LMC – Leucemia mieloide cronica

Una guida per i pazienti e i loro familiari

Fondazione per la Promozione
del Trapianto di Midollo Osseo

SFK

Colophon

Redatta per conto della Fondazione per la
Promozione del Trapianto di Midollo Osseo (SFK)
Presidente PD Dr. med. Jeroen S. Goede
Eidmattstrasse 51 · 8032 Zürich
Tel: 044 383 04 00 · info@knochenmark.ch

Autori: Dr. Klaus Duffner, Freiburg i. Br.,
PD Dr. med. Jeroen S. Goede, Winterthur,
Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher, Zürich
Design e grafica: Bernd Uhlmann, Freiburg i. Br.
Stampa: DAZ - Druckerei Albisrieden AG, Zürich
1ª edizione, Giugno 2025

Questo opuscolo è stato realizzato grazie al gentile supporto delle seguenti aziende. Non è stata esercitata alcuna influenza sul contenuto del testo.

Premessa

Cari pazienti, cari parenti

Ogni anno, in Svizzera, circa 100-150 persone ricevono la diagnosi di leucemia mieloide cronica (LMC), una malattia del sistema ematopoietico caratterizzata da una produzione incontrollata di globuli bianchi. Fino agli anni 2000, la prognosi per i pazienti affetti da LMC era spesso sfavorevole, con una durata di vita relativamente breve. Oggi, tuttavia, grazie ai progressi terapeutici, molti pazienti riescono a vivere una vita ampiamente normale, se rispondono positivamente al trattamento. Inoltre, la qualità della vita è migliorata significativamente, con numerosi pazienti che possono condurre una vita quotidiana senza limitazioni rilevanti. Anche se la leucemia mieloide cronica può essere curata solo in un numero ristretto di pazienti, essa è oggi considerata una malattia cronica, che può essere efficacemente gestita nel lungo periodo. Questo incredibile progresso è il risultato delle scoperte scientifiche sulla biologia della LMC e dello sviluppo di farmaci personalizzati. In particolare, gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) hanno cambiato radicalmente il trattamento, bloccando l'apporto energetico alle cellule tumorali e impedendo loro di continuare a dividersi e moltiplicarsi. Ciò porta a una normalizzazione della produzione del sangue e del funzionamento del midollo osseo. Tuttavia, per ottenere risultati ottimali, è fondamentale che il trattamento inizi precocemente e prosegua con costanza. In questo contesto, una stretta collaborazione tra il paziente, il medico di famiglia e gli specialisti in ematologia è essenziale. Insieme agli esperti, viene creato un piano terapeutico personalizzato, con obiettivi chiari, che include anche un monitoraggio costante dei progressi. Molti pazienti sono anche interessati a ricevere maggiori informazioni sulla loro malattia. In risposta a questa richiesta, qualche anno fa la Fondazione per la Promozione del Trapianto di Midollo Osseo (SFK) ha sviluppato un opuscolo informativo sulla LMC. Alla luce dei recenti avanzamenti scientifici e delle nuove opzioni terapeutiche, abbiamo deciso di rivedere completamente questo materiale. L'obiettivo principale è fornire una panoramica chiara e aggiornata sul quadro clinico della LMC, sui meccanismi che ne determinano lo sviluppo e sul decorso della malattia. Inoltre, l'opuscolo offre informazioni dettagliate sulle terapie disponibili, sui metodi di monitoraggio e sugli eventuali effetti collaterali dei farmaci. Il presente opuscolo non si limita a offrire una maggiore comprensione della malattia, ma vuole anche incoraggiare le persone colpite dalla LMC e i loro familiari ad affrontare la malattia con fiducia e determinazione, guardando al futuro con speranza.

Cordiali saluti

PD Dr. med. Jeroen S. Goede
Ematologo, Presidente SFK

Prof. Dr. med Gabriela M. Baerlocher
Ematologa, Consigliera SFK

Dr. ssa. med. Chiara Trotti
Ematologa, IOSI

La LMC in breve

- La leucemia mieloide cronica (LMC) è una malattia che coinvolge le cellule staminali del sangue. Nella maggior parte dei casi, si verifica una traslocazione genetica tra i cromosomi 9 e 22, che dà origine al cosiddetto «cromosoma Philadelphia». Questa alterazione genera un «gene di fusione» che produce l'enzima BCR::ABL1 tirosin-chinasi. Tale proteina stimola le cellule staminali del sangue a dividersi in modo incontrollato, favorendo una proliferazione eccessiva dei globuli bianchi. Se non trattata, la LMC può comportare rischi per la salute, ma oggi è possibile affrontarla efficacemente con i giusti trattamenti.

- In Svizzera, ogni anno vengono diagnosticati circa 100-150 nuovi casi di LMC. La malattia si manifesta più frequentemente tra i 55 e i 60 anni, mentre è relativamente rara nei bambini e nei giovani adulti.

- All'inizio della malattia, molti pazienti non presentano sintomi evidenti o avvertono solo segni aspecifici, come stanchezza, malessere generale, gonfiore o una lieve perdita di peso. Con il progredire della LMC, possono comparire sintomi più evidenti, come sudorazioni notturne, dolore osseo, febbre, pallore, ecchimosi e epistassi. Tra i segni principali vi sono un aumento dei globuli bianchi, una riduzione dei globuli rossi e una quantità anomala di piastrine. La produzione eccessiva di globuli bianchi può causare ingrossamento della milza, con una sensazione di pressione nell'addome superiore sinistro. A seconda della gravità, la LMC può essere classificata in fase cronica o avanzata.

- La diagnosi di LMC è confermata dal rilevamento della trascrizione di fusione BCR::ABL1 (cDNA), che è presente nella maggior parte dei pazienti. Quasi tutti i pazienti con LMC presentano il cromosoma Philadelphia. Gli esami ematologici, biologici, molecolari e citogenetici sono eseguiti in laboratorio per raccogliere informazioni precise. Per determinare la fase attuale della malattia, è necessaria una puntura del midollo osseo con biopsia. Gli esami biologici molecolari rivestono un ruolo cruciale nella gestione e nel monitoraggio della malattia.

- La maggior parte dei pazienti viene diagnosticata in fase cronica della malattia, una fase in cui il trattamento può portare a risultati molto positivi. L'obiettivo della terapia è raggiungere una risposta ematologica, molecolare e citogenetica completa (remissione). Oggi, gli inibitori della tirosin-chinasi BCR::ABL1 (TKI) sono il trattamento di riferimento per la LMC. Questi farmaci agiscono su diversi punti della tirosin-chinasi BCR::ABL1 anomala. In molti pazienti, il trattamento è così efficace che la malattia può essere rilevata solo a livello molecolare. Grazie all'eccellente efficacia dei TKI, altre opzioni come il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, la chemioterapia e l'interferone alfa sono ora meno utilizzate nel trattamento della LMC.

- Sebbene la LMC non possa essere completamente curata per la maggior parte dei pazienti, grazie ai TKI l'aspettativa di vita è aumentata e si avvicina a quella della popolazione generale. Un aspetto fondamentale per ottenere risultati ottimali è l'adesione costante alle linee guida terapeutiche.

Indice

Il nostro sangue 6

Principali tipi di leucemia 8

Sintomi 11

Diagnosi 12
- Indagini ematologiche 12
- Analisi biologica molecolare 13
- Esame citogenetico (genetica cellulare) 14
- Classificazione del rischio per la previsione del decorso della malattia 14
- Il decorso della LMC 16
- Tappe fondamentali 17

Terapia 18
- Remissione 18
- Opzioni di trattamento 19
- Terapia di prima, seconda e terza linea 20
- Monitoraggio della terapia 22
- Effetti collaterali 23
- Conformità alla terapia 23
- Trapianto di cellule staminali del sangue 24
- Interruzione del trattamento farmacologico 25
- Bambini e ragazzi 26
- Gravidanza e fertilità 27
- Aspettativa di vita 27

Medicamenti per il trattamento della LMC 28

Cosa possono fare i soggetti interessati? 33
- Parlare aiuta 33

Glossario 34

Il nostro sangue

Notre sang est composé de plasma Il sangue umano è composto per circa il 55% da plasma liquido e per il 45% da diverse cellule ematiche. Esistono tre tipi principali di cellule del sangue: i globuli rossi (eritrociti), le piastrine (trombociti) e i globuli bianchi (leucociti). I globuli rossi sono responsabili del trasporto di ossigeno e CO_2, mentre le piastrine intervengono nella coagulazione del sangue. I globuli bianchi, invece, hanno il compito di difendere l'organismo da agenti patogeni e cellule tumorali, oltre a rimuovere le cellule senescenti. In caso di infezione, come quella causata dai batteri, si attivano una serie di processi finalizzati a eliminare gli invasori. I leucociti giocano un ruolo centrale in questa difesa. Sono suddivisi in tre principali sottogruppi:

- **Granulociti:** fondamentali nella difesa contro i batteri, si suddividono in neutrofili, basofili ed eosinofili, ognuno con funzioni specifiche.
- **Monociti:** fagociti di grandi dimensioni che distruggono agenti patogeni e corpi estranei.
- **Linfociti:** specializzati nella lotta contro le infezioni virali e nella produzione di anticorpi specifici.

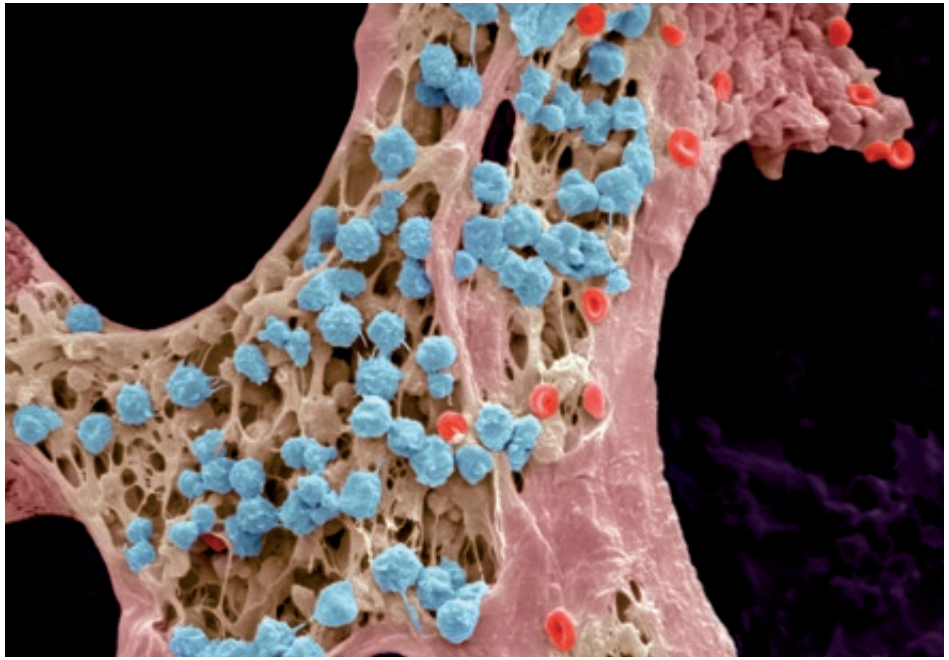

Fig. 1: Sezione del midollo osseo con globuli bianchi (blu) e globuli rossi (rosso) attaccati alle trabecole ossee (marrone). Immagine al microscopio elettronico realizzata da Steve Gschmeissner.

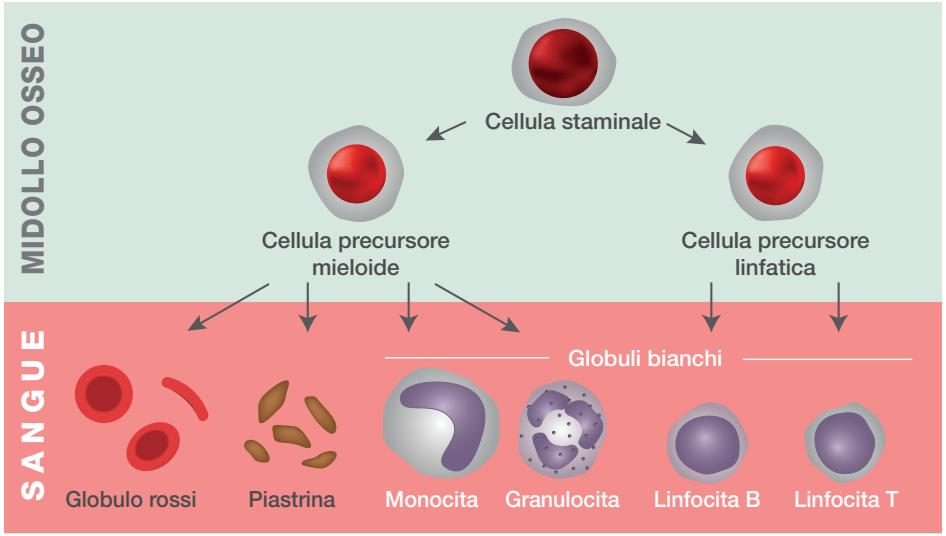

Fig. 2: Lo sviluppo delle cellule del sangue a partire da una cellula staminale del sangue.

Nella LMC, sono principalmente coinvolti i granulociti (neutrofili, eosinofili, basofili) e i monociti, inclusi i loro precursori. Queste cellule fanno parte della difesa immunitaria aspecifica. Dopo la maturazione nel midollo osseo, migrano nel sangue e raggiungono i loro siti d'azione, che si trovano in vari tessuti, con particolare attenzione alle mucose.

Formazione del sangue (ematopoiesi)

La maggior parte delle cellule del sangue si forma nel midollo osseo, all'interno delle ossa, mentre una piccola percentuale si sviluppa nel sistema linfatico. Il processo inizia dalle cellule staminali ematopoietiche, che sono cellule staminali multipotenti, in grado di generare tutti i diversi tipi di cellule del sangue. Queste cellule staminali danno origine a globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Dopo la divisione, la cellula figlia può mantenere le capacità multipotenti della cellula staminale o differenziarsi in un tipo specifico di cellula del sangue, attraverso un processo complesso. In una fase precoce, si verifica una divisione in due direzioni di sviluppo: una serie di cellule mieloidi e una serie di cellule linfatiche.

I globuli rossi, le piastrine e alcuni globuli bianchi (granulociti, monociti) si formano dalle cellule staminali ematopoietiche della serie mieloide, passando attraverso stadi intermedi di sviluppo. I linfociti B e T, invece, derivano dalle cellule staminali della serie linfatica. Questi ultimi non completano

la loro maturazione nel midollo osseo, ma nel tessuto linfatico. La durata di vita delle cellule del sangue mature varia: i globuli rossi vivono circa 120 giorni, mentre piastrine e granulociti sono attivi solo per otto-dodici giorni. Il ricambio di queste cellule è straordinario: ogni secondo si perdono oltre due milioni di cellule del sangue, corrispondenti a più di 200 miliardi al giorno. Tuttavia, il midollo osseo produce continuamente nuove cellule, mantenendo un equilibrio perfetto tra quelle che muoiono e quelle che vengono prodotte.

Principali tipi di leucemia

Lll termine «leucemia», spesso chiamata anche «cancro del sangue», significa letteralmente «sangue bianco». Questo perché, in molti pazienti, si verifica un notevole aumento del numero di globuli bianchi (leucociti). La malattia è causata dalla proliferazione incontrollata di queste cellule, che risultano patologicamente alterate. Come accade in altri tumori, le cellule cancerose perdono il controllo di processi vitali come la divisione, la crescita e la morte cellulare, dando origine a una proliferazione anomala.

La causa di questa condizione è una mutazione nel materiale genetico delle cellule malate. Invece di maturare correttamente, le cellule di difesa si trasformano in globuli bianchi immaturi.

«All'inizio ho dato la colpa della mia stanchezza più frequente al nuovo lavoro e alle mie precedenti malattie da Covid. Durante un controllo sanitario, sono state riscontrate anomalie nell'emocromo e il mio medico mi ha informato che qualcosa non andava». (Katarina R.)

Questi globuli bianchi aumentano rapidamente, ma non sono più in grado di svolgere le loro funzioni protettive nell'organismo. Con il progredire della malattia, diminuisce anche il numero di cellule ematiche normali, il che può portare a sintomi come anemia, stanchezza, un maggiore rischio di emorragie (come epistassi), ematomi e un aumento delle infezioni. Questo fenomeno può coinvolgere anche altri organi.

La «leucemia» non indica una singola malattia, ma un ampio gruppo di tumori del sangue, che variano notevolmente in base alle cellule ematiche coinvolte e al loro stadio di sviluppo. Ad esempio, le leucemie linfatiche originano dalle cellule precursori dei linfociti, mentre le leucemie mieloidi solitamente derivano dai precursori dei granulociti o dei monociti. Inoltre, si fa distinzione tra forme acute a rapida progressione, che richiedono un trattamento intensivo, e forme croniche, che spesso si sviluppano lentamente e possono essere asintomatiche

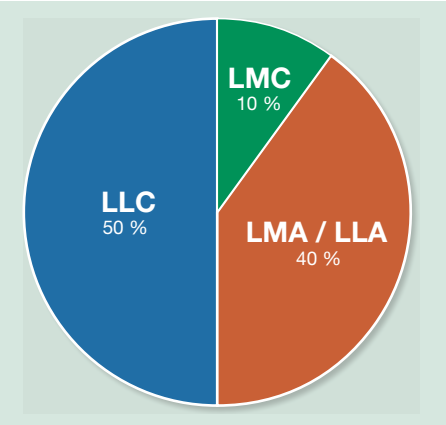

Fig. 3: Distribuzione dei principali tipi di leucemia. Fonte: Società tedesca per la Lotta contro il cancro

per mesi o anni. Esistono quattro tipi principali di leucemia: **LMA (AML)** – Leucemia mieloide acuta; **LAL (ALL)** – Leucemia linfoblastica acuta; **LMC (CML)** – Leucemia mieloide cronica e **LLC (CLL)** – Leucemia linfatica cronica. Secondo la Società tedesca per la Lotta contro il Cancro, le leucemie di nuova insorgenza sono distribuite come mostrato nella Fig. 3. Secondo la Lega svizzera contro il cancro, ogni anno in Svizzera vengono diagnosticate ben 1200 persone con leucemia, pari al 2,7% di tutti i casi di cancro.

La leucemia mieloide cronica

Nella leucemia mieloide cronica (LMC), alcuni globuli bianchi, in particolare i granulociti e i monociti, insieme ai loro precursori, si moltiplicano in modo incontrollato e progressivo nel midollo osseo ematopoietico. Col tempo, ciò porta a un significativo aumento di queste cellule anomale nel sangue, con una conseguente alterazione delle cellule ematiche normali. La LMC non è una malattia ereditaria; si sviluppa a seguito di errori biologici che si verificano spontaneamente nel patrimonio genetico delle persone colpite. Sebbe-

Cromosomi e geni

Ogni individuo possiede l'intero materiale genetico in ogni cellula del proprio corpo. Durante la divisione cellulare, una copia completa di questo materiale viene trasmessa alle due cellule figlie. Le informazioni genetiche sono memorizzate nell'acido desossiribonucleico (DNA), strutturato sui cromosomi come un codice «a lettere». I cromosomi, lunghe e filiformi strutture, si trovano nel nucleo della cellula e contengono i geni, che sono i progetti per la sintesi delle proteine. Queste proteine, in qualità di enzimi, regolano praticamente tutti i processi fisiologici dell'organismo.

Ogni cromosoma contiene centinaia o migliaia di geni, che forniscono le istruzioni necessarie per la costruzione e il funzionamento dell'organismo. Gli esseri umani hanno 22 coppie di cromosomi (numerati da 1 a 22 in base alle dimensioni) più i due cromosomi sessuali.
Quando il materiale genetico subisce modifiche spontanee, si parla di mutazioni. Durante la divisione cellulare, queste mutazioni vengono trasmesse alle cellule figlie del tessuto interessato. Nella LMC, questo fenomeno coinvolge specificamente le cellule del sangue.

ne siano stati osservati fattori di rischio come le radiazioni ionizzanti e sostanze chimiche che possono favorire la modifica genetica delle cellule staminali (ad esempio il benzene), le cause esatte dell'insorgenza spontanea della LMC rimangono sconosciute. La LMC è una forma rara di leucemia. In Svizzera, ogni anno vengono diagnosticati circa 120-150 casi, pari a 1,2-1,5 persone ogni 100.000 abitanti. Gli uomini sono leggermente più colpiti delle donne. Sebbene possa manifestarsi a qualsiasi età, la LMC è rara nei bambini e nei giovani adulti, con il picco di incidenza che si verifica tra i 55 e i 60 anni.

Il cromosoma Philadelphia

LaLa leucemia mieloide cronica (LMC) è causata da una specifica alterazione genetica che porta alla proliferazione incontrollata di una singola cellula precursore. In oltre il 95% dei pazienti affetti da LMC, questa mutazione è il risultato di uno scambio di materiale genetico, noto come traslocazione, tra il cromosoma 22 e il cromosoma 9. I geni *BCR* e *ABL1*, che normalmente si trovano su cromosomi separati, si uniscono e formano un «gene di fusione» chiamato *BCR::ABL1*. Questo produce una proteina anomala, la tirosina chinasi BCR::ABL1, che invia segnali errati alla produzione delle cellule ematiche. Come risultato, le cellule staminali del sangue si moltiplicano in modo incontrollato, causando la proliferazione patologica dei globuli bianchi. Tale traslocazione comporta la formazione del cromosoma Philadelphia, elemento distintivo della malattia e così chiamato in onore della città in cui è stato scoperto.

«Quando ho dovuto rimuovere l'appendice, si è scoperto che qualcosa non andava nei miei valori ematici. È stata una pura coincidenza, perché non avevo disturbi».

(Sebastian R.)

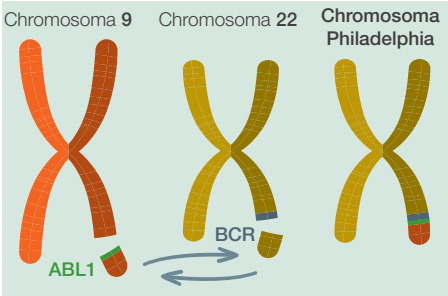

Fig. 4: L'origine del cromosoma Philadelphia.

Sintomi

La leucemia mieloide cronica (LMC) viene spesso scoperta incidentalmente durante un esame del sangue. Molti pazienti, al momento della diagnosi, non presentano sintomi evidenti o manifestano solo segni lievi e aspecifici, che potrebbero essere confusi con altre condizioni. I sintomi più comuni includono stanchezza, debolezza, svogliatezza, perdita di peso, sensazione di pienezza o diminuzione delle prestazioni. Altri possibili segnali della LMC sono il pallore cutaneo, ecchimosi, sanguinamento persistente dal naso o dalle gengive, respiro affannoso, febbre inspiegabile, sudorazione notturna, dolori ossei e articolari.
Con l'avanzare della malattia, è frequente l'ingrossamento della milza, che può causare dolore o una sensazione di pressione nella parte superiore sinistra dell'addome. Questi sintomi possono essere spiegati dalle alterazioni nel sangue: la carenza di globuli rossi porta al pallore cutaneo, alla fatica e alla riduzione delle prestazioni. La conferma diagnostica avviene tramite esami ematici, che rivelano un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi), anemia (diminuzione dei globuli rossi) e, frequentemente, un numero anomalo di piastrine (trombocitosi o trombocitopenia).

«Per me il periodo tra il primo sospetto e la diagnosi è stato il più difficile e ho rimuginato molto. Ma quando ho saputo di avere la LMC, ho avuto qualcosa di concreto, soprattutto perché con i medicamenti le prospettive sono molto buone.».

(Alexander L.)

Fig. 5: Alcuni sintomi tipici della LMC: Stanchezza, debolezza e svogliatezza, perdita di peso, gonfiore, pallore della pelle, sudorazione notturna, ecchimosi.

Diagnosi

LI test diagnostici sono essenziali per determinare la fase della leucemia mieloide cronica (LMC), valutare il profilo di rischio, prevederne la possibile evoluzione e prendere decisioni terapeutiche mirate. La diagnosi viene principalmente effettuata attraverso l'analisi biologica molecolare dei trascritti *BCR::ABL1*, prelevati dal sangue (vedi riquadro a pagina 13). Per determinare con maggiore precisione la fase della malattia e il rischio, sono necessari ulteriori esami su midollo osseo. Quando è presente il cromosoma Philadelphia, la LMC viene definita Philadelphia-positiva (LMC Ph+).
La valutazione diagnostica inizia con un colloquio approfondito con il medico, seguito da un esame fisico. È fondamentale monitorare i sintomi generali, come affaticamento, debolezza, perdita di appetito, calo ponderale, dolore osseo o disturbi addominali, e osservare le dimensioni della milza e del fegato, sia clinicamente che attraverso ecografie. Successivamente, si procede con una diagnostica di laboratorio, che include esami ematologici, biologici molecolari e citogenetici.

Indagini ematologiche. Quando viene effettuato un emocromo, il sangue viene prelevato dalla vena del braccio e analizzato per verificare se i numeri di determinate cellule del sangue sono in linea con i valori normali. Nella LMC si osserva un notevole aumento del numero di leucociti e, in alcuni casi, delle piastrine. Inoltre, possono essere presenti cellule progenitrici bianche e blasti, il precursore più immaturo delle cellule progenitrici mieloidi, nonché un aumento dei granulociti, in particolare eosinofili e basofili. In alcuni casi, si può riscontrare anche una riduzione della quantità di globuli rossi. Questi esami del sangue offrono una panoramica dettagliata della composizione ematica. Tuttavia, non permettono di valutare le alterazioni nel midollo osseo, che è il sito primario dell'ematopoiesi, né le modifiche genetiche. Pertanto, è necessaria una puntura del midollo osseo, che consente di esaminare la quantità e la proporzione di cellule staminali e progenitrici del sangue, oltre alla presenza di fibrosi del midollo stesso. Entrambi questi aspetti sono cruciali per determinare la fase della malattia.

	Paziente sano	Paziente con LMC (esempio)
Eritrociti	4.0 – 5.7 T/l	3.1 T/l
Emoglobina	123 – 165 g/l	90 g/l
Trombociti	140 – 400 G/l	2488 G/l
Leucociti	3.0 – 9.6 G/l	38.43 G/l

Tabella: valori ematici in una persona sana (intervalli per uomini e donne a sinistra) e valori ematici (esempio) di un paziente con LMC (a destra).

Analisi biologica molecolare

Di solito per rilevare i trascritti di BCR::ABL1 (cDNA) da un campione di sangue (o di midollo osseo) si può sfruttare la reazione a catena della polimerasi (PCR) (vedi riquadro sotto). Il metodo della PCR è molto sensibile e in grado di individuare una singola cellula leucemica tra centinaia di migliaia di cellule sane. Ciò avviene rilevando una «trascrizione» del gene dannoso sotto forma di un piccolo RNA messaggero (mRNA, vedi riquadro) all'interno della cellula. Oltre alla presenza del gene di fusione *BCR::ABL1*, è possibile determinare anche la quantità di trascritti del suo cDNA (vedi riquadro sotto) (analisi quantitativa), il che consente di valutare molto meglio l'attività della malattia e il successo della terapia. In altre parole, meno *BCR::ABL1* è presente, più la terapia ha successo. Pertanto, il numero di tali trascritti *BCR::ABL1* nel contesto di un trattamento efficace può avvicinarsi allo 0%. Tuttavia, se un trattamento non è molto efficace, è possibile che alla base vi siano anche altre alterazioni genetiche. Tali mutazioni, di cui oggi se ne conoscono oltre 100, vengono rilevate con nuovi metodi di biologia molecolare, come il «next-generation sequencing» (NGS). I risultati portano spesso a un cambio di terapia.

«Mi è stata diagnosticata la LMC a Hong Kong nel 2004. Il mio medico mi disse che avevo un'aspettativa di vita di cinque anni. Ma all'epoca ero sicura che avrei vissuto più a lungo».
(Melissa H.)

mRNA e cDNA

Gli acidi nucleici DNA e RNA sono i vettori dell'informazione genetica e sono considerati le «molecole chiave della vita». Le informazioni memorizzate nel DNA vengono per prima cosa trasferite in una sequenza di RNA (= trascrizione), mentre il DNA funge da modello.
L'intermedio di RNA che ne risulta è chiamato RNA messaggero (mRNA). Queste brevi molecole messaggere di mRNA migrano dal nucleo della cellula al citoplasma e contengono il progetto di alcune proteine. L'mRNA può anche contenere informazioni su geni difettosi che svolgono un ruolo nello sviluppo del cancro, ad esempio. Tuttavia, l'mRNA è relativamente sensibile e viene facilmente degradato. Gli scienziati stanno usando un trucco per aggirare questo problema: L'mRNA viene trascritto in un «copy-DNA» o «DNA complementare» (cDNA) più stabile utilizzando un enzima.
Questa trascrizione di cDNA può quindi fornire informazioni sul tipo, l'attività e la quantità di determinati segmenti genici. Nella LMC, la determinazione dei trascritti BCR::ABL1 (cDNA) è uno strumento diagnostico molto importante per valutare l'attività della malattia.

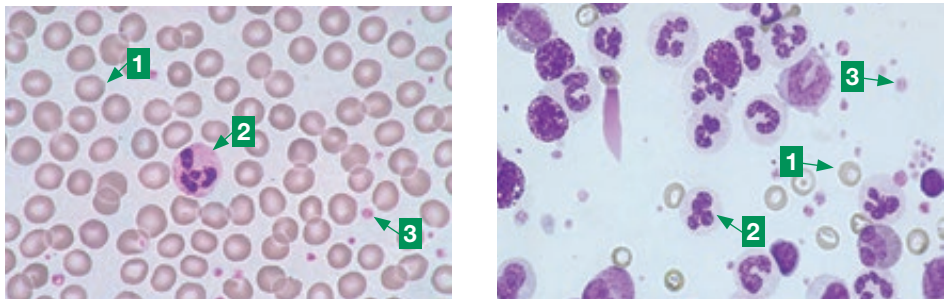

Fig. 6: Striscio di sangue di un soggetto sano (a sinistra) e di un paziente affetto da LMC (a destra). 1 Globulo rosso, 2 Granulocita, 3 Trombocita.
Acquisizione: Prof. Dr. Georg Stüssi, EOC Bellinzona

Esame citogenetico (genetica cellulare)

Per rilevare il cromosoma Philadelphia (Ph+) ed eventuali altre anomalie cromosomiche e per confermare la diagnosi di LMC è necessario eseguire un'analisi citogenetica di un campione di midollo osseo. Essa può essere utilizzata non solo per rilevare il cromosoma Philadelphia direttamente dalle cellule del midollo osseo, ma anche per evidenziare il corredo cromosomico completo (cariotipo) e altre possibili alterazioni cromosomiche. Questi risultati forniscono informazioni cruciali per la fase della malattia, la dinamica della malattia e le terapie successive.

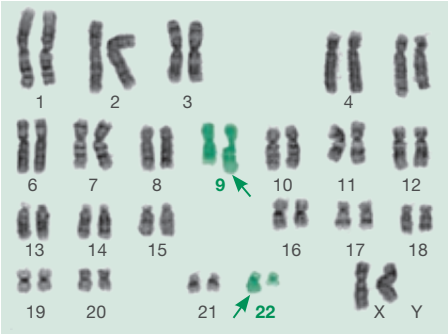

Fig. 7: Cariotipo di un paziente con LMC.
Verde: Le due coppie di cromosomi coinvolte nella formazione del cromosoma Philadelphia (22).

Classificazione del rischio per la previsione del decorso della malattia

Nel decorso della leucemia mieloide cronica (LMC), ovvero nella sua prognosi, intervengono diversi fattori che possono influenzare l'andamento della malattia. Per determinare il trattamento più adatto per ciascun paziente, è fondamentale una valutazione del rischio, che viene effettuata calcolando un punteggio («score») basato su vari parametri clinici. Esistono diversi sistemi di valutazione, come lo score Sokal, EURO, EUTOS e ELTS, che considerano una serie di fattori rilevanti per la prognosi. Attualmente, il metodo più utilizzato per stimare la prognosi a lungo termine è l'ELTS, che prende in considerazione vari elementi, tra cui l'età del paziente, le dimensioni della milza, la conta dei blasti e la conta delle piastrine. Questa valutazione consente di personalizzare il trattamento, ottimizzando le possibilità di successo.

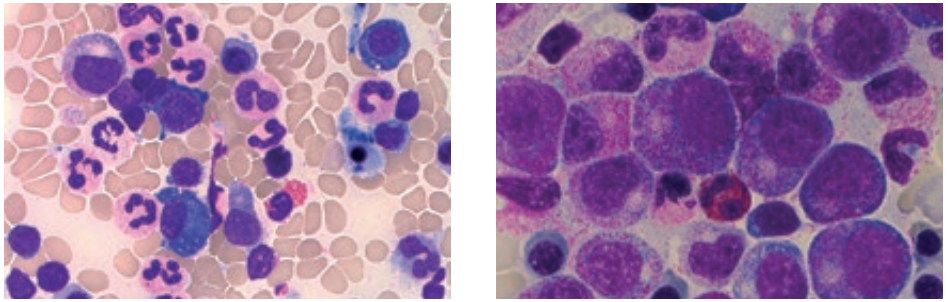

Fig. 8: Striscio di midollo osseo di un soggetto sano e di un paziente affetto da LMC. Sinistra: Tenore cellulare con normale maturazione dell'ematopoiesi. Destra: Aumento del tenore cellulare e forte proliferazione dei precursori bianchi e dei globuli bianchi. Acquisizione: Prof. Dr. Georg Stüssi, EOC Bellinzona.

Il decorso della LMC

Prima dell'introduzione dei TKI BCR::ABL1, i pazienti con diagnosi di LMC senza terapie o con terapie inadeguate attraversavano tipicamente tre fasi: la fase cronica, la fase accelerata e la crisi blastica. La crisi blastica

Aspirazione del midollo osseo

Durante l'aspirazione del midollo osseo, viene prelevato un campione di sangue dal midollo osseo utilizzando un ago cavo. La procedura è seguita da una biopsia, in cui un piccolo campione di tessuto, di forma cilindrica, viene rimosso dal midollo osseo. Il prelievo viene solitamente eseguito quando il paziente è in posizione prona, e il campione viene solitamente ottenuto dalla cresta iliaca posteriore, sebbene in alcuni casi possano essere utilizzate altre sedi, come lo sterno o la cresta iliaca anteriore, se necessario. L'intera procedura dura solitamente tra i 20 e i 30 minuti.

Una volta completato il prelievo, il sito di puntura viene accuratamente compresso per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento. Il campione di midollo osseo e sangue viene quindi distribuito su un vetrino per microscopio, dove le cellule e i cromosomi vengono esaminati al fine di ottenere informazioni dettagliate. Inoltre, la biopsia del midollo osseo viene trattata con resina sintetica, decalcificata, tagliata in fette sottili, colorata e infine esaminata al microscopio per un'analisi approfondita. In alcuni casi, per monitorare meglio l'evoluzione della malattia, potrebbe essere necessario prelevare ulteriori campioni di midollo osseo.

era lo stadio finale e quasi certamente portava alla morte del paziente Oggi, grazie agli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) BCR::ABL1, la LMC è diventata una malattia cronica ben gestibile, migliorando significativamente la prognosi. Le fasi accelerata e la crisi blastica sono ora molto rare.

Fase cronica

La LMC inizia solitamente con la fase cronica, in cui viene fatta la diagnosi. Circa il 97% dei pazienti adulti è diagnosticato in questa fase. Molti pazienti non presentano sintomi evidenti o soffrono solo di lievi disturbi generali. In questa fase, il numero di globuli bianchi aumenta nel sangue e si può osservare un ingrossamento della milza. Con il trattamento, l'obiettivo è normalizzare l'emocromo e ridurre le cellule staminali ematopoietiche portatrici del cromosoma Philadelphia o del trascritto *BCR::ABL1*. La percentuale di cellule immature (blasti) nel sangue e nel midollo osseo è inferiore al 2% e al 5%, rispettivamente. La prognosi è molto favorevole, con ottimi risultati terapeutici.

«Nella prima fase non mi sentivo bene mentalmente. Il mio medico mi ha aiutato molto, mi è sempre stato vicino, potevo sempre chiamarlo e lui mi tirava su il morale». (Sebastian R.)

Video: Intervista a soggetti interessati da LMC

Fase avanzata

Nella fase avanzata, che oggi si verifica raramente, si assiste a una crescente insensibilità ai farmaci utilizzati e a un deterioramento dell'emocromo e delle condizioni generali. Il numero di globuli bianchi anomali nel sangue e nel midollo osseo aumenta in modo significativo, così come incrementa la quota dei blasti. A causa dell'enorme proliferazione di questi leucociti alterati, la formazione delle normali cellule del sangue ne risulta compromessa. Sintomi come il crescente ingrossamento della milza, il peggioramento dell'anemia o la febbre si verificano più frequentemente. Sono possibili anche altre alterazioni cromosomiche aggiuntive. Nella fase avanzata il trattamento dei soggetti colpiti viene adattato e intensificato. Nella maggior parte dei casi, la LMC può essere riportata da questo stadio a una fase cronica. L'espressione «crisi blastica» usato in precedenza corrisponde ora alla leucemia acuta (LA). Questa situazione si verifica tipicamente in assenza di terapia, diversi anni dopo la diagnosi iniziale. È caratterizzata da un forte aumento del numero di globuli bianchi immaturi (blasti) nel midollo osseo e un severo peggioramento dei valori del sangue, con conseguente severa sintomatologica clinica (stanchezza, tendenza al sanguinamento, infezioni ricorrenti). In questa fase, la malattia progredisce rapidamente e le condizioni generali si deteriorano. Se non trattata, la prognosi è infausta nel giro di poche settimane.

«È stato difficile per me accettare la situazione. Ho una famiglia e due figli e sono una persona che ama la propria vita. Dopo aver scoperto che si trattava di CML e che questa leucemia è facile da trattare, ne sono stata più rassicurata». (Katarina R.)

Tappe fondamentali

Per ottenere una remissione duratura, durante la terapia con gli inibitori della tirosin-chinasi devono essere raggiunte alcune tappe fondamentali. Esse indicano se nel corso del trattamento con i TKI BCR::ABL1 è stata ottenuta una risposta specifica. Un gruppo internazionale di esperti e istituzioni leader nel campo della LMC (European LeukemiaNet, ELN) ha aggiornato i criteri nel 2020:

Tappa fondamentale	Risposta ottimale *Valore BCR::ABL1(%)*	Avvertenza *Valore BCR::ABL1(%)*	Fallimento *Valore BCR::ABL1(%)*
Alla diagnosi		Rischio elevato ACA, rischio elevato	
3 mesi	≤10%	>10%	>10% se ciò è confermato dal 2° test entro 1– 3 mesi
6 mesi	≤1%	>1–10%	>10%
12 mesi	≤0,1%	>0,1–1%	>1%
In qualsiasi momento	≤0,1%	>0,1–1% Perdita ≤ 0,1% (MMR)	>1%, mutazioni resistenti, rischio elevato ACA

ACA: alterazioni cromosomiche aggiuntive, ELTS-Score: EUTOS Long Term Survival Score, MMR: remissione molecolare maggiore (MR3 ≤0,1%)

I pazienti che mirano a una remissione libera da trattamento (TFR) devono avere un valore di BCR::ABL1 ≤ 0,01% in ogni momento per almeno tre anni ed essere stati trattati con un TKI per almeno cinque anni (risposta ottimale MR4).

Fonte: European LeukemiaNet (ELN) 2020

Terapia

L'obiettivo principale del trattamento della LMC è quello di sopprimere le cellule malate il più rapidamente e profondamente possibile, mirando a ottenere una remissione completa. Idealmente, la malattia dovrebbe risultare praticamente non rilevabile. I migliori risultati terapeutici si osservano nei pazienti che si trovano nella fase cronica della LMC. Nei soggetti con malattia in fase avanzata, l'obiettivo iniziale del trattamento è riportare la patologia alla fase cronica. La risposta alla terapia viene monitorata attraverso l'analisi della remissione ematologica, molecolare e, se necessario, anche citogenetica.

Remissione ematologica

In caso di risposta ematologica completa (CHR, complete hematological response), l'emocromo e le dimensioni della milza (durante l'esame clinico) tornano alla normalità, senza segni evidenti della malattia. Questo indica che le cellule progenitrici immature e i blasti non sono più presenti nel sangue. Inoltre, tutti i sintomi della LMC dovrebbero essere completamente scomparsi.

La remissione ematologica completa viene generalmente raggiunta entro tre mesi di trattamento nei pazienti con LMC diagnosticata in fase cronica. Se questo obiettivo non viene raggiunto entro tale periodo, si parla di fallimento del trattamento primario, un evento che, per fortuna, è raro.

Remissione molecolare

L'analisi genetica molecolare dei trascritti *BCR::ABL1* tramite PCR quantitativa consente di monitorare l'efficacia del trattamento. Una risposta molecolare maggiore (MMR, major molecular remission) è raggiunta quando il numero di cellule contenenti il trascritto *BCR::ABL1* si riduce di almeno 1000 volte rispetto al valore iniziale, corrispondente a MR3 *(BCR::ABL1* ≤ 0,1% IS). Tuttavia, l'obiettivo ideale del trattamento è MR4 o MR4,5, che rappresentano una risposta molecolare profonda *(BCR::ABL1* ≤ 0,01% - 0,0032% IS). La tecnica di analisi ha un limite di rilevazione tra MR4,5 *(BCR::ABL1* ≤ 0,0032% IS) e MR5 *(BCR::ABL1* ≤ 0,001%). I risultati vengono espressi secondo la «International Scale» (IS) e devono essere forniti da laboratori accreditati. Quando il numero di trascritti è sufficientemente basso da risultare non rilevabile, si parla di remissione molecolare completa. Con un trattamento ottimale, i pazienti raggiungono la remissione ematologica dopo tre mesi e la remissione molecolare maggiore (MR3) dopo dodici mesi.

Remissione citogenetica

In caso di remissione citogenetica completa (CCR, complete cytogenetic remission), nei campioni di cellule del midollo osseo non è possibile rilevare alcun cromosoma Philadelphia. Se il 35% o meno delle cellule del midollo osseo analizzate porta un cromosoma Philadelphia, si ha una remissione citogenetica parziale. Per poter formulare considerazioni chiare, è necessario analizzare cito-geneticamente almeno 20 metafasi (cellule in divisione) per un'analisi cromosomica di questo tipo. Una volta ottenuta una remissione completa, per il momento non sono necessari altri prelievi di midollo osseo. Va notato che in rari casi la malattia può progredire nonostante il trattamento. Spesso in tal caso si verificano anomalie cromosomiche completamente nuove.

Opzioni di trattamento

Se viene diagnosticata la LMC, il trattamento deve essere avviato rapidamente, poiché negli stadi avanzati la malattia è più difficile da trattare. Mentre nel caso di altre leucemie croniche il trattamento viene ritardato in assenza di sintomi e vengono effettuati controlli regolari («watch and wait»), questo approccio dovrebbe essere evitato nel caso della LMC. Fino alla fine del XX secolo, i principali medicamenti utilizzati erano l'idrossiurea e l'interferone alfa (IFN). In effetti, l'IFN è stato in grado di ottenere remissioni citogenetiche e un'aspettativa di vita più lunga per la prima volta in un numero ridotto di pazienti. Tuttavia, un miglioramento significativo della sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da LMC è stato raggiunto oltre due decenni fa con l'introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) BCR::ABL1 in tutte le fasi della malattia. Il loro utilizzo ha rivoluzionato il trattamento della LMC dal momento che hanno un effetto mirato sulle cellule leucemiche senza impattare le cellule sane. Per tale ragione vengono anche definiti «terapia mirata». I TKI bloccano alcuni siti delle tirosin-chinasi. Di conseguenza, le cellule tumorali vengono private del loro apporto energetico e non possono più dividersi e moltiplicarsi. Oltre ai TKI BCR::ABL1 di prima generazione (imatinib), sono ora disponibili anche TKI di seconda generazione (dasatinib, nilotinib, bosutinib), di terza generazione (ponatinib) e di quarta generazione (inibitore STAMP asciminib), che promettono una remissione molecolare ancora più rapida e profonda e agiscono su parti diverse del BCR::ABL1. In molti pazienti, la risposta al trattamento è così buona che nel giro di alcuni mesi la malattia arriva a non essere più rilevabile, portando alla remissione molecolare completa (CMR).

I farmaci citostatici convenzionali (chemioterapia), invece, sono utilizzati solo

«Il mio trattamento con TKI ha funzionato immediatamente. Non ho avuto alcun effetto collaterale. Ora ho smesso di assumere i medicamenti e attualmente mi sottopongo a controlli ogni tre mesi».
(Alexander L.)

Tirosin-chinasi

Le tirosin-chinasi sono enzimi che attivano o inattivano altre proteine e sono presenti naturalmente nelle cellule umane, animali e vegetali. Svolgono un ruolo fondamentale in molti processi dell'organismo. Nel corpo umano sono attive circa 90 diverse tirosin-chinasi.

Tuttavia, le tirosin-chinasi BCR::ABL1 iperattive, come quelle prodotte nella LMC dallo scambio di due frammenti cromosomici, possono portare allo sviluppo di patologie tumorali.

raramente, soprattutto se all'inizio del trattamento è presente un numero elevato di cellule ematiche malate. Anche l'IFN-alfa oggi è poco utilizzato nella terapia della LMC, tranne che nelle donne in gravidanza e negli studi clinici. Un altro approccio terapeutico è il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, in cui le cellule staminali del paziente vengono sostituite da cellule estranee (vedi pagina 24). Tuttavia, oggi vi si ricorre solo raramente, ovvero quando la terapia di cui sopra non ha effetto o sussiste un'intolleranza rilevante ai medicamenti.

Terapia di prima linea

Storicamente, l'obiettivo principale nel trattamento della LMC era garantire una lunga sopravvivenza. Oggi, l'attenzione si sposta verso il miglioramento della qualità di vita, cercando di raggiungere una lunga sopravvivenza in condizioni ottimali. Pertanto, la terapia deve essere personalizzata in base alle specifiche necessità del paziente, considerando la situazione clinica individuale. La scelta del trattamento si basa su una valutazione accurata dei benefici e degli svantaggi delle diverse opzioni terapeutiche. La terapia di prima linea rappresenta l'intervento iniziale, adottato subito dopo la diagnosi. I fattori determinanti per la selezione di questa terapia comprendono l'efficacia del farmaco, i possibili effetti collaterali, lo stadio della malattia al momento della diagnosi (incluso il profilo genetico delle cellule leucemiche), la presenza di comorbilità, l'età del paziente, i costi e le preferenze individuali del paziente stesso. La decisione finale è presa in accordo tra medico e paziente, in un processo condiviso. Con l'eccezione della LMC diagnosticata in gravidanza (vedi pagina 27), l'impiego dei TKI BCR::ABL1 è generalmente raccomandato come trattamento di prima linea durante la fase cronica. In Svizzera, i TKI approvati per il trattamento iniziale della LMC includono imatinib (Gleevec®), nilotinib (Tasigna®), dasatinib (Sprycel®) e bosutinib (Bosulif®). Per imatinib e dasatinib sono disponibili versioni generiche (Imatinib Sandoz® e Dasatinib Sandoz®), mentre anche per nilotinib e bosutinib sono in arrivo preparazioni generiche.

«Durante il primo mese di trattamento, ho avvertito forti dolori muscolari e ossei e alterazioni della pelle. Poi ho cambiato il medicamento, gli effetti collaterali sono spariti e sono tornata in remissione».
(Melissa H.)

Se il primo trattamento fallisce: la terapia di seconda linea

Le cellule leucemiche adottano diverse strategie per sopravvivere e evitare la distruzione, rendendo la loro risposta ai trattamenti variabile. Alcuni pazienti mostrano una risposta inadeguata fin dal primo trattamento, soprattutto se la terapia è iniziata durante una fase avanzata della malattia. La resistenza ai TKI, tuttavia, può svilupparsi anche progressivamente, spesso a causa di mutazioni genetiche nel gene *BCR::ABL1* nelle cellule staminali ematopoietiche. Tali mutazioni impediscono ai TKI di colpire efficacemente le cellule leucemiche, provocando un aumento del numero di queste nel sangue.
Oggi sono note numerose mutazioni che rendono inefficaci alcuni TKI. In aggiunta, possono verificarsi effetti collaterali gravi, che compromettono la qualità della vita e limitano la continuità terapeutica. Tuttavia, esiste una buona probabilità che un nuovo TKI possa evitare gli effetti collaterali riscontrati con il primo farmaco.

«Non appena mi è stata diagnosticata la malattia, mi sono stati somministrati dei medicamenti. Per fortuna sono stati molto efficaci per me. Ciò mi ha aiutato molto dal punto di vista mentale».
(Sebastian R.)

Se la risposta al trattamento è insoddisfacente fin dall'inizio, se si sviluppa resistenza o se gli effetti collaterali sono troppo severi, la terapia di seconda linea rappresenta un'alternativa valida. La scelta del nuovo TKI dipenderà dalla risposta citogenetica e molecolare del paziente, dalle malattie concomitanti, dal profilo degli effetti collaterali e dalle mutazioni ABL1 identificate.

La terapia di terza linea

Anche se il trattamento di seconda linea fallisce, sono ancora disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Potrebbero essere impiegati altri TKI di seconda generazione o i TKI di generazione successiva, ponatinib (Iclusig®) o asciminib (Scemblix®), se almeno due trattamenti precedenti sono falliti. Quest'ultimo è un TKI appartenente a un gruppo di sostanze attive completamente nuovo. È efficace anche nel caso in cui si sia sviluppata una resistenza o un'intolleranza ai vecchi TKI. Gli studi hanno dato risultati estremamente promettenti anche per l'uso di asciminib nella terapia di prima linea.
L'eventualità di una crisi blastica dovrebbe essere evitata a tutti i costi, poiché in questa fase le opzioni di

trattamento sono significativamente peggiori. Per questo motivo, si cerca di identificare e trattare precocemente i pazienti che presentano un rischio elevato di sviluppare tale situazione. Se però la crisi blastica si verifica, il primo obiettivo da perseguire consiste nell'ottenere una remissione, esito che può essere raggiunto con un trattamento combinato di chemioterapia e TKI. Successivamente si verifica se per il paziente sia possibile eseguire un trapianto allogenico di cellule staminali del sangue. Fortunatamente, oggi queste situazioni si verificano molto di rado.

In caso di speciali mutazioni di resistenza

Ponatinib è un TKI che viene utilizzato non solo, ma soprattutto, in presenza della particolare mutazione di resistenza *BCR::ALB1*-T315I.

Monitoraggio della terapia

Durante la terapia, la risposta viene controllata a intervalli regolari mediante esami molecolari ed ematologici. In alcune situazioni, per la analisi citogenetica è necessaria una nuova puntura del midollo osseo. In linea di massima, i controlli di follow-up sono più frequenti nel periodo iniziale dopo la diagnosi o fino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

- **Controllo ematologico:** Nei primi tre mesi ogni due settimane, poi ogni tre mesi, più frequentemente in caso di effetti collaterali (tossicità).
- **Controllo citogenetico:** ricerca del cromosoma Philadelphia su sangue e/o midollo osseo: In caso di fallimento o resistenza alla terapia per escludere alterazioni cromosomiche aggiuntive (ACA) e in caso di progressione a stadi avanzati.
- **Controllo molecolare** (trascritti del cDNA BCR::ABL1): Ogni tre mesi fino a una remissione molecolare significativa o profonda, poi ogni tre-sei mesi. In casi particolari, come nelle donne con desiderio di gravidanza e che abbiano interrotto l'assunzione di TKI, si raccomanda un controllo mensile.

Effetti collaterali

LI vari TKI possono avere diversi effetti collaterali. (vedi le descrizioni speciali a pagina 28). Molti di essi si manifestano durante la prima fase del trattamento e sono generalmente molto facili da controllare. Tuttavia, può essere necessario interrompere temporaneamente la terapia o ridurre temporaneamente la dose per tenere sotto controllo gli effetti collaterali. In rari casi, il trattamento viene interrotto o modificato completamente a causa dei sintomi. Soprattutto nella prima fase della terapia, i globuli bianchi si riducono rapidamente, rilasciando molte sostanze. Tra i sintomi classici possono comparire nausea, vomito, diarrea, dolori muscolari o alterazioni cutanee. Tra gli effetti collaterali a livello osteomidollare si annoverano anche la mielosoppressione (riduzione dell'emopoiesi nel midollo osseo), l'aumento degli enzimi epatici, le alterazioni elettrolitiche e il prolungamento del QT a livello dell' elettrocardiogramma. Non tutti i pazienti affetti da LMC sono ugualmente interessati dagli effetti collaterali; alcuni non soffrono quasi di alcun sintomo, mentre altri ne soffrono molto. Inoltre, alcuni valori di laboratorio possono subire variazioni, per cui i valori ematici, epatici e renali devono essere monitorati attentamente, soprattutto all'inizio. Oggi esistono medicamenti validi (la cosiddetta medicina di supporto) che aiutano ad alleviare i sintomi. Anche l'attività fisica e una dieta sana possono contribuire a rendere i sintomi più sopportabili. D'altra parte, gli antibiotici, i farmaci anticoagulanti o alcuni psicofarmaci, ad esempio, possono presentare delle interazioni farmacologiche con il trattamento. Anche il pompelmo e la carambola possono interferire con l'effetto dei medicamenti stessi. Chiunque riceva dal proprio medico di famiglia la prescrizione di nuovi medicamenti per altre malattie durante la terapia con TKI deve comunicare che sta seguendo una terapia per la LMC.

«Inizialmente soffrivo di gravi effetti collaterali, il che mi ha messo molto in difficoltà. Mi sentivo stanco, avevo nausea e diarrea. Con il tempo, però, la situazione è migliorata»- (Sebastian R.)

Trapianto di cellule staminali del sangue

Grazie agli enormi progressi compiuti nel trattamento medico della LMC, negli ultimi anni l'importanza del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (SCT) è costante-

Conformità alla terapia

L'efficacia di un trattamento dipende dalla corretta adesione alla terapia. La compliance terapeutica rappresenta una priorità fondamentale anche nel trattamento della LMC, poiché una mancata adesione compromette la capacità di controllare efficacemente la malattia e favorisce l'insorgenza di resistenze. È consigliabile integrare l'assunzione del farmaco nella routine quotidiana, assicurandosi che la dose prescritta venga assunta sempre secondo le indicazioni temporali stabilite. Per facilitare il promemoria, si possono utilizzare strumenti tecnologici, come le funzioni di allarme degli smartphone. Anche in assenza di sintomi evidenti, e qualora la terapia sembri efficace, il trattamento non deve essere interrotto senza la consultazione con il medico curante. È essenziale mantenere una comunicazione costante con il medico e monitorare regolarmente l'andamento della terapia per garantire la massima adesione al piano terapeutico. L'assunzione regolare e costante del farmaco è cruciale per garantire una gestione a lungo termine della LMC e migliorare la qualità e la durata della vita dei pazienti.

mente diminuita. I pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia con TKI o che si trovano in uno stadio avanzato della malattia sono particolarmente idonei a questa terapia rischiosa e complessa. Tutto ciò rende necessaria un'attenta valutazione di rischi e benefici. In caso di SCT allogenico, vengono trapiantate per infusione cellule staminali ematopoietiche da donatore e pertanto estranee al paziente. Le cellule staminali sane del sangue provengono dal midollo osseo di un parente o di un'altra persona, per cui è necessario trovare un donatore con tessuti il più possibile identici. L'effettiva donazione di cellule staminali può avvenire in due diversi modi: può essere una donazione di sangue (la cosiddetta donazione di cellule staminali del sangue periferico) o di midollo osseo (espianto). Oggi, circa il 90% delle donazioni di cellule staminali del sangue sono di cellule staminali periferiche. Al donatore viene somministrato un fattore di crescita (G-CSF) alcuni giorni prima della donazione, il che porta all'aumento e alla circolazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue. Vengono filtrate e raccolte al di fuori del corpo in un processo noto come aferesi. Per i pazienti affetti da LMC, lo SCT comporta un grande sforzo fisico in quanto è previsto un regime di chemioterapia intensiva (ed eventualmente radioterapia) che prende il nome di condizionamento. Lo scopo di tale terapia è quello di distruggere o almeno ridurre le cellule maligne e il midollo osseo malato del paziente. Allo stesso tempo, il sistema immunitario viene indebolito per evitare il rigetto delle cellule staminali sane donate. Dopo il trapianto le cellule del donatore migrano nel midollo osseo e iniziano a moltiplicarsi. Idealmente, la normale emopoiesi viene ripristinata entro poche settimane. Il nuovo sistema immunitario in via di sviluppo prende quindi di mira le cellule maligne rimanenti, in un cosiddetto effetto «graft versus leukemia». I fratelli di pazienti affetti da LMC hanno le migliori possibilità di corrispondere alle caratteristiche tissutali (caratteristiche HLA). La probabilità di una corrispondenza è di circa il 25% per ciascun fratello. Tuttavia, le cellule staminali del sangue idonee possono essere reperite anche attraverso banche dati internazionali in cui sono registrati milioni di donatori stranieri. Anche l'età e le condizioni generali del paziente e la fase della malattia sono però comunque fattori importanti per il successo di un SCT. I pazienti giovani in fase cronica di LMC hanno maggiori possibilità di successo rispetto ai pazienti anziani in fase avanzata. Se sono disponibili le cellule staminali del sangue di un donatore idoneo, le possibilità di sopravvivere a lungo termine senza TKI sono relativamente buone.

Come prima accennato, ai giorni nostri lo SCT è divenuto molto meno importante, soprattutto grazie alle ottime terapie farmacologiche a disposizione.

Interruzione del trattamento farmacologico

Per alcuni pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC), in specifiche circostanze durante il trattamento, è possibile considerare l'interruzione controllata della terapia con inibitori della tirosin-chinasi (TKI). Tuttavia, tale approccio è indicato esclusivamente per i pazienti che abbiano raggiunto una remissione molecolare profonda di lunga durata (MR4 o MR4.5). I requisiti necessari includono un trattamento con TKI durato almeno cinque anni (o quattro anni con TKI di seconda generazione) e la permanenza di una remissione molecolare profonda, con un livello di *BCR::ABL1* molto basso, ≤ 0,01%, per un periodo superiore a tre anni. In altre parole, l'interruzione della terapia è presa in considerazione solo quando i test genetici molecolari estremamente sensibili rilevano livelli minimi di trascritti *BCR::ABL1* nel sangue per un tempo prolungato.

Nel caso in cui venga intrapreso un trial di sospensione, i trascritti *BCR::ABL1* devono essere monitorati mensilmente per i primi sei mesi e successivamente ogni tre mesi. Dopo la sospensione dei TKI di prima o seconda generazione nella terapia di prima linea, circa il 40-60% dei pazienti riesce a mantenere una remissione libera da terapia a lungo termine (TFR). Studi recenti hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti riesce a mantenere un livello di *BCR::ABL1* molto basso senza l'uso continuativo di farmaci. Tuttavia, in circa un terzo dei casi, dopo l'interruzione del trattamento, si manifesta una sindrome da interruzione, caratterizzata da dolori articolari e muscolari, che nella maggior parte dei pazienti tende a risolversi spontaneamente nel giro di alcune settimane.

Molti pazienti che interrompono la terapia continuano a rimanere in remissione molecolare profonda anche a distanza di anni. Tuttavia, esiste sempre il rischio di recidiva della malattia. In tali casi, la reintroduzione di un TKI porta generalmente al ritorno a valori ematologici normali. L'interruzione della terapia deve essere valutata con estrema attenzione e monitorata costantemente da un medico specializzato nella gestione della LMC. Questo processo richiede l'esecuzione regolare di test genetici molecolari, con risultati da ottenere in tempi rapidi.

«Ho assunto farmaci per 14 anni. Tre anni e mezzo fa ho smesso di usarli completamente. Ogni sei mesi vado a fare un controllo per analizzare i valori del sangue. Sono tuttora in remissione profonda». (Sebastian R.)

«La mia vita professionale è stata influenzata dalla malattia. Essendo un pilota, non ho potuto volare per i primi sei mesi e solo in condizioni molto rigide. Dopo la sospensione del trattamento farmacologico, la situazione si è normalizzata». (Alexander L.)

Bambini e ragazzi

La LMC è una patologia estremamente rara nei bambini e negli adolescenti. Le stime indicano una incidenza di 1-2,2 casi per milione di persone nella fascia di età compresa tra 1 e 19 anni. Nei bambini, i sintomi tipici della fase cronica includono stanchezza e debolezza generale, dolori addominali, perdita di appetito e peso, e infezioni ricorrenti. Negli stadi più avanzati della malattia, si possono osservare ecchimosi, anemia, infezioni gravi, dolori ossei e articolari, e ingrossamento dei linfonodi.
Gli studi clinici evidenziano differenze genetiche e biologiche tra la LMC nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti. In particolare, nei pazienti più giovani, i sintomi clinici appaiono più aggressivi, con una percentuale più alta di stadi avanzati rispetto agli adulti. Inoltre, l'effetto dei farmaci sullo sviluppo dei bambini rappresenta una preoccupazione aggiuntiva. Nonostante queste sfide, la terapia con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) è considerata il trattamento d'elezione anche per gli adolescenti. Tuttavia, l'esperienza riguardante il trattamento a lungo termine con i TKI in questa fascia di età è ancora limitata, sia per quanto riguarda l'efficacia a lungo termine che gli effetti collaterali. Per evitare la necessità di una terapia a vita con TKI, in alcuni casi, si potrebbe prendere in considerazione il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (SCT), come opzione terapeutica alternativa.

Gravidanza e fertilità

In linea generale, le donne affette da LMC possono avere figli sani, tuttavia, è necessario considerare alcuni aspetti cruciali. Una remissione molecolare profonda stabile (MR4 o MR4.5) è generalmente un prerequisito per una gravidanza. Poiché i TKI (inibitori della tirosin-chinasi) agiscono non solo sulle chinasi BCR::ABL1, ma anche su altre tirosin-chinasi fondamentali per lo sviluppo embrionale, esiste il rischio di danni al feto, in particolare durante il primo trimestre. Pertanto, le pazienti in trattamento con TKI dovrebbero evitare la gravidanza. In caso di gravidanza non pianificata, è fondamentale interrompere immediatamente la terapia con TKI, previo consulto con uno specialista in LMC.
In alcune situazioni, una volta sospeso il trattamento con TKI, si può continuare la terapia con interferone alfa (IFN-alfa). Se la conta leucocitaria è elevata, può essere utile la leucaferesi, una procedura che prevede la rimozione dei globuli bianchi dal sangue.

Tuttavia, il trattamento con TKI non compromette la pianificazione familiare futura.
Per quanto riguarda gli uomini, non ci sono indicazioni che il trattamento con TKI influenzi negativamente la fertilità, pertanto il trattamento può proseguire senza problemi per coloro che desiderano avere figli. In vista di un possibile SCT, è consigliato per i giovani uomini congelare lo sperma prima dell'inizio della chemioterapia, poiché dopo il trattamento ad alte dosi il concepimento potrebbe non essere più possibile. Analogamente, nel caso delle donne, il prelievo e la crioconservazione degli ovociti può essere una soluzione nel caso di SCT allogenico o se la gravidanza è pianificata durante una fase stabile della malattia. È importante discutere di questi aspetti con i propri medici specialisti in una fase iniziale.

Aspettativa di vita

Per la maggior parte dei pazienti, la LMC non può essere curata tramite terapia farmacologica. Tuttavia, l'uso dei TKI ha aumentato in modo significativo l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti interessati. Mentre la sopravvivenza media prima dell'introduzione di questi medicamenti era di quattro-sette anni, dati recenti provenienti da registri oncologici svedesi e olandesi mostrano che l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da LMC è quasi identica a quella della popolazione normale. Tuttavia, ciò richiede una stretta aderenza alle linee guida terapeutiche.

Medicamenti per il trattamento della LMC

L'Imatinib

L'inibitore della tirosin-chinasi BCR::ABL1, imatinib (Gleevec®), ha rappresentato per lungo tempo il trattamento standard per la LMC, con una vasta esperienza clinica accumulata fin dalla sua autorizzazione in Svizzera nel 2002. Studi clinici hanno confermato che l'imatinib è significativamente più efficace e meglio tollerato rispetto ai trattamenti precedenti, come la chemioterapia o l'interferone alfa (IFN-alfa). La sua combinazione con altre terapie ha portato a una remissione molecolare profonda e ha migliorato la qualità di vita della maggior parte dei pazienti.
La dose giornaliera standard di imatinib (o dei generici equivalenti) è di 400 mg in compresse, ma può essere aumentata o ridotta in base alle necessità cliniche. La terapia con imatinib è generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali di questo TKI sono per lo più temporanei, sebbene possano persistere, talvolta in forma lieve o moderata, per periodi prolungati. Tra i sintomi comuni si riscontrano gonfiore del viso, delle mani e dei piedi (edema), dolori muscolari (mialgia), alterazioni elettrolitiche (come l'ipofosfatemia) e disturbi digestivi. Come accade con altri TKI, l'inibizione delle cellule leucemiche può inizialmente ridurre anche la funzione ematopoietica, portando a una carenza di globuli bianchi (neutropenia), piastrine (trombocitopenia) o globuli rossi (anemia). Tuttavia, questo quadro ematico di solito si normalizza dopo alcune settimane. È fondamentale monitorare la funzionalità renale ed epatica prima e durante il trattamento con imatinib.

Nilotinib

Il nilotinib (Tasigna®), approvato in Svizzera nel 2007, è un inibitore della tirosin-chinasi BCR::ABL1 di seconda generazione, che agisce in modo più rapido e potente rispetto all'imatinib, legandosi in maniera ancora più selettiva alla tirosin-chinasi BCR::ABL1. Inoltre, nilotinib è efficace contro diverse mutazioni *BCR::ABL1* che non rispondono più al trattamento con imatinib. La dose raccomandata di nilotinib per i pazienti adulti con LMC di nuova diagnosi è di 300 mg due volte al giorno, mentre è di 400 mg due volte al giorno dopo trattamento con imatinib. Nel complesso, la tollerabilità di nilotinib, disponibile in forma di capsule, è buona. Tuttavia, oltre ai sintomi generali già descritti, possono verificarsi aumenti degli enzimi pancreatici, dei valori epatici (come l'iperbilirubinemia indiretta), dei livelli di zuccheri nel sangue (iperglicemia), dei lipidi ematici (ipercolesterolemia) e alterazioni nel tracciato dell'elettrocardiogramma (prolungamento dell'intervallo QT). L'intervallo QT è una misura importante nell'ECG che può indicare un rischio maggiore per disturbi cardiaci. L'uso prolungato di nilotinib può anche incrementare il rischio di malattie cardiovascolari. Inoltre, come per altri TKI BCR::ABL1, possono verificarsi riduzioni temporanee dei globuli rossi, bianchi e delle piastrine. La maggior parte di questi effetti collaterali è transitoria.

Dasatinib

Il dasatinib (Sprycel®) è un inibitore della tirosin-chinasi BCR::ABL1 di seconda generazione, approvato in Svizzera per il trattamento della LMC e della leucemia positiva al cromosoma Philadelphia dal 2007 (e nella terapia di prima linea dal 2010). Oltre a inibire l'enzima BCR::ABL1, il dasatinib blocca anche la chinasi SRC e altre chinasi. Studi clinici hanno dimostrato che le remissioni citogenetiche e molecolari, in particolare le remissioni molecolari profonde, si verificano più rapidamente e frequentemente con dasatinib rispetto all'imatinib. Questo TKI e i suoi generici sono efficaci anche contro diverse mutazioni del gene *BCR::ABL1* che non rispondono più a imatinib. Il farmaco viene somministrato sotto forma di compresse rivestite con film, con un dosaggio di 100 mg al giorno; in caso di fase avanzata con proliferazione blastica, il dosaggio può essere aumentato a 2 x 70 mg al giorno.
Oltre ai sintomi generali già menzionati, gli effetti collaterali più comuni includono versamenti pleurici (accumulo di liquido tra i polmoni e la parete toracica) e un aumento a lungo termine della pressione arteriosa polmonare (ipertensione arteriosa polmonare). Poiché il dasatinib può ridurre rapidamente il numero di piastrine, il rischio di emorragia aumenta. È anche relativamente frequente l'insorgenza di neutropenia, anemia. La maggior parte di questi effetti collaterali è transitoria. Inoltre, può verificarsi un prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma.

Bosutinib

Il bosutinib (Bosulif®) è un inibitore della tirosin-chinasi BCR::ABL1 di seconda generazione, ed è il quarto TKI approvato per il trattamento di prima linea nei pazienti con LMC senza proliferazione blastica. Studi clinici hanno evidenziato che il bosutinib determina una remissione molecolare più rapida e frequente, nonché un tasso inferiore di progressione della malattia rispetto all'imatinib. La dose raccomandata è di 400 mg di bosutinib una volta al giorno. Nella pratica clinica anche la dose di 300 mg/die, associato all'antidiarroico loperamide, ha mostrato efficacia nel trattamento.
Oltre ai comuni effetti generali già menzionati, tra gli effetti collaterali più frequenti si registrano diarrea (particolarmente nelle fasi iniziali del trattamento), nausea, vomito ed eruzioni cutanee. È inoltre possibile riscontrare tossicità epatica. Pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti con preesistenti patologie epatiche.

Ponatinib

Il ponatinib (Iclusig®), autorizzato in Svizzera nel 2014, è un inibitore della tirosin-chinasi BCR::ABL1 di terza generazione. Viene impiegato come trattamento di seconda, terza o quarta linea nei casi di fallimento dei trattamenti precedenti. Il ponatinib si rivela particolarmente utile quando la resistenza è causata da specifiche mutazioni (ad esempio, la mutazione T315I del gene *BCR::ABL1*), che riducono l'efficacia dei farmaci utilizzati nelle linee terapeutiche precedenti. In questo contesto, il ponatinib può risultare ancora efficace, anche quando altri TKI non sono più utili a causa di tali mutazioni. La dose iniziale raccomandata di ponatinib è di 30 mg al giorno, con possibilità di riduzione della dose in caso di risposta positiva, al fine di minimizzare gli effetti collaterali. Oltre ai sintomi generali già menzionati, gli effetti avversi possono includere un aumento degli enzimi pancreatici, ipertensione arteriosa e complicazioni vascolari arteriose, come eventi trombotici, infarto, fibrillazione atriale e ictus. Pertanto, nei pazienti con anamnesi cardiovascolare, è essenziale una valutazione attenta prima di iniziare il trattamento con ponatinib.

Asciminib

L'asciminib (Scemblix®) rappresenta il primo inibitore della tirosin-chinasi (TKI) appartenente a un nuovo gruppo di farmaci, denominati inibitori STAMP

> *«Il mio medico mi ha detto che nel mio caso non è possibile smettere di assumere il farmaco. Per questo dovrò prenderlo per il resto della mia vita».*
> (Melissa H.)

(Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), ed è stato autorizzato in Svizzera nel 2022. L'asciminib agisce inibendo la proteina di fusione BCR::ABL1 legandosi alla sua tasca di legame del miristato, a differenza dei TKI precedenti che si legano alla tasca di legame dell'ATP. Questo farmaco di quarta generazione è stato impiegato in pazienti adulti con LMC che non hanno risposto adeguatamente a o non tollerano almeno due TKI precedenti. I risultati iniziali mostrano che l'asciminib è superiore agli altri TKI, sia in termini di efficacia che di tollerabilità. Studi in corso stanno esplorando la possibilità di utilizzarlo anche come terapia di prima linea. La dose raccomandata è di 40 mg due volte al giorno o 80 mg una volta al giorno, con dosaggi più elevati indicati per i pazienti con mutazione BCR::ABL1 T315I. Grazie alla sua alta selettività, l'asciminib inibisce principalmente le proteine BCR::ABL1 malate, risultando in un profilo di effetti collaterali relativamente favorevole. Oltre ai disturbi generali già descritti, gli effetti avversi più comuni includono un aumento degli enzimi pancreatici e, a lungo termine, ipertensione e eventi trombotici. Possono anche verificarsi citopenie reversibili, come trombocitopenia, neutropenia e anemia.

Interferone alfa

L'interferone (IFN) è una proteina endogena che stimola le cellule del sistema immunitario per combattere agenti patogeni e cellule tumorali. Prima dell'introduzione dei TKI, l'IFN-alfa era il trattamento standard per la LMC. Tuttavia, a causa della sua minore rapidità ed efficacia, oggi è raramente utilizzato. Una versione avanzata dell'interferone, l'interferone pegilato (PEG-IFN-alfa), presenta il principio attivo protetto da una struttura a catena, che ne rallenta il rilascio, prolungandone l'effetto e riducendo gli effetti collaterali. Gli effetti collaterali tipici includono sintomi simil-influenzali come febbre, affaticamento, perdita di appetito, nausea, perdita di peso, depressione e difficoltà di concentrazione. Possono anche verificarsi danni al fegato e una riduzione dei leucociti e delle piastrine. Oggi l'IFN-alfa viene utilizzato principalmente in situazioni particolari, come durante la gravidanza, ed è oggetto di studi in combinazione con i TKI. Alcuni studi hanno infatti mostrato che l'uso combinato di IFN-alfa pegilato a basso dosaggio con TKI può portare a un miglioramento del trattamento della LMC.

Chemioterapia: l'idrossicarbamide

L'idrossiurea è un citostatico utilizzato fin dagli anni Settanta come complemento alla chemioterapia nel trattamento della LMC. Il farmaco agisce bloccando la produzione di DNA, impedendo così la divisione cellulare e rallentando la progressione della malattia. Poiché le cellule tumorali si dividono più rapidamente rispetto alle cellule sane, l'idrossiurea colpisce in modo mirato le cellule tumorali. Tuttavia, alcune cellule sane ad elevata replicazione, come quelle delle mucose e del tratto gastrointestinale, possono essere colpite, generando degli effetti collaterali. Oggi, la chemioterapia con idrossiurea viene somministrata a dosi ridotte, risultando ben tollerata e con effetti collaterali generalmente più lievi. Tuttavia, non è in grado di indurre una remissione completa né di arrestare a lungo termine la LMC. Con l'introduzione dei TKI per il trattamento a lungo termine, l'idrossiurea ha perso il suo ruolo centrale, ma viene ancora utilizzata inizialmente nei pazienti con elevata conta cellulare per un trattamento temporaneo, grazie alla sua rapida azione.

Metodi di trattamento complementari e alternativi

Molti pazienti oncologici cercano modi per supportare attivamente la loro terapia attraverso metodi complementari e alternativi. La medicina complementare viene considerata come un supporto alle pratiche mediche convenzionali, mentre la medicina alternativa tende ad essere vista come una sostituzione delle terapie tradizionali. Purtroppo, le costose pratiche alternative sono spesso accompagnate da promesse di guarigione, che non sono supportate da prove scientifiche. In alcuni casi, queste

«La malattia ha cambiato molto il mio atteggiamento nei confronti della vita. Prima ero solito essere molto diretto con le persone, a volte forse con troppo poca empatia. Oggi ho più pazienza. Sono molto più consapevole di quanto la vita possa essere breve e cerco di godermi ancora di più il mio tempo»: (Sebastian R.)

pratiche possono addirittura ostacolare l'efficacia di trattamenti convenzionali validati scientificamente.
Al contrario, i metodi utilizzati nella medicina complementare sono generalmente sicuri e possono effettivamente supportare il trattamento convenzionale. Sebbene non siano progettati per combattere direttamente il cancro, questi approcci possono contribuire a migliorare la qualità della vita dei pazienti. Ad esempio, possono alleviare sintomi comuni come la perdita di appetito, la fatica, i disturbi del sonno, la nausea, il dolore, la depressione e ridurre lo stress. Ciò avviene grazie all'uso di tecniche provenienti da ambiti come l'alimentazione, l'esercizio fisico, la mindfulness, le terapie manuali e l'assunzione di determinate sostanze. Tuttavia, è importante sottolineare che alcune sostanze utilizzate in medicina complementare potrebbero interferire con i farmaci convenzionali, compromettendo la loro efficacia o causando effetti collaterali indesiderati. Pertanto, chiunque desideri integrare trattamenti complementari alla terapia per la LMC deve sempre discutere le proprie intenzioni con i medici specialisti, al fine di garantire che non ci siano controindicazioni o interazioni pericolose.

Cosa possono fare i soggetti interessati?

Numerosi studi hanno evidenziato che l'attività fisica rappresenta un intervento efficace nel migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da LMC sotto vari aspetti. Essa contribuisce ad alleviare i sintomi e gli effetti collaterali, a rafforzare il sistema immunitario, a prevenire le infezioni e a ridurre lo stress emotivo legato sia alla malattia che alla terapia. Un programma di esercizio può includere attività come passeggiate quotidiane, allenamento aerobico (camminata, jogging, ciclismo e altri sport di resistenza) e attività per il miglioramento della forza muscolare. Lo yoga e le pratiche orientali, che integrano movimento e rilassamento, sono utili per ridurre i sintomi depressivi e ansiosi. Inoltre, un sonno sufficiente è fondamentale per il recupero fisico del paziente. Infine, una dieta equilibrata, ricca di vitamine, aminoacidi, acidi grassi omega-3 e fibre, svolge un ruolo cruciale nel rafforzare l'organismo e favorire il benessere generale.

«Ho ricevuto molte informazioni e sostegno dal mio gruppo di auto-aiuto per la LMC. Ciò mi ha reso la situazione più sopportabile»: (Melissa H.)

Parlare aiuta

Con la diagnosi di LMC, la vita del paziente subisce un cambiamento significativo, anche se i sintomi non sono presenti e la terapia non è ancora stata iniziata. In queste circostanze, è fondamentale ricordare che la maggior parte delle persone con LMC può continuare a condurre una vita relativamente normale, sia sul piano personale che professionale. Tuttavia, una diagnosi di questo tipo può generare paura e insicurezza, emozioni che i pazienti devono imparare a gestire.
Per questo motivo, è cruciale parlare apertamente della malattia, confrontandosi con familiari, amici, conoscenti o anche altre persone affette dalla stessa condizione. In alcuni casi, può essere utile cercare un supporto professionale, rivolgendosi a medici, psicoterapeuti o psicologi. Inoltre, i centri di consulenza oncologica e i gruppi di auto-aiuto offrono un supporto prezioso, facilitando il contatto con altri pazienti o con specialisti esperti nel campo della LMC.

Glossario

***BCR::ABL1*:** Lo scambio di due frammenti genici forma il nuovo gene BCR::ABL1. Viene prodotta la proteina BCR::ABL tirosin-chinasi, che invia un segnale errato per l'emopoiesi e causa la LMC.

Blasti: Cellule immature, non ancora definitivamente differenziate

Cellule staminali (cellule precursori): Cellule che presentano la capacità di originare diverse serie cellulari. Usualmente si trovano a livello del midollo osseo.

Cromosoma Philadelphia (Ph+): Il cromosoma Philadelphia si forma in seguito a uno scambio reciproco di materiale genetico tra i cromosomi 9 e 22. Contiene il gene BCR::ABL1 ed è quindi responsabile della proliferazione incontrollata dei globuli bianchi.

Granulociti: Sottogruppo dei globuli bianchi; sono i principali responsabili della difesa contro batteri, funghi e parassiti.

Inibitori della tirosin-chinasi (TKI): Medicamenti mirati che garantiscono l'interruzione dell'apporto energetico alle cellule tumorali bloccandone l'attività. I TKI BCR::ABL1 rappresentano i medicamenti più importanti per il trattamento della LMC.

Leucociti (globuli bianchi): Respingono gli agenti patogeni e le cellule tumorali dell'organismo. Tra i globuli bianchi si distingue tra granulociti, linfociti e monociti.

Leucemie linfatiche: Si originano dalle cellule precursori dei linfociti.

Leucemie mieloidi: Di solito hanno origine dai precursori dei granulociti o dei monociti.

Linfociti: Risiedono principalmente nei tessuti linfatici, producono anticorpi e distruggono le cellule del corpo infettate da virus e cellule tumorali.

Mutazione: Alterazione permanente del materiale genetico.

PCR (reazione a catena della polimerasi): Metodo per l'amplificazione di determinate sequenze geniche.

Remissione: Risposta della malattia al trattamento. A seconda della profondità, si distinguono diversi stadi di remissione.

Remissione molecolare (MR): Deve essere possibile rilevare nel sangue il minor numero possibile di trascritti BCR::ABL1. Una remissione molecolare significativa (MMR) si ottiene quando il valore di BCR-ABL1 è sceso allo 0,1% o meno (MR3). Si parla di remissione molecolare profonda quando il valore di BCR-ABL1 è sceso al di sotto dello 0,01% (MR4), 0,0032% (MR4,5) o 0,001% (MR5). I monociti sono grandi «cellule spazzine» che distruggono gli intrusi, i corpi estranei e i detriti dei tessuti.

Trascritti: Forniscono informazioni nel sangue sul tipo, l'attività e la quantità di alcune sezioni geniche. Vengono prodotti trascrivendo l'RNA messaggero (RNA) in una copia (cDNA).

Foto: Adobe Stock

Ulteriori informazioni

- **www.knochenmark.ch**
  La Fondazione per la Promozione del Trapianto di Midollo Osseo (SFK) si occupa dei pazienti e dei loro familiari. Organizza gruppi di auto-aiuto e fornisce informazioni sulle donazioni di midollo osseo e di cellule staminali del sangue.
- **www.lymphome.ch**
  Un'organizzazione senza scopo di lucro che si occupa delle varie malattie da linfoma in Svizzera.
- **www.krebsliga.ch**
  La Lega svizzera contro il cancro offre informazioni, consulenza e sostegno alle persone colpite da tumore; è organizzata in 18 leghe cantonali e regionali.
- **www.onkopedia.com**
  Sito web scientifico dettagliato dei principali specialisti del mondo di lingua tedesca. Linee guida su varie malattie del sangue e forme tumorali.

Questa guida si rivolge alle persone affette da leucemia mieloide cronica (LMC), ai loro cari e a tutti gli coloro che desiderano saperne di più su questa forma di leucemia.

L›opuscolo mira a fornire informazioni complete sulla LMC e a contribuire a una migliore comprensione della malattia

Fondazione per la Promozione del Trapianto di Midollo Osseo

info@knochenmark.ch Tél.: +41 (0) 44 383 04 00

www.knochenmark.ch