

Leucemia Mieloide Cronica

Cos'è
la leucemia
mieloide cronica?

Siamo qui
per spiegarcelo.

www.anticancerfund.org

www.esmo.org

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA: UNA GUIDA PER IL PAZIENTE

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE BASATE SULLE LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA ESMO

La presente guida è stata preparata dall'Anticancer Fund come servizio per il paziente, per aiutare lui/lei e i suoi familiari a comprendere meglio la natura della Leucemia Mieloide Cronica (LMC) e a riconoscere le scelte terapeutiche ottimali a disposizione in base al sottotipo di LMC da cui è affetto/a. Raccomandiamo ai pazienti di chiedere ai loro medici quali sono gli esami o i trattamenti necessari per il tipo e lo stadio della loro malattia. Le informazioni mediche riportate in questo documento si basano sulle linee guida per la pratica clinica della European Society for Medical Oncology (ESMO) per il trattamento della Leucemia Mieloide Cronica. La presente guida per il paziente è stata sviluppata in collaborazione con l'ESMO ed è distribuita con il permesso dell'ESMO. La guida è stata scritta da un clinico e rivista da due oncologi dell'ESMO, uno dei quali è l'autore principale delle linee guida per la pratica clinica destinate ai medici professionisti, ed è stata rivista anche dai rappresentanti dei pazienti dell'ESMO Cancer Patient Working Group.

Ulteriori informazioni sull'Anticancer Fund sono disponibili all'indirizzo www.anticancerfund.org

Ulteriori informazioni sulla European Society for Medical Oncology sono disponibili all'indirizzo www.esmo.org

La definizione dei termini contrassegnati con l'asterisco è fornita alla fine del documento.

Sommario

Definizione di Leucemia Mieloide Cronica (LMC)	3
La Leucemia Mieloide Cronica è frequente?	4
Quali sono le cause della Leucemia Mieloide Cronica?	5
Come viene diagnosticata la Leucemia Mieloide Cronica?	6
Cosa è importante sapere ai fini della scelta del trattamento ottimale?	8
Quali sono le opzioni di trattamento?	10
Cosa succede in seguito?	14
Definizione dei termini tecnici	17

I testi della presente guida sono stati scritti dal Dott. Holbrook E.K. Kohrt (Anticancer Fund) e rivisti dal Dott. Gauthier Bouche (Anticancer Fund), dalla Dott.ssa Svetlana Jezdic (ESMO), dal Dott. Michele Baccarani (ESMO), dal Prof. Martin Dreyling (ESMO) e da Jan Geissler (ESMO Cancer Patient Working Group).

Il presente aggiornamento (2013) riflette le variazioni minori apportate all'ultima versione delle Linee Guida ESMO per la Pratica Clinica. L'aggiornamento è stato preparato dal Dott. Gauthier Bouche (Anticancer Fund) e rivisto dalla Dott.ssa Svetlana Jezdic (ESMO), dal Dott. Michele Baccarani (ESMO) e dal Prof Martin Dreyling (ESMO).

I testi sono stati tradotti in italiano da un traduttore professionista e validati dal Dott. Alberto Mussetti.

DEFINIZIONE DI LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)

La leucemia è un tipo di tumore maligno del sangue. Esistono diverse forme di leucemia a seconda del tipo di cellule del sangue colpite. L'aggettivo "cronica" indica una progressione graduale o lenta, mentre "mieloide" sta a significare che la malattia ha origine dalle cellule mieloidi. Le cellule mieloidi sono elementi immaturi che in condizioni normali vanno incontro a maturazione trasformandosi in globuli rossi*, globuli bianchi* o piastrine*. Nella leucemia mieloide cronica, il midollo osseo produce quantità eccessive di cellule del sangue mieloidi in vari stadi di maturazione, ivi comprese cellule note come granulociti* immaturi, metamielociti* e mieloblasti*. Al momento della diagnosi, si osserva spesso anche una eccessiva produzione di piastrine e di basofili (cellule mieloidi diverse responsabili in parte della risposta allergica).

Una produzione eccessiva di cellule mieloidi immature nel midollo osseo porta ad una diminuita produzione di globuli rossi, che sono importanti per trasportare ossigeno a tutte le cellule del corpo, e può determinare anche una ridotta produzione di piastrine o trombocitopenia*. Le piastrine svolgono un ruolo cruciale nell'arrestare i sanguinamenti.

La leucemia mieloide cronica (LMC) può essere diagnosticata durante un controllo di routine o in seguito a una visita medica richiesta dal paziente per la comparsa di sintomi associati all'anemia* quali mancanza di energie e senso di affaticamento, o di sintomi dovuti alla riduzione del numero di piastrine come sanguinamento, dolore o fastidio addominale* e, raramente, formazione di lividi anche in assenza di eventi traumatici. L'aumento di volume della milza, un effetto noto come splenomegalia, causa fastidio a livello dell'addome e dalla parete toracica sinistra, senso di sazietà precoce o alterazioni delle abitudini intestinali. Altri possibili sintomi includono febbre, affanno e dolore osseo. Al momento della diagnosi la maggior parte dei pazienti presenta un aumento della conta di globuli bianchi (il numero di globuli bianchi circolanti nel sangue) al di sopra dei valori normali.

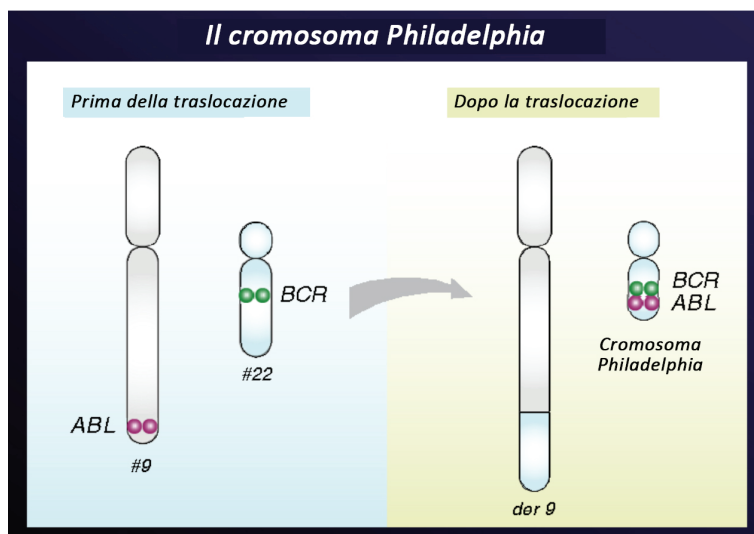
LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA È FREQUENTE?

Rispetto al cancro della mammella nella donna o al cancro della prostata nell'uomo, la leucemia mieloide cronica non è un tumore comune. In Unione Europea, vengono diagnosticati ogni anno 1-2 casi su 100.000 persone. Nei bambini, la LMC è molto rara. La sua frequenza aumenta con l'avanzare dell'età. L'età mediana dei pazienti a cui viene diagnosticata la LMC si aggira intorno ai 60 anni. Non vi sono differenze geografiche nel numero di casi di nuova diagnosi.

QUALI SONO LE CAUSE DELLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA?

Ad oggi, è noto che la LMC è dovuta a una specifica anomalia genetica* che si verifica nelle cellule staminali* da cui si generano gli elementi che compongono il sangue; tuttavia, le cause che portano allo sviluppo di tale anomalia non sono ancora definite.

Questa specifica anomalia genetica è un riarrangiamento anormale di materiale genetico chiamato traslocazione, consistente nello scambio di una porzione di geni tra due cromosomi*. Più specificamente, nella LMC un segmento di DNA situato sul cromosoma 9 viene sostituito con un segmento di DNA che si trova sul cromosoma 22. La traslocazione del gene Abelson (*Abelson murine leukemia*, ABL*) dal cromosoma 9 a



una regione del cromosoma 22 denominata *regione di raggruppamento dei punti di rottura (breakpoint cluster region, BCR*)*, risultante nella formazione del cromosoma* Philadelphia (traslocazione reciproca a carico dei cromosomi 9 e 22, t(9;22)) può essere identificata nelle cellule circolanti nel sangue periferico o nelle cellule del midollo osseo del 95% dei pazienti con LMC.

Il cromosoma Philadelphia codifica per una tirosin chinasi* (un enzima presente all'interno delle cellule) disregolata che causa anomalie nel comportamento delle cellule colpite, ivi comprese la formazione di cellule immortalizzate, l'aumento del turnover e della proliferazione* cellulari e la maturazione anomala delle cellule.

Ad oggi, i fattori di rischio* noti per LMC sono pochissimi. I fattori di rischio* aumentano la probabilità di insorgenza della leucemia, ma non portano necessariamente al suo sviluppo.

- L'esposizione ad alte dosi di radiazioni* può aumentare il rischio di LMC. I sopravvissuti alle esplosioni delle bombe atomiche e dei reattori nucleari e le persone che hanno lavorato come tecnici radiologi prima del 1950 (anno in cui furono introdotti per la prima volta i camici protettivi) sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare la LMC.
- Il rischio di sviluppare la LMC aumenta con l'avanzare dell'età, ma resta comunque molto basso. Inoltre, la LMC è leggermente più frequente negli uomini rispetto alle donne.

Le persone esposte a pesticidi* o al benzene* e ai suoi derivati sul posto di lavoro sembrano essere soggette a un rischio moderatamente più alto di sviluppare la LMC.

COME VIENE DIAGNOSTICATA LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA?

In soggetti che mostrano sintomi o anomalie negli esami di laboratorio accompagnate o meno (pazienti asintomatici*) da sintomi è possibile sospettare la presenza di leucemia mieloide cronica. I **sintomi e le manifestazioni cliniche** possono includere:

1. **Splenomegalia.** L'ingrossamento della milza, a causa della localizzazione di quest'organo nel quadrante superiore sinistro dell'addome*, causa fastidio addominale, dolore che si irradia alla spalla sinistra, senso di sazietà precoce (incapacità di finire i pasti), alterazioni delle abitudini intestinali (conseguenti al blocco dell'intestino), occasionalmente aumento del peso corporeo e sensazione di una massa che si estende dalla regione al di sotto della parete toracica sinistra all'addome.
2. **Affaticamento.** L'affaticamento* è un sintomo comune dovuto all'anemia* (riduzione della conta di globuli rossi diagnosticata spesso in seguito al riscontro di valori critici dell'ematocrito* o di bassi livelli di emoglobina*). I pazienti fisicamente attivi potrebbero non accorgersi di essere anemici sino a quando l'anemia non si manifesta in forma grave.
3. **Sanguinamento.** A volte i pazienti presentano inizialmente una conta elevata di piastrine*. Diversamente, a causa della sostituzione delle normali componenti del midollo osseo con le cellule leucemiche, i pazienti possono presentare una bassa conta di piastrine che può favorire la formazione di lividi anche in assenza di eventi traumatici e portare alla comparsa di sanguinamenti dal naso o dalle gengive, di petecchie* (macchie cutanee di colore rosso che si formano comunemente sulla parte anteriore della gamba e sulle caviglie) e di porpora (gruppi di petecchie disseminate sulla superficie cutanea che formano macchie rosse più grandi).

Nei pazienti che presentano i sintomi di cui sopra deve essere eseguita una conta completa delle cellule ematiche allo scopo di escludere eventuali anomalie nei tre tipi di cellule prodotte nel midollo osseo: 1) globuli bianchi*, 2) globuli rossi* e 3) piastrine*. Occasionalmente, il primo sospetto di una possibile leucemia potrebbe fondarsi esclusivamente sui risultati degli esami di **laboratorio** di routine. Inoltre, la **conta completa delle cellule ematiche** può evidenziare, nell'ambito della conta dei globuli bianchi, la presenza di cellule leucemiche circolanti nel sangue: in questi casi, nel circolo sanguigno si osserva un aumento del numero di globuli bianchi in vari stadi di maturazione che proliferano* a una velocità anomala, accompagnato da un incremento sproporzionato del numero di basofili*.

Se in base ai sintomi e alla conta di globuli bianchi* sorge il sospetto diagnostico di LMC, viene eseguita una **biopsia del midollo osseo***. Nella maggior parte dei casi le cellule leucemiche, evidenziate dalla conta completa delle cellule ematiche, possono fornire una quantità adeguata di materiale da analizzare per la presenza del cromosoma* Philadelphia (la traslocazione tra i cromosomi* 9 e 22 descritta sopra). Il **cromosoma Philadelphia**, t(9;22), può essere identificato mediante metodi di analisi citogenetica convenzionali (analisi del bandeggio dei cromosomi in metafase su cellule midollari), ma anche mediante indagini molecolari, ivi comprese la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, **PCR***), una tecnica di biologia molecolare che



permette di amplificare una copia singola o alcune copie di un frammento di DNA* (acido desossiribonucleico), e l'ibridazione *in situ* fluorescente (*fluorescent in-situ hybridisation*, **FISH***), una tecnica citogenetica* utilizzata per rilevare e localizzare la presenza o assenza di specifiche sequenze di DNA sui cromosomi. In questi casi, il trattamento potrebbe essere avviato prima dell'esecuzione della biopsia del midollo osseo.

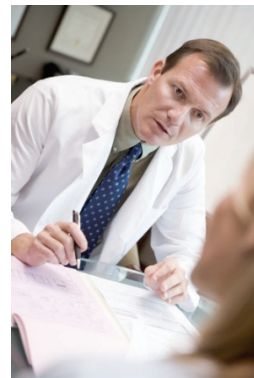
La biopsia del midollo osseo è una procedura che arreca pochissimo fastidio e dura circa quindici minuti. Poiché la procedura viene eseguita in anestesia* locale (ossia dopo aver somministrato un farmaco che elimina o riduce la sensibilità al dolore), solitamente il paziente non avverte dolore acuto. La biopsia del midollo osseo permette all'anatomo-patologo* (un medico specializzato nella diagnosi della malattia in base allo studio dell'aspetto delle cellule o dei tessuti al microscopio) di diagnosticare la LMC. Inoltre, l'anatomo-patologo può determinare da quale tipo di LMC è affetto il paziente e identificare le anomalie genetiche che caratterizzano la leucemia mediante un'attenta analisi dei cromosomi*. Al fine di identificare il cromosoma* Philadelphia vengono eseguite la PCR* e la FISH*.

COSA È IMPORTANTE SAPERE AI FINI DELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO OTTIMALE?

Ai fini della scelta del trattamento migliore, i medici devono considerare molti aspetti riguardanti sia il paziente sia la leucemia.

Informazioni rilevanti sul paziente

- Storia medica personale
- Risultati dell'esame clinico* effettuato dal medico
- Condizioni fisiche generali
- Tipizzazione per il trapianto di midollo osseo*. Prima dello sviluppo delle terapie a bersaglio molecolare* per la LMC, la terapia di prima linea era rappresentata dal trapianto di midollo osseo. Oggigiorno, alcuni pazienti con LMC potrebbero richiedere un trapianto di midollo osseo, ma in genere questa procedura viene eseguita solo nei soggetti che non rispondono alla terapia a bersaglio molecolare e vanno incontro a progressione della malattia. Il trapianto consiste nella sostituzione delle cellule tumorali di midollo osseo del paziente con le cellule midollari sane prelevate da un donatore. Onde evitare che il sistema immunitario* del donatore danneggi l'organismo del paziente (causando una reazione nota come malattia da trapianto* contro l'ospite [graft*-versus-host disease, GVHD]), è necessario stabilire se donatore e ricevente siano "compatibili". A tale scopo viene effettuata la cosiddetta tipizzazione di compatibilità HLA. La compatibilità è determinata dal grado di somiglianza di specifiche proteine*, chiamate antigeni di istocompatibilità* o sistema HLA, tra il paziente e il donatore. Dal momento che la ricerca di un donatore di midollo osseo compatibile con il paziente potrebbe richiedere mesi, è utile conoscere preventivamente il tipo di HLA del paziente. Inoltre, deve essere effettuata la tipizzazione dell'HLA di fratelli e/o sorelle, che sono potenziali donatori. Se fratelli e/o sorelle non sono "compatibili", saranno sottoposti a screening donatori non familiari.



Informazioni rilevanti sulla leucemia

- **Stadiazione, prognosi* e classificazione del rischio**

A differenza di altre forme tumorali, che si sviluppano in una singola sede corporea (come il tumore della mammella che si forma all'interno della mammella o il tumore della prostata che si forma all'interno della prostata) per poi diffondersi ad altri organi e/o tessuti (dare origine a metastasi*), nei pazienti affetti da leucemia al momento della diagnosi il tumore è considerato disseminato in tutto il corpo poiché le cellule tumorali circolano normalmente nel sangue. Per questo motivo la prognosi non viene stabilita in base all'estensione della malattia. Lo stadio della leucemia è determinato dalla "fase" della malattia, che può essere cronica*, accelerata o blastica* (quest'ultima viene detta anche crisi blastica). Al momento della diagnosi, la maggior parte dei pazienti è in fase cronica. I pazienti a cui viene diagnosticata la malattia in fase accelerata presentano una percentuale di blasti del 15-29% nel sangue o nel midollo osseo, una percentuale di basofili* superiore al 20% nel sangue, valori della conta di piastrine* estremamente elevati o bassi (ma non correlati alla terapia) o un'anomalia clonale aggiuntiva oltre al cromosoma* Philadelphia. Lo stadio più avanzato della malattia è rappresentato dalla crisi blastica, definita dalla presenza di una percentuale di blasti pari o superiore al 30% nel midollo osseo o nel sangue periferico.

	Fase accelerata	Fase blastica
Cellule blastiche*	15 – 29%	≥ 30%
Basofili*	> 20%	/
Conta delle piastrine**	<100 x 10 ⁹ /l non correlata alla terapia	/
CCA / Ph+	Presente	/
Interessamento extramidollare +	/	Presente

* Nel sangue periferico o nel midollo osseo

CCA / Ph+ = anomalie cromosomiche* clonali nelle cellule Ph +

+ Esclusi il fegato e la milza, inclusi i linfonodi*, la cute, il sistema nervoso centrale* (SNC*), le ossa e i polmoni.

I pazienti con LMC in fase cronica*, se non trattati, progrediscono alla fase accelerata nell'arco di 3-5 anni. In assenza di trattamento, i pazienti a cui viene diagnosticata la malattia in fase accelerata hanno una sopravvivenza mediana di 4-6 mesi. L'aspettativa di vita si riduce ulteriormente se si verifica una crisi blastica*, che nei pazienti non trattati è associata a una sopravvivenza mediana di 2-4 mesi.

La prognosi* di un paziente viene meglio predetta in base alle caratteristiche del soggetto (ivi comprese la percentuale di basofili* e le dimensioni della milza). Sono stati sviluppati diversi sistemi di valutazione basati sulle caratteristiche dei pazienti e della malattia che forniscono una stima della probabilità di risposta alla terapia e della sopravvivenza. In base al punteggio di rischio EUTOS, che rappresenta il sistema più aggiornato, la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è risultata significativamente superiore nel gruppo a basso rischio rispetto al gruppo ad alto rischio (90% vs 82%), ma la sopravvivenza globale è risultata solo leggermente inferiore a quella della popolazione sana normale.

QUALI SONO LE OPZIONI DI TRATTAMENTO?

La terapia deve essere somministrata solo in centri con esperienza nel trattamento della LMC e che offrono infrastrutture multidisciplinari* adeguate. Quando è possibile, il trattamento deve essere offerto sotto forma di partecipazione a studi clinici*.

Il trattamento della LMC viene personalizzato per ogni singolo paziente in base alla fase della malattia al momento della diagnosi. Diversamente da quanto si osserva nei tumori solidi, la resezione chirurgica e la radioterapia* in genere non svolgono un ruolo fondamentale nel trattamento della LMC.



Trattamento della LMC in fase cronica*

La mutazione t(9;22) descritta poc'anzi determina l'alterazione di una tirosin chinasi. Oggigiorno, tutti i pazienti devono ricevere come terapia iniziale o di prima linea un inibitore di questa tirosin chinasi* mutata*, nota anche come tirosin chinasi BCR-ABL*. Altri agenti, ivi compresi l'interferone* e l'idrossiurea*, hanno un ruolo limitato nella terapia di prima linea. L'idrossiurea viene utilizzata per ottenere una rapida riduzione della massa leucemica e della conta di globuli bianchi*. Con imatinib*, un inibitore orale delle tirosin chinasi* di prima generazione, si ottiene un tasso di sopravvivenza globale a 8 anni che si avvicina al 90%. Per tutti i pazienti con LMC, al momento della diagnosi può essere valutata anche la terapia con inibitori delle tirosin chinasi* di seconda generazione come dasatinib* o nilotinib*. I pazienti *non devono* interrompere (smettere di assumere) il trattamento con imatinib, dasatinib o nilotinib, a meno che non venga loro richiesto di farlo nell'ambito della partecipazione ad uno studio clinico* o a causa della comparsa di effetti indesiderati gravi. Queste terapie vengono utilizzate indefinitamente poiché è stato dimostrato che la loro interruzione è associata allo sviluppo di recidiva* o alla progressione* della LMC.

Dopo l'inizio della terapia per la LMC, i pazienti devono essere monitorati per valutare la risposta al trattamento. Monitorare la risposta al trattamento è importante per stabilire se il paziente sta ottenendo una risposta adeguata o se è necessario passare a una dose più alta o a una terapia diversa. Dal momento che la terapia viene continuata indefinitamente e che dopo la sua interruzione la maggior parte dei pazienti va incontro a recidiva, è essenziale monitorare strettamente l'andamento della malattia. Il monitoraggio continuo nel tempo deve essere effettuato anche nei pazienti che ottengono una risposta ottimale, per permettere di identificare e trattare una potenziale recidiva*. Allo scopo di orientare un'appropriata intensificazione della dose o modifica della terapia, sono stati sviluppati criteri specifici per definire la risposta al trattamento, che viene classificata come ottimale, subottimale o assente (fallimento).

La valutazione della risposta si basa su 3 livelli di risposta: risposta ematologica*, risposta citogenetica* e risposta molecolare*, come descritto di seguito.

- Risposta ematologica*
 - La risposta ematologica deve essere valutata ogni 2 settimane dopo l'inizio del trattamento, allo scopo di monitorare la conta di globuli bianchi* (*white blood cell*, WBC) e la conta di piastrine* nel sangue periferico.

- Si definisce risposta ematologica completa* (*complete hematologic response, CHR*) la presenza concomitante di:
 - una conta totale di WBC $<10 \times 10^9/l$,
 - l'assenza di granulociti immaturi e una percentuale di basofili* $<5\%$ nella conta differenziale di WBC,
 - una conta di piastrine* $<450 \times 10^9/l$
 - e una milza non palpabile.
- Risposta citogenetica* (*cytogenetic response, CgR*)
 - La risposta citogenetica* deve essere monitorata dopo 3, 6, 12 e 18 mesi di terapia con un inibitore delle tirosin chinasi*. L'analisi citogenetica deve essere ripetuta almeno ogni 6 mesi sino a ottenimento di una risposta citogenetica completa* (*complete cytogenetic response, CCgR*).
 - Una risposta citogenetica completa (CCgR) viene definita come l'assenza completa di metafasi cromosoma* Philadelphia-positive all'analisi dei cromosomi* in metafase*.
 - Una risposta citogenetica parziale (*partial cytogenetic response, PCgR*) viene definita come la presenza di una percentuale di metafasi cromosoma Philadelphia-positive compresa tra l'1% e il 35%.
- Risposta molecolare*
 - Il monitoraggio della risposta molecolare viene effettuato mediante la PCR, che quantifica le anomalie BCR-ABL/ABL.
 - Il monitoraggio della risposta molecolare deve essere ripetuto almeno ogni 3 mesi sino a ottenimento di una remissione* molecolare maggiore.
 - La remissione molecolare maggiore viene definita come un rapporto BCR-ABL/ABL $<0,10\%$ secondo la Scala Internazionale misurato mediante PCR.
- Una volta che sono state ottenute sia una risposta citogenetica completa sia una remissione molecolare maggiore, il monitoraggio citogenetico deve essere effettuato ogni 12 mesi e il monitoraggio molecolare mediante PCR ogni 6 mesi.

I pazienti che ottengono una risposta ottimale devono proseguire la terapia con imatinib* o con l'inibitore delle tirosin chinasi* di seconda generazione che stanno assumendo al momento. Questo gruppo di pazienti deve interrompere la terapia solo se richiesto ai fini della partecipazione ad uno studio clinico*.

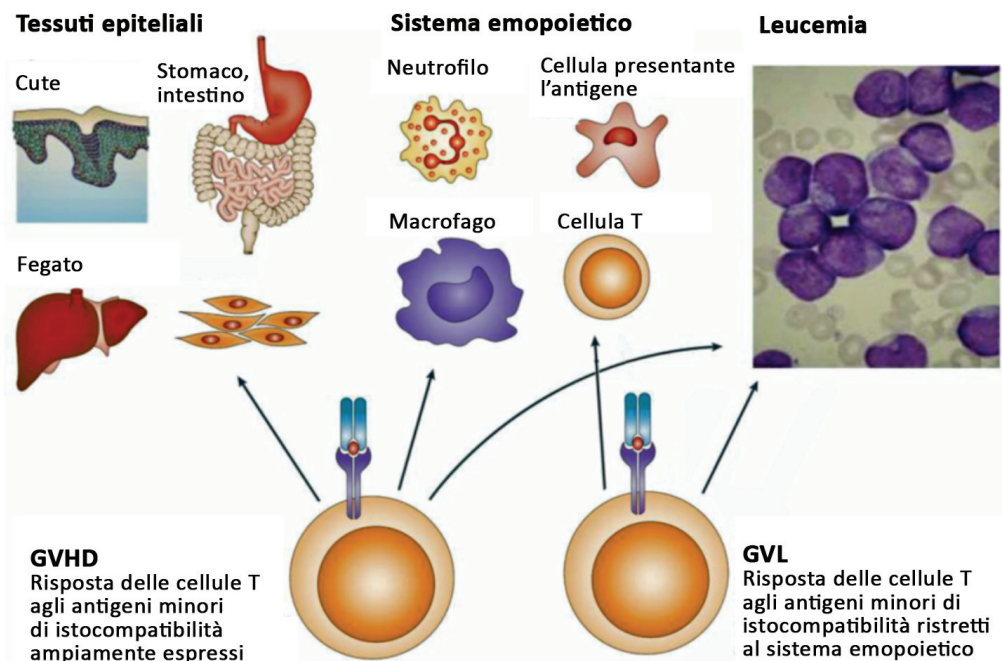
Nei pazienti che ottengono soltanto una risposta subottimale può essere preso in considerazione un incremento della dose dell'inibitore delle tirosin chinasi che stanno assumendo al momento o, se sono in terapia con imatinib, il passaggio a un inibitore delle tirosin chinasi di seconda generazione.

I pazienti che non rispondono a imatinib devono passare a un inibitore delle tirosin chinasi di seconda generazione come dasatinib* o nilotinib. Più recentemente, negli Stati Uniti è stato approvato un altro inibitore delle tirosin chinasi di seconda generazione (bosutinib). L'inibitore delle tirosin chinasi ponatinib è stato approvato anch'esso negli Stati Uniti per le forme di LMC che presentano una mutazione specifica chiamata mutazione* T315I. Omacetaxina, un diverso tipo di farmaco che non appartiene alla classe degli inibitori delle tirosin chinasi, è stato recentemente approvato sempre negli Stati Uniti per il trattamento della LMC resistente agli inibitori delle tirosin chinasi. È improbabile che un incremento della dose di imatinib abbia un effetto benefico sulla progressione della malattia. La probabilità di ottenere una risposta e la durata attesa della risposta devono essere considerati fattori importanti nei pazienti valutati per trapianto allogenico di midollo osseo*.

Trattamento della LMC in fase accelerata o in crisi blastica*

Per queste fasi, le evidenze disponibili per orientare la scelta del trattamento ottimale sono più limitate. Nei pazienti non ancora trattati con inibitori delle tirosin chinasi può essere istituito il trattamento con uno di questi agenti. Per i pazienti che hanno già ricevuto un inibitore delle tirosin chinasi, può essere valutato il passaggio a un diverso inibitore delle tirosin chinasi o alla chemioterapia. Tuttavia, queste opzioni terapeutiche sono efficaci solo per un periodo di tempo limitato.

In questi pazienti deve essere preso in considerazione il trapianto allogenico di midollo osseo*, che rimane a tutt'oggi l'opzione terapeutica più efficace. Questa procedura consiste nel trasferire al paziente le cellule staminali di midollo osseo* di un'altra persona. I globuli bianchi*, i globuli rossi* e le piastrine* del paziente vengono sostituiti dalle cellule del donatore. Le cellule del donatore andranno a ricostituire il sangue del paziente. Poiché il corpo del paziente è nuovo per le cellule del donatore, è possibile che i globuli bianchi trasfusi riconoscano il nuovo organismo come estraneo e lo danneggino (causando una reazione nota come malattia da trapianto contro l'ospite [GVHD]). In genere, nella GVHD le cellule T* del donatore contenute nel trapianto* e di nuova generazione attaccano la cute, il tratto gastrointestinale (bocca, stomaco e intestino) e il fegato del paziente. Questi tessuti esprimono antigeni minori di istocompatibilità* per i quali non è necessario verificare la compatibilità tra donatore e paziente prima del trapianto, al contrario di quanto accade per gli antigeni maggiori. L'espressione di questi antigeni minori fa sì che essi vengano riconosciuti come estranei. Allo stesso modo, anche le cellule leucemiche possono essere riconosciute come estranee dalle cellule del donatore portando alla loro distruzione, e in ciò consiste il principale effetto benefico del trapianto di midollo osseo* (noto come effetto del trapianto contro la leucemia, *graft-versus-leukaemia effect*, GVL). Il trapianto di cellule staminali di midollo osseo offre l'opportunità di eradicare completamente la leucemia e di guarire il paziente.



Il trapianto allogenico di midollo osseo* rappresenta oggi l'unica terapia riconosciuta come curativa* per la LMC in queste fasi. Al fine di tenere sotto controllo l'evoluzione della malattia e di ottenere una risposta prima del trapianto, i pazienti devono prendere in considerazione la partecipazione ad uno studio clinico*, il trattamento con un inibitore delle tirosin chinasi di seconda generazione* o la chemioterapia* citotossica* convenzionale.

Trattamento della malattia resistente

La malattia può diventare resistente* al trattamento con un inibitore delle tirosin chinasi*. La resistenza può svilupparsi con la progressione della malattia risultante da mutazioni* a carico della tirosin chinasi BCR-ABL*. Quando la malattia progredisce e la terapia viene intensificata o modificata con un diverso inibitore delle tirosin chinasi, è importante stabilire quali siano le mutazioni responsabili dello sviluppo di resistenza nei confronti del trattamento con l'inibitore delle tirosin chinasi. Nei casi rari in cui il problema è rappresentato dall'aderenza alla terapia o dal metabolismo* del farmaco, possono essere misurati i livelli di imatinib* nel sangue periferico. Se le cellule leucemiche risultano positive per una mutazione specifica chiamata mutazione T315I, il paziente può essere trattato con l'inibitore delle tirosin chinasi ponatinib, che attualmente è approvato solo negli Stati Uniti.

Trattamento dei pazienti intolleranti agli inibitori delle tirosin chinasi*

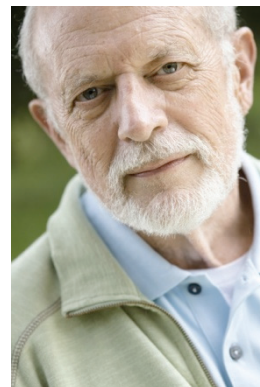
I pazienti che sviluppano effetti indesiderati gravi associati agli inibitori delle tirosin chinasi di prima generazione come eritema cutaneo (rash) grave, edema (gonfiore alle gambe) grave o accumulo di liquido nei polmoni, devono essere trattati prima di tutto con inibitori* delle tirosin chinasi* di seconda generazione. La maggior parte dei pazienti intolleranti agli inibitori delle tirosin chinasi di prima generazione può essere trattata con successo con inibitori delle tirosin chinasi di seconda generazione, senza effetti indesiderati. Al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati, la dose degli inibitori delle tirosin chinasi di seconda generazione può essere ridotta senza compromettere l'efficacia*. Per i pazienti che risultano intolleranti a tre inibitori delle tirosin chinasi, è stato recentemente dimostrato che omacetaxina*, un farmaco di nuova introduzione, è efficace e ben tollerata. In casi rari, per i pazienti intolleranti a tutti gli inibitori delle tirosin chinasi deve essere preso in considerazione un trapianto di midollo osseo* da fratello/sorella o da donatore non familiare.

Gestire i sintomi della malattia e gli effetti indesiderati del trattamento

La leucemia e il suo trattamento possono causare sintomi ed effetti indesiderati gravi, ivi compresi diarrea, nausea, vomito, perdita di capelli, mancanza di energie, inappetenza e infezioni gravi. Oggigiorno sono disponibili terapie efficaci per controllare questi sintomi ed effetti indesiderati, e i pazienti possono aspettarsi che alcuni di questi problemi possano essere trattati.

COSA SUCCEDA IN SEGUITO?

Oggi, i pazienti con LMC richiedono il trattamento cronico con inibitori delle tirosin chinasi*. La ricerca in corso sta tentando di capire se sia possibile interrompere il trattamento e, in caso affermativo, in quali pazienti. L'interruzione del trattamento non è raccomandata a meno che non sia richiesta ai fini della partecipazione ad uno studio clinico*.



Perché e con quale frequenza è necessario sottoporsi al follow-up con i medici?

Dopo l'inizio del trattamento, i medici proporranno ai pazienti di sottoporsi a un programma di follow-up* (controlli medici periodici) con i seguenti obiettivi:

- Identificare il prima possibile un'eventuale progressione, recidiva o ricomparsa della leucemia
- Valutare e trattare gli effetti avversi del trattamento
- Fornire sostegno psicologico e informazioni per facilitare il ritorno alla vita normale.

Le visite di follow-up con il medico devono includere:

- La raccolta di informazioni mediche, la raccolta dei sintomi e l'esame obiettivo
- Una valutazione di routine della conta completa di cellule ematiche
- La ripetizione della biopsia del midollo osseo, solo in caso di fallimento del trattamento, di trombocitopenia* inspiegata o se non è disponibile un test molecolare affidabile*.

In generale, a partire dal terzo mese dopo l'inizio del trattamento, l'analisi citogenetica* sarà ripetuta ogni 6 mesi sino a ottenimento di una risposta citogenetica completa* confermata e la PCR* ogni 3 mesi sino a ottenimento di una risposta molecolare maggiore*. Una volta che è stata ottenuta una risposta citogenetica completa confermata, è raccomandabile eseguire un test citogenetico ogni 12 mesi; tuttavia, la sua esecuzione non è necessaria se è disponibile un test molecolare affidabile. Una volta che è stata ottenuta una risposta molecolare maggiore confermata, è raccomandabile eseguire un test molecolare almeno ogni 6 mesi. Se, in base al punteggio di rischio il paziente è stato classificato come ad alto rischio o ha ottenuto una risposta subottimale alla terapia, potrebbe essere raccomandabile un monitoraggio più frequente. Lo screening delle mutazioni* BCR-ABL deve essere proposto solo in caso di fallimento del trattamento o di risposta subottimale.

Ritorno alla vita normale

Vivere con la consapevolezza che la leucemia potrebbe ricomparire può essere difficile. In base alle conoscenze attualmente disponibili, non esiste una strategia specifica per ridurre il rischio di recidiva*. A causa del tumore stesso e del suo trattamento, per alcune persone tornare alla vita normale potrebbe non essere facile. L'immagine corporea, la sessualità, l'affaticamento, il lavoro, la sfera emotiva o lo stile di vita potrebbero essere fonte di problemi. Parlare di questi problemi con i familiari, gli amici, altri pazienti o il personale medico può essere d'aiuto. In molti Paesi sono disponibili organizzazioni di pazienti che forniscono supporto e consigli su come gestire ad esempio gli effetti del trattamento, servizi di psiconcologia o servizi telefonici di informazione e assistenza.

È importante assumere i farmaci?

Solo i trattamenti che vengono assunti possono funzionare davvero. Per questo motivo, è molto importante che i pazienti prendano i farmaci secondo le indicazioni prescrittive fornite dal medico. Diversi studi hanno dimostrato che l'aderenza dei pazienti con LMC alla terapia varia in maniera significativa. Soprattutto quando la terapia è a base di farmaci orali, come accade nella LMC, assumere il trattamento secondo le indicazioni prescrittive è soprattutto una responsabilità del paziente. La non aderenza – sia essa intenzionale o involontaria – può avere un impatto significativo sul successo della terapia e sul mantenimento della risposta. Studi sulla LMC hanno dimostrato una forte associazione tra i livelli di aderenza da una parte e i tassi di recidiva, i tassi di risposta e i tassi di ricovero dall'altra. Il solo fatto di saltare 1 compressa su 10 ha un impatto significativo sui tassi di remissione*.

Cosa succederebbe se la leucemia dovesse progredire o ricomparire?

Se la leucemia progredisce, per esempio evolve dalla fase cronica* alla fase accelerata o blastica*, si parla di progressione della malattia o di recidiva. Il trattamento dipende dall'età del paziente, dal trattamento precedentemente ricevuto e dalla possibilità di effettuare un trapianto di midollo osseo*. Di seguito vengono fornite raccomandazioni specifiche per il trattamento di ogni fase della malattia.

Una volta ottenuta una risposta utilizzando un inibitore delle tirosin chinasi* di seconda generazione, nei pazienti in fase accelerata o blastica e in quelli che presentano una mutazione* T315I è raccomandato un trapianto di midollo osseo da un fratello/sorella o da un donatore non familiare, dal momento che solo un trapianto di midollo può offrire una possibilità di cura. In genere, i pazienti che sviluppano una recidiva dopo un trapianto di midollo osseo* non vengono considerati candidabili ad un secondo trapianto a causa delle scarse probabilità di successo legate alla ripetizione di questa strategia. Per i pazienti che sviluppano una recidiva dopo un trapianto di midollo osseo, le opzioni da preferire sono invece rappresentate dall'infusione di linfociti* da donatore in associazione con un inibitore delle tirosin chinasi o dalla partecipazione ad uno studio clinico*.

Devo prendere in considerazione la possibilità di partecipare a studi clinici?

Con l'uso della terapia standard attuale, ivi compresi gli inibitori delle tirosin chinasi*, la prognosi* dei pazienti con diagnosi di LMC è favorevole. In casi rari la malattia progredisce nonostante il trattamento con le migliori opzioni disponibili. In questi casi, la prognosi è sfavorevole e devono essere prese in considerazione strategie terapeutiche alternative, ivi compresa la partecipazione a studi clinici*. Per questa ragione, medici e ricercatori sono costantemente impegnati nello studio di nuove terapie. Prima di essere approvate e somministrate a tutti i pazienti, le terapie che mostrano risultati promettenti devono essere testate su piccoli gruppi di pazienti nell'ambito degli studi clinici*. Gli studi clinici* offrono l'opportunità di provare una nuova terapia prima che essa diventi disponibile per tutti i pazienti. D'altro canto, queste nuove terapie presentano anche dei rischi poiché i loro effetti indesiderati non sono noti. A causa di questi aspetti positivi e negativi degli studi clinici, è molto importante che il paziente discuta l'eventuale partecipazione ad uno studio clinico con il suo medico di fiducia, che saprà indicargli se un dato studio sia appropriato o meno per il suo caso.

Dove si può trovare un gruppo di sostegno per i pazienti con LMC?

I gruppi di sostegno per i pazienti (*patient advocacy group*)* possono aiutare questi ultimi a entrare in contatto con altre persone affette da LMC, a comprendere meglio la loro malattia, a raccogliere informazioni utili, a trovare medici specialisti per un secondo parere o a identificare i centri che conducono studi clinici*. Per trovare un gruppo nel tuo Paese, visita il gruppo CML Advocates Network all'indirizzo web <http://www.cmladvocates.net/members>.

DEFINIZIONE DEI TERMINI TECNICI

Addome

Parte del corpo situata tra il torace e il bacino. I muscoli che si trovano in corrispondenza di quest'area avvolgono una cavità in cui sono contenuti lo stomaco, l'intestino, il fegato, la milza e il pancreas. È detto anche ventre.

Anatomo-patologo

Medico specializzato nel diagnosticare le malattie studiando l'aspetto delle cellule o dei tessuti al microscopio.

Anemia

Condizione caratterizzata dalla riduzione al di sotto della norma del numero di *globuli rossi** o della quantità di emoglobina*. Il ferro contenente l'emoglobina trasporta l'ossigeno dai polmoni al resto del corpo; in presenza di questa condizione, il trasporto di ossigeno ai tessuti diminuisce.

Anestesia

Stato reversibile di perdita della coscienza in cui il paziente non avverte dolore, non ha riflessi normali e risponde in misura minore allo stress. L'anestesia viene indotta artificialmente mediante la somministrazione di sostanze note come *anestetici*. Può essere totale o parziale e rende possibile l'esecuzione di procedure chirurgiche sui pazienti, come la raccolta di cellule dal midollo osseo.

Antigeni di istocompatibilità

Insieme di proteine presenti sulla superficie di quasi tutte le cellule del corpo. Queste proteine aiutano il sistema immunitario a riconoscere le cellule come proprie o come estranee all'organismo. Si trovano in grandi quantità sulla superficie dei globuli bianchi e sono chiamate anche antigeni del sistema HLA (*human leucocyte antigen*, HLA).

Asintomatico

Detto di un paziente che non presenta sintomi, come il dolore, o manifestazioni soggettive della sua condizione o malattia.

BCR-ABL

Traslocazione del gene Abelson (*Abelson murine leukemia*, ABL), presente sul cromosoma 9, sulla regione del cromosoma 22 denominata regione di raggruppamento dei punti di rottura (*breakpoint cluster region*, BCR*). Questa traslocazione, che determina la formazione del cromosoma* Philadelphia (traslocazione reciproca a carico dei cromosomi 9 e 22, t(9;22)), può essere identificata nelle cellule circolanti nel sangue o nelle cellule di midollo osseo del 95% dei pazienti con LMC.

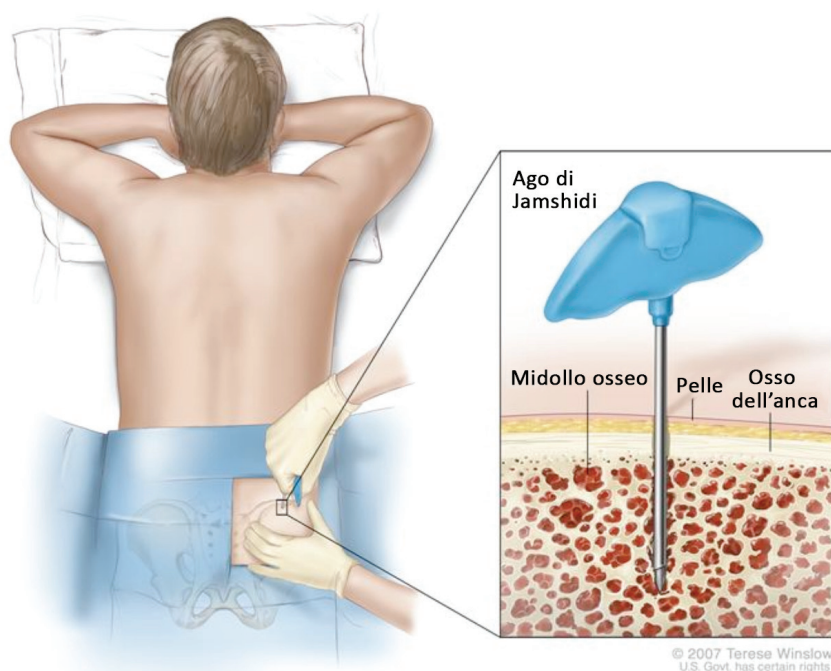
Il cromosoma Philadelphia codifica per una tirosin chinasi* disregolata (un enzima presente nelle cellule) che impedisce alle cellule di morire normalmente, aumenta il turnover e la proliferazione* cellulari e determina una maturazione cellulare anormale.

Benzene

Sostanza chimica ampiamente utilizzata nell'industria chimica, presente anche nel fumo di tabacco, nelle emissioni dei veicoli e nelle esalazioni della benzina. L'esposizione al benzene può aumentare il rischio di sviluppare la leucemia.

Biopsia del midollo osseo

Procedura consistente nel prelievo di un piccolo campione di osso contenente midollo, solitamente dall'osso dell'anca. Una piccola area di pelle e la superficie dell'osso sottostante vengono rese insensibili mediante la somministrazione di un anestetico*. A questo punto, un ago speciale di grosso calibro viene spinto all'interno dell'osso e ruotato per prelevare un campione di osso contenente al suo interno midollo. Questa procedura può essere eseguita contemporaneamente all'agoaspirato midollare. Le cellule e i tessuti prelevati saranno analizzati da un anatomo-patologo*. L'anatomo-patologo può studiare il tessuto al microscopio o utilizzare le cellule o il tessuto per eseguire altre analisi.



Agoaspirato e biopsia del midollo osseo. Dopo aver desensibilizzato una piccola area di pelle, viene inserito un ago di Jamshidi (un ago lungo e cavo) nell'osso dell'anca del paziente. Campioni di sangue, di osso e di midollo vengono prelevati e studiati al microscopio.

Blasto

Le cellule leucemiche vengono spesso indicate come *blasti* poiché possono apparire più grandi dei normali globuli bianchi* circolanti nel sangue. L'aspetto dei *blasti* può fornire all'anatomo-patologo* indicazioni utili per diagnosticare il tipo di leucemia da cui è affetto un paziente.

Bosutinib

Farmaco utilizzato per trattare la leucemia mielogena cronica (LMC). Viene somministrato ai pazienti che non possono assumere altre terapie o che non hanno mostrato alcun miglioramento dopo averle ricevute. È in fase di studio anche per il trattamento di altri tipi di cancro. Bloccando l'azione di BCR-ABL e di altre proteine, bosutinib può aiutare ad arrestare la crescita delle cellule tumorali e ucciderle. È un tipo di inibitore delle tirosin chinasi.

Cellule staminali (da cui si generano gli elementi che compongono il sangue)

Durante le fasi iniziali della vita e la crescita, le cellule staminali hanno il potenziale straordinario di trasformarsi in molti tipi diversi di cellule del corpo. Inoltre, in molti tessuti esse funzionano come una sorta di sistema di riserva interno, dividendosi in maniera sostanzialmente illimitata per reintegrare altre cellule durante la vita di una persona o di un animale. Quando una cellula staminale si divide, ogni nuova cellula può rimanere una cellula staminale o diventare un altro tipo di cellula con una funzione più specializzata, come una cellula muscolare, un globulo rosso o una cellula cerebrale. Le cellule staminali si distinguono da altri tipi di cellule per due importanti caratteristiche. In primo luogo, esse sono cellule non specializzate capaci di rinnovarsi attraverso la divisione cellulare, a volte dopo lunghi periodi di inattività. Secondariamente, in determinate condizioni fisiologiche o sperimentali, è possibile indurre la trasformazione in cellule specializzate di particolari organi o tessuti. In alcuni organi, come l'intestino e il midollo osseo, le cellule staminali si dividono regolarmente per riparare e sostituire i tessuti usurati o danneggiati.

Cellule T

Tipo di globuli bianchi (linfociti) in grado di riconoscere se una sostanza appartiene o non appartiene al corpo. Le cellule T distruggono le cellule colpite dalle infezioni e rappresentano una componente importante del sistema immunitario.

Chemioterapia

Tipo di trattamento antitumorale basato sull'uso di farmaci che uccidono le cellule tumorali e/o limitano la loro crescita. In genere, questi farmaci vengono somministrati al paziente mediante infusione lenta in una *vena*, ma possono essere somministrati anche per via orale, con un'infusione diretta in un arto o con un'infusione nel fegato, a seconda della sede del tumore.

Citogenetica

Studio dei geni e dei cromosomi*. In base allo studio delle alterazioni a carico di geni o cromosomi*, è possibile determinare se una cellula sia normale o leucemica. Alcuni tipi di leucemia sono accomunati da anomalie citogenetiche (alterazioni di geni o cromosomi) che rappresentano una sorta di "impronta digitale" della malattia e possono indicare all'anatomo-patologo* il tipo specifico di leucemia da cui è affetto un paziente.

Citotossico

Tossico (nocivo) per le cellule.

Cromosoma

Struttura organizzata contenente i geni che codificano per caratteristiche del corpo come il colore dei capelli o il sesso. Le cellule umane hanno 23 coppie di cromosomi (per un totale di 46 cromosomi). Le cellule cancerose o leucemiche presentano spesso un'**anomalia cromosomica** (una variazione della struttura o del numero dei cromosomi) come una **duplicazione cromosomica**, ossia un cromosoma in più (47 cromosomi), o una **delezione cromosomica**, ossia la perdita di cromosoma (45 cromosomi). Un'**inversione cromosomica** o **genetica** è un'anomalia in cui non vi è aggiunta o perdita di cromosomi, ma una porzione del cromosoma risulta invertita.

Cromosoma Philadelphia

Anomalia consistente nel trasferimento di una porzione del cromosoma 9 al cromosoma 22. Cellule di midollo osseo contenenti il cromosoma Philadelphia si osservano frequentemente nella leucemia mielogena cronica.

Cronico

Di lunga durata. Quando è utilizzato per descrivere una malattia o condizione, indica che essa persiste o progredisce per un lungo periodo di tempo.

Dasatinib

Dasatinib appartiene a un gruppo di farmaci chiamati 'inibitori delle protein chinasi'. Questi composti espletano la loro attività terapeutica inibendo una classe di *enzimi* noti come *protein chinasi*. Dasatinib agisce principalmente inibendo la protein chinasi Bcr-Abl, un enzima che viene prodotto dalle cellule leucemiche e le induce a proliferare in maniera incontrollata. Inibendo la chinasi BCR-ABL ed altre chinasi, dasatinib aiuta a controllare la moltiplicazione delle cellule leucemiche.

DNA

Abbreviazione di acido desossiribonucleico. Il DNA funge da trasportatore dell'informazione genetica.

Efficacia

In medicina, la capacità di un intervento, per esempio, di una terapia farmacologica o di una procedura chirurgica, di produrre l'effetto benefico desiderato.

Esame clinico

Esame del corpo del paziente finalizzato alla ricerca di segni di malattia.

Fattore di rischio

Condizione o caratteristica che aumenta la probabilità di sviluppare una malattia. Alcuni esempi di fattori di rischio* per insorgenza del cancro sono l'età, la storia familiare di alcuni tipi di tumore, il fumo di tabacco, l'esposizione alle *radiazioni** o a determinate sostanze chimiche, l'infezione con certi virus o batteri e alcune variazioni genetiche.

FISH/Ibridazione *in situ* fluorescente

Tecnica utilizzata dagli anatomo-patologi* per rilevare la presenza di alterazioni a livello di geni e cromosomi*. La FISH è in grado di identificare specifiche anomalie genetiche o cromosomiche*, aiutando l'anatomo-patologo a diagnosticare il tipo di leucemia da cui è affetto un paziente.

Follow-up

Monitoraggio dello stato di salute di una persona nel tempo dopo la conclusione del trattamento. Include l'osservazione dello stato di salute dei pazienti che partecipano ad uno *studio clinico** o *sperimentazione clinica* per un periodo di tempo, sia durante lo svolgimento dello studio sia dopo la sua conclusione.

Globuli rossi

Il tipo di cellule presenti in maggiori quantità nel sangue e che conferiscono a esso il suo caratteristico colore rosso. La loro funzione principale è quella di trasportare l'ossigeno legato ad una proteina chiamata emoglobina.

Granulocita

Tipo di cellula del sistema immunitario caratterizzata dalla presenza al suo interno di granulazioni, particelle di piccole dimensioni contenenti enzimi che vengono rilasciati durante le infezioni, le reazioni allergiche e gli attacchi d'asma. I neutrofili, gli eosinofili e i basofili sono tutti granulociti. Un granulocita è un tipo di globulo bianco. È detto anche leucocita granulare, PMN e leucocita polimorfonucleato.

Gruppo/persona di sostegno per i pazienti (Patient Advocate/Patient advocacy group)

Persona o gruppo di persone che aiuta il paziente a interagire con tutte le figure professionali che hanno un impatto sulle sue condizioni di salute, ivi compresi medici, impiegati delle compagnie di assicurazione, datori di lavoro, *case manager* e avvocati. Il *Patient Advocate* è una persona che aiuta il paziente a superare le barriere alle cure e a risolvere i problemi inerenti alle spese mediche e a qualsiasi forma di discriminazione professionale collegata alla diagnosi di cancro. I gruppi di sostegno per i pazienti cercano di aumentare la consapevolezza dell'opinione pubblica sull'importanza di alcuni aspetti legati al cancro, come la necessità di servizi di supporto per il malato oncologico, l'educazione e la ricerca. Questi gruppi lavorano per apportare miglioramenti che aiutino i pazienti affetti da cancro e le loro famiglie.

Idrossiurea

Agente antitumorale appartenente a una classe di farmaci noti come antimetaboliti.

Imatinib

Imatinib è un inibitore delle protein chinasi*, cioè blocca alcuni enzimi specifici chiamati tirosin chinasi. Questi enzimi possono trovarsi in alcuni recettori presenti sulla superficie delle cellule tumorali, compresi i recettori che stimolano la divisione incontrollata delle cellule. Bloccando questi recettori, imatinib aiuta a ridurre la divisione cellulare.

Infusione di linfociti

Tipo di terapia consistente nell'infondere i linfociti ottenuti dal sangue del donatore a un paziente che ha già ricevuto un trapianto di cellule staminali dallo stesso donatore. I linfociti del donatore possono uccidere le cellule tumorali residue. L'infusione di linfociti viene utilizzata per trattare la leucemia mielogena cronica (LMC) andata incontro a recidiva e il mieloma, ed è in fase di studio per il trattamento di altri tipi di cancro.

Un linfocita è un tipo di globulo bianco e una componente essenziale del sistema immunitario. I tre tipi principali di linfociti sono le cellule T, le cellule B e le cellule *natural killer* (NK), che hanno tutte un ruolo specifico nel sistema immunitario.

Inibitore delle tirosin chinasi

Farmaco che interferisce con la comunicazione e la crescita delle cellule e può prevenire la proliferazione dei tumori. Alcuni inibitori delle tirosin chinasi vengono utilizzati per trattare il cancro.

Interferone

Proteina prodotta dai linfociti che permette la comunicazione tra le cellule del sistema immunitario. È un modificatore della risposta biologica (una sostanza in grado di migliorare la risposta naturale dell'organismo contro le infezioni e le cellule tumorali). Esistono diversi tipi di interferoni, ivi compresi l'interferone alfa, l'interferone beta e l'interferone gamma. Queste sostanze vengono prodotte normalmente dal corpo, ma vengono anche sintetizzate in laboratorio allo scopo di trattare il cancro e altre malattie.

Leucocita/globulo bianco

Sinonimo di globulo bianco*. I globuli bianchi sono cellule del *sistema immunitario** che partecipano ai meccanismi di difesa del corpo contro le infezioni.

Linfonodo

Massa rotondeggiante di tessuto linfatico avvolta da una capsula di tessuto connettivo. I linfonodi filtrano la linfa e immagazzinano i linfociti. Sono situati lungo i vasi linfatici. Sono detti anche ghiandole linfatiche.

Livello di ematocrito

Quota di volume sanguigno occupata dai globuli rossi, espressa in percentuale.

Livello di emoglobina

Misura quantitativa dell'emoglobina contenuta nei globuli rossi. Esprime la quantità di emoglobina (in grammi) per volume di sangue (in decilitri). L'emoglobina è la proteina che trasporta l'ossigeno attraverso il corpo.

Metabolismo dei farmaci

Il processo attraverso cui un farmaco viene scisso dagli enzimi presenti nel corpo per poter essere utilizzato e poi eliminato.

Metafase

Fase di divisione cellulare in cui i cromosomi, che si sono già duplicati, si dispongono sul piano equatoriale della cellula. Successivamente la cellula si divide in due cellule figlie con lo stesso numero di cromosomi.

Metamielocito

Tipo di globulo bianco immaturo che deriva da un mieloblasto e si trasformerà in una categoria specifica di globuli bianchi.

Metastatizzare/Metastasi

Diffusione di un tumore da una parte del corpo a un'altra. Un tumore costituito da cellule che si sono trasferite da una sede corporea a un'altra è detto tumore metastatico o *metastasi*. Le metastasi contengono cellule simili a quelle del tumore originario ma in grado di sopravvivere anche in organi diversi dal quello di origine.

Mieloblasto

Tipo di cellula immatura che si forma nel midollo osseo per poi trasformarsi in una categoria specifica di globuli bianchi.

Multidisciplinare

Che copre più settori di specializzazione o di competenza. In medicina, si riferisce alla combinazione delle conoscenze e competenze di operatori sanitari medici e non medici di discipline differenti.

Mutazione

Variazione nella sequenza delle coppie di basi di *DNA** che costituisce un gene o in termini più generali qualsiasi alterazione a carico del DNA. Le mutazioni a carico di un gene non alterano necessariamente il gene interessato.

Nilotinib

Nilotinib appartiene a un gruppo di farmaci chiamati inibitori delle protein chinasi. Questi composti espletano la loro azione terapeutica inibendo una classe di enzimi noti come protein chinasi. Nilotinib agisce inibendo la protein chinasi 'Bcr-Abl', un enzima che viene prodotto dalle cellule leucemiche e le induce a moltiplicarsi in maniera incontrollata. Inibendo la chinasi Bcr-Abl, nilotinib aiuta a tenere sotto controllo la diffusione delle cellule leucemiche.

Omacetaxina

Farmaco antitumorale in fase di studio che inibisce la sintesi proteica e potrebbe rallentare o arrestare la crescita delle cellule.

PCR/Reazione a catena della polimerasi

Tecnica utilizzata per determinare la sequenza che codifica un gene. Gli anatomo-patologi* utilizzano la PCR al fine di identificare mutazioni* specifiche (alterazioni nella sequenza codificante) che rappresentano una sorta di "impronta digitale" di certi tipi di leucemia.

Pesticida

Qualunque sostanza utilizzata per uccidere insetti e altri parassiti.

Petecchie

Piccole macchie rosse o violacee causate dalla fuoriuscita di sangue da un capillare rotto.

Piastrine

Piccoli frammenti di cellule che svolgono un ruolo fondamentale nella formazione dei coaguli di sangue. I pazienti con una bassa conta di *piastrine* sono a rischio di emorragia grave. Per contro, i pazienti con una conta elevata di piastrine sono a rischio di trombosi (formazione di coaguli di sangue che possono ostruire i vasi sanguigni causando ictus o altre condizioni gravi), e possono essere anche a rischio di emorragia grave a causa del malfunzionamento delle *piastrine*.

Ponatinib

Farmaco utilizzato per trattare i pazienti affetti da LMC e da leucemia acuta linfoblastica (LAL) positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+). Alcune forme di LMC, quelle che presentano la mutazione T315I, sono resistenti alle terapie con altri inibitori delle tirosin chinasi come imatinib. Ponatinib viene utilizzato per trattare la LMC positiva per questa specifica mutazione.

Prognosi

Il probabile esito o decorso di una malattia; la probabilità di guarire o di andare incontro a *recidiva**.

Proliferazione cellulare

Aumento del numero di cellule conseguente ai processi di crescita e divisione cellulari.

Proteina

Molecola biologica di fondamentale importanza costituita di *aminoacidi*. Le proteine sono essenziali ai fini del funzionamento di molti organismi, ivi compreso il corpo umano. Sono responsabili dei meccanismi di trasporto e di comunicazione tra le cellule, delle variazioni chimiche che avvengono all'interno di esse nonché del mantenimento della struttura cellulare.

Radiazioni

Le radiazioni possono essere definite come energia che viaggia nello spazio. Esempi di *radiazioni* includono i *raggi UV* e i *raggi X*, che vengono comunemente utilizzati in ambito medico.

Radioterapia

Terapia per il trattamento dei tumori che sfrutta le radiazioni. I fasci di radiazioni vengono sempre diretti verso l'area specifica in cui ha sede il tumore.

Recidiva

Ripresa di un cancro o di una malattia (in genere autoimmune), solitamente dopo un periodo di tempo durante il quale il cancro o la malattia in questione non era presente o non poteva essere rilevato. La recidiva può verificarsi nella stessa sede del tumore originario (primario) o in un'altra parte del corpo. È detta anche cancro o malattia ricorrente.

Remissione

Riduzione o scomparsa dei segni e sintomi del cancro. Nella *remissione* parziale, alcuni ma non tutti i segni e sintomi del cancro sono scomparsi o si sono attenuati. Nella *remissione* completa, tutti i segni e sintomi del cancro sono scomparsi, anche se la malattia potrebbe essere ancora presente nel corpo in quantità infinitesimali.

Resistente (al trattamento)

In medicina, descrive una malattia o condizione che non risponde al trattamento.

Ricaduta

Ricomparsa delle manifestazioni di una malattia dopo un periodo di miglioramento. Nel cancro, indica la ricomparsa del tumore dopo un periodo di *remissione**.

Risposta citogenetica (CCgR)

Uno dei modi per descrivere la risposta a un dato trattamento. Nella LMC, la risposta citogenetica viene valutata in base alla riduzione della percentuale di cellule che presentano il cromosoma* Philadelphia (un'anomalia cromosomica) nel midollo osseo e nel sangue periferico.

Risposta clinica

Uno dei modi per descrivere la risposta a un dato trattamento. Viene valutata osservando le variazioni nei segni e sintomi causati dalla malattia.

Risposta ematologica

Uno dei modi per descrivere la risposta a un dato trattamento. Nella LMC, una risposta ematologica si definisce completa (*complete hematologic response*, CHR) quando il paziente mostra la normalizzazione della conta cellulare ematica, soprattutto dei globuli bianchi e delle piastrine, unitamente all'assenza di cellule blastiche o leucemiche nel sangue, alla normalizzazione delle dimensioni della milza e all'assenza di segni e sintomi di LMC.

Risposta molecolare

Uno dei modi per descrivere la risposta a un dato trattamento. Nella LMC, è indicata dal risultato negativo di un test chiamato reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR). La PCR viene eseguita allo scopo di confermare l'assenza di cellule leucemiche o blastiche nel sangue, quando questi elementi sono così poco numerosi che non è possibile rilevarli con altri test. La PCR permette di identificare una sostanza che viene prodotta dalle cellule leucemiche.

Sistema immunitario

Sistema biologico composto da cellule del sangue ed organi specifici (milza, linfonodi, timo...) che protegge il corpo dalle malattie identificando e distruggendo le cellule tumorali e gli organismi invasori estranei come virus e batteri.

Sistema nervoso centrale (SNC)

Parte del sistema nervoso costituita dal cervello e dal midollo spinale.

Studio clinico

Tipo di studio di ricerca condotto su pazienti allo scopo di valutare se un nuovo trattamento sia sicuro (sicurezza) e funzioni (efficacia). Gli studi clinici vengono condotti per testare l'efficacia non solo dei farmaci, ma anche di terapie non farmacologiche come la radioterapia o la chirurgia e di combinazioni di trattamenti diversi.

Terapia curativa

Trattamento somministrato a un paziente con l'intento di eradicare o curare una malattia o lesione, contrariamente alla terapia palliativa che ha l'obiettivo di alleviare i sintomi causati da essa.

Terapia/trattamento a bersaglio molecolare

Tipo di trattamento che utilizza farmaci o altre sostanze, come gli anticorpi monoclonali, per identificare e attaccare specifiche cellule tumorali. La terapia a bersaglio molecolare può avere meno effetti indesiderati di altri tipi di trattamenti antitumorali.

Tomografia computerizzata (TC)

Esame radiologico in cui i dati raccolti dal passaggio di fasci di *raggi X* negli organi del corpo vengono rielaborati da un computer, in modo da ricostruire un'immagine dettagliata della sezione studiata.

Trapianto

Pelle, osso o altro tessuto sano prelevato da una parte del corpo e utilizzato per sostituire il tessuto malato o danneggiato di un'altra regione corporea.

Trapianto di midollo osseo o di cellule emopoietiche

Procedura consistente nella sostituzione del midollo osseo del paziente, che è stato distrutto dal trattamento con alte dosi di farmaci antitumorali o radioterapia. Il trapianto può essere autologo (effettuato con le cellule staminali midollari o da sangue periferico del paziente stesso raccolte e conservate prima del trattamento), allogenico (di un'altra persona) o singenico (di un gemello identico).

Trombocitopenia

Riduzione del numero di piastrine nel sangue al di sotto dei valori normali.

Le Guide ESMO/Anticancer Fund per il Paziente sono state ideate per aiutare i malati, i loro familiari e le persone che li assistono a comprendere la natura di diversi tipi di cancro e a riconoscere le migliori opzioni terapeutiche disponibili. Le informazioni mediche riportate nelle Guide per il Paziente si basano sulle Linee Guida per la Pratica Clinica ESMO, che sono state sviluppate allo scopo di guidare gli oncologi clinici nella diagnosi, nel follow-up e nel trattamento di diversi tipi di cancro. Queste guide sono state realizzate dall'Anticancer Fund in stretta collaborazione con l'ESMO Guidelines Working Group e l'ESMO Cancer Patient Working Group.

Ulteriori informazioni sono reperibili sui siti web www.esmo.org e www.anticancerfund.org

