

	MODULO INFORMATIVO	ALL04_IOematT001_SIC	Pag 1 di 4
	LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Il presente modulo Le viene presentato – ai sensi di Legge – allo scopo di informarLa sui benefici, sui rischi, sulle modalità di esecuzione e sulle alternative relativi alla procedura alla quale verrà sottoposto. La preghiamo di leggere il modulo con attenzione e di porre al sanitario qualunque domanda, ove Lei necessitasse di ulteriori chiarimenti.

La **leucemia mieloide cronica** è una malattia mieloproliferativa, cioè una malattia che colpisce le cellule del midollo emopoietico da cui derivano i globuli bianchi, i globuli rossi e le piastrine. Alla base della malattia c'è un evento genetico che porta alla formazione del cromosoma Philadelphia (Ph). Il cromosoma Philadelphia è responsabile della malattia in quanto determina una eccessiva produzione di globuli bianchi, qualche volta anche di piastrine e altre volte anche anemia, sfuggendo ai normali meccanismi di controllo cellulari. Nella storia naturale della malattia si distinguono tre fasi successive: una fase cronica, ben controllabile dalle terapie, una fase accelerata, ed una fase blastica il cui quadro clinico è simile a quello di una leucemia acuta.

Il cromosoma Philadelphia (Ph) è il marcatore genetico caratteristico della leucemia mieloide cronica. Deriva dalla traslocazione reciproca, ossia scambio, di materiale genetico tra il cromosoma 9 ed il cromosoma 22. Questa traslocazione, t(9;22), determina a livello di DNA la formazione di un gene di fusione tra il gene bcr (situato sul cromosoma 22) ed il gene abl (sul cromosoma 9).

Il gene ibrido bcr-abl genera una proteina del peso molecolare di 210 kd (p210) che è all'origine del meccanismo di trasformazione leucemica. Questa proteina p210 è documentabile in pressoché tutti i casi di leucemia mieloide cronica ed in circa il 50% dei casi di un altro tipo di leucemia, acuta linfoblastica (LAL) cosiddetta Ph-positiva. Esistono anche altre forme di fusione dei geni, che generano proteine di fusione a diverso peso molecolare: la p190 (che si osserva nel 50% dei casi di LAL), e la p230, che si associa ad un quadro clinico di leucemia mieloide cronica a decorso più indolente.

TERAPIA

Attualmente la terapia più diffusa della LMC Ph+ è l' imatinib mesilato STI571 (STI: Signal Transduction Inhibitor), che permette di ottenere ottimi risultati sia in termini di risposta citogenetica completa che di risposta molecolare, con una buona tollerabilità, anche a lungo termine. Esistono altri farmaci inibitori di bcr/abl, di seconda (dasatinib, nilotinib, bosutinib) e terza generazione (ponatinib), che permettono di migliorare la

	MODULO INFORMATIVO LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	ALL04_IOematT001_SIC	Pag 2 di 4
		Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

risposta terapeutica fino alla riduzione profonda o talora scomparsa del cromosoma Philadelphia, anche a livello molecolare. L'unica forma di terapia tuttora in grado di guarire la malattia rimane il **trapianto di midollo allogenico**, procedura però gravata da complicazioni a volte severe e possibile mortalità. È una importante possibilità di cura nei casi resistenti alla terapia standard, nelle fasi avanzate o pazienti molto giovani.

FARMACI INIBITORI DELLE TIROSINO-CHINASI (TKI)

Sono diretti in maniera specifica contro la proteina anomala che viene prodotta dal cromosoma Philadelphia, che è responsabile della malattia. Il farmaco inibisce la crescita dei progenitori emopoietici Ph positivi e favorisce l'apoptosi (morte cellulare) delle cellule appartenenti al clone leucemico. La cellula midollare Ph positiva rappresenta il bersaglio (target) su cui è diretta la terapia con TKI ("targeted therapy"), mentre le cellule midollari normali (che sono Ph negative) vengono risparmiate.

Non si hanno gli effetti collaterali tipici della chemioterapia, che sono conseguenti alla mancanza di specificità della maggior parte dei chemioterapici in uso.

Con questi nuovi farmaci oggi il trattamento si pone come **obiettivi** non più solo l'eliminazione dei sintomi e la normalizzazione dei parametri emocromocitometrici, ma anche il raggiungimento di una completa risposta citogenetica e molecolare e, potenzialmente, la eradicazione della malattia.

I RISULTATI OTTENUTI CON TKI

La risposta ematologica completa (emocromo normale) si ottiene nel 97% dei pazienti trattati all'esordio con imatinib. La risposta citogenetica completa (cariotipo normale, assenza di cromosoma Philadelphia) si ottiene nell'84% dei pazienti. La durata della sopravvivenza libera da progressione correla con la qualità della risposta: i pazienti che dopo un anno di terapia con imatinib sono in risposta citogenetica completa hanno un decorso più favorevole rispetto a quanti non hanno conseguito tale risposta. Nel 40% dei pazienti si ottiene la risposta molecolare maggiore e nel 15% circa la negativizzazione molecolare. Tali risposte sono maggiori con i TKI di seconda e terza generazione e, in alcuni pazienti, è possibile applicare una riduzione di dosaggio dei farmaci fino alla sospensione definitiva della terapia.

PARAMETRI PREDITTIVI DI RISPOSTA

E' riconosciuto il significato prognostico delle categorie di rischio secondo lo "score" Sokal, che deriva dall'età,

	MODULO INFORMATIVO	ALL04_IOematT001_SIC	Pag 3 di 4
	LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

il numero di piastrine all'esordio, il numero di cellule immature (blasti) alla diagnosi e la dimensione della milza. Tali parametri individuano 3 classi di rischio: basso, intermedio e alto e indirizzano nella scelta del farmaco TKI con cui intraprendere la terapia. Il fine ultimo del trattamento dovrebbe essere la **negativizzazione molecolare**, per quanto anche questa situazione non significhi probabilmente eradicazione della malattia.

MONITORAGGIO DEI PAZIENTI

Nel primo anno di terapia:

ogni 3 mesi analisi citogenetica e molecolare quantitativa su midollo, fino alla normalizzazione del cariotipo.

Negli anni successivi:

ogni 3-6 mesi analisi molecolare quantitativa su sangue periferico

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DEI TKI

Sappiamo che è necessaria una esposizione continua al farmaco, ma non è ancora chiaro se la terapia con TKI sarà in grado di eradicare il clone leucemico.

La resistenza ai farmaci è un importante aspetto della terapia della leucemia mieloide cronica.

Si distingue una resistenza primaria ed una resistenza secondaria, cioè insorta in corso di terapia, dopo una risposta iniziale al TKI.

Sono in studio varie **strategie per superare la resistenza**. Innanzitutto è importante cercare di identificare la causa della resistenza attraverso l'analisi citogenetica e la ricerca delle mutazioni di abl. Tali mutazioni possono indirizzare la scelta del farmaco TKI da utilizzare dopo fallimento del precedente.

Quali sono i rischi complicanze della terapia con TKI?

I TKI sono farmaci efficaci e complessivamente ben tollerati, ma non privi di effetti collaterali.

Può verificarsi un abbassamento dei globuli bianchi, dell'emoglobina e delle piastrine (mielotossicità), specie all'inizio della terapia. La mielodepressione (neutropenia, piastrinopenia, anemia) è comune, più frequente e marcata nei pazienti in fase accelerata o blastica.

Ogni TKI ha una possibile specifica tossicità che deve essere valutata in occasione delle visite ambulatoriali e può comportare aggiustamenti di dose del farmaco. Poiché sono terapie a lungo termine, è importante tenere in considerazione eventuali interferenze con altri farmaci assunti cronicamente dai pazienti.

	MODULO INFORMATIVO	ALL04_IOematT001_SIC	Pag 4 di 4
	LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Prima dell'avvento dei farmaci mirati, le prospettive di cura o di controllo della malattia per un paziente con LMC erano assai scarse. Inizialmente il trattamento privilegiato era la chemioterapia tradizionale a basse dosi, ma il suo utilizzo si è progressivamente ridotto con l'introduzione dell'interferone, rimasto per anni il trattamento di prima scelta a partire dagli anni Ottanta e prima dell'avvento dell'imatinib. Oggi la chemioterapia viene utilizzata molto raramente oppure come parte della procedura che precede il trapianto di cellule staminali. Nei casi evoluti in crisi blastica o refrattari agli inibitori tirosin-chinasici, è possibile procedere appunto con un trapianto di cellule staminali emopoietiche, capaci cioè di generare nuove cellule del sangue. La scelta di procedere con il trapianto dipende dall'età e dallo stato di salute generale del paziente (è adatto a pazienti più giovani), dalle caratteristiche della malattia, dai fattori prognostici e dalle disponibilità di un donatore. Nell'era degli inibitori tirosin-chinasici e con l'avvento di farmaci di nuova generazione, il ricorso al trapianto di cellule staminali nella LMC è diventato sempre più raro.

TKI NELL'ANZIANO

Non sembra che l'età avanzata crei particolari problemi nell'utilizzo degli inibitori delle tirosino-chinasi (TKI) purchè si presti attenzione alle comorbidità. Anzi, i TKI sembrano annullare l'impatto prognostico sfavorevole dell'età. Nei pazienti molto anziani è indicato l'impiego principalmente di imatinib, talora anche a dosi più basse (200-300 mg/die), in alcuni casi resistenti sono utilizzabili gli inibitori di seconda e terza.