi sufficienti per una corretta caratterizzazione del tumore. Il tessuto prelevato deve essere analizzato da un **esperto emolinfopatologo** in quanto una accurata diagnosi istopatologica è fondamentale.

Successivamente vengono prescritti radiografie, TAC, spesso PET e a volte **RMN**, allo scopo di valutare l'estensione della malattia ai vari organi e tessuti. A questi esami si aggiunge la biopsia osteomidollare, utile per determinare la presenza di cellule malate a livello del midollo osseo. Al termine di queste indagini al linfoma viene attribuito lo stadio: da I a IV in base al numero di sedi infiltrate, alla presenza di localizzazioni in organi non linfonodali, e il suffisso B o A alla presenza o meno di segni sistemici (febbre, sudorazione, calo ponderale).

➤ Terapia

Storicamente i LNH vengono suddivisi in linfomi indolenti (basso grado di malignità) e linfomi aggressivi (alto grado di malignità).

I linfomi indolenti presentano un andamento clinico più lento, che in genere consente una lunga sopravvivenza, calcolata in anni, anche quando non si ottiene l'eradicazione della malattia. In alcuni casi, selezionati in base alla presentazione clinica e all'età, il paziente nella fase iniziale può essere osservato in assenza di terapia (*watch and wait*) e quindi poi trattato se la malattia presenta una progressione clinica nel tempo.

I linfomi aggressivi sono caratterizzati da un rapido decorso clinico e da una minore sopravvivenza ma, se trattati in maniera idonea, possono guarire. La forma più frequente è il linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBCL), che rappresenta da solo circa il 40% di tutti i linfomi aggressivi.

La scelta della terapia pertanto dipende dal tipo e dallo stadio del linfoma non-Hodgkin, dall'età del paziente e dal suo stato di salute generale.

➤ **Malattia in stadio iniziale (I-II)**

Il paziente affetto da linfoma indolente in stadio iniziale (ossia con malattia localizzata da un lato del diaframma) viene generalmente sottoposto a radioterapia con l'applicazione di radiazioni in dosi adatte per distruggere le cellule neoplastiche. Il paziente affetto da linfoma aggressivo in stadio iniziale, invece, a meno di gravi comorbidità, viene sottoposto ad una breve chemioterapia (3 cicli) associata ad anticorpo monoclonale (rituximab) se la malattia è derivata dai linfociti B, e viene successivamente sottoposto a radioterapia di consolidamento sulle sedi di malattia.

➤ **Malattia in stadio avanzato (III-IV)**

Il paziente affetto da linfoma indolente in stadio avanzato non sempre necessita di un trattamento immediato: se la malattia non mostra segni clinici di rapida evoluzione, si può rimandarne l'inizio monitorando regolarmente il paziente. In caso contrario vengono effettuati da 6 a 8 cicli chemioterapia, sempre associata a rituximab se il linfoma è di derivazione B-linfocitaria. Il paziente affetto da linfoma aggressivo a uno stadio avanzato viene sottoposto a 6-8 cicli di chemioterapia (sempre associata a rituximab per i linfomi B) da iniziarsi in tempi piuttosto rapidi. Nella scelta della chemioterapia vengono utilizzate combinazioni di farmaci, somministrati tramite iniezione endovenosa, per distruggere le cellule tumorali che crescono rapidamente. Esistono anche farmaci da assumere per via orale, che tuttavia vengono oggi riservati a pazienti anziani o con altre patologie concomitanti che rendono troppo rischiosa la somministrazione della terapia endovenosa. I linfomi aggressivi possono insorgere anche primitivamente in sedi extranodali uniche, ad esempio il cervello, e in questo caso richiedere trattamenti chemioterapici dedicati e radioterapia aggiuntiva.

➤ **Recidiva**

In caso di linfoma non Hodgkin recidivante dopo la chemioterapia iniziale, viene proposta in pazienti fino a 65-70 anni di età ed in buone condizioni l'opzione della chemioterapia in dosi elevate con trapianto di cellule staminali emopoietiche.

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE.

➤ **Trapianto autologo:**

Il trapianto autologo viene considerato come terapia standard nei pazienti affetti da Linfoma primitivo cerebrale in I remissione e linfoma mantellare in I-II remissione, da linfoma a grandi cellule B e linfoma follicolare recidivati in II remissione di malattia, può essere considerata un'opzione terapeutica nei pazienti refrattari o ad alto rischio in I linea.

➤ Trapianto allogenico:

Il trapianto da donatore allogenico è solitamente la seconda parte di una strategia che prevede un primo approccio autologo. Infatti come da linee guida è indicato nei pazienti recidivati dopo autologo.

Gli schemi di terapia più in uso sono ad intensità ridotta (RIC) e comprendono la combinazione di Fludarabina e Ciclofosfamide oppure Thiotepa e Ciclofosfamide. La scelta del trattamento è funzione dello stato di malattia al trapianto, di comorbidità, di anamnesi positiva per infezioni.

➤ CAR-T

Le CAR-T sono una terapia innovativa in campo onco-ematologico, che permette di offrire una possibilità di cura a pazienti con Linfomi non Hodgkin refrattari o ricaduti dopo una o più terapie convenzionali. Come precedentemente menzionato le CAR-T rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, frutto dei progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare. Sono, più nello specifico, terapie geniche, poichè agiscono attraverso l'inserzione di materiale genetico all'interno delle cellule dell'organismo umano. Le CAR-T utilizzano specifiche cellule immunitarie (i linfociti T), un particolare tipo di globuli bianchi responsabili della difesa del nostro organismo dalle malattie considerati i "soldati" del nostro sistema immunitario, che vengono estratte da un campione di sangue del paziente, modificate geneticamente e coltivate in laboratorio ("ingegnerizzate") per essere poi re-infuse nel paziente per attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia.

GAMMOPATIE MONOCLONALI

Le Gammopatie monoclonali sono caratterizzati dall'alterazione di alcune, particolari cellule del sistema immunitario: le plasmacellule. Le plasmacellule sono localizzate nel **midollo osseo** e producono gli anticorpi. In condizioni normali ogni plasmacellula produce un anticorpo leggermente differente dagli altri e questo consente al nostro sistema immunitario di ampliare la sua capacità di risposta verso gli agenti esterni. Nelle gammopatie monoclonali invece interviene una trasformazione che fa sì che la plasmacellula cominci a replicarsi in modo non controllato, generando cloni di sé stessa e producendo numerose copie dello stesso anticorpo (monoclonale).

Le gammopatie monoclonali possono essere suddivise in due forme principali:

- Mieloma Multiplo;
- Gammopatie Monoclonali di significato indeterminato.

MIELOMA MULTIPLO

Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia ematologica che interessa le plasmacellule, un tipo di globuli bianchi prodotto dal midollo osseo e destinato alla produzione di anticorpi, normalmente in corso di infezioni. Il MM è caratterizzato da un accumulo anomalo di plasmacellule maligne (in quanto mutate da un evento oncogeno) nel midollo osseo.

➤ Incidenza

Il MM rappresenta circa il 10% delle patologie ematologiche ed insorge tipicamente in età avanzata, con una media alla diagnosi di circa 60 anni.

➤ Fattori di rischio

Alcuni fattori possono essere correlati ad un maggior rischio di ammalarsi di mieloma multiplo:

- età: la maggior parte dei pazienti ha più di 50 anni, con una concentrazione maggiore dopo i 65 anni; solo il 2% degli ammalati ha meno di 40 anni.
- sesso: gli uomini sono leggermente più a rischio delle donne.
- preesistente gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS).
- obesità.
- esposizione alle radiazioni e a sostanze presenti nella lavorazione dell'industria del petrolio.

➤ Sintomi

Il Mieloma Multiplo (MM) si presenta clinicamente in modo estremamente variabile: non esistono sintomi specifici della malattia. Fino a un terzo dei pazienti può essere asintomatico al momento della diagnosi, tanto che la malattia viene scoperta durante esami del sangue di routine.

Le caratteristiche più comuni di malattia sono:

- Sintomatologia ossea, come dolore lombare, su ossa lunghe, cranio, coste e pelvi. Il dolore è di solito persistente e risponde poco alla comune terapia anti-dolorifica. Se il danno osseo persiste, si può osservare una curvatura anomala della colonna vertebrale, un collasso vertebrale o fratture patologiche.
- Nei casi più gravi, possono comparire problemi neurologici, come debolezza, perdita di sensibilità nelle gambe e perdita del controllo vescicale, a causa della compressione del midollo spinale o delle radici nervose da parte delle lesioni scheletriche.
- Infezioni frequenti e persistenti, soprattutto respiratorie.
- Stanchezza, scarsa resistenza all'esercizio fisico e mancanza di respiro dopo lieve sforzo causate dall'anemia.
- Inoltre, lesioni rossastre/viola sulla pelle come lividi o contusioni, sanguinamento gengivale o da naso (epistassi) se è presente trombocitopenia
- Altri sintomi non specifici, come confusione, cefalea, disturbi visivi passeggeri, febbre e perdita di peso (presenti soprattutto in caso di insufficienza renale grave e/o ipocalcemia).

➤ Diagnosi

La valutazione diagnostica iniziale in tutti i pazienti comprende l'anamnesi, l'esame fisico e gli esami di laboratorio. I pazienti, in cui gli esiti di questi esami indicano il sospetto di mieloma multiplo (MM), devono essere sottoposti a ulteriori esami, quali l'ago aspirato del midollo osseo, la biopsia osteo-midollare e le indagini scheletriche, per confermare la diagnosi e valutare

l'eventuale estensione di malattia. La valutazione della proteina M è poi utile per monitorare il decorso della malattia durante e dopo la terapia.

➤ Esami di laboratorio

L'approccio diagnostico iniziale in tutti i pazienti comprende i seguenti esami ematici basali:

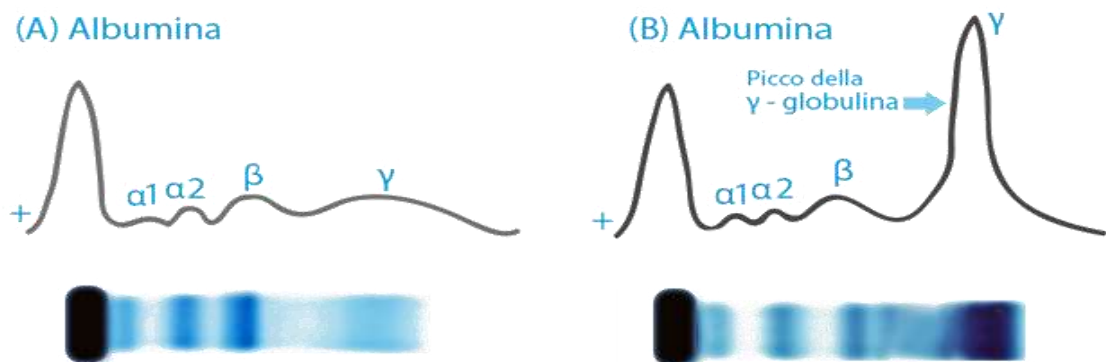
- Test ematologici che, condotti tramite prelievo del sangue, stabiliscono la presenza e l'entità delle anomalie delle cellule del sangue: emocromo completo con formula leucocitaria, velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), indicatore della concentrazione di proteina M.
- Test chimico-clinici che permettono di chiarire la composizione degli elementi non cellulari del sangue e forniscono indicazioni della funzionalità di organi e sistemi importanti, come quello epatico e renale: azotemia (BUN), creatininemia, elettroliti, calcio e albumina sierica.

➤ Valutazione della proteina M

La proteina M o proteina monoclonale è presente nel siero e/o nelle urine del 98% dei pazienti con MM (evidenza del picco M o picco monoclonale - vedi Picco M). La sua individuazione e il suo dosaggio sono elementi essenziali per la diagnosi e la valutazione del successo del trattamento.

I principali test di laboratorio che vengono utilizzati per valutare la proteina M nel sangue e nelle urine sono:

- Elettroforesi proteica del siero e delle urine (SPEP o UPEP), esame che consente di separare le diverse proteine presenti in un campione di sangue o di urine, sulla base delle dimensioni e della carica elettrica. Le proteine vengono separate in 5 gruppi principali denominati albumina, globuline α_1 , α_2 , β e γ . In un soggetto sano, il tracciato di elettroforesi proteica sierica normale mostra la separazione in albumina, globuline α_1 , α_2 , β e γ . Diversamente, il tracciato di elettroforesi proteica sierica in un paziente con mieloma mostra un picco M o picco monoclonale prominente nella regione della γ globulina (talora nella beta), indice della secrezione di una grande quantità di immunoglobulina monoclonale (proteina M).



- L'elettroforesi proteica del siero e delle urine (SPEP e UPEP) possono essere usate per identificare la presenza di una proteina monoclonale ma non permettono la caratterizzazione della proteina. Utile anche per definire la risposta del mieloma al trattamento. Se non viene più rilevata la presenza della proteina M, e se negativa anche la IFE, significa che è stata ottenuta una risposta clinica completa.
- Immuno-elettroforesi (IEP) o immunofissazione sierica (IFE), tecnica molto più sensibile della SPEP e della UPEP, che garantisce informazioni sul tipo di proteina M e rivela minime tracce della stessa.
- Proteinuria delle 24 ore: esame che dosa la quantità di proteine escrete nelle 24 ore. Può essere aumentata per diverse cause; per attribuirlo al MM vanno eseguite la UPEP e IFU.
- Immunofissazione urinaria o della proteina di Bence Jones, esame che consente di individuare la presenza di tracce di catene leggere libere di immunoglobuline monoclonali nelle urine. Costituisce un criterio di risposta completa se scompare dopo terapia.
- Saggio delle catene leggere libere nel siero, tecnica estremamente sensibile per la valutazione delle catene leggere libere delle immunoglobuline, circolanti nel sangue, particolarmente utile nel caso di mieloma che secerne piccole quantità di proteina M, quali ad esempio: mieloma a catene leggere, plasmocitoma solitario.

➤ Indagini radiologiche

Sono disponibili diverse procedure radiologiche, ciascuna con un ruolo diverso:

- Esame radiologico piano dello scheletro (serie di radiografie di cranio, colonna, coste e ossa lunghe di braccia/gambe), utile per rilevare la presenza di lesioni ossee nel MM.
- Risonanza magnetica (MRI) fornisce informazioni sull'infiltrazione del mieloma nel midollo osseo. È in grado di rilevare la presenza di lesioni focali indicative di un mieloma asintomatico. Differenzia inoltre i collassi vertebrali benigni (osteoporotici) e tumorali, secondari al MM e identifica eventuali complicazioni neurologiche.
- Tomografia computerizzata (CT) usata per visualizzare una sospetta compressione del midollo quando la risonanza magnetica (MRI) non è disponibile o come supporto alla radiografia quando i risultati sono ambigui o come guida alla biopsia.
- Tomografia a emissione di positroni (PET/TC) utile nel rilevare masse di tessuto molle e per valutare l'estensione e il metabolismo delle lesioni ossee. È l'esame di elezione per il monitoraggio dei pazienti in trattamento.

➤ Aspirato e biopsia midollare

L'analisi del midollo osseo viene utilizzata per diagnosticare e stadare le neoplasie ematologiche come il MM.

In particolare, la biopsia si esegue con un ago speciale per midollo osseo, chiamato ago Jamshidi, che rimuove una porzione solida di midollo osseo di circa 2 cm di lunghezza e 15 mm di diametro.

L'aspirato è un piccolo campione liquido di midollo osseo ottenuto mediante una siringa dotata di un ago per aspirazione del midollo osseo. Dalle plasmacellule aspirate si effettuano l'analisi citologica e l'analisi citogenetico-molecolare.

➤ Altri esami

- β 2-microglobulina sierica, proteina normalmente presente sulla superficie dei globuli bianchi, la cui concentrazione è correlata al numero di cellule del mieloma multiplo nel corpo, ed è il miglior indicatore singolo del carico tumorale.
- Proteina C reattiva, proteina anomala prodotta soprattutto dal fegato durante un processo infiammatorio acuto. La sua concentrazione può aumentare in caso di: infezioni, malattie infiammatorie come l'artrite ed il cancro. La PCR viene usata come indicatore prognostico nel mieloma multiplo.
- Lattato deidrogenasi sierica, indicatore di carico tumorale che misura la concentrazione di LDH nel sangue, enzima presente nelle cellule di molti tessuti, rilasciato nel sangue quando le cellule di questi tessuti sono malate.
- Analisi citogenetica o l'ibridazione in situ a fluorescenza (FISH), per la rilevazione di anomalie cromosomiche.

➤ Stadiazione

Una volta conclusi gli accertamenti, viene definita la classificazione di rischio sulla base di un Sistema di Stadiazione Internazionale (ISS, International Staging System). Per i pazienti con presenza di proteina M nel sangue o nelle urine, che però non sono affetti da mieloma, può essere formulata la diagnosi di gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) o di mieloma multiplo indolente ("smoldering"). Queste situazioni non necessitano di trattamento ma, potendosi trasformare in mieloma multiplo sintomatico, vanno tenute sotto stretta osservazione.

➤ Prognosi e fattori prognostici

La prognosi della malattia è notevolmente aumentata nel corso degli ultimi anni grazie a nuovi farmaci e ottimizzazione di strategie terapeutiche arrivando al momento ad un'**aspettativa di vita** media di circa 7 anni (poco tempo fa erano 2).

Età e malattie concomitanti del paziente sono fattori prognostici perché influiscono direttamente sull'applicabilità delle opzioni terapeutiche.

Le caratteristiche e il danno genetico presente nella regione cromosomica 14q32 rappresentano un fattore prognostico, così come le altre lesioni genetiche riscontrabili.

Altro fattore prognostico è dato dall'analisi dell'attività metabolica della malattia, analizzata tramite PET/TC sia alla diagnosi che in momenti successivi alla terapia, dove la persistenza della stessa rappresenta un fattore negativo e dall'entità della massa tumorale.

➤ Terapia

Sebbene non esista una cura, numerosi trattamenti efficaci possono prolungare la sopravvivenza e

migliorare enormemente la qualità della vita dei pazienti. Per i pazienti affetti da mieloma multiplo asintomatico, non vi è indicazione ad alcun trattamento: in questi casi, il paziente è soggetto a controlli frequenti per verificare l'eventuale evoluzione in mieloma multiplo sintomatico. Le scelte terapeutiche iniziali dipendono essenzialmente dall'età del paziente, da alcune caratteristiche cliniche e dalla presenza di comorbidità.

Il trapianto di cellule staminali autologhe è la terapia d'elezione per i pazienti con età e condizioni fisiche generali ottimali.

➤ Pazienti non eleggibili a trapianto

I pazienti non idonei al trapianto di cellule staminali ricevono in genere una terapia di combinazione tra farmaci chemioterapici e farmaci biologici quali melfalan, prednisone, thalidomide, bortezomib, e lenalidomide.

➤ Pazienti eleggibili a trapianto

I pazienti candidati al trapianto vengono inizialmente sottoposti ad un trattamento con nuovi farmaci per consentire di eliminare la maggior parte delle cellule neoplastiche. In seguito, si raccolgono le cellule staminali dal sangue periferico del paziente, tramite una procedura di leucaferesi. Il trapianto di cellule staminali (o terapia con cellule staminali autologhe) comporta la reinfusione dei progenitori ematopoietici del paziente stesso (cellule staminali autologhe) per rendere possibile una chemioterapia a dosaggio molto elevato. Anche se il trapianto di cellule staminali non è in grado attualmente di guarire il mieloma, influenza la sopravvivenza dei pazienti. Per ciascun paziente idoneo vengono raccolte un numero di cellule staminali sufficienti per effettuare due trapianti. Quasi tutti i pazienti se eleggibili dovranno effettuare dopo trapianto una terapia di mantenimento con Lenalidomide.

Il trapianto allogenico, soprattutto dopo l'introduzione dei nuovi farmaci biologici, viene utilizzato solo in casi selezionati come pazienti ad alto rischio giovani.

➤ Trattamento del mieloma recidivato.

Quasi tutti i pazienti affetti da mieloma sono destinati ad avere una recidiva. Se questa si presenta a distanza di più di sei mesi dall'interruzione della terapia, di solito si riprende il regime chemioterapico iniziale. Tuttavia vi sono ad oggi numerosi nuovi farmaci inibitori del proteosoma (carfimizomib...), anticorpi monoclonali (daratumumab...) che si sono rivelati efficaci nella recidiva del mieloma o nei soggetti non responsivi a terapia di prima linea. I farmaci consigliati variano in base alla gravità della recidiva.

Si può raccomandare un terzo trapianto a quei pazienti per i quali sono già state raccolte e conservate le cellule staminali se la recidiva è avvenuta a lungo termine dopo l'ultima procedura trapiantologica.

AMILOIDOSI

L'**Amiloidosi** è caratterizzata da un accumulo di aggregati proteici in diversi tessuti del corpo.

Esistono due forme di Amiloidosi: la AA e la AL. Nella AA la proteina di accumulo è definita amiloide sierica A (prealbumina), nella AL invece si tratta di depositi derivanti da frammenti delle immunoglobuline, in particolare delle loro catene leggere. L'Amiloidosi AL è una malattia di pertinenza ematologica e si associa alla presenza di malattie linfoproliferative, in particolare il Mieloma Multiplo. Per loro caratteristiche funzionali, le immunoglobuline hanno regioni ad alta variabilità strutturale per favorire la necessaria variabilità funzionale. Alcune mutazioni in punti specifici delle catene immunoglobuliniche possono innescare dei meccanismi di autoassemblamento. Questi formano poi dei depositi che, stabilizzati da un'altra proteina (SAP), non vengono correttamente eliminati e digeriti dalle cellule deposte a farlo: i macrofagi. Con il passare del tempo i depositi si accumuleranno in diverse zone del corpo provocando dei rilevanti danni d'organo, in particolare a reni, cuore e tratto gastrointestinale. Unica eccezione è rappresentata dal sistema nervoso centrale, in quanto protetto dalla membrana emato-encefalica.

➤ Terapia

I pazienti candidati a trapianto vengono inizialmente sottoposti a trattamento con nuovi farmaci per consentire la migliore risposta alla malattia successivamente il singolo trapianto autologo è considerato la terapia standard nei pazienti affetti da Amiloidosi AL in I linea che non presentino un coinvolgimento cardiaco avanzato.

SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla è una patologia neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita di mielina (la sostanza che riveste le fibre nervose della sostanza bianca) in più aree (da cui il nome "multipla"). Il processo di demielinizzazione può determinare danni o perdita della mielina e la formazione di lesioni (**placche**) che possono evolvere da una fase infiammatoria iniziale a una fase cronica in cui assumono caratteristiche simili a cicatrici da cui deriva il termine "sclerosi".

La sclerosi multipla insorge in ogni età della vita, ma i soggetti maggiormente colpiti risultano essere quelli tra i 20 e i 40 anni; le donne risultano colpite in numero doppio rispetto agli uomini. La prognosi è molto variabile: la forma più comune è caratterizzata da fasi in cui la patologia si manifesta intervallata da fasi di remissione di diversa durata. Nelle prime fasi della malattia la **regressione** dei segni risulta pressoché completa, ma con il passare del tempo i sintomi persistono sempre più a lungo dando vita a invalidità progressiva.

➤ Cause della malattia

Le cause all'origine della sclerosi multipla sono ancora sconosciute. Attualmente si ritiene che la sclerosi multipla sia una malattia autoimmune: alla base della perdita di mielina c'è infatti un'alterazione nella risposta del sistema immunitario che attaccherebbe la mielina come se fosse

un agente esterno da combattere (uno dei principali bersagli della risposta immunitaria alterata è la "proteina basica della mielina", ovvero uno dei costituenti della mielina stessa).

Diversi i fattori che giocano un ruolo di una certa importanza nell'insorgenza della sclerosi multipla, sui quali si sta ancora studiando:

- l'ambiente (i Paesi a clima temperato sono a maggior rischio);
- l'etnia (l'origine caucasica determina una maggiore predisposizione);
- l'esposizione ad agenti infettivi (virus, batteri), soprattutto nei primi anni di vita;
- la predisposizione genetica.

➤ Sintomi

Diversi sono i modi in cui si può presentare la sclerosi multipla. Sebbene i sintomi possano essere diversi da persona a persona, ce ne sono alcuni che risultano più frequenti di altri, in particolare nelle prime fasi della malattia:

- disturbi visivi (calo rapido e significativo della vista; sdoppiamento della vista; movimenti non controllabili dell'occhio);
- disturbi della sensibilità: rilevanti e persistenti formicolii; intorpidimento degli arti; perdita di sensibilità al tatto; difficoltà a percepire il caldo e il freddo;
- fatica e debolezza: difficoltà a svolgere anche le semplici attività quotidiane, perdita di forza muscolare.

➤ Diagnosi

La diagnosi della sclerosi multipla si basa principalmente sull'osservazione dei segni e della sintomatologia riportata dal paziente. Due sono in particolare gli esami che possono portare alla diagnosi:

- la risonanza magnetica, che consente di visualizzare le placche demielinizzate;
- l'esame dei potenziali evocati (registrazione dell'attività elettrica cerebrale) permettono di ricercare lesioni ancora latenti, stabilendo così il carattere multifocale delle placche demielinizzate tipico della sclerosi multipla;
- l'esame del liquido cerebrospinale mediante puntura lombare, che può evidenziare la presenza di globuli bianchi e l'aumento delle proteine e degli anticorpi, a testimonianza dell'"attivazione" del sistema immunitario;
- l'esame del sangue, anche per escludere altre patologie.

Fondamentali, per diagnosticare la sclerosi multipla, risultano essere inoltre la storia clinica del paziente e l'esito della visita neurologica.

➤ Terapia

Attualmente purtroppo non esistono farmaci per di trattare definitivamente la malattia. L'utilizzo combinato di alcuni farmaci è in grado però di ridurre l'incidenza e la severità degli attacchi nella maggior parte dei casi:

- corticosteroidi, che abbreviano le ricadute e ne riducono la gravità;

- immunomodulanti e immunosoppressori, che prevengono le ricadute e ritardano la progressione della malattia.

Per massimizzare l'indipendenza del soggetto, ridurre la disabilità e prevenire complicanze secondarie è molto importante anche inserire il paziente all'interno di un percorso riabilitativo (non solo dal punto di vista fisico, ma anche psicologico e sociale).

➤ Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche è considerata terapia standard nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SMRR).

Produzione Scientifica

Il personale del CTMO ha molta esperienza nella disciplina ematologica con particolare riferimento alla trapiantologia e terapie cellulari. Ha condotto numerose ricerche che hanno portato alla pubblicazione di molti lavori scientifici (pubblicazioni in esteso, abstracts, volumi) con elevato Impact Factor derivato da contributi a studi in Registri Internazionali. Diverse le partecipazioni, in qualità di relatori o moderatori, in diversi eventi nazionali ed internazionali. Ha offerto, inoltre, diverse consulenze in ambito scientifico.

Di seguito, un riepilogo.

➤ Pubblicazioni

1. Reduced intensity versus non-myeloablative conditioning regimen for haploidentical transplantation and post-transplantation cyclophosphamide in complete remission acute myeloid leukemia: a study from the ALWP of the EBMT.

Devillier R, Galimard JE, Labopin M, Blaise D, Raiola AM, Pavlu J, Castagna L, Socié G, Chalandon Y, Martino M, Stölzel F, Bug G, Bruno B, Vrhovac R, Charbonnier A, Olivieri A, Bay JO, Arroyo H, Yakoub-Agha I, Avenoso D, Neubauer A, Nguyen S, Forcade E, Brissot E, Savani B, Nagler A, Mohty M.

Bone Marrow Transplant. 2022 Jun 25. doi: 10.1038/s41409-022-01674-x. Online ahead of print.PMID: 35752739

2. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 3-year follow-up of a multicenter, retrospective clinical experience with 319 cases outside of controlled clinical trials.

Bruzzese A, Derudas D, Galli M, Martino EA, Rocco S, Conticello C, Califano C, Giuliani N, Mangiacavalli S, Farina G, Lombardo A, Brunori M, Rossi E, Antonioli E, Ria R, Zambello R, Di Renzo N, Mele G, Marcacci G, Pietrantuono G, Palumbo G, Cascavilla N, Cerchione C, Belotti A, Criscuolo C, Uccello G, Curci P, Vigna E, Mendicino F, Iaccino E, Mimmi S, Botta C, Vincelli D, Sgherza N, Bonalumi A, Cupelli L, Stocchi R, Martino M, Ballanti S, Gangemi D, Gagliardi A, Gamberi B, Pompa A, Tripepi G, Frigeri F, Consoli U, Bringhen S, Zamagni E, Patriarca F, De Stefano V, Di Raimondo F, Palmieri S, Petrucci MT, Offidani M, Musto P, Boccadoro M, Cavo M, Neri A, Morabito F, Gentile M.

3. Deciphering the effects of graft Tregs on chronic graft-versus-host disease: results from a prospective, multicenter study in patients with acute leukemia undergoing allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.
Delia M, Carluccio P, Gagliardi VP, Mestice A, Chiusolo P, Arpinati M, Milone GA, Martino M, Mazza P, Ingrosso C, Vacca A, Saporiti G, Zallio F, Attolico I, Pastore D, Specchia G, Albano F, Musto P.
Bone Marrow Transplant. 2022 Jun;57(6):1042-1044. doi: 10.1038/s41409-022-01676-9. Epub 2022 Apr 19.
PMID: 35440806
4. Myeloablative conditioning with thiotepa-busulfan-fludarabine does not improve the outcome of patients transplanted with active leukemia: final results of the GITMO prospective trial GANDALF-01.
Bonifazi F, Pavoni C, Peccatori J, Giglio F, Arpinati M, Busca A, Bernasconi P, Grassi A, Iori AP, Patriarca F, Brunello L, Di Grazia C, Carella AM, Cilloni D, Picardi A, Proia A, Santarone S, Sorasio R, Carluccio P, Chiusolo P, Cupri A, Luppi M, Nozzoli C, Baronciani D, Casini M, Grillo G, Musso M, Onida F, Palazzo G, Parma M, Tringali S, Vacca A, Vallisa D, Sacchi N, Oldani E, Masciulli A, Gheorghiu A, Girmenia C, Martino M, Bruno B, Rambaldi A, Ciceri F; GITMO.
Bone Marrow Transplant. 2022 Jun;57(6):949-958. doi: 10.1038/s41409-022-01626-5. Epub 2022 Apr 12.
PMID: 35413985 Free PMC article. Clinical Trial.
5. Post-transplant cyclophosphamide in one-antigen mismatched unrelated donor transplantation versus haploidentical transplantation in acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT.
Battipaglia G, Galimard JE, Labopin M, Raiola AM, Blaise D, Ruggeri A, Koc Y, Gülbas Z, Vitek A, Sica S, Diez-Martin JL, Castagna L, Bruno B, Rovira M, Moiseev I, Martino M, Grillo G, Araujo MC, Bulabois CE, Nguyen S, Socié G, Arat M, Pavlu J, Tischer J, Martin H, Corral LL, Choi G, Forcade E, McDonald A, Pane F, Bazarbachi A, Ciceri F, Nagler A, Mohty M.
Bone Marrow Transplant. 2022 Apr;57(4):562-571. doi: 10.1038/s41409-022-01577-x. Epub 2022 Jan 25.
PMID: 35079140
6. The association of graft-versus-leukemia effect and graft-versus host disease in haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide for AML.
Shimoni A, Labopin M, Angelucci E, Blaise D, Ciceri F, Koc Y, Gülbas Z, Diez-Martin JL, Bruno B, Castagna L, Martino M, Rovira M, Mohty M, Nagler A.

Bone Marrow Transplant. 2022 Mar;57(3):384-390. doi: 10.1038/s41409-021-01493-6. Epub 2022 Jan 13.
PMID: 35022535

- 7.** GITMO Registry Study on Allogeneic Transplantation in Patients Aged ≥ 60 Years from 2000 to 2017: Improvements and Criticisms.

Malagola M, Polverelli N, Rubini V, Martino M, Patriarca F, Bruno B, Giaccone L, Grillo G, Bramanti S, Bernasconi P, De Gobbi M, Natale A, Terruzzi E, Olivieri A, Chiusolo P, Carella AM, Casini M, Nozzoli C, Mazza P, Bassi S, Onida F, Vacca A, Falcioni S, Luppi M, Iori AP, Pavone V, Skert C, Carluccio P, Borghero C, Proia A, Selleri C, Sacchi N, Mammoliti S, Oldani E, Ciceri F, Russo D, Bonifazi F.

Transplant Cell Ther. 2022 Feb;28(2):96.e1-96.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2021.11.006. Epub 2021 Nov 21.

PMID: 34818581

- 8.** Long-term survival in a fraction of patients with metastatic breast cancer who received consolidation therapy with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant between 2000 and 2015: an EBMT registry-based study.

Martino M, Pitino A, Gori M, Viens P, Siena S, Tripepi G, Canale FA, Ballestrero A, Zamagni C, Musso M, Zambelli A, Dreger P, Badoglio M, Secondino S, Console G, Chabannon C, Pedrazzoli P; EBMT Cellular Therapy and Immunobiology Working Party (CTIWP).

Bone Marrow Transplant. 2022 Feb;57(2):276-278. doi: 10.1038/s41409-021-01503-7. Epub 2021 Oct 23.

PMID: 34689176 No abstract available.

- 9.** Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Real-World Experience.

Martino M, Pitino A, Gori M, Bruno B, Crescimanno A, Federico V, Picardi A, Tringali S, Ingrosso C, Carluccio P, Pastore D, Musuraca G, Paviglianiti A, Vacca A, Serio B, Storti G, Mordini N, Leotta S, Cimminiello M, Prezioso L, Loteta B, Ferreri A, Colasante F, Merla E, Giaccone L, Busca A, Musso M, Scalone R, Di Renzo N, Marotta S, Mazza P, Musto P, Attolico I, Selleri C, Canale FA, Pugliese M, Tripepi G, Porto G, Martinelli G, Carella AM Jr, Cerchione C.

Front Oncol. 2021 Sep 6;11:740079. doi: 10.3389/fonc.2021.740079. eCollection 2021.

PMID: 34616684 Free PMC article.

- 10.** Identifying and managing CAR T-cell-mediated toxicities: on behalf of an Italian CAR-T multidisciplinary team.

Martino M, Macheda S, Aguglia U, Arcudi L, Pucci G, Martino B, Altomonte M, Rossetti AM, Cusumano G, Russo L, Imbalzano L, Stelitano C, Alati C, Germano' J, Labate D, Amalfi V, Florenzano MT, Morabito A, Borzumati V, Dattola V, Gattuso C, Moschella A, Quattrone D, Curmaci F, Franzutti C, Scappatura G, Rao CM, Loddo V, Pontari A,

Pellicano' M, Surace R, Sanguedolce C, Naso V, Ferreri A, Irrera G, Console G, Moscato T, Loteta B, Canale FA, Trimarchi A, Monteleone R, Al Sayyad S, Cirrone F, Bruno B. Expert Opin Biol Ther. 2022 Mar;22(3):407-421. doi: 10.1080/14712598.2021.1974394. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34463175

- 11.** The Impact of Graft CD3 Cell/Regulatory T Cell Ratio on Acute Graft-versus-Host Disease and Post-Transplantation Outcome: A Prospective Multicenter Study of Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation.

Delia M, Carluccio P, Mestice A, Chiusolo P, Metafuni E, Bellesi S, Arpinati M, Milone GA, Martino M, Mazza P, Ingrosso C, Vacca A, Saporiti G, Zallio F, Attolico I, Pastore D, Specchia G, Albano F, Musto P.

Transplant Cell Ther. 2021 Nov;27(11):918.e1-918.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2021.08.008. Epub 2021 Aug 14.

PMID: 34403789

- 12.** The role of pharmacies in haematopoietic stem cell transplantation process: A nationwide survey by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo.

Faraci M, Lorenzi I, Martino M, Mammoliti S, Iurilli V, Serra N, Giardino S, Cannici C, Ciceri F, Botti S.

J Clin Pharm Ther. 2021 Dec;46(6):1665-1679. doi: 10.1111/jcpt.13498. Epub 2021 Aug 16.

PMID: 34397108

- 13.** Netupitant/palonosetron without dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation: a single-center experience.

Loteta B, Paviglianiti A, Naso V, Ferreri A, Moscato T, Console G, Canale FA, Irrera G, Pugliese M, Di Costanzo A, Provenzano PF, Loddo V, Porto G, Cusumano G, Russo L, Meliambro N, Romeo V, Porcino D, Gallo S, Gangemi T, Rossetti AM, Martino M.

Support Care Cancer. 2022 Jan;30(1):585-591. doi: 10.1007/s00520-021-06472-7. Epub 2021 Aug 4.

PMID: 34347181 Free PMC article.

- 14.** Spotlight on Melphalan Flufenamide: An Up-and-Coming Therapy for the Treatment of Myeloma.

Morabito F, Tripepi G, Martino EA, Vigna E, Mendicino F, Morabito L, Todoerti K, Al-Janazreh H, D'Arrigo G, Canale FA, Cutrona G, Neri A, Martino M, Gentile M.

Drug Des Devel Ther. 2021 Jul 8;15:2969-2978. doi: 10.2147/DDDT.S295215. eCollection 2021.

PMID: 34262262 Free PMC article. Review.

- 15. CART-Cell Therapy: Recent Advances and New Evidence in Multiple Myeloma.**
Martino M, Canale FA, Alati C, Vincelli ID, Moscato T, Porto G, Loteta B, Naso V, Mazza M, Nicolini F, Ghelli Luserna di Rorà A, Simonetti G, Ronconi S, Ceccolini M, Musuraca G, Martinelli G, Cerchione C.
Cancers (Basel). 2021 May 27;13(11):2639. doi: 10.3390/cancers13112639.
PMID: 34072068 Free PMC article. Review.
- 16. Allelic HLA Matching and Pair Origin Are Favorable Prognostic Factors for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Neoplastic Hematologic Diseases: An Italian Analysis by the Gruppo Italiano Trapianto di Cellule Staminali e Terapie Cellulari, Italian Bone Marrow Donor Registry, and Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti.**
Picardi A, Sacchi N, Miotti V, Lorentino F, Oldani E, Rambaldi A, Sessa M, Bruno B, Cerno M, Vago L, Bernasconi P, Arcese W, Benedetti F, Pioltelli P, Russo D, Farina L, Fagioli F, Guidi S, Saporiti G, Zallio F, Chiusolo P, Borghero C, Papalinetti G, La Rocca U, Milone G, Lamparelli T, Carella AM, Luppi M, Olivieri A, Martino M, Carluccio P, Celeghini I, Andreani M, Gallina AM, Patriarca F, Pollichieni S, Mammoliti S, Miccichè S, Mangione I, Ciceri F, Bonifazi F.
Transplant Cell Ther. 2021 May;27(5):406.e1-406.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2020.11.021.
Epub 2021 Feb 16.
PMID: 33965179
- 17. Eltrombopag for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplant: a retrospective multicenter study.**
Giammarco S, Sica S, Chiusolo P, Laurenti L, Sorá F, Martino M, Metafuni E, Busca A, Risitano A, Vallejo C, Bacigalupo A.
Int J Hematol. 2021 Aug;114(2):228-234. doi: 10.1007/s12185-021-03153-3. Epub 2021 Apr 22.
PMID: 33886103
- 18. Changes in Stem Cell Transplant activity and procedures during SARS-CoV2 pandemic in Italy: an Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO) nationwide analysis (TransCOVID-19 Survey).**
Russo D, Polverelli N, Malagola M, Farina M, Leoni A, Bernardi S, Mammoliti S, Sacchi N, Martino M, Ciceri F; GITMO Centers.
Bone Marrow Transplant. 2021 Sep;56(9):2272-2275. doi: 10.1038/s41409-021-01287-w. Epub 2021 Apr 19.
PMID: 33875810 Free PMC article.
- 19. Low-Dose Cyclophosphamide versus Intermediate-High-Dose Cyclophosphamide versus Granulocyte Colony-Stimulating Factor Alone for Stem Cell Mobilization in Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Multicenter Retrospective Study.**

Zannetti BA, Saraceni F, Cellini C, Fabbri E, Monaco F, Guarini A, Laszlo D, Martino M, Olivieri A, Imola M, Tosi P, Chiarucci M, Zuffa E, Lanza F.

Transplant Cell Ther. 2021 Mar;27(3):244.e1-244.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.009. Epub 2021 Jan 28.

PMID: 33781522

- 20.** The role of ponatinib in adult BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation: a real-life retrospective multicenter study.

Leotta S, Markovic U, Piroso MC, Stella S, Tringali S, Martino M, Specchia G, Carluccio P, Risitano AM, Grimaldi F, Vigna E, Palmieri F, Palmieri R, Annunziata M, Pisapia G, Palazzo G, Milone GA, Pelle AC, Scalise L, Di Giorgio MA, Bulla A, Leotta V, Di Raimondo F, Milone G.

Ann Hematol. 2021 Jul;100(7):1743-1753. doi: 10.1007/s00277-021-04504-0. Epub 2021 Mar 28.

PMID: 33774681

- 21.** Prognostic factors for neutrophil engraftment after haploidentical cell transplantation with PT-Cy in patients with acute myeloid leukemia in complete remission, on behalf of the ALWP-EBMT.

Ruggeri A, Labopin M, Angelucci E, Blaise D, Ciceri F, Koc Y, Chiusolo P, Diez-Martin JL, Gülbas Z, Castagna L, Bruno B, Arat M, Martino M, Nagler A, Mohty M.

Bone Marrow Transplant. 2021 Aug;56(8):1842-1849. doi: 10.1038/s41409-021-01248-3. Epub 2021 Mar 5.

PMID: 33674790

- 22.** A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia.

Martino M, Alati C, Canale FA, Musuraca G, Martinelli G, Cerchione C.

Int J Mol Sci. 2021 Feb 21;22(4):2150. doi: 10.3390/ijms22042150.

PMID: 33670075 Free PMC article. Review.

- 23.** An update on B-cell maturation antigen-targeted therapies in Multiple Myeloma.

Martino M, Pavigianiti A.

Expert Opin Biol Ther. 2021 Aug;21(8):1025-1034. doi: 10.1080/14712598.2021.1872540. Epub 2021 Jan 13.

PMID: 33412948

- 24.** Hematopoietic stem cell transplantation for adults with relapsed acute promyelocytic leukemia in second complete remission.

Sanz J, Labopin M, Sanz MA, Aljurf M, Sousa AB, Craddock C, Zuckerman T, Labussière-Wallet H, Campos A, Grillo G, Ozkurt ZN, Cornelissen JJ, Reményi P, Martino M, Porrás RP, Nagler A, Gorin NC, Mohty M; Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Bone Marrow Transplant. 2021 Jun;56(6):1272-1280. doi: 10.1038/s41409-020-01162-0. Epub 2020 Dec 15.
PMID: 33323947

- 25.** The Burden in Caregivers of Multiple Myeloma Patients Undergoing Outpatient Autologous Stem-Cell Transplantation Compared to Inpatient Transplantation.
Martino M, Pitino A, Tripepi G, Paviglianiti A, Russo L, Cusumano G, Rossetti A, Provenzano PF, Porto G, Meliambro N, Gallo S, Porcino D, Romeo V, Gangemi T, D'Arrigo G, Imbalzano L, Console G, Gori M.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Apr;21(4):e402-e409. doi: 10.1016/j.clml.2020.11.011. Epub 2020 Nov 20.
PMID: 33288484
- 26.** Multiple Myeloma Outpatient Transplant Program in the Era of Novel Agents: State-of-the-Art.
Martino M, Paviglianiti A, Memoli M, Martinelli G, Cerchione C.
Front Oncol. 2020 Nov 11;10:592487. doi: 10.3389/fonc.2020.592487. eCollection 2020.
PMID: 33262948 Free PMC article. Review.
- 27.** Chemotherapy-based regimens in multiple myeloma in 2020.
Gentile M, Morabito F, Martino M, Vigna E, Martino EA, Mendicino F, Martinelli G, Cerchione C.
Panminerva Med. 2021 Mar;63(1):7-12. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04145-2. Epub 2020 Sep 21.
PMID: 32955186 Review.
- 28.** Plerixafor on-demand in association with low-dose cyclophosphamide and G-CSF in the mobilization of patients with multiple myeloma: High effectiveness, low toxicity, and affordable cost.
Milone G, Conticello C, Leotta S, Michieli MG, Martino M, Marco ALD, Spadaro A, Cupri A, Condorelli A, Milone GA, Markovic U, Sciortino R, Schininà G, Moschetti G, Villari L, Saccardi R; for GITMO.
Leuk Res Rep. 2020 Oct 30;14:100227. doi: 10.1016/j.lrr.2020.100227. eCollection 2020.
PMID: 33204611 Free PMC article.
- 29.** Allogenic stem cell transplantation in multiple myeloma: dead or alive and kicking?
Martino M, Paviglianiti A, Gentile M, Martinelli G, Cerchione C.
Panminerva Med. 2020 Dec;62(4):234-243. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04142-7. Epub 2020 Sep 21.
PMID: 32955185 Review.

- 30.** Granisetron transdermal system and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in multiple myeloma patients receiving chemo-mobilization: An observational real-world study of effectiveness and safety.
Martino M, Naso V, Porto G, Paviglianiti A, Ferreri A, Loteta B, Moscato T, Console G, Gentile M, Rossi M, Provenzano PF, Gori M, Pitino AL, Morabito A, Tripepi G.
Transfus Apher Sci. 2020 Dec; 59(6):102911. doi: 10.1016/j.transci.2020.102911. Epub 2020 Aug 24.
PMID: 32859502
- 31.** Impact of donor age and kinship on clinical outcomes after T-cell-replete haploidentical transplantation with PT-Cy.
Mariotti J, Raiola AM, Evangelista A, Carella AM, Martino M, Patriarca F, Risitano A, Bramanti S, Busca A, Giaccone L, Brunello L, Merla E, Savino L, Loteta B, Console G, Fanin R, Sperotto A, Marano L, Marotta S, Frieri C, Sica S, Chiusolo P, Harbi S, Furst S, Santoro A, Bacigalupo A, Blaise D, Angelucci E, Mavilio D, Castagna L, Bruno B.
Blood Adv. 2020 Aug 25;4(16):3900-3912. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001620.
PMID: 32813875 Free PMC article.
- 32.** Long-Term Remission Achieved by Ponatinib and Donor Lymphocytes Infusion in a Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia Patient in Molecular Relapse After Allogenic Stem Cell Transplant and Dasatinib: A Case Report.
Botta C, Caruso N, Bossio S, Storino F, Console G, Martino M, Mendicino F, Lucia E, Morelli R, Correale P, Morabito F, Gentile M, Vigna E.
Front Oncol. 2020 Jun 18;10:967. doi: 10.3389/fonc.2020.00967. eCollection 2020.
PMID: 32626658 Free PMC article.
- 33.** Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cell graft in T-cell-replete haploidentical transplantation in acute lymphoblastic leukemia.
Nagler A, Dholaria B, Labopin M, Savani BN, Angelucci E, Koc Y, Arat M, Pioltelli P, Sica S, Gülbas Z, Tischer J, Bernasconi P, Pavlu J, Socié G, Blaise D, Rigacci L, Martino M, Diez-Martin JL, Perić Z, Giebel S, Mohty M.
Leukemia. 2020 Oct;34(10):2766-2775. doi: 10.1038/s41375-020-0850-9. Epub 2020 May 11.
PMID: 32393841
- 34.** Treatment of steroid resistant acute graft versus host disease with an anti-CD26 monoclonal antibody-Begelomab.
Bacigalupo A, Angelucci E, Raiola AM, Varaldo R, Di Grazia C, Gualandi F, Benedetti E, Risitano A, Musso M, Zallio F, Ciceri F, Chiusolo P, Sica S, Rambaldi A, Bonifazi F, Parma M, Martino M, Onida F, Iori AP, Selleri C, Borghero C, Bertaina A, Prezioso L, Algeri M, Locatelli F.
Bone Marrow Transplant. 2020 Aug;55(8):1580-1587. doi: 10.1038/s41409-020-0855-z. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32203257

- 35.** Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone as salvage therapy for patients with multiple myeloma: Italian, multicenter, retrospective clinical experience with 300 cases outside of controlled clinical trials.
Gentile M, Specchia G, Derudas D, Galli M, Botta C, Rocco S, Conticello C, Califano C, Giuliani N, Mangiacavalli S, Attingenti E, Lombardo A, Brunori M, Rossi E, Antonioli E, Ria R, Zambello R, Di Renzo N, Mele G, Marcacci G, Musto P, Capalbo S, Cascavilla N, Cerchione C, Belotti A, Criscuolo C, Uccello G, Curci P, Vigna E, Fraticelli V, Vincelli D, Bonalumi A, Siniscalchi A, Stocchi R, Martino M, Ballanti S, Gangemi D, Gagliardi A, Gamberi B, Pompa A, Recchia AG, Tripepi G, Pitino A, Frigeri F, Consoli U, Bringhen S, Zamagni E, Patriarca F, De Stefano V, Di Raimondo F, Palmieri S, Petrucci MT, Offidani M, Boccadoro M, Cavo M, Morabito F.
Haematologica. 2021 Jan 1;106(1):291-294. doi: 10.3324/haematol.2019.241513.
PMID: 32107338 Free PMC article. No abstract available.
- 36.** Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party.
Bazarbachi A, Labopin M, Angelucci E, Gülbas Z, Ozdogu H, Arat M, de Rosa L, Pastano R, Pioltelli P, Montserrat R, Martino M, Ciceri F, Koç Y, Socié G, Blaise D, Herrera C, Chalandon Y, Bernasconi P, Marotta G, Castagna L, McDonald A, Visani G, Carluccio P, Vitek A, Simand C, Afanasyev B, Rösler W, Diez-Martin JL, Nagler A, Brissot E, Giebel S, Mohty M.
Biol Blood Marrow Transplant. 2020 May;26(5):936-942. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.01.003. Epub 2020 Jan 9.
PMID: 31926364
- 37.** A comparative effectiveness study of lipegfilgrastim in multiple myeloma patients after high dose melphalan and autologous stem cell transplant.
Martino M, Gori M, Tripepi G, Recchia AG, Cimminiello M, Provenzano PF, Naso V, Ferreri A, Moscato T, Console G, Loteta B, Gallo GA, Gentile M, Innao V, Rossi M, Morabito A, Vincelli ID, Mannina D, Pitino A.
Ann Hematol. 2020 Feb;99(2):331-341. doi: 10.1007/s00277-019-03901-w. Epub 2019 Dec 18.
PMID: 31853703 Clinical Trial.
- 38.** An in-depth evaluation of acalabrutinib for the treatment of mantle-cell lymphoma.
Morabito F, Recchia AG, Vigna E, Botta C, Skafi M, Abu-Rayyan M, Atrash M, Galimberti S, Morabito L, Al-Janazreh H, Martino M, Cutrona G, Gentile M.
Expert Opin Pharmacother. 2020 Jan;21(1):29-38. doi: 10.1080/14656566.2019.1689959. Epub 2019 Nov 18.
PMID: 31738609 Review.



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
BIANCHI MELACRINO MORELLI
REGGIO CALABRIA



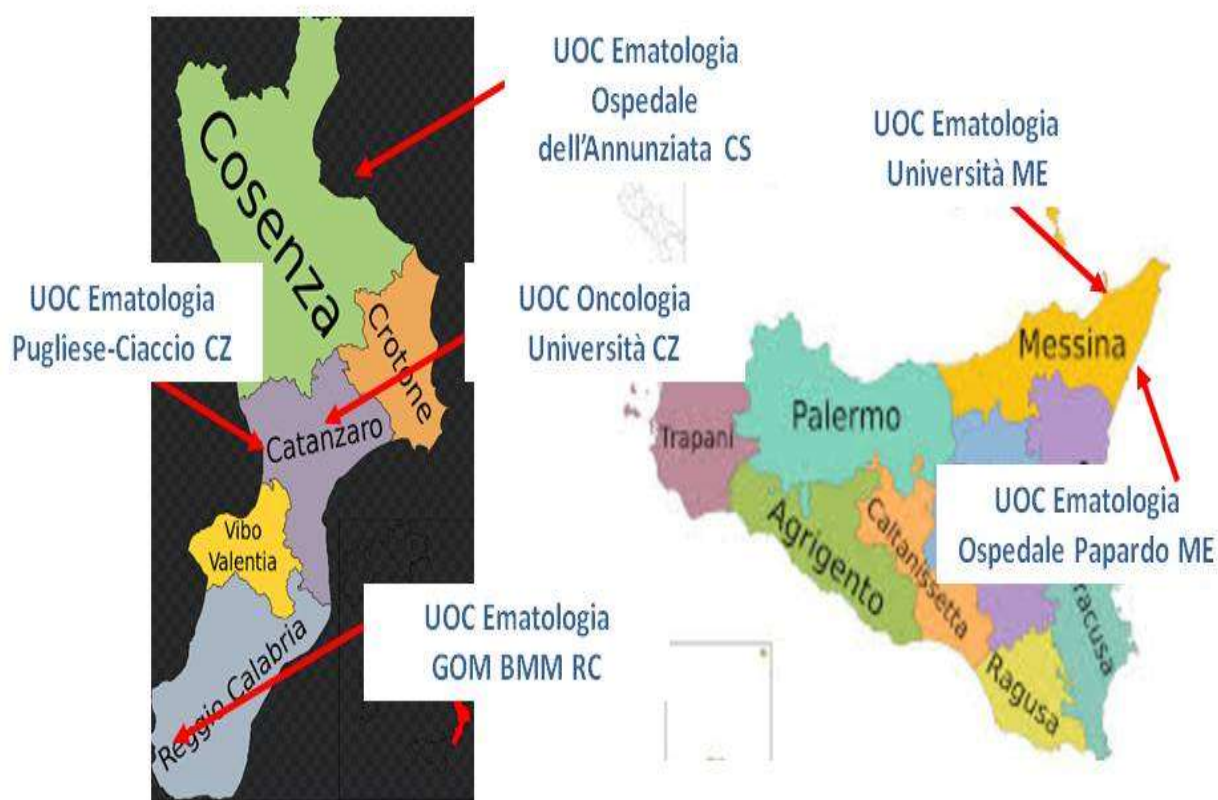
CALABRIA CBB

CORD BLOOD BANK

Reggio Calabria

C.T.M.O. Centro Unico Regionale Trapianti di Cellule Staminali e Terapie Cellulari "A. Neri"

Network regionale ed extra-regionale



Espianto di Midollo



Raccolta Cellule Staminali da sangue periferico















