

MANUALE DI INFORMAZIONE PER I PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA LEUCEMIA ACUTA LINFOIDE (LAL)

Indice

- 1: introduzione e obiettivi di questo manuale
- 2: cos'è la leucemia acuta linfocitica
- 3: cause della leucemia acuta linfocitica
- 4: tipi di leucemia acuta linfocitica
- 5: sintomi della leucemia acuta linfocitica
 - Sintomi principali
 - Sintomi dipendenti dall'infiltrazione blastica del midollo osseo
 - Sintomi derivati dall'infiltrazione di organi e tessuti
 - Altri sintomi
- 6: Diagnosi di leucemia acuta linfocitica
- 7: terapia della leucemia acuta linfocitica
 - In cosa consiste il trattamento?
 - Quali sono le complicazioni e gli effetti collaterali del trattamento?
 - Che risultati produce il trattamento
 - Terapia di due tipi particolari di leucemia linfocitica
 - Terapia della ricaduta
 - Controlli post terapia, effetti a lungo termine della leucemia acuta linfocitica e qualità di vita
- 8: Convivere con la leucemia acuta linfocitica
- 9: Glossario
- 10: fonti di informazione

Autori: European LeukemiaNet, progetto 6 leucemia acuta linfocitica (Gennaio 2007)
Ribera, Rancho, Piccaluga.

Introduzione e obiettivi di questo manuale

La leucemia acuta linfocitica (LAL) è una grave malattia del sangue causata dalla proliferazione incontrollata di cellule immature, dette linfoblasti, nel midollo osseo. Sebbene la diagnosi di questa malattia possa avere un grande impatto fisico ed emotivo su di Lei e sui suoi Cari, deve sapere che esistono attualmente molte opzioni terapeutiche che hanno significativamente incrementato la percentuale di pazienti nei quali la malattia può essere controllata o perfino guarita.

L'obiettivo di questo manuale NON è sostituire il lavoro dei medici che la seguono e che rappresentano la principale fonte di informazione circa la sua malattia, ma piuttosto fornire ulteriori informazioni per aiutarla a capire alcuni aspetti correlati con la diagnosi e la terapia della leucemia acuta linfocitica e al limite facilitare la comunicazione con il suo medico.

Per favore legga il manuale con attenzione.

Comunque, dovrebbe ricordare che le informazioni principali sono fornite dai membri dell'equipe di medici che si prende cura di lei. Non esiti a chiedere informazioni circa qualsiasi aspetto

correlato con la diagnosi, la prognosi o la terapia della sua malattia.

Cos'è la leucemia acuta linfoide

Le leucemie acute sono proliferazioni incontrollate di cellule immature, maligne (dette blasti) del sistema emopoietico. Nel sistema emopoietico i diversi tipi di cellule del sangue si sviluppano a partire da un unico tipo di cellula (la cellula staminale pluripotente) che si trova nel midollo osseo. Le cellule del sangue si sviluppano attraverso varie fasi diventando via via sempre più mature. Solo quando il loro sviluppo è completato esse sono in grado di svolgere correttamente la loro funzione.

Talvolta i meccanismi che regolano questo sistema sono alterati. Al contrario delle leucemie croniche le leucemie acute di solito si sviluppano in poche settimane e determinano rapidamente la comparsa di sintomi, in alcuni casi severi, cosicché sono estremamente importanti una diagnosi e una terapia tempestive. Ci sono due grandi gruppi di leucemie acute: le leucemie acute linfoide (LAL) e le leucemie acute mieloidi (LAM). In ciascuno di questi due grandi gruppi esistono poi numerosi sottotipi in base alle specifiche caratteristiche delle cellule immature maligne (blasti).

Nel caso della leucemia acuta linfoide che si moltiplica in maniera incontrollata è il precursore dei linfociti (così detto linfoblasto). I linfociti sono un tipo di cellula del sangue che fa parte del sistema immunitario e sono localizzati prevalentemente nel midollo osseo, nel sangue, nei linfonodi e nella milza.

Le conseguenze principali della moltiplicazione incontrollata dei linfoblasti sono:

- un'alterazione del normale processo di produzione delle altre cellule del sangue (piastrine, globuli rossi e globuli bianchi, anche detti leucociti) che può quindi determinare emorragie, anemie e la predisposizione a vari tipi di infezione.
- L'infiltrazione da parte di queste cellule di altri organi e tessuti del corpo che può comportare un'alterazione della funzione di questi o il loro aumento di volume, come, in particolare, nel caso di linfonodi, milza e fegato. Comunque tutti gli organi possono essere interessati.

Cause della leucemia acuta linfoide

La proliferazione incontrollata di cellule anormali (blasti) che avviene nella LAL, è il risultato, come in altri tipi di tumore, di alterazioni nei meccanismi di regolazione e controllo della crescita e differenziazione (maturazione) cellulare. Questi meccanismi sono regolati da specifici geni (frammenti di cromosoma costituiti da dna che contengono le informazioni su tutti i tipi di funzioni che ogni cellula può svolgere); alterazioni di questi geni determinano la trasformazione di una cellula in cellula tumorale attraverso meccanismi solo in parte conosciuti. Al momento sono disponibili diverse tecniche altamente specifiche quali la citogenetica convenzionale, l'ibridizzazione in situ o le tecniche di biologia molecolare che rendono possibile lo studio dei geni e dei cromosomi. L'identificazione attraverso queste tecniche di particolari alterazioni genetiche può aiutare nel porre diagnosi, a classificare il sottotipo di LAL e a guidare la scelta terapeutica.

Non è ancora ben chiaro quali siano le cause che determinano queste alterazioni dei geni e dei cromosomi e come queste possano portare allo sviluppo di una LAL. Si pensa che entrino in causa sia fattori genetici costituzionali sia fattori ambientali (radiazioni ionizzanti o sostanze tossiche come i derivati del benzene, dei pesticidi) sia agenti infettivi (specialmente alcuni virus).

Alcune sostanze cancerogene ben note come tabacco e l'alcool non aumentano significativamente il rischio di LAL. Comunque nella grande maggioranza dei casi non è possibile identificare la causa della leucemia. Sebbene nelle leucemie si trovino alcune alterazioni genetiche è importante enfatizzare come la LAL non sia una malattia ereditaria. Inoltre la LAL non è una malattia infettiva e non c'è rischio di trasmettere la malattia.

Tipi di leucemia acuta linfoblastica

In base alle caratteristiche dei linfoblasti all'osservazione microscopica, alla presenza di marcatori sulla superficie cellulare e di alterazioni genetiche e cromosomiche si riconoscono numerosi tipi di LAL. Pertanto una loro classificazione richiede l'impiego di varie tecniche complementari tra cui:

- ⌘ Esame morfologico (osservazione delle cellule al microscopio)
- ⌘ Esame citochimico (colorazione delle cellule con coloranti specifici)
- ⌘ Immunofenotipizzazione con citometria a flusso (riconoscimento tramite anticorpi delle proteine presenti sulla membrana dei linfoblasti)
- ⌘ Esame citogenetico o ibridazione in situ fluorescente (riconoscimento di specifiche alterazioni cromosomiche dei linfoblasti)
- ⌘ Tecniche di biologia molecolare (riconoscimento di alterazioni genetiche dei linfoblasti)

Classificare correttamente le LAL è un presupposto fondamentale per stabilire la terapia più idonea e, considerate le possibilità di risposta al trattamento, formulare una valutazione prognostica.

Le LAL erano tradizionalmente classificate unicamente in base alle caratteristiche morfologiche, cioè all'aspetto microscopico dei linfoblasti. Alla fine degli anni Novanta l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha formulato una classificazione, riportata in tabella 1, che tiene conto anche delle conoscenze derivate dagli studi citogenetici e del fenotipo immunologico.

Esiste anche un'altra classificazione, frequentemente adottata nella pratica clinica, basata sulle caratteristiche dei linfoblasti sottoposti a citometria a flusso. Questa tecnica consiste nel cimentare i linfoblasti con svariati anticorpi che permettono di valutare la presenza o l'assenza di proteine specifiche sulla superficie e all'interno delle cellule stesse. La tabella 2 mostra questa classificazione basata sull'immunofenotipo.

Tabella 1: classificazione delle LAL secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

	Sottotipi
Leucemia acuta linfoblastica	Leucemia a precursori B
	Leucemia a precursori T
	Leucemia a cellule di Burkitt

Tabella 2: classificazione immunologica delle LAL (criteri EGIL).

Tipi e sottotipi	Frequenza (bambini/adulti)
LAL a cellule B	
pro-B o pre-pre-B	5% / 20%
Comune	60% / 40%
Pre-B	15% / 10%
B matura	2-3% / 5%
LAL a cellule T	
Pro-T	15% / 25%
Pre-T	
Timica corticale	
Timica matura	

Attraverso questo metodo le LAL possono essere suddivise in due gruppi principali:

- ⌘ **LAL a cellule B (LAL-B):** come risulta dalla tabella 2, le LAL a cellule B (caratterizzate dalla presenza di marcatori caratteristici dei linfociti B normali sulla superficie delle cellule) sono un grande gruppo che comprende il 75% di tutti i casi di LAL.
- ⌘ **LAL a cellule T (LAL-T):** sono il secondo gruppo principale di LAL, caratterizzato dalla presenza di marcatori caratteristici dei linfociti T normali sulla superficie cellulare. Costituiscono il 25% di tutti i casi di LAL.

Ci sono inoltre due tipi particolari di LAL che sono chiaramente distinti dagli altri per le loro caratteristiche peculiari. La loro terapia è pertanto molto diversa da quella delle altre forme, come si dirà più oltre.

- ⌘ La **LAL Filadelfia positiva (LAL Ph⁺)** è una forma di LAL in cui c'è uno scambio di materiale genetico tra i cromosomi 9 e 22 che coinvolge due geni chiamati BCR e ABL. Questa alterazione causa la sintesi di una proteina anomala che è coinvolta nello sviluppo di questa malattia. La LAL Ph⁺ è più frequente nell'adulto anziano, ma può presentarsi ad ogni età. La risposta alla chemioterapia convenzionale non è buona, ma negli ultimi anni sono stati sviluppati farmaci specifici che inibiscono la funzione della proteina anomala. Questo ha consentito un miglioramento della risposta al trattamento e della prognosi di questo tipo di LAL, che talvolta rappresenta lo stadio finale di un'altra malattia, chiamata leucemia mieloide cronica, caratterizzata dalla medesima alterazione cromosomica.
- ⌘ La **leucemia di Burkitt** è un tipo di LAL caratterizzata da uno scambio di materiale genetico tra i cromosomi 8 e 14. Questa forma, chiamata anche LAL B matura, rappresenta meno del 5% di tutti i casi di LAL. Richiede anch'essa una terapia diversa rispetto a tutti gli altri sottotipi ma, contrariamente al caso precedente, la risposta al trattamento è in genere buona.

Sintomi della leucemia acuta linfoblastica

I sintomi e i segni della LAL originano dall'infiltrazione del midollo osseo e di altri organi e tessuti da parte dei linfoblasti, cellule leucemiche soggette a moltiplicazione incontrollata. Occasionalmente una leucemia può essere scoperta per caso attraverso analisi eseguite per altri motivi, ma la sua presentazione è generalmente accompagnata da alcuni sintomi.

Sintomi generali

- ⌘ **Stanchezza** (chiamata con termine medico astenia), causata dall'anemia dovuta al calo di produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo.
- ⌘ **Perdita o calo dell'appetito** (chiamato anoressia).
- ⌘ **Perdita di peso.**
- ⌘ **Febbre**, presente nella metà dei pazienti e che può essere dovuta sia alla malattia stessa, sia ad un'infezione concomitante (causata dal calo della produzione di globuli bianchi, o leucociti, da parte del midollo osseo).
- ⌘ **Dolori articolari e ossei**, presenti in un terzo dei pazienti (in particolare nei bambini).

Sintomi causati dall'infiltrazione dei blasti nel midollo osseo

- ⌘ **Emorragie**, dovute al calo di produzione di piastrine (gli elementi del sangue responsabili della coagulazione) da parte del midollo osseo. Sono in genere lievi e si evidenziano

tipicamente a livello di cute e mucose (per esempio della bocca, dove si possono formare piccole vescicole piene di sangue, della mucosa nasale, rettale, vescicale, o di altre aree).

- ⌘ **Infezioni**, che di solito sono causate dal calo di produzione di leucociti funzionanti. Le infezioni possono colpire ogni organo o apparato (per esempio, il polmone, dove causeranno polmonite, le vie urinarie, o altro) e si presentano con febbre ed altri sintomi.
- ⌘ **Anemia**, dovuta al calo di produzione dei globuli rossi. Si manifesta, come detto sopra, con stanchezza, debolezza, e pallore.

Sintomi causati dall'infiltrazione di altri organi e tessuti

- ⌘ **Ingrossamento di milza, fegato, linfonodi**, dovuto all'infiltrazione di questi organi da parte dei blasti.
- ⌘ **Infiltrazione del sistema nervoso centrale** (non frequente): i linfoblasti possono talvolta penetrare nell'encefalo, nel midollo spinale o nelle meningi (membrane che rivestono entrambi gli organi). Nel caso avvenga il paziente può osservare:
 - **paralisi dei nervi cranici** (che controllano, tra l'altro, i movimenti degli occhi e dei muscoli del viso), da cui possono conseguire visione sdoppiata, caduta della palpebra, deviazione dell'angolo della bocca e altri sintomi;
 - **alterazioni nella percezione e nella sensibilità** (intorpidimento o formicolio del mento o altre parti del corpo);
 - **mal di testa** (cefalea), con o senza vomito.
- ⌘ Infiltrazione di altri tessuti (cute, mucose, testicoli, o mammelle): non è frequente alla diagnosi, ma può essere osservata in caso di ricaduta di malattia.

Altri sintomi

Alcuni tipi di LAL si presentano con sintomi peculiari. Per esempio, le LAL che derivano dai precursori dei linfociti T (LAL T) colpiscono più frequentemente i maschi delle femmine e in oltre la metà dei casi si riscontra una massa tumorale nel mediastino (spazio situato nel torace tra i polmoni). Inoltre una LAL B matura o leucemia di Burkitt può essere accompagnata da una grossa massa tumorale addominale e marcato (?) ingrossamento di fegato e milza.

Diagnosi di leucemia acuta linfoblastica

Come per la maggior parte delle malattie la diagnosi è sospettata dopo che anamnesi ed esame obiettivo evidenziano i segni e i sintomi precedentemente descritti. Per confermarla sono necessari soltanto pochi esami che, pur sostanzialmente privi di rischi, possono essere fastidiosi per il paziente. Si tratta di un esame del sangue, un aspirato midollare (detto anche mielogramma) e una rachicentesi (puntura lombare).

L'esame del sangue in genere evidenzia:

- ⌘ anemia (calo della concentrazione di emoglobina e del numero dei globuli rossi)
- ⌘ trombocitopenia (calo del numero di piastrine)
- ⌘ leucocitosi (aumento del numero dei leucociti) o, meno frequentemente, leucopenia (calo del numero dei leucociti)

L'aspirato midollare o mielogramma consiste in una puntura dell'osso in anestesia locale (in genere a livello della cresta iliaca o dello sterno) attraverso cui viene aspirata una piccola quantità di sangue dal midollo osseo. Il medico lo esaminerà al microscopio per cercare di identificare i

linfoblasti, che in genere costituiscono oltre il 20% delle cellule del midollo. Oltre all'esame morfologico (cioè all'identificazione microscopica dei linfoblasti), andrebbero eseguiti anche gli esami complementari sopra descritti (citochimica, citometria a flusso, citogenetica, biologia molecolare). In questo modo i medici riescono a identificare il tipo di LAL e a prescrivere la terapia più indicata.

La rachicentesi consiste in una puntura nella parte bassa della schiena, all'altezza delle ultime vertebre lombari, che può essere effettuata a paziente seduto o disteso su un fianco. La tecnica è simile a quella dell'anestesia epidurale. Viene introdotto un ago nello spazio tra due vertebre e si preleva una piccola quantità di liquido cerebrospinale (il liquido che circonda l'encefalo e il midollo spinale), che deve sempre essere esaminato alla diagnosi di LAL per vedere se contiene linfoblasti. In questo caso può essere somministrata una terapia direttamente nel sistema nervoso centrale per distruggerli, ripetendo più volte la procedura. Altrimenti possono essere somministrati chemioterapici a scopo profilattico, anche se meno frequentemente. Gli effetti collaterali della manovra comprendono cefalea che può durare qualche giorno, ma è facilmente controllabile con analgesici.

Terapia della leucemia acuta linfoblastica

Il trattamento della LAL si basa sulla chemioterapia, cioè su farmaci che hanno la capacità di distruggere le cellule tumorali (i linfoblasti). La terapia specifica dipende dal particolare tipo di LAL oltre che da altri importanti parametri, tra cui l'età del paziente e la presenza di altre malattie concomitanti (per esempio, malattie cardiache o polmonari). Oltre alla chemioterapia sono importanti anche altri aspetti, come la necessità di trasfusioni di sangue o di piastrine e la somministrazione di antibiotici o altri farmaci, necessari per controllare le complicanze e gli effetti collaterali da essa causati. In alcuni paesi è necessario il consenso informato scritto del paziente per somministrare la terapia e per le procedure correlate, come il posizionamento di un catetere venoso centrale, e per effettuare gli esami necessari, tra cui l'aspirato midollare.

Usualmente il trattamento richiede il posizionamento di un catetere venoso centrale (un tubo sottile e flessibile inserito in una vena dal lume ampio, in genere la succlavia o la giugulare) attraverso il quale possono essere somministrati tutti i farmaci e, al bisogno, può essere prelevato sangue per le analisi, evitando il fastidio derivante da punture venose multiple.

In generale in tutti i tipi di LAL l'iter terapeutico comprende più fasi. La prima è detta induzione, la seconda è chiamata intensificazione o consolidamento e la terza è un trattamento di mantenimento. In alcuni tipi di LAL c'è un alto rischio di ricaduta e, dopo la fase di consolidamento, può essere indicato un trapianto di progenitori emopoietici (noto anche come trapianto di cellule staminali emopoietiche o trapianto di midollo osseo). La durata complessiva del trattamento è lunga e può arrivare fino a due anni. Alcune fasi richiedono il ricovero ospedaliero, con periodi di riposo di 1-3 settimane tra un ciclo e l'altro, durante i quali il paziente rimane a casa. È molto importante seguire rigorosamente il piano terapeutico e non prolungare l'intervallo tra i cicli. La fase di mantenimento in genere viene svolta esclusivamente a livello ambulatoriale. La tabella 3 mostra i farmaci principali usati nei protocolli di chemioterapia indicati nel trattamento delle LAL; in tabella 4 c'è invece una lista di farmaci attualmente in fase sperimentale. Segue una breve descrizione di ogni fase del trattamento.

Tabella 3: chemioterapici usati nella terapia delle LAL

Chemioterapici

Ciclofosfamide	L-asparaginasi
Citarabina o ara-C o citosina arabinoside	6-mercaptopurina
2-clorodeossadenosina	Metilprednisolone
Daunorubicina	Metotrexato
Desametasone	Mitoxantrone
Doxorubicina	Prednisone
Epirubicina	Teniposide
Etoposide	6-tioguanina
Fludarabina	Vincristina
Idarubicina	Vindesina
Ifosfamide	

Tabella 4: farmaci in sperimentazione per il trattamento della leucemia acuta linfoblastica

Altri farmaci
Alemtuzumab
Aminopterina
Clofarabina
Dasatinib
Daunorubicina liposomiale
Forodesina
Imatinib
Nelarabina
Nilotinib
PEG-asparaginasi
Rituximab
Trimetrexato
Vincristina liposomiale

⌘ **Induzione della remissione:** la si ottiene attraverso la somministrazione di una combinazione di agenti chemioterapici nell'arco di alcune settimane. In seguito alla chemioterapia in genere c'è una fase di aplasia midollare, ossia mancanza di produzione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine perché i farmaci non agiscono solo sui linfoblasti ma anche sulle cellule normali del midollo osseo, riducendone il numero.

L'obiettivo della fase di induzione è ridurre il numero dei linfoblasti nel midollo osseo a meno del 5%, ottenendo una condizione che in linguaggio medico è chiamata remissione completa. Per documentarla si esegue un aspirato midollare, che consente di determinare il numero dei linfoblasti, al termine del trattamento, quando gli esami del sangue mostrano che il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine comincia a salire. Se la riduzione non raggiunge il 5% la chemioterapia può essere prolungata finché non si ottenga una remissione completa. Generalmente l'aspirato midollare viene eseguito anche durante la fase di induzione al fine di valutare la risposta al trattamento e stabilire se sia necessario aumentare il dosaggio della chemioterapia per ottenere un'efficacia superiore.

⌘ **Intensificazione/consolidamento:** consiste in brevi cicli di chemioterapia di una settimana circa, separati da due-tre settimane, con farmaci ad alte dosi. In molti casi si utilizzano farmaci diversi da quelli impiegati all'induzione, con l'obiettivo di eliminare le cellule leucemiche rimanenti e consolidare il risultato ottenuto.

- ⌘ **Mantenimento:** è una fase molto lunga (18-24 mesi), che consiste nella combinazione di farmaci orali tutti i giorni (in genere 6-mercaptopurina) e una volta alla settimana (in genere metotrexato). In alcuni tipi di LAL possono essere inoltre somministrati brevi cicli di chemioterapia (reinduzioni cicliche) durante questa fase.
- ⌘ **Profilassi del sistema nervoso centrale:** dal momento che i linfoblasti possono infiltrare il sistema nervoso centrale è necessario somministrare piccole dosi di chemioterapici direttamente nello stesso attraverso rachicentesi ripetute (tecnica nota come terapia intratecale) durante tutte le fasi terapeutiche. Contestualmente viene prelevata una piccola quantità di liquido cerebrospinale per verificare l'eventuale presenza di linfoblasti. In alcuni ospedali sempre per lo stesso scopo si esegue anche radioterapia sul cranio.
- ⌘ **Trapianto di cellule staminali emopoietiche:** questa procedura si usa solo in alcuni tipi di LAL ad alto rischio di ricaduta e in genere segue la fase di consolidamento. Sono necessarie circa 4-6 settimane di ricovero ospedaliero. Le massime probabilità di successo si hanno quando la terapia precedente è stata in grado di eliminare la maggioranza delle cellule maligne, cioè quando viene effettuato in remissione completa. Consiste in un ciclo di chemioterapia, generalmente associata a radioterapia, seguita dall'infusione di progenitori emopoietici. La chemioterapia e la radioterapia hanno lo scopo di eradicare completamente le cellule maligne, ma, oltre ad esse, distruggono anche le cellule sane normali del midollo osseo. Quindi devono essere somministrate cellule staminali emopoietiche per contrastare gli effetti tossici della terapia sul midollo osseo e permettere la sua rigenerazione.

Il trapianto può essere autologo, se le cellule infuse provengono dal paziente stesso, o allogenico, se provengono da donatore (di solito un parente compatibile, o un volontario compatibile anonimo iscritto in un apposito registro, oppure ancora da sangue di cordone ombelicale). Il trapianto allogenico è associato a complicanze più gravi rispetto all'autologo, ma anche a una superiore probabilità di curare la malattia. Il tipo di trapianto da eseguirsi in ciascun paziente viene deciso dall'équipe medica in base ad alcuni parametri tra cui il tipo di malattia, l'età del paziente, le sue condizioni generali di salute e la disponibilità di un donatore compatibile. Quindi se il tipo di LAL è associato a un alto rischio di ricaduta può essere valutata la compatibilità del paziente con fratelli e sorelle subito dopo la fase di induzione, attraverso lo studio delle molecole HLA in un normale campione di sangue. Se nessun parente è compatibile si può cercare un volontario compatibile nei registri dei donatori di tutto il mondo o unità compatibili di sangue di cordone ombelicale nelle apposite banche.

Per ottenere i progenitori ematopoietici ci sono tre tecniche fondamentali: la raccolta da sangue periferico, da midollo osseo e da sangue di cordone ombelicale. La scelta del metodo dipende dall'esperienza del centro e dalle preferenze del donatore. Oggi il più usato è la raccolta da sangue periferico perché è il più semplice (non richiede ricovero) e le cellule ottenute offrono vantaggi rispetto a quelle da midollo osseo e da sangue di cordone ombelicale. Il paziente (o il donatore nel caso di un trapianto allogenico) è connesso ad una macchina che automaticamente separa le cellule staminali (i progenitori) da tutte le altre attraverso un procedimento chiamato aferesi. La raccolta delle cellule necessarie, che generalmente vengono congelate fino al momento del trapianto, richiede di solito poche ore, al termine delle quali il paziente o il donatore può tornare alle normali attività.

- ⌘ **Sperimentazioni cliniche:** in alcuni casi l'équipe medica potrebbe chiedere al paziente di partecipare a uno studio clinico mirato a migliorare i risultati delle terapie. In questo caso è necessaria la firma del consenso informato scritto.

Come detto sopra, oltre alla chemioterapia sono importanti anche altre terapie complementari e di

supporto che aiutano a controllare gli effetti collaterali e le complicanze. Queste includono:

- ⌘ **trasfusioni di globuli rossi concentrati** per trattare l'anemia;
- ⌘ **trasfusioni di piastrine** per prevenire e controllare eventuali emorragie (per esempio, quando il numero delle piastrine è molto basso a causa della chemioterapia);
- ⌘ **antibiotici e antifungini** per trattare infezioni causate rispettivamente da batteri e funghi;
- ⌘ **fattore di crescita (G-CSF)** per stimolare la produzione di globuli bianchi al termine di un ciclo di chemioterapia e limitare il più possibile il rischio di infezioni. Si somministra tramite iniezioni sottocutanee;
- ⌘ **idratazione** con grandi quantità di liquidi per proteggere il rene e prevenire lesioni di altri organi da parte di chemioterapici e tossine derivate dalla distruzione delle cellule maligne;
- ⌘ **sciacqui del cavo orale** con vari tipi di antisettici durante i cicli di chemioterapia. Nella fase di aplasia si raccomanda di non spazzolare i denti per evitare sanguinamenti gengivali e limitare il passaggio di germi nel sangue, possibile fonte di infezione. Diventa quindi importante curare l'igiene orale in questo modo.

Complicanze ed effetti collaterali del trattamento

La maggior parte delle complicanze sono dovute ai farmaci chemioterapici che, oltre a determinare la distruzione delle cellule malate (i linfoblasti), agiscono anche sulla produzione delle normali cellule del sangue e di altri organi e tessuti. Sono spesso reversibili e possono essere trattate con successo. Alcune sono:

- ⌘ **Nausea e vomito:** sono direttamente causate dai chemioterapici ma, fortunatamente, i farmaci oggi a disposizione sono in grado di controllare questi sintomi con alta efficacia.
- ⌘ **Anemia:** è causata dal deficit di globuli rossi e causa debolezza e facile affaticabilità. Ogni paziente la tollera in modo diverso, e possono essere necessarie trasfusioni di globuli rossi concentrati anche in più occasioni.
- ⌘ **Sanguinamenti:** il calo di produzione di piastrine ne aumenta il rischio. Gli esami del sangue eseguiti per tutto il periodo del trattamento valutano il loro numero e, se eccessivamente basso, sono indicate trasfusioni di concentrati piastrinici.
- ⌘ **Infezioni:** il calo del numero dei globuli bianchi aumenta il rischio di tutti i tipi di infezioni (batteriche, virali, e fungine) in tutti i siti. Le infezioni si manifestano con vari sintomi e soprattutto con febbre, perciò alla sua comparsa durante il trattamento si effettuano esami colturali a partire da sangue, urina o altro materiale patologico. Spesso si fa anche una radiografia del torace, e viene immediatamente iniziato un trattamento antibiotico.
- ⌘ **Mucosite:** possono svilupparsi piccole ulcere nel cavo orale e nell'intestino (dette nel loro insieme mucosite), che causano dolore alla masticazione e alla deglutizione, e diarrea. Sono dovute alla chemioterapia e alla riduzione del numero dei globuli bianchi.
- ⌘ **Alopecia:** la perdita dei capelli dovuta ai farmaci chemioterapici è transitoria e si risolve spontaneamente nel giro di alcuni mesi dalla fine del trattamento.
- ⌘ **Sterilità permanente:** la chemioterapia normalmente non causa sterilità permanente, che è invece pressoché certa nel caso di trapianto di cellule staminali emopoietiche. Quindi per l'uomo può essere indicata la criopreservazione del seme e per la donna degli ovociti, fecondati o meno.

- ⌘ **Alterazioni di altri organi:** in alcuni casi la chemioterapia può compromettere la funzionalità di vari organi e apparati, tra cui cuore, fegato o nervi periferici. Questo può compromettere la prosecuzione dell'iter terapeutico, richiedere l'eliminazione del farmaco responsabile o modificazioni nei dosaggi.
- ⌘ **Disturbi emotivi:** derivano dal forte impatto della diagnosi di questa grave malattia e del percorso terapeutico sul paziente, sui suoi familiari e sul suo contesto sociale. Molti ospedali dispongono di specialisti in psicologia e psichiatria che possono fornire aiuto e consigli per meglio affrontare la malattia al paziente e ai suoi familiari.
- ⌘ **Facile affaticabilità:** alcuni pazienti, dopo il completamento dell'iter terapeutico, riferiscono forte stanchezza e difficoltà nella vita quotidiana per mancanza di energia. Questo quadro sintomatologico, chiamato astenia, può essere acuto o cronico. Le sue cause non sono ben conosciute, e diversi fattori chimici, fisici, e comportamentali sono stati implicati.

Per quanto riguarda la capacità lavorativa i pazienti di solito non riescono a lavorare durante il trattamento, ma al suo completamento possono tornare a lavorare in funzione delle loro condizioni generali di salute e del tipo di attività svolta.

Risultati della terapia

In alcuni casi è possibile una ricaduta della leucemia al termine dell'iter terapeutico, che diventa sempre più improbabile man mano che ci si allontana dal suo completamento. Questo è il motivo per cui sono necessari controlli periodici per parecchi anni. In caso di ricaduta l'équipe medica illustrerà le possibilità terapeutiche disponibili.

Nonostante tutte le complicanze, un numero sempre maggiore di pazienti rimane libero da malattia a lungo termine e necessita solo di controlli periodici per tutta la vita. Nei bambini la possibilità complessiva di curare la malattia è intorno al 70%, mentre negli adulti si scende al 35-40%. In ogni caso i risultati dipendono dal tipo di LAL e dalla presenza o meno di fattori prognostici specifici come età, particolari alterazioni cromosomiche, velocità di risposta al trattamento, e il grado di eliminazione della quota di malattia persistente anche dopo la chemioterapia convenzionale, nota come malattia residua.

Terapia di due forme particolari di leucemia acuta linfoblastica

Nella **LAL con presenza del cromosoma di Filadelfia (LAL Ph⁺)** la recente comparsa di farmaci in grado di inibire specificamente l'enzima responsabile della malattia ha cambiato la prognosi. Questi farmaci (per esempio l'imatinib mesilato) vengono somministrati insieme alla chemioterapia convenzionale. Dal momento che sono nuovi i risultati a lungo termine non si conoscono con precisione (anche se appaiono molto migliori di quelli della chemioterapia convenzionale da sola) e finora sono stati utilizzati soltanto all'interno di sperimentazioni cliniche. Quindi nella maggior parte dei casi non sono approvati ufficialmente dagli organismi di controllo per il trattamento di questa malattia e perciò il paziente per poterli ricevere deve firmare un consenso informato, cioè

rilasciare un'autorizzazione scritta. Inoltre in questa forma di LAL il trapianto allogenico di cellule staminali al momento della remissione completa è sempre indicato per l'alto rischio di ricaduta dopo trattamento con chemioterapia convenzionale da sola.

La **leucemia di Burkitt** richiede anch'essa una terapia diversa da quella degli altri tipi di LAL, che comprende cicli di chemioterapia ad alte dosi (specialmente con ara-C e metotrexato, più altri farmaci) e ottiene una remissione completa duratura in più del 50% degli adulti. Questi risultati potrebbero migliorare con l'aggiunta di anticorpi monoclonali (per esempio il rituximab) ad ogni ciclo. Quindi il trapianto di cellule staminali alla remissione non è in genere indicato, e viene di solito riservato a pazienti che ricadono o non rispondono in modo soddisfacente sin dall'inizio.

Terapia delle ricadute

La ricaduta di malattia indica che la terapia precedentemente somministrata non è riuscita a eliminare completamente le cellule leucemiche. Le manifestazioni cliniche di una ricaduta possono essere simili a quelle della prima diagnosi o anche diverse, per esempio nel caso di una ricaduta limitata al sistema nervoso centrale. L'aspirato midollare è necessario per determinare se c'è ricaduta limitata al midollo osseo o se coinvolge altri siti.

In generale sono necessari ulteriori cicli di chemioterapia qualunque sia la localizzazione di malattia. Si deve tenere conto dello stato di salute generale del paziente, della tipologia di trattamento praticato in precedenza, della localizzazione, del tempo intercorso tra il termine del trattamento precedente e la ricaduta. La prognosi è generalmente migliore nel caso di una ricaduta tardiva, cioè dopo anni dal termine del trattamento, rispetto a una precoce dopo settimane o mesi.

Una ricaduta implica che ci sia un alto rischio di ricadute ulteriori in futuro, perciò, se il paziente può tollerarlo, potrebbero essere necessari un trattamento più intensivo e un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche se c'è un donatore compatibile. Va anche considerata la possibilità di un trattamento con nuovi farmaci in sperimentazione clinica.

Controlli dopo il trattamento, effetti a lungo termine della leucemia acuta linfoblastica e qualità di vita

I controlli successivi al termine dell'iter terapeutico sono generalmente effettuati in ambito ambulatoriale. La periodicità e il tipo varia in funzione del paziente, delle complicanze e degli effetti collaterali verificatisi, della tipologia di trattamento praticato (chemioterapia da sola, trapianto, ecc). Se necessario, ad ogni visita vengono ripetuti un esame obiettivo, esami del sangue e revisione del programma terapeutico. Al bisogno possono essere richieste altre analisi come un aspirato midollare.

La qualità della vita del paziente può essere più o meno compromessa a seconda delle complicanze intervenute. I pazienti sottoposti a un trapianto di cellule staminali emopoietiche, in assenza di complicanze significative, possono tornare a una vita normale dopo un periodo di 6-12 mesi. I disturbi più frequentemente osservati nei sopravvissuti a lungo termine sono di tipo emotivo, seguiti da facile affaticabilità, disturbi della vista, del sonno, difficoltà di concentrazione e memoria. Sono inoltre relativamente frequenti:

- ⌘ un **persistente calo dell'appetito**, dovuto ad alterazioni della secrezione salivare, dei sensi dell'olfatto e del gusto o all'assunzione di farmaci come la ciclosporina A. Si tratta di una sostanza usata nella prevenzione e nella terapia della malattia da reazione del trapianto contro l'ospite, frequente complicanza del trapianto allogenico in cui le cellule trapiantate reagiscono contro quelle del ricevente, causando lesioni in differenti organi e tessuti.
- ⌘ Un problema relativamente frequente, che può comparire solitamente cinque anni o più dopo il trapianto, è la comparsa di **cataratta**, specialmente se è stato preceduto da radioterapia su tutto il corpo o se è stata necessaria una somministrazione prolungata di prednisone.
- ⌘ **Disturbi ormonali**, come ipotiroidismo (calo della funzionalità della tiroide, che può richiedere trattamento sostitutivo farmacologico) e menopausa precoce. Quest'ultima può essere curata con un trattamento ormonale sostitutivo che, pur non ripristinando la fertilità, previene la comparsa dei sintomi caratteristici come vampate di calore, secchezza di cute e mucose, calo del desiderio sessuale.
- ⌘ La **sterilità** è virtualmente inevitabile dopo un trapianto, perciò vengono attuate le tecniche di preservazione dei gameti precedentemente descritte.
- ⌘ In casi eccezionali può svilupparsi una **seconda neoplasia**, in genere dopo anni dalla procedura.
- ⌘ Una **ricaduta della leucemia** è sempre meno probabile col passare del tempo. In caso di ricaduta l'équipe medica indicherà le possibilità terapeutiche disponibili.

I pazienti curati con la sola chemioterapia sono in grado di tornare a una vita normale in tempi più brevi. Le complicanze a lungo termine sono meno frequenti e il recupero è più rapido per la minore intensità del trattamento ricevuto. Oltre ai disturbi già citati (di tipo emotivo, della memoria, del sonno, difficoltà di concentrazione, facile affaticabilità) va ricordata l'aumentata incidenza di cataratta a causa della somministrazione prolungata di corticosteroidi e la possibilità, sempre presente, di una ricaduta della leucemia, via via minore man mano che ci si allontana dal termine dell'iter terapeutico. Al contrario la sterilità e i problemi ormonali sono in genere transitori. Alcuni pazienti possono sviluppare osteonecrosi dell'anca, della spalla, o altre articolazioni: si tratta della perdita, nel sito affetto, della vitalità del tessuto osseo.

Strategie per affrontare la malattia

Una diagnosi di LAL ha un forte impatto emotivo sul paziente. È possibile che lei si senta privo di ogni speranza di guarigione, che creda che nessuno possa aiutarla, e si chieda perché sia capitato proprio a lei. Questi consigli potrebbero aiutarla ad affrontare meglio la sua malattia:

- ⌘ Provi ad informarsi, come sta facendo ora.
- ⌘ Ne parli con qualcuno: può essere un grande aiuto condividere i propri problemi e le proprie paure. Suoi interlocutori potrebbero essere alcuni familiari, o parenti, o amici. Se decidesse di non farlo, può chiedere supporto emotivo a un gruppo di autoaiuto.
- ⌘ Condividi i suoi dubbi e le sue paure con l'équipe medica che la segue. Non esiti per nessun motivo a porre domande.
- ⌘ Ascolti e segua con attenzione i consigli del suo medico.
- ⌘ Abbia sempre cura di lei, cerchi di mangiare bene per non indebolirsi, stia a riposo e non si avvicini troppo a persone raffreddate o influenzate.
- ⌘ Anche una volta terminato il trattamento non sottovaluti eventuali disturbi e non esiti a contattare il suo medico se dovesse comparire qualcuno dei sintomi citati in questo

documento. Per esempio se le venisse la febbre dovrebbe rivolgersi al medico, che la visiterà e valuterà la sua origine, non necessariamente correlata alla malattia.

Glossario

- ⌘ **Alopecia:** effetto collaterale della chemioterapia che consiste nella perdita transitoria e reversibile dei capelli e dei peli
- ⌘ **Anoressia:** perdita dell'appetito
- ⌘ **Aferesi:** tecnica per separare e raccogliere progenitori emopoietici dal sangue periferico attraverso un separatore cellulare. Oggi è il metodo più comunemente usato per ottenere le cellule staminali necessarie per l'esecuzione di un trapianto.
- ⌘ **Midollo osseo:** tessuto localizzato nelle cavità presenti all'interno delle ossa, con la funzione di produrre i vari tipi di cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine) a partire dai loro progenitori.
- ⌘ **Aspirato midollare o mielogramma:** procedura diagnostica che consiste nell'aspirazione di una piccola quantità di sangue midollare attraverso una puntura dell'osso in anestesia locale (effettuata in genere nella cresta iliaca o nello sterno) da sottoporre a vari tipi di esami, tra cui quello microscopico.
- ⌘ **Biopsia osteomidollare:** procedura simile alla precedente, in cui viene però prelevato un piccolo frammento d'osso (in genere dalla cresta iliaca posteriore).
- ⌘ **Catetere venoso centrale:** tubicino sottile e flessibile, a due o tre canali, inserito in una vena dal lume ampio (in genere la giugulare o la succlavia) per la somministrazione di chemioterapici, trasfusioni, antibiotici ed altri farmaci per il trattamento della malattia
- ⌘ **Sperimentazione clinica:** studio per determinare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo farmaco o procedura diagnostico-terapeutica rispetto a quanto già disponibile. Per parteciparvi e poter beneficiare delle nuove opzioni è necessario firmare una specifica autorizzazione chiamata consenso informato.
- ⌘ **Ciclosporina A:** farmaco somministrato ai pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche per prevenire la malattia da reazione del trapianto contro l'ospite.
- ⌘ **Ecchimosi:** lieve emorragia superficiale della cute, comunemente detta livido.
- ⌘ **Ecocardiogramma:** ecografia specialistica che permette di visualizzare le quattro camere cardiache e valutare la funzionalità di valvole e muscolo cardiaco. In genere viene effettuata prima di iniziare la chemioterapia. In alcuni casi può essere sostituita dalla scintigrafia ventricolare, altra tecnica in grado di valutare la funzionalità cardiaca.
- ⌘ **Citometria a flusso:** tecnica di laboratorio per determinare il fenotipo immunologico delle cellule leucemiche.
- ⌘ **Progenitori emopoietici:** noti comunemente come cellule staminali, sono le cellule responsabili della produzione di tutte le cellule del sangue e del sistema immunitario.
- ⌘ **Trapianto di cellule staminali emopoietiche:** consiste nella somministrazione di un trattamento chemio e spesso anche radioterapico seguito dall'infusione di progenitori emopoietici (cellule responsabili della produzione degli elementi figurati del sangue, note comunemente come cellule staminali). La chemioterapia e la radioterapia eliminano le cellule maligne o ne riducono il numero, ma distruggono anche le cellule sane del midollo osseo. Per permettere la sua rigenerazione e contrastare la tossicità della terapia vengono

quindi somministrati progenitori emopoietici per via endovenosa. Questo tipo di trapianto non è pertanto una procedura chirurgica.

- ⌘ **HLA:** molecole localizzate sulla superficie delle cellule che determinano la compatibilità tra individui nel caso di un trapianto allogenico di cellule staminali.
- ⌘ **Immunofenotipizzazione:** procedura di laboratorio per lo studio delle cellule che consiste nel cimentarle con anticorpi specifici per vedere quali proteine sono presenti sulla loro superficie o al loro interno.
- ⌘ **Consenso informato:** autorizzazione, in genere scritta, necessaria per poter effettuare specifiche procedure diagnostiche o terapeutiche.
- ⌘ **Chemioterapia intratecale:** chemioterapia somministrata direttamente nel sistema nervoso centrale attraverso una rachicentesi o un apposito strumento connesso direttamente con il sistema nervoso centrale (reservoir di Ommaya).
- ⌘ **Scintigrafia ventricolare:** esame in cui viene somministrato per via endovenosa un apposito tracciante che permette lo studio della funzionalità cardiaca. Questo esame viene solitamente effettuato prima di iniziare la chemioterapia. In alcuni casi può essere sostituito dall'ecocardiogramma, esame che permette di valutare la funzionalità cardiaca attraverso un'altra tecnica.
- ⌘ **Cariotipo:** analisi dei cromosomi delle cellule leucemiche
- ⌘ **Rachicentesi:** si tratta dell'introduzione di un ago tra due vertebre, all'altezza dell'ultima vertebra lombare, a scopo diagnostico o per la somministrazione di chemioterapia intratecale. Può essere praticata a paziente seduto o disteso su di un fianco. È nota anche come puntura lombare.
- ⌘ **Linfoblasto:** precursore dei linfociti che nella leucemia acuta linfoblastica si moltiplica in modo incontrollato. È la cellula leucemica maligna.
- ⌘ **Mucosite:** quadro clinico caratterizzato dalla comparsa di piccole ulcere nel cavo orale e nell'intestino a causa della somministrazione di chemioterapici e del calo del numero di globuli bianchi. Si manifesta con dolore alla masticazione, alla deglutizione e diarrea.
- ⌘ **Nutrizione parenterale:** tecnica per alimentare per via endovenosa pazienti non in grado di alimentarsi normalmente.
- ⌘ **Petecchie:** piccole emorragie puntiformi su cute e mucose. In genere indicano che il numero di piastrine è ridotto in maniera importante e che può essere necessaria una trasfusione di piastrine.
- ⌘ **Prednisone:** farmaco ad attività glucocorticoide utilizzato nel trattamento della leucemia acuta linfoblastica, in particolare nella fase di induzione.
- ⌘ **Malattia residua:** quota di cellule maligne che rimane dopo la somministrazione della terapia. Per determinarla possono essere utilizzate numerose tecniche di laboratorio.