



LEUCEMIE MIELOIDI CRONICHE

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è una malattia neoplastica relativamente rara (1-2 casi/100.000 abitanti/anno) prevalente nell'adulto-anziano. Le cellule leucemiche sono caratterizzate nel 95% dei casi dalla presenza nel loro nucleo di un cromosoma anomalo, detto "cromosoma di Philadelphia" dal nome della città americana dove fu osservato per la prima volta, che si forma in seguito ad una traslocazione tra il cromosoma 9 ed il cromosoma 22. Questa traslocazione, attraverso il trasferimento di materiale genetico da un cromosoma all'altro, causa la fusione di due geni (il gene BCR del cromosoma 22 ed il gene ABL del cromosoma 9), normalmente separati: il gene ibrido BCR-ABL che si viene a formare gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo di questa malattia, inducendo un aumento della capacità proliferativa delle cellule leucemiche e rendendole resistenti ai normali sistemi di controllo della moltiplicazione cellulare. Nei casi di LMC in cui non si osserva il cromosoma di Philadelphia, 5% del totale, è possibile dimostrare con tecniche di biologia molecolare la presenza del gene di fusione BCR-ABL.

La Leucemia Mieloide Cronica, se non trattata, è caratterizzata da un **decorso clinico** che si articola in due o tre fasi. Nella fase iniziale della malattia, detta fase cronica, le cellule leucemiche tendono a crescere di numero con aumento del numero dei globuli bianchi nel sangue periferico e del volume della milza, ma conservano la capacità di maturare e di produrre cellule del sangue "normali". Durante questa fase il controllo della malattia è abbastanza agevole. Dopo un periodo di tempo variabile, fa seguito una seconda fase, detta fase blastica, in cui le cellule neoplastiche perdono la capacità di maturare e la malattia assume le caratteristiche di una leucemia acuta, diventando aggressiva. L'evoluzione in fase blastica può avvenire in modo improvviso o attraverso una fase intermedia definita fase accelerata, che può durare da poche settimane a molti mesi.

La diagnosi di Leucemia Mieloide Cronica viene effettuata durante fase cronica nell'85% dei casi. La sintomatologia è spesso clinicamente poco rilevante e in almeno un terzo dei pazienti si giunge alla diagnosi occasionalmente, nel corso di accertamenti eseguiti per altre patologie. I sintomi più frequentemente osservati sono stanchezza, perdita di peso, febbre o febricola, dolori osteomuscolari.

All'esame fisico, il reperto più frequente è un ingrossamento della milza, che causa talora senso di tensione addominale e di sazietà precoce dopo i pasti.

Un aumento del volume dei linfonodi non è caratteristico di questa malattia ed orienta la diagnosi verso altre patologie.

Gli esami di laboratorio mostrano quasi sempre un aumento del numero dei globuli bianchi ed, a volte, un aumento del numero delle piastrine o una lieve anemia. In caso di sospetto diagnostico, è necessario effettuare una visita specialistica ematologica, un emocromo con esame microscopico dello striscio di sangue periferico ed un prelievo di midollo osseo. La diagnosi deve essere confermata dalla osservazione del caratteristico cromosoma di Philadelphia all'analisi del cariotipo (studio dei cromosomi eseguito su cellule di sangue midollare o periferico, anche detto analisi citogenetica) o dalla dimostrazione della presenza del gene di fusione BCR-ABL tramite tecniche di biologia molecolare.

L'analisi citogenetica e le indagini di biologia molecolare rappresentano delle metodiche molto sensibili, capaci di svelare anche una piccola quota di cellule leucemiche. Esse sono quindi utilizzate, oltre che a scopo diagnostico, per valutare il grado di risposta alla terapia e per evidenziare la eventuale persistenza di malattia dopo trattamento (studio della malattia minima residua):

- **Risposta Citogenetica Completa:** quando non si evidenzia più la presenza del cromosoma di Philadelphia all'analisi del cariotipo
- **Risposta Molecolare Maggiore:** quando l'analisi molecolare mostra una espressione del gene BCR-ABL al di sotto di un certo livello soglia
- **Risposta Molecolare Completa:** quando l'analisi molecolare non è in grado di rilevare l'espressione del gene ibrido BCR-ABL

Il raggiungimento di queste risposte rappresenta un risultato molto importante, poiché indica che anche le più raffinate metodiche di indagine non sono in grado di evidenziare tracce residue della malattia. Numerosi studi hanno mostrato che i pazienti che ottengono una risposta citogenetica completa e una risposta molecolare maggiore hanno una probabilità molto elevata di sopravvivere a lungo, senza progressione della malattia alla fase accelerata/blastica.

Strategia di trattamento

Per oltre un secolo lo scopo della terapia della LMC è stato il contenimento della massa leucemica. Questo obiettivo è stato perseguito a partire dagli anni '50 attraverso l'uso di agenti chemioterapici convenzionali a basse dosi, tra i quali il busulfano e l'idrossiurea. Il trattamento convenzionale ha determinato un miglioramento della qualità di vita, ma non è stato in grado di cambiare in modo significativo la storia naturale della malattia, né di prevenirne la progressione alla fase accelerata/blastica.

La consapevolezza di questi limiti aveva condotto ad alcuni tentativi di intensificazione dei regimi terapeutici, ma essi furono rapidamente messi in secondo piano dal rapido sviluppo del trapianto di cellule staminali da donatore sano (trapianto allogenico), per il quale la LMC ha costituito per anni l'indicazione più frequente, e che costituisce ancora oggi l'unico trattamento in grado di eradicare definitivamente la malattia, soprattutto se effettuato durante la fase cronica. Il trapianto allogenico, tuttavia, è una procedura assai impegnativa ed a causa della sua potenziale pericolosità (elevata incidenza di mortalità e morbidità) è praticabile soltanto in pazienti di età inferiore ai 55 anni senza altre gravi patologie concomitanti: a causa dell'età avanzata di esordio della LMC e della difficoltà di trovare un donatore di cellule staminali compatibile con il ricevente, il trapianto allogenico costituisce, quindi, una reale opportunità terapeutica, peraltro non esente da rischi, soltanto per una minoranza dei pazienti con LMC.

L'introduzione dell'interferone-alfa nella terapia della LMC a partire dai primi anni '80, ha definitivamente ridimensionato il ruolo della terapia convenzionale ed ha iniziato a ridurre le indicazioni al trapianto. Questo farmaco è infatti in grado di indurre una risposta citogenetica completa nel 20-30% dei pazienti trattati, con mantenimento a lungo termine delle risposte ottenute. Una limitazione all'impiego di questo farmaco è data dalla sua non trascurabile tossicità, in particolare nei pazienti anziani. Allo scopo di migliorare i risultati raggiunti, l'interferone è stato associato ad altri agenti citotossici. Soltanto l'associazione dell'interferone con la citosina arabinoside (ARA-C) ha dimostrato di poter ottenere risultati migliori rispetto all'interferone da solo, senza però un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza.

La terapia della Leucemia Mieloide Cronica è stata recentemente rivoluzionata dall'arrivo nella pratica clinica dell'imatinib mesilato, un potente inibitore selettivo della proteina codificata dal gene di fusione BCR-ABL. Questa proteina ha un ruolo fondamentale per la sopravvivenza delle cellule

leucemiche e costituisce, quindi, un bersaglio molecolare ideale per terapie cosiddette “intelligenti” o “mirate”. L’imatinib, testato all’interno di studi sperimentali a partire dal 1999, è stato registrato nel 2003 per il trattamento della Leucemia Mieloide Cronica in tutte le fasi di malattia, grazie alla sua capacità di indurre risposte nella maggior parte dei pazienti trattati, con un significativo miglioramento della sopravvivenza. Un grosso studio internazionale per pazienti con Leucemia Mieloide Cronica in fase cronica (studio IRIS), ha mostrato una chiara superiorità dell’imatinib come terapia di prima linea rispetto alla combinazione di interferone ed ARA-C, cioè rispetto a quella combinazione farmacologica che prima dell’arrivo dell’imatinib rappresentava la migliore terapia disponibile: dopo 5 anni di osservazione l’82% dei pazienti trattati ha ottenuto almeno una volta una risposta citogenetica completa, e quasi tutti i pazienti hanno mantenuto la risposta raggiunta con un significativo miglioramento della sopravvivenza.

L’imatinib, inoltre, è generalmente ben tollerato e può essere usato senza difficoltà nella maggior parte dei pazienti, compresi i pazienti anziani. I lusinghieri risultati ottenuti con l’imatinib mesilato hanno ulteriormente ridotto le indicazioni al trapianto allogenico come terapia di prima linea, ma il trapianto resta la terapia di scelta per quei casi in cui l’imatinib fallisce o consente di ottenere solo una risposta sub-ottimale e per quei pazienti che non sono in grado di tollerare il trattamento con imatinib.

L’imatinib si è dimostrato un farmaco molto efficace, ma esistono dei casi (ad esempio i pazienti con malattia in fase avanzata) in cui esso fallisce o non riesce ad ottenere i risultati auspicati. In questi casi continuare l’imatinib a dosi standard non è più appropriato, o almeno l’esito a lungo termine del trattamento non sarebbe probabilmente molto favorevole.



Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP
ASUGI su testi forniti dalla Struttura Complessa Ematologia Clinica

Struttura Complessa EMATOLOGIA

Piazza Ospitale 1 – 34121 Trieste
Tel: 040 – 399 2559; Fax: 040 – 399 2560
Coordinatore Infermieristico: Elena Calia
Tel: 040 399 2554; Fax: 040 – 399 2560

Revisione 01 – maggio 2022