

*leucemia
mieloide
cronica*





*Le immagini di copertina sono state
gentilmente concesse dalla rivista "Le Scienze":
nov. 1995, n. 327, pag. 83; nov. 1993, n. 303, pag. 52; ott. 1999, n. 374,
pag. 28; nov. 1993, n. 303, pag. 40; ott. 1991, n. 278, pag. 41; dic. 1991,
n. 280, pag. 65; nov. 1993, n. 303, pag. 30; apr. 1998, n. 356, copertina.*

leucemia mieloide cronica



L'Associazione "NUOVI TRAGUARDI per la lotta contro le malattie del sangue" è stata costituita a Belluno nel novembre 1999 da un gruppo di persone affette da malattie ematologiche o che, comunque, hanno condiviso le sofferenze di una persona cara.

"NUOVI TRAGUARDI" è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale (O.N.L.U.S.) iscritta al Registro Regionale delle Associazioni di Volontariato.

Il principale obiettivo dell'Associazione è convogliare le sinergie necessarie alla creazione di un servizio specialistico di Ematologia per la provincia di Belluno. Tale servizio, aggregato ad un reparto di Medicina o di Oncologia, dovrebbe essere composto da un Day Hospital, da alcuni letti di degenza riservati ai pazienti ematologici e affiancato da un adeguato supporto diagnostico.

L'Associazione considera l'informazione parte integrante della terapia ed ha scelto, in accordo con le U.L.S.S. provinciali, di inaugurare il cammino verso il traguardo curando l'allestimento di una serie di opuscoli dedicati ai pazienti affetti da neoplasie ematologiche. Fino a quando non verrà costituito il servizio di Ematologia, gli opuscoli saranno distribuiti ai rispettivi malati a cura dei reparti in cui verrà effettuata la diagnosi.

Responsabile del progetto ed autore dei testi è il dott. Graziano Pianezze, ematologo e nostro socio. Abile e fantasiosa creatrice dei disegni è la nostra associata Marisa Viezzoli. Un ringraziamento particolare va al dott. Pietro Fabris, ematologo, per i preziosi suggerimenti e alla dott.ssa Bruna Carnielli, nostra associata, per la revisione dei testi. Si ringraziano le U.L.S.S. 1 e 2 per la puntuale collaborazione e la fiducia accordata all'Associazione, nonché la Direzione Regionale per i Servizi Sociali che ha in parte finanziato il progetto. Infine, un grazie va anche alle numerose persone, soci e non, che hanno collaborato attivamente alla realizzazione di questo importante progetto.



leucemia mieloide cronica

Indice

Premessa	pag. 6
Introduzione	pag. 7
<i>Che cos'è il sangue?</i>	7
<i>Che cos'è il midollo osseo?</i>	8
<i>Che cos'è una leucemia?</i>	11
Leucemia mieloide cronica	pag. 13
<i>Che cosa non funziona?</i>	13
<i>Quali sono le cause?</i>	14
<i>Quante sono le persone colpite?</i>	15
<i>Come evolve la malattia?</i>	15
<i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i>	17
<i>Quali sono gli effetti indesiderati della malattia?</i>	25
<i>Che tipo di vita si può condurre con questa malattia?</i>	27
<i>Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?</i>	29
<i>Per concludere</i>	31
Glossario	pag. 33

Premessa

*Questo opuscolo è indirizzato alle persone affette da una malattia che si chiama **leucemia mieloide cronica** ed ai loro familiari. L'intento è di aiutarli a conoscere la malattia, a capire gli esami clinici e strumentali più frequentemente eseguiti e a prendere confidenza con i termini usati dal personale medico e infermieristico. Verrà spiegato se e quando è indicata una terapia, quali risultati si possono ottenere, quali complicanze si possono incontrare e quale tipo di vita si può condurre durante il decorso della malattia.*

Conoscere la propria malattia aiuta a viverla meglio!

Nell'esposizione che seguirà si cercherà di evitare l'uso di termini tecnici; quando ciò non fosse possibile il Lettore troverà il termine sottolineato. Per facilitarne la comprensione, i termini sottolineati verranno spiegati nel glossario riportato alla fine dell'opuscolo. È necessario a questo punto spiegare brevemente cosa sono il sangue e il midollo osseo, quali sono la destinazione e la funzione delle cellule che li compongono e come queste vengono coinvolte nel formarsi della malattia e nella sua successiva evoluzione.

Introduzione

Che cos'è Il sangue?


Il sangue è un fluido che circola nelle vene e nelle arterie. La sua principale funzione è di costituire il sistema di trasporto nutritivo dell'organismo, ma svolge anche un ruolo importantissimo nella difesa contro le infezioni. Il sangue è composto di una parte liquida, il plasma, e di cellule sospese in esso.

Il **plasma** è composto quasi completamente da acqua e costituisce poco più della metà del volume del sangue. In esso sono disciolte numerose sostanze quali proteine, zuccheri, grassi, sali minerali, vitamine, ormoni ed altre molecole indispensabili alla vita dell'organismo. Le cellule del sangue sono rappresentate da globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

I **globuli rossi** sono i più numerosi e costituiscono quasi la metà del volume del sangue; essi, tramite l'emoglobina contenuta al loro interno, trasportano l'ossigeno dai polmoni agli altri organi dove viene scambiato con l'anidride carbonica. Tutte le cellule del nostro corpo hanno bisogno, per vivere, di un adeguato apporto di ossigeno e quindi di un adeguato numero di globuli rossi. Quando il numero di globuli rossi diminuisce a causa di una malattia o per effetto di una terapia si realizza un'anemia.

I **globuli bianchi**, chiamati anche leucociti, possono essere ulteriormente suddivisi in due gruppi:


- a) I granulociti e i monociti, che hanno la funzione di "spazzini" dell'organismo, per la loro capacità di inglobare e digerire al loro interno gli agenti infettivi, soprattutto batteri e funghi. Ci sono



tre tipi di granulociti: i neutrofilii, che sono i più numerosi ed importanti, gli eosinofili e i basofili.

- b) I linfociti, a cui va il merito della specificità della risposta immunitaria contro un determinato agente infettivo, hanno anche il compito di riconoscere ed uccidere le cellule infettate da virus. I linfociti sono suddivisi in tre tipi, in base alla loro diversa specializzazione: linfociti T, linfociti B e linfociti NK (Natural Killer).

Quando il numero di granulociti nel sangue è ridotto a causa di una malattia o per effetto di una terapia, si realizza la granulocitopenia. La granulocitopenia è causa di un'elevata suscettibilità alle infezioni, soprattutto da batteri e funghi. Quando è il numero dei linfociti a ridursi, si parla di linfocitopenia e il risultato è ancora una maggior disposizione alle infezioni, soprattutto virali.



Le piastrine sono delle piccole cellule indispensabili per formare un "tappo" dove i vasi sanguigni vengono lesi (ad esempio per una ferita) ed avviare il processo della coagulazione del sangue. Quando il numero delle piastrine è ridotto per una malattia o per effetto di una terapia, si parla di piastrinopenia. La piastrinopenia predispone alle emorragie.

L'esame di laboratorio che permette di contare le cellule del sangue viene detto "emocromo" e si esegue su un piccolo campione di sangue venoso.

Tutte le cellule che vivono e svolgono la loro attività nel sangue, vengono prodotte nel midollo osseo.

Che cos'è il midollo osseo?

Il midollo osseo è un tessuto molle che si trova all'interno delle ossa piatte: cranio, sterno, costole, vertebre e bacino. Esso è composto di una parte di grasso e di una parte detta midollo rosso o "emopoietico" che significa produttore di sangue.

Nel midollo osseo i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine na-

scono e si differenziano. La “differenziazione” è il processo attraverso cui una cellula, dopo la nascita, si trasforma e diventa altamente specializzata per il compito che dovrà svolgere all’interno del nostro organismo.

Tutte le cellule del sangue hanno origine da un piccolo gruppo di cellule progenitrici molto immature e tutte uguali, le **cellule staminali**. Il midollo emopoietico è molto ricco di vasi sanguigni che vi apportano

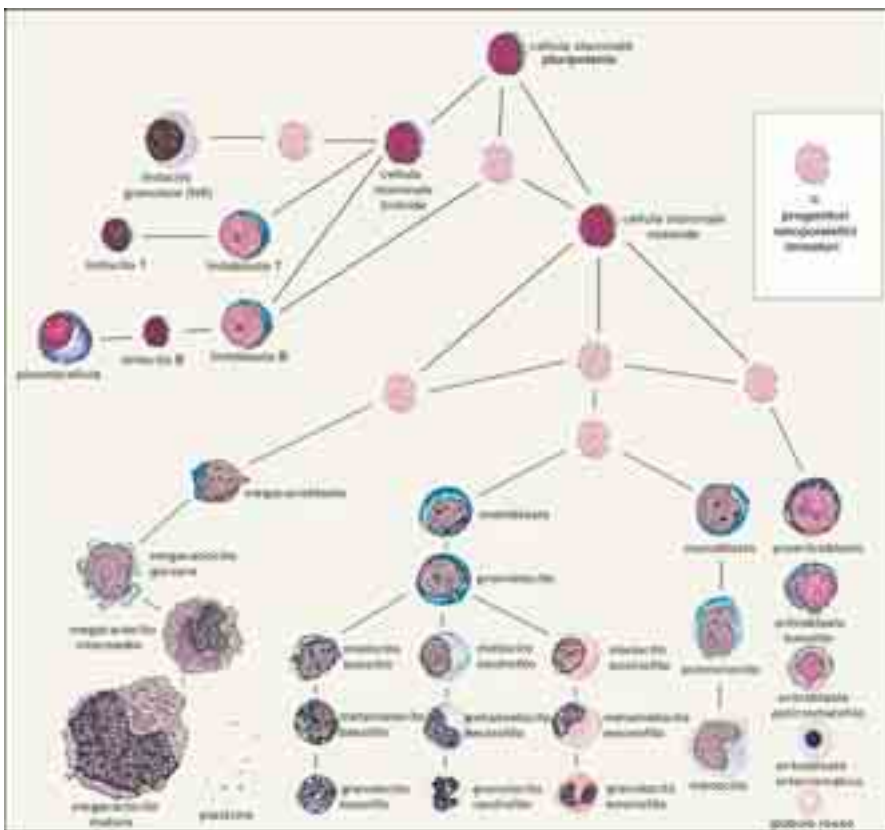



Fig. 1
Rappresentazione schematica della differenziazione e maturazione cellulare nel midollo osseo, dalla cellula staminale pluripotente alla cellula matura del sangue periferico.



le sostanze nutritive; essi accolgono le cellule midollari e le trasportano nel sangue circolante, detto anche sangue periferico, soltanto quando sono completamente differenziate e funzionalmente mature. Anche un piccolissimo numero di cellule staminali entra nel sangue; questo fatto è importante perché tali cellule possono essere raccolte con speciali tecniche ed usate per eseguire trapianti di midollo. Le cellule staminali possiedono la capacità di mantenere inalterato il loro numero. Questa capacità si realizza semplicemente per il fatto che, quando la cellula staminale è spinta a proliferare, dà origine a due cellule figlie, di cui una rimane nel compartimento delle cellule staminali e l'altra procede nella differenziazione. Nel midollo osseo, fra la cellula staminale pluripotente (in grado di originare tutti i tipi di cellule del sangue) e la cellula completamente differenziata, esistono numerosi altri tipi di cellule immature (progenitori emopoietici). Anche questi progenitori sono pochi ed indistinguibili al microscopio dalle cellule staminali pluripotenti. Essi, pur conservando la capacità di mantenere inalterato il loro numero (staminalità), perdono progressivamente la capacità di dare origine a tutti i tipi cellulari (pluripotenzialità) ed orientano la loro differenziazione verso un solo tipo. Con il progredire della differenziazione, i progenitori ematopoietici diventano sempre più abbondanti e si possono riconoscere e contare al microscopio. I primi progenitori identificabili sono chiamati blasti. Essi si distinguono in **eritroblasti**, **mieloblasti**, **monoblasti**, **megacarioblasti** e **linfoblasti**; questi, attraverso ulteriori tappe differenziative illustrate in *Fig.1*, danno origine rispettivamente ai globuli rossi, ai granulociti, ai monociti, alle piastrine e ai linfociti. Sebbene i linfociti derivino dalle cellule staminali del midollo, essi completano la loro differenziazione e conseguono la maturità funzionale in altri organi specializzati quali il timo, i linfonodi e la milza, che appartengono al cosiddetto "sistema linfatico".

L'attività midollare è molto intensa e non ha mai sosta poiché il nostro organismo ha bisogno di mantenere un nutrito esercito di cellule, indispensabile per i servizi di difesa e di riparazione. La vita media di molte cellule del sangue è, infatti, piuttosto breve e perciò devono essere continuamente rimpiazzate: nel sangue periferico i globuli rossi vivono quattro mesi, le piastrine circa una settimana e i granulociti neutrofili appena due giorni.

L'esame che permette di contare le cellule del midollo viene detto mielogramma e si esegue su un piccolo campione di sangue midollare prelevato dalle ossa del bacino.

Che cos'è una leucemia?

La leucemia è una malattia del midollo, in cui una singola cellula, per cause non del tutto chiarite, "impazzisce" ed inizia a moltiplicarsi in maniera abnorme ed incontrollata, dando vita ad una progenie di cellule malate, tutte uguali fra loro ma diverse da quelle sane. Le cellule malate si moltiplicano smisuratamente prendendo il posto di quelle sane.

Le leucemie si distinguono in forme acute, caratterizzate da una rapida evoluzione, e forme croniche che possono essere prive di sintomi anche per anni. Inoltre, a seconda del tipo di cellula colpita dal processo patologico nel midollo, si classificano in mieloidi e linfoidi.

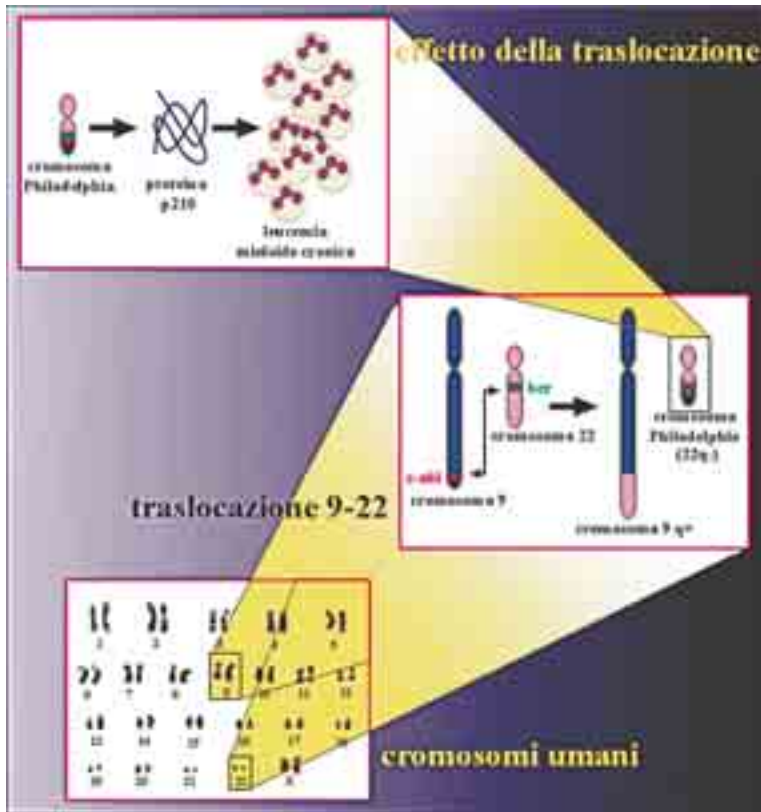


Fig. 2
 Rappresentazione schematica della “traslocazione 9-22” e delle sue conseguenze. Nel riquadro in basso a sinistra sono rappresentati i cromosomi umani. Uno dei cromosomi della coppia 9 e uno dei cromosomi della coppia 22 subiscono la traslocazione (secondo riquadro). Il risultato è la sintesi della proteina di fusione p210 che è causa dell’aumentata proliferazione cellulare nella leucemia mieloide cronica.

Leucemia mieloide cronica

Che cosa non funziona?

La leucemia mieloide cronica risulta da un danno acquisito (non ereditario) del DNA di una singola cellula staminale del midollo osseo. Il danno non è presente alla nascita, non è trasmissibile geneticamente ed è specifico di questa malattia: esso è determinato dalla cosiddetta “**traslocazione 9-22**”. Si tratta della trasposizione di una parte del cromosoma 22 sul cromosoma 9 e, viceversa, di una parte del cromosoma 9 sul 22. Il nuovo cromosoma 22, per effetto della traslocazione, risulta più piccolo del normale ed è conosciuto da molti anni come cromosoma Philadelphia.

La maggior parte di un gene (chiamato c-abl), originariamente posta sul cromosoma 9, va a saldarsi con una porzione di un altro gene (chiamato bcr) posta sul cromosoma 22 (Fig. 2). Si forma così un gene ibrido (bcr-abl) che dà luogo alla sintesi di una nuova proteina (p210). Questa proteina conferisce un vantaggio proliferativo alla cellula che la produce: infatti, a differenza delle cellule normali, quelle della leucemia mieloide cronica sono insensibili ai meccanismi di controllo della crescita. Con il tempo, le cellule normali saranno progressivamente so-



stituite da quelle derivanti dall'unica cellula staminale inizialmente colpita dalla traslocazione, ancora in grado di differenziarsi e raggiungere la maturità funzionale. Si assiste così alla produzione di numerosi granulociti che si accumulano nel midollo, nella milza e nel sangue. La quantità totale dei granulociti corporei aumenta fino a cento volte. Sia pure in misura minore, sono spesso aumentate anche le piastrine e i monociti.

La suddetta situazione è caratteristica della fase cronica della malattia e le cellule che si accumulano in questa fase sono in grado di svolgere le normali funzioni di difesa dell'organismo.

La fase cronica evolve inevitabilmente verso la cosiddetta fase blastica. In quest'ultima fase, per cause non del tutto chiarite ma probabilmente legate alla loro elevata instabilità genetica, le cellule Philadelphia positive perdono la capacità di maturare fino a granulociti. Si assiste così all'accumulo di precursori immaturi: i blasti. Essi hanno percorso ben poco del cammino differenziativo che dovrebbe portarli fino a granulociti maturi e perciò sono incapaci di svolgere le normali funzioni di difesa.

Quali sono le cause?

Il dramma del bombardamento di Hiroshima e Nagasaki ha evidenziato la responsabilità delle radiazioni. L'incidenza di leucemia mieloide cronica fra i soggetti esposti alle radiazioni è stata assai elevata e si è nota-

to che diminuiva con la distanza dall'epicentro a cui si trovavano i sopravvissuti al momento dell'esplosione. Tutti i casi erano Philadelphia positivi e la massima incidenza si aveva dopo 6-8 an-



ni dall'esplosione (presumibile durata del periodo di latenza della malattia).

Anche l'esposizione a radiazioni per scopi terapeutici ed alcuni tipi di farmaci (alchilanti) aumentano l'incidenza di questa malattia. Le radiazioni e i farmaci suddetti aumentano la frequenza dei danni al DNA, compresa la traslocazione 9-22. Non vi è alcuna evidenza di un'origine virale della malattia.

Va ribadito comunque che, nella maggior parte dei casi di leucemia mieloide cronica, non si riscontra l'esposizione a nessuno dei fattori di rischio suddetti e perciò le cause rimangono sconosciute.

Quante sono le persone colpite?


Circa due persone ogni centomila vengono colpite ogni anno dalla malattia (circa 1000 nuovi casi ogni anno in Italia). La malattia si manifesta per lo più fra i 25 e i 60 anni, con un picco di maggiore incidenza fra i 40 e i 50 anni.



Come evolve la malattia?


La leucemia mieloide cronica ha un decorso caratterizzato da due fasi, una cronica ed una blastica. Se la transizione dalla fase cronica alla fase blastica non è repentina, si configura una terza fase, intermedia, chiamata fase accelerata.





La diagnosi viene posta quasi sempre nella fase cronica. Il paziente può arrivare all'osservazione del medico a causa dei sintomi legati alla malattia. Tuttavia, circa nella metà dei casi, la diagnosi è occasionale e viene posta in assenza di sintomi e segni della malattia per il riscontro di un aumento dei leucociti neutrofili nel corso di esami del sangue eseguiti per altri motivi.

Fase cronica



Durante la fase cronica, se non già presenti al momento della diagnosi, possono comparire i segni ed i sintomi legati all'anemia (pallore, stanchezza ingiustificata per il grado di attività svolta, difficoltà di respiro per sforzi modesti) o all'ingrandimento della milza (sensazione di ingombro addominale, difficoltà digestive). Un numero elevato di piastrine può essere responsabile di trombosi. A volte, anche se le piastrine sono tante, non funzionano bene e perciò possono verificarsi fenomeni emorragici (come sanguinamenti eccessivi per piccoli traumi o inusuale prolungamento del periodo mestruale). Qualche paziente può lamentare una perdita di peso non giustificata da un concomitante calo dell'appetito.

La durata della fase cronica è mediamente di 4 anni ma può variare moltissimo, da poche settimane a più di 25 anni.

Fase accelerata

Questa fase della malattia sfugge ad una precisa definizione, vi è tuttavia una serie di criteri che possono aiutare l'ematologo a capire quando il singolo paziente si trova in questo periodo piuttosto breve (della durata di settimane o mesi) che prelude alla comparsa della fase blastica. Alcuni indizi sono il rapido raddoppiamento dei globuli bianchi, la repentina diminuzione dei globuli rossi e delle piastrine no-

nonostante una terapia adeguata, un improvviso aumento dei granulociti basofili o dei blasti al controllo dell'emocromo e la comparsa di altre anomalie genetiche oltre al cromosoma Philadelphia.

Fase blastica

Un elevato numero di blasti nel sangue periferico e/o nel midollo segna il passaggio a questa fase della malattia. In poco tempo, il midollo viene completamente invaso da blasti che, oltre ad essere funzionalmente incapaci, rubano spazio alle eventuali cellule staminali normali residue.

Si configura così il quadro di un'insufficienza globale del midollo osseo. Alla diminuzione dei globuli rossi nel sangue periferico corrisponde un peggioramento dei sintomi dell'anemia, il drastico calo dei granulociti maturi è causa di infezioni ricorrenti e la riduzione delle piastrine predispone a gravi emorragie. Il paziente diventa febbrile ed estremamente sofferente.

Quali sono i trattamenti disponibili?

Trattamento della fase cronica

La fase cronica della malattia risulta ben controllata da vari farmaci. Per effetto della terapia i sintomi e il volume della milza possono regredire completamente e l'emocromo può tornare alla normalità. Quando non vi è più traccia della malattia si parla di remissione completa. Quando i sintomi e i dati clinici migliorano nettamente pur essendovi alcuni segni di persistenza della malattia, si parla di remissione parziale.



Chemioterapia

La chemioterapia della leucemia mieloide cronica si avvale di singoli farmaci molto maneggevoli, che possono essere assunti per via orale.

Il **Busulfano** è il farmaco introdotto da più tempo nella terapia di questa malattia e il fatto che sia ancora in uso testimonia la sua efficacia. Esso è capace di ridurre il numero dei leucociti e il volume della milza. La terapia con Busulfano richiede relativamente pochi controlli, è priva di effetti collaterali a breve termine ma è gravata da una discreta tossicità a lungo termine, perciò il suo uso è oggi più limitato di un tempo.

L'**Idrossiurea** è l'altro chemioterapico orale efficace nella fase cronica; anche con questo farmaco, come con il Busulfano, si ottiene facilmente un buon controllo della malattia (remissione completa o parziale) ma quasi mai la scomparsa delle cellule Philadelphia positive. L'Idrossiurea viene generalmente preferita al Busulfano per la minore tossicità a lungo termine.

La terapia con uno dei suddetti farmaci viene considerata palliativa in quanto, pur essendo efficace nel contenere i sintomi della fase cronica, non è in grado di prevenire o ritardare significativamente il passaggio alla fase blastica.

Terapia biologica

L'**Interferone** è una sostanza biologica simile ad un ormone che viene normalmente prodotta in piccola quantità dal nostro organismo e, in quantità assai più elevata, dall'industria farmaceutica.

Esso viene somministrato per via sottocutanea a dosaggi molto superiori a quelli fisiologici ed è attivo contro diverse malattie infettive e neoplastiche.

Per quanto riguarda la leucemia mieloide cronica, l'Interferone è oggi da considerarsi il farmaco di prima scelta nella terapia della fase cronica.

Esso è in grado di indurre una remissione totale o parziale in circa il 70% dei pazienti, specialmente nei più giovani: meno spesso si ottiene anche la completa scomparsa delle cellule Philadelphia positive. Il 30% circa dei pazienti, per ragioni ancora sconosciute, è refrattario fin dall'inizio alla terapia con questo farmaco. Altri pazienti possono diventare refrattari durante il trattamento ed altri ancora possono dover abbandonare questa terapia a causa degli effetti collaterali.

L'Interferone è capace di rallentare l'evoluzione verso la fase blastica ed ha effettivamente prolungato la sopravvivenza dei pazienti sensibili al trattamento fino ad oltre dieci anni dal suo inizio.

Purtroppo, anche quando si ottiene la più brillante risposta iniziale, il farmaco non è in grado di eradicare la malattia. In un periodo variabile e non facilmente prevedibile, si instaura una resistenza alla terapia che si manifesta con un progressivo aumento dei globuli bianchi o con lo sviluppo della fase blastica.

Con i farmaci finora elencati si possono ottenere un buon controllo dei sintomi della fase cronica e un variabile prolungamento della sua durata. La sola terapia finora in grado di guarire la leucemia mieloide cronica è il trapianto di midollo da donatore compatibile o allotrapianto.

Trapianto di midollo

Esistono due modi per eseguire un trapianto:

- Prelevare il sangue midollare del donatore dalle ossa del bacino e infonderlo al ricevente.

- Stimolare il midollo del donatore a rilasciare nel sangue periferico le cellule staminali, raccoglierle con una particolare procedura chiamata citoferesi e infonderle al ricevente.

Il trapianto di cellule staminali da sangue periferico è una procedura relativamente recente e non sempre praticabile in alternativa al classico trapianto di midollo. Poiché le due procedure differiscono solo per le modalità di raccolta, quando in questo opuscolo si tratterà di trapianto di midollo, si farà riferimento indifferentemente all'una o all'altra.

In entrambi i casi le cellule responsabili dell'effetto terapeutico nel ricevente sono le cellule staminali pluripotenti del donatore.

Quando donatore e ricevente sono due persone diverse, la raccolta e l'infusione si susseguono in breve tempo ed insieme costituiscono un allotrapianto.

Con l'autotrapianto, invece, raccolta e reinfusione riguardano un'unica persona malata e vengono effettuate in due momenti diversi della malattia.

L'**allograpianto** (o trapianto allogenico) ha la funzione generale, valida per qualsiasi tipo di leucemia, di sostituire il midollo malato con un midollo sano.

L'allograpianto è preceduto da una pesante chemioterapia, associata o meno a radioterapia,

che ha lo scopo di distruggere tutte le cellule del midollo, malate e non malate. Il midollo sano viene quindi prelevato ad un donatore con una siringa e iniettato in una vena del ricevente; da qui, le cellule staminali del donatore andranno a ripopolare il midollo del ricevente.



Per evitare il rigetto, il midollo del donatore e quello del ricevente devono essere identici per un gruppo di antigeni, detti antigeni HLA. La compatibilità per gli antigeni HLA fra fratelli si realizza con una probabilità del 25% ma è un'evenienza molto rara fra parenti non fratelli e fra non apparentati. La maggior parte dei pazienti (60-70%) non può accedere a questo tipo di terapia, o per la mancanza di un donatore compatibile o per un'età troppo avanzata.

Quando, per l'età e per l'esistenza di un donatore compatibile, il paziente è candidato al trapianto, quest'ultimo deve essere eseguito durante la fase cronica. Il trapianto allogenico eseguito in fase accelerata o blastica comporta successi terapeutici quasi nulli.

In base ai dati della letteratura più recente, il 50-80% dei pazienti allotrapiantati sopravvive a 10 anni. I migliori risultati si osservano quando il paziente è molto giovane, riceve il midollo da un fratello compatibile ed ha eseguito il trapianto entro il primo anno dalla diagnosi. I peggiori risultati si registrano per i pazienti più anziani, che ricevono il midollo da un donatore non apparentato e dopo molti anni dalla diagnosi.

L'allotrapianto è purtroppo gravato da un non trascurabile rischio di mortalità per le complicanze legate alla procedura (infezioni, GVHD acuta) e tale rischio aumenta con l'età del paziente. Altro problema di questo approccio terapeutico è che non sempre risulta eradicante: circa il 20% dei pazienti vede ricomparire la propria malattia entro i primi cinque anni dal trapianto. Tuttavia, oggi tali ricadute sono curate con notevole successo tramite l'infusione dei linfociti del donatore.

L'**autotrapianto** ha la funzione generale, valida per tutte le forme di leucemia, di permettere l'uso di chemioterapie mol-

to aggressive verso le cellule leucemiche ma purtroppo anche verso il midollo normale. Tali terapie sarebbero impraticabili se, subito dopo, non si potesse reinfondere il midollo del paziente, prelevato precedentemente ed adeguatamente conservato.

Poiché il midollo e il sangue periferico di pazienti in fase cronica contengono delle cellule staminali normali residue Philadelphia negative, queste possono essere prelevate, separate da quelle malate e congelate. Dopo un'intensa chemioterapia volta a distruggere il



maggior numero possibile di cellule malate, le cellule staminali normali sono scongelate e reinfuse al paziente. L'autotrapianto può essere praticato con un rischio accettabile per pazienti fino a 65-70 anni di età.

Purtroppo questa terapia non riesce ad eliminare tutte le cellule Philadelphia positive e ciò che si ottiene è un prolungamento della fase cronica ma non l'eradicazione della malattia. Allo stato attuale, questa procedura sembra consigliabile ai pazienti che non possono fare un allotrapianto e che sono refrattari ad un tentativo di terapia con Interferone.

Chiunque sia interessato, potrà trovare maggiori informazioni relative all'allograpianto ed autotrapianto in un apposito opuscolo di questa serie, completamente dedicato a tali argomenti.

Trattamento della fase accelerata

Quando possibile, l'unica terapia efficace è prevenire l'evoluzione alla fase blastica con l'allogtrapianto.

Quando l'allogtrapianto non è possibile, si può anche indurre una seconda fase cronica con l'autotrapianto ma generalmente la durata di quest'ultima è piuttosto breve.

La sostituzione del farmaco (ad esempio l'Idrossiurea con il Busulfano) può anche essere tentata ma di solito, se si ottengono risultati, questi sono di breve durata.

Trattamento della fase blastica

La terapia della malattia in questa fase è quella propria della leucemia acuta mieloide o della leucemia acuta linfoide, secondo il tipo di blasti che la caratterizza.

Questi trattamenti sono molto pesanti e il massimo risultato ottenibile è una seconda fase cronica di breve durata, nel 50% delle leucemie di tipo linfoide e nel 20% delle mieloidi.

Considerazioni riassuntive sulla terapia

Ciò che rende la scelta terapeutica difficile per il medico e per il paziente è che, per essere efficace, la terapia eradicante, gravata da un'elevata mortalità precoce, deve essere condotta in una fase di relativo benessere che potrebbe durare ancora molti anni. In base alle attuali evidenze scientifiche è possibile fornire delle raccomandazioni generali con l'intento di aiutare il paziente ad orientarsi nella scelta.

Per i pazienti giovani, quando si sia identificato un donatore compatibile, è raccomandata una terapia eradicante come l'allogtrapianto.

La definizione di "giovane" può variare da paziente a paziente, secondo il tipo di donatore disponibile (fratello o non apparen-

tato), dello stato di salute generale, di alcuni fattori prognostici indicati dall'ematologo e delle preferenze individuali. In generale, pazienti fino ai 50 anni possono essere considerati candidati al trapianto da donatore non apparentato e il limite di età per il trapianto da fratello compatibile è di 60 anni.

Prima del trapianto è sempre avviata una terapia con Interferone. Per alcuni pazienti con fattori prognostici che indicano un basso rischio di evoluzione in crisi blastica, l'iniziale terapia con Interferone può essere prolungata fino a quando è in grado di mantenere una remissione completa, con scomparsa delle cellule Philadelphia positive.

I pazienti ad alto rischio di evolvere in fase blastica o che non ottengono una remissione completa con l'Interferone devono invece essere avviati al trapianto.

I pazienti con più di 60 anni sono raramente candidati ad un trapianto allogenico da fratello compatibile. Per la maggior parte di costoro è indicata una terapia con Interferone. Coloro che dopo un anno ottengono una remissione completa continuano con l'Interferone. Quelli che non lo tollerano o diventano resistenti sono considerati per l'autotrapianto se l'età e le condizioni generali lo permettono, oppure sono trattati con Idrossiurea o Busulfano.

La leucemia mieloide cronica in gravidanza

Seppur raramente, può accadere che ad una giovane donna in gravidanza, in occasione di esami di laboratorio di routine, sia diagnosticata una leucemia mieloide cronica.

Il riscontro occasionale di questa malattia non esclude automaticamente la possibilità di condurre a termine la gravidanza, tanto più che non esistono evidenze di un andamento peggiore della malattia in questa condizione. Ovviamente, per le don-

ne che desiderano continuare la gravidanza, si deve evitare ogni terapia antileucemica fino al momento del parto; ciò non comporta generalmente difficoltà per pazienti senza sintomi alla diagnosi.

Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?

In questo capitolo si tratterà degli effetti indesiderati della terapia farmacologica mentre, per quanto riguarda il trapianto allogenico od autologo, si rimanda nuovamente all'apposito opuscolo.

Il **Busulfano** è generalmente ben tollerato e non possiede effetti indesiderati a breve termine come nausea o vomito. Gli effetti indesiderati conosciuti si manifestano tutti a distanza variabile dall'inizio della terapia.

Il farmaco ha un effetto tossico irreversibile sulle gonadi di entrambi i sessi e perciò il suo uso è da evitare in pazienti in età riproduttiva.

Nonostante un dosaggio adeguato, esso può avere un effetto tossico grave e prolungato sul midollo di alcuni pazienti, tale da indurne la sospensione. In altri pazienti può essere causa di una stanchezza inusuale, associata ad un aumento della pigmentazione cutanea.

Altro effetto collaterale, fortunatamente raro, è l'insorgenza di una fibrosi polmonare che può essere causa di insufficienza respiratoria.

Infine, come altri farmaci chemioterapici, il Busulfano può raramente indurre l'insorgenza di leucemie che per questo sono definite "secondarie".



Generalmente l'**Idrossiurea** non ha effetti collaterali a breve termine; a volte, solo per i dosaggi più elevati del farmaco, possono manifestarsi nausea e vomito.

L'Idrossiurea può causare danno fetale e perciò non deve essere utilizzata in gravidanza.

L'**Interferone** è purtroppo causa di molti ed importanti effetti indesiderati a breve termine, tanto che un elevato numero di pazienti (25-50%) è costretto prima o poi a sospendere la terapia. La tossicità del farmaco aumenta con l'aumentare della dose e la tollerabilità della terapia può essere aumentata con alcune semplici misure.

Gli effetti che si manifestano precocemente durante il trattamento sono simili a quelli dell'influenza e comprendono febbre, dolori muscolari, nausea, mancanza di appetito, insonnia e nervosismo; generalmente tali effetti diminuiscono di intensità durante le prime settimane. Un breve trattamento preliminare con Idrossiurea e l'associazione di un anti-infiammatorio durante la terapia riducono notevolmente l'intensità dei sintomi. Al fine di prevenire reazioni avverse, la dose di Interferone che viene somministrata inizialmente è pari al 25-50 % di quella terapeutica ed è aumentata gradualmente.

Con il tempo si possono sviluppare ulteriori e più seri effetti collaterali tardivi come, ad esempio, dolori articolari diffusi, perdita di peso, affaticamento cronico, depressione, insonnia ed alterazioni del sistema nervoso. Molti di questi effetti richiedono una temporanea o definitiva sospensione della terapia. I pazienti con manifestazioni meno gravi possono spesso riprendere la terapia solo se le dosi di Interferone sono ridotte, a scapito però dell'efficacia terapeutica.



Che tipo di vita si può condurre con questa malattia?

La diagnosi di leucemia provoca una profonda risposta emozionale del paziente, della famiglia e degli amici. Rifiuto della malattia, paura, depressione, rabbia e demotivazione sono le prime reazioni normali ed usuali.

Il voler conoscere quanto possibile di ogni aspetto della malattia e della terapia è un atteggiamento positivo che indica il passaggio dal disorientamento iniziale alla volontà di affrontare attivamente il problema piuttosto che subirlo.

È importante che fin dall'inizio si instauri un rapporto di reciproca fiducia e collaborazione con il medico curante e che il piano terapeutico sia oggetto di attenta valutazione comune, allargata ai famigliari, alle infermiere e allo psicologo.

Per tutta la durata della fase cronica il ritorno alla normale attività di ogni giorno può e deve essere conseguito. In questa fase, eventuali sintomi della malattia, come ad esempio il facile affaticamento, sono controllati da una terapia che comporta pochi effetti indesiderati ed infrequenti controlli ambulatoriali. Eventuali effetti collaterali della terapia possono essere prevenuti o

leniti da un adeguato trattamento farmacologico.

Il trapianto allogenico di midollo è una procedura terapeutica molto impegnativa che comporta un lungo periodo di degenza in un Centro specializzato.



Nei primi tre mesi successivi al trapianto si concentrano il rischio di complicazioni gravi e gli effetti indesiderati più pesanti; questi ultimi sono legati sia alla terapia della malattia di base, sia alla terapia delle complicazioni.

Dopo 30-40 giorni, il paziente esce dall'ospedale ma deve essere sottoposto a frequenti controlli ed aggiustamenti della terapia, fino ad almeno cento giorni dalla data del trapianto. La necessità di recarsi al Day Hospital del Centro Trapianti quasi tutti i giorni impone, a chi proviene da un'altra città, di avere un domicilio nei pressi del Centro stesso.

Alcuni Centri Trapianti dispongono di appartamenti da assegnare ai pazienti. In caso contrario e per qualsiasi altro tipo di difficoltà, le Associazioni di Volontariato che operano nel campo delle leucemie sono pronte ad aiutare il malato, tanto logisticamente quanto economicamente. La terapia preventiva della GVHD cronica e delle infezioni continua anche quando, trascorsi i cento giorni, il paziente può tornare nella sua città e, generalmente, si protrae per tut-



to il primo anno dopo il trapianto. In questo periodo, controlli ed aggiustamenti terapeutici sono ancora piuttosto frequenti e vi possono essere delle complicazioni che esigono ulteriori ricoveri.

Dopo i primi tre mesi la qualità di vita va comunque migliorando gradualmente, man mano che l'organismo riacquista il suo assetto originale e il suo miglior equilibrio.

Le complicazioni e gli effetti collaterali del trapianto sono descritti nell'apposito opuscolo di questa collana, al quale si rimandano gli interessati. Un cenno a parte meritano invece gli effetti tar-

divi del trapianto che possono impedire od ostacolare a lungo il recupero di una buona qualità di vita.

Uno di questi, indesiderato ma previsto, conseguenza della chemio/radioterapia che precede il trapianto, è la sterilità. La terapia inibisce, quasi sempre irreversibilmente, la produzione di spermatozoi nel maschi e di cellule uovo nella femmina. È importante sottolineare il fatto che le funzioni sessuali non vengono assolutamente compromesse: sterilità non significa né impotenza né frigidità.

Altri effetti indesiderati tardivi sono dovuti alla tossicità della chemio/radioterapia a carico di organi come polmoni, cuore o fegato. Questi effetti, non molto frequenti, producono un indebolimento funzionale dell'organo interessato, quasi sempre irreversibile. Anche la GVHD cronica, di cui si tratta più diffusamente nell'opuscolo dedicato al trapianto, può essere causa di manifestazioni patologiche a carico di svariati organi ed apparati e quindi influire negativamente sulla qualità di vita.

Comunque, nonostante i rischi e le complicazioni elencate, la maggior parte dei pazienti che ha subito un trapianto di midollo guarisce (completa assenza di cellule Philadelphia positive) e recupera una buona qualità di vita, paragonabile a quella precedente la malattia.

Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

PEG-Interferone: si tratta di una molecola di Interferone modificata tramite l'introduzione di un polimero (PEG o glicole polietilenico). Questa molecola modificata rende più stabile l'In-



terferone, perciò sarà possibile somministrarlo una volta la settimana invece che giornalmente. Studi preliminari suggeriscono una diminuzione della refrattarietà al trattamento e un aumento della tollerabilità rispetto al normale Interferone.

Interferone-Citarabina: l'associazione di questi due farmaci, entrambi già noti per la loro attività antileucemica, ha fornito buoni risultati in un gruppo di pazienti ma è ancora presto per valutare la durata della risposta.

Omoharringtonina: si tratta di una sostanza di derivazione vegetale, usata dai Cinesi per la cura delle leucemie. I primi dati relativi al suo impiego nella fase cronica della malattia sono piuttosto incoraggianti e sono in corso degli studi su molti pazienti per valutare l'efficacia di questo farmaco, sia da solo, sia in associazione con altri.

Decitabina: questo farmaco ha mostrato buona attività quando è utilizzato da solo nelle fasi accelerata e blastica della malattia ed è sotto studio in combinazione con altri farmaci chemioterapici.

Minitrapianto: è un trapianto allogenico eseguito dopo una radio/chemioterapia più lieve di quella convenzionale, che non distrugge il midollo ma riduce drasticamente le difese immunitarie del ricevente, evitando il rigetto del midollo trapiantato. In tal modo, si ottiene una "convivenza" fra le cellule derivate dal midollo del ricevente e quelle derivate dal midollo del donatore, con l'intento di ridurre gli effetti negativi della GVHD acuta ed esaltare quelli positivi della GVL. Generalmente, nel giro di pochi mesi, le cellule trapiantate tendono a scomparire ma è possibile ripristinare la situazione iniziale mediante l'infusione di linfociti del donatore. Anche il minitrapianto va eseguito durante la fase cronica della malattia ma, a differenza dell'allogtrapianto convenzionale, è praticabile fino a 70 anni di età per la sua mi-

nore tossicità. Il minitrapianto è considerato ancora una terapia sperimentale; sono in corso numerosi studi per la valutazione della sua efficacia nel tempo.

STI 571: questa sigla definisce una sostanza capace di inibire l'attività della proteina anomala p210, codificata dal gene di fusione bcr-abl, caratteristico di questa malattia. Negli studi preliminari il farmaco ha mostrato un'elevata attività terapeutica e pochi effetti collaterali, per cui si spera possa costituire un importante passo avanti nella terapia, anche se, ovviamente, non si conosce la durata della risposta e quindi la possibilità di prevenire l'insorgenza della fase blastica.

Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi legati alla leucemia mieloide cronica. Nonostante ciò rimane certamente una serie di domande a cui non abbiamo fornito una risposta, per le quali suggeriamo sempre di rivolgersi al medico curante.



Molte ansie ed inutili preoccupazioni potrebbero infatti essere scatenate da una non corretta informazione, che porta ad affrontare questa malattia senza aver compreso bene in che cosa consiste e del perché ci si comporta in un certo modo per il suo trattamento, magari basandosi solo su notizie prese “qua e là”, riportate da persone che hanno avuto un'esperienza che può apparire simile, ma in realtà è differente.



leucemia mieloide cronica

Glossario


Alchilanti: termine usato per indicare una categoria di farmaci capaci di inserirsi nel DNA e rendere instabile la sua struttura molecolare. Questo fenomeno causa la morte cellulare e viene sfruttato nella terapia delle malattie neoplastiche.

Antigeni: si chiamano così quelle sostanze che sono in grado di indurre una risposta da parte delle cellule del sistema immunitario. Gli antigeni sono generalmente delle proteine estranee al nostro organismo; virus, batteri e funghi sono costituiti da molte proteine e quindi da molti antigeni diversi.

Antigeni HLA: La sigla HLA (da "Human Leukocyte Antigens") si riferisce ad un gruppo di antigeni molto importante per l'esito del trapianto.


Si tratta di una combinazione di sei coppie antigeniche (A, B, C, DR, DP e DQ) presenti su tutte le cellule e codificate da altrettanti geni trasmessi ereditariamente. Esistono molte varianti per ogni antigene HLA e il numero delle combinazioni possibili è talmente elevato da essere quasi unico per ciascun individuo.

Quando gli antigeni HLA sono identici nel donatore e nel ricevente (come accade sempre nei gemelli e in parte dei fratelli) il trapianto attecchisce molto più facilmente; inoltre, è più difficile che i tessuti del ricevente siano aggrediti



dalle cellule del sistema immunitario del donatore, responsabili della GVHD. La determinazione degli antigeni HLA e quindi della compatibilità fra donatore e ricevente è indispensabile per procedere al trapianto.

Chemioterapia: è la terapia delle neoplasie con sostanze chimiche, spesso di origine vegetale, dotate di attività antiproliferative e/o differenziative e/o tossiche dirette sulle cellule neoplastiche. Purtroppo l'azione dei farmaci chemioterapici non è specifica per le cellule malate e tutti apportano danni più o meno gravi anche alle cellule sane.



Cromosoma: i cromosomi sono contenuti nel nucleo di tutte le cellule. Essi hanno la forma di bastoncini di varia lunghezza e contengono DNA e particolari proteine chiamate "istoni". Essi sono presenti in numero costante e caratteristico per ogni specie, animale o vegetale. L'Uomo possiede 22 coppie di cromosomi (definiti con i numeri arabi da 1 a 22) più una coppia di cromosomi, chiamati "sessuali", diversi fra loro nel maschio (X, Y) e uguali nella femmina (X, X). I cromosomi contengono il patrimonio genetico dell'individuo e sono presenti in coppia essendo ereditati uno dal padre e uno dalla madre.

DNA: sigla per Acido DeossiriboNucleico. Il DNA è la sostanza, presente nel nucleo di tutte le cellule dell'organismo, che contiene l'informazione genetica per il loro funzionamento. La struttura e il funzionamento di tutte le cellule dipendono dalla funzione integrata di un numero enorme di proteine diverse.

Le proteine sono lunghe catene di aminoacidi legati fra loro.

Ci sono solo 21 aminoacidi diversi ma la loro combinazione è in grado di produrre tutte le proteine del nostro corpo.

Il DNA è costituito da sole quattro molecole diverse, dette "nucleotidi", che sono legate fra loro in varie combinazioni per formare lunghissime catene.

La combinazione di tre nucleotidi costituisce il codice per un determinato aminoacido ed ogni aminoacido è codificato da una diversa tripletta di nucleotidi.

Concludendo, ad ogni definita sequenza di triplette nucleotidiche del DNA (gene) corrisponde una definita sequenza di aminoacidi (proteina).

Emocromo: è l'esame di Laboratorio che fornisce il conteggio delle cellule del sangue. Più precisamente, sono misurati il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi, delle piastrine e la quantità di emoglobina contenuti in un determinato volume di sangue. La formula leucocitaria, che è parte integrante dell'emocromo, fornisce il rapporto percentuale fra i principali tipi di globuli bianchi. Riportiamo di seguito i valori normali di questi conteggi:

Globuli rossi (milioni/mL):	<i>femmine</i> 4-5,5 <i>maschi</i> 4,5-6
Emoglobina (gr/100 mL):	<i>femmine</i> 12-15 <i>maschi</i> 13-16
Globuli bianchi (migliaia/mL):	4-10
Piastrine (migliaia/mL):	150-400
Granulociti neutrofili (% leucociti):	40-75
Granulociti eosinofili (% leucociti):	2-5
Granulociti basofili (% leucociti):	0-2
Monociti (% leucociti):	5-15
Linfociti (% leucociti):	15-40

Gene: segmento di DNA che contiene l'informazione in codice per la sintesi di una proteina. Come i cromosomi, anche i geni esistono in due copie, una si trova nel cromosoma di origine materna ed una nel cromosoma di origine paterna.

GVHD: acronimo di derivazione anglosassone che significa "Graft Versus Host Disease" ovvero "malattia da rigetto del trapianto verso l'ospite". Esistono due forme di GVHD: una acuta, che si sviluppa generalmente entro i primi tre mesi dal trapianto, ed una cronica, che si protrae oltre questo periodo.

La GVHD è una complicanza dell'allograpianto ed è causata dai linfociti T del donatore che riconoscono come estranei antigeni del ricevente (detti "antigeni minori di istocompatibilità") diversi dagli antigeni HLA. Il risultato è l'aggressione e la conseguente disfunzione degli organi che possiedono questi antigeni, principalmente cute, fegato ed intestino.

Tutti i pazienti che subiscono un trapianto vanno incontro a GVHD acuta o cronica più o meno grave, nonostante una apposita terapia preventiva. La gravità della GVHD nei trapianti da donatori non correlati è superiore rispetto ai trapianti da fratello compatibile ed è responsabile della diversa mortalità nelle due condizioni.

La GVHD si associa però ad un effetto positivo sulla malattia, poiché anche le eventuali cellule leucemiche residue sono riconosciute e distrutte dai linfociti T del donatore; questo fenomeno è definito GVL (Graft Versus Leukemia).

GVL: dall'inglese Graft Versus Leukemia, è la componente della GVHD che riconosce e distrugge le cellule leucemiche. Non è ancora chiaro se i due fenomeni siano identici o si pos-

sano in qualche modo separare per sfruttare al massimo quello positivo (GVL) ed abolire o ridurre quello negativo (GVHD).

Mielogramma: è la valutazione dei rapporti percentuali fra le cellule che compongono il midollo osseo. Il prelievo di un campione del midollo è generalmente effettuato dalla cresta iliaca posteriore (un osso del bacino) e può essere eseguito con due procedure diverse: la biopsia ossea e l'agoaspirato midollare. Entrambe le procedure sono eseguite in anestesia locale.

La biopsia ossea consente di prelevare una piccola "carota" di osso del diametro di 1-2 mm e della lunghezza di 1-1,5 cm, in cui la struttura originale del midollo è perfettamente conservata.

L'agoaspirato si effettua prelevando con una siringa il sangue midollare, dopo che la parete esterna dell'osso è stata bucata con un apposito ago particolarmente affilato. In questo modo si ottiene un campione di cellule emopoietiche ma non si hanno informazioni sulla complessa struttura in cui esse sono collocate.

Le due procedure non sono equivalenti ed hanno indicazioni diverse a seconda della malattia oggetto d'indagine.

Sistema linfatico: è costituito dai linfonodi, dalla milza, dal timo, dalle tonsille e da altro tessuto linfatico anatomicamente non organizzato, presente in quasi tutti gli organi.

I linfonodi sono dei piccoli organi linfoidei, disseminati in tutto il corpo. La linfa, un liquido che si forma in tutti i distretti dell'organismo, raggiunge i linfonodi attraverso i vasi linfatici afferenti e dai linfonodi arriva al sangue attraverso il dotto



toracico, un grosso vaso linfatico che origina dalla confluenza dei vasi linfatici efferenti.

Il timo è un organo posto nel torace, dietro lo sterno, è ben sviluppato alla nascita e nei primi anni di vita ed in seguito va incontro ad una lenta involuzione. Nel timo avviene la differenziazione e la maturazione a linfocito T di un precursore molto immaturo di origine midollare. I linfociti T arrivano ai linfonodi provenendo dal timo.

I linfociti B, che si sono differenziati nel midollo, arrivano ai linfonodi e vi si insediano, completando qui la loro maturazione funzionale.

La maggior parte dei linfociti B e T risiede nei linfonodi ma una parte di essi circola continuamente attraverso il sangue nei vari tessuti dell'organismo; dai tessuti i linfociti entrano nella linfa che li trasporta ai linfonodi (attraverso i vasi linfatici afferenti) e dai linfonodi al sangue (attraverso i vasi linfatici efferenti e il dotto toracico). In questo modo si realizza una continua ricognizione dell'organismo da parte dei linfociti, principali artefici della risposta immunitaria ad antigeni estranei.

La milza è un organo linfoide, della grandezza di un pugno, posto nella parte superiore sinistra dell'addome. Essa ospita linfociti B e T e svolge un ruolo importante nella rimozione dal sangue di globuli rossi e piastrine invecchiati.

Le tonsille e molte altre aggregazioni di linfociti dislocate soprattutto nelle vie aeree, nel canale digestivo e nella cute, completano l'anatomia del sistema linfatico.



leucemia mieloide cronica



Stampato a cura dell'Associazione Nuovi Traguardi • Febbraio 2001