



Leucemia Mieloide Cronica(LMC)

Leucemia Mieloide Cronica (LMC)

Overview

La LMC è una forma di leucemia caratterizzata dall'aumento eccezionale di cellule mieloidi nel midollo osseo, e dall'accumulo anomalo di cellule leucemiche nel sangue.^{1 2}

Ogni anno, negli Stati Uniti vengono diagnosticati circa 5mila nuovi casi di LMC, mentre in Europa si parla di circa 7mila nuovi pazienti nello stesso periodo.⁴ In futuro si prevede un aumento significativo della prevalenza, dettata dal fatto che sempre più pazienti, in particolare quelli trattati nella fase cronica della malattia, avranno aspettative di vita più lunghe grazie alle attuali terapie.³

Sulla LMC

Il tratto genetico della LMC è il cromosoma Philadelphia, un'anomalia dettata dalla fusione dei geni BCR e ABL. Il cromosoma Philadelphia si forma quando due cromosomi si «rompono» e i rispettivi frammenti vengono ricombinati in maniera impropria. Questo fa sì che due geni – il gene BCR e il gene ABL – che sono normalmente separati, si uniscano, o si fondano.¹

Questa fusione determina la produzione da parte del midollo osseo dell'enzima anormale BCR-ABL, che, a sua volta attiva un segnale "ON" eccezionale che induce a una produzione eccessiva di granulociti, un tipo di globuli bianchi. E' inoltre causa di un accumulo di granulociti immaturi o in fase di crescita e di cellule leucemiche immature chiamate blasti.¹ Quando la malattia progredisce e diventa più severa, il numero di blasti può aumentare nel sangue e nel midollo osseo, riducendo così lo «spazio» a disposizione di globuli bianchi sani, globuli rossi e piastrine. Quando questo avviene, possono verificarsi infezioni, anemia o facile sanguinamento.²

Il cromosoma Philadelphia non è ereditario e non viene trasmesso da genitore a figlio.²

I sintomi

Fino al 50 per cento delle persone affette da LMC non presenta alcun sintomo al momento della diagnosi. Tuttavia, se evidenti, i sintomi della LMC possono includere:⁵

- Fastidio addominale, soprattutto dopo i pasti
- Stanchezza
- Perdita di peso
- Emicranie e disturbi visivi
- Sudorazione notturna e febbre (meno comuni alla diagnosi)
- Dolore osseo
- Erezione persistente e dolorosa (priapismo)

Fattori di rischio

Ci sono alcuni fattori che possono aumentare il rischio di sviluppare la LMC, ma, per la maggior parte dei pazienti, la ragione della malattia resta oscura. I fattori di rischio noti sono:⁶

Età:	Il rischio di sviluppare la malattia aumenta leggermente con l'età.
Radiazioni:	L'esposizione a livelli di radiazione molto elevati aumenta il rischio di sviluppare LMC. Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti affetti dalla malattia, non ci sono evidenti legami con episodi di radiazioni.
Esposizione a sostanze chimiche:	Alcune sostanze chimiche utilizzate dalle industrie o presenti nei pesticidi possono incrementare leggermente il rischio di LMC.

Fasi

Diversamente da altre forme di cancro, non ci sono stadi standard che descrivano il progresso della patologia. La malattia è invece classificata in fasi:⁷

Fase cronica	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia sostanzialmente stabile e in fase di progressione lenta• Meno del 10% delle cellule nel sangue e nel midollo osseo sono blasti• Circa il 90% dei pazienti si trova nella fase cronica al momento della diagnosi
Fase accelerata	<ul style="list-style-type: none">• Tra il 10 e 19 per cento delle cellule nel sangue e nel midollo osseo sono blasti• I sintomi diventano più evidenti
Fase blastica	<ul style="list-style-type: none">• Definita anche fase acuta, è lo stadio in cui la leucemia progredisce più velocemente• Il 20% o più delle cellule nel sangue e nel midollo osseo sono blasti• La fase blastica è a volte definita «crisi blastica», in particolare se accompagnata dal peggioramento di alcuni sintomi, tra cui fatica, febbre e aumento del volume della milza

C'è inoltre la possibilità di una ricaduta dopo il trattamento:⁷

Ricaduta	<ul style="list-style-type: none">• Il numero di cellule leucemiche aumenta dopo una fase di remissione
----------	---

Trattamento

Nella LMC obiettivo del trattamento è il raggiungimento della remissione della malattia, mediante riduzione del numero di cellule leucemiche Ph+. Grazie a diversi livelli di risposta, i medici sono in grado di valutare l'efficacia del trattamento:⁸

1. Risposta ematologica: Una risposta ematologica completa significa che l'emocromo è tornato alla normalità, non ci sono cellule leucemiche visibili nel sangue e si ha una dimostrata riduzione delle dimensioni della milza (se aumentata)
2. Risposta citogenetica: ci sono diversi livelli di risposta citogenetica, a seconda della percentuale di cellule Ph+ presenti nel midollo osseo:
 - a) Risposta citogenetica assente – oltre il 95% di cellule Ph+
 - b) Risposta citogenetica minore – 66-95% di cellule Ph+
 - c) Risposta citogenetica bassa – 36-65% di cellule Ph+
 - d) Risposta citogenetica parziale – 1-35% di cellule Ph+
 - e) Risposta citogenetica maggiore – 0-35% di cellule Ph+
 - f) Risposta citogenetica completa – assenza di cellule Ph+
3. Risposta molecolare: Anche in presenza di risposta citogenetica, ci può ugualmente essere un piccolo numero di cellule leucemiche nel sangue, non rilevate dai test. L'esame PCR, ovvero della reazione polimerasica a catena nel sangue, è in grado di rilevare la presenza di una singola cellula leucemica su un milione di cellule sane, mediante la misurazione di una sostanza prodotta dall'oncogene BCR-ABL nelle cellule leucemiche. Se possibile, il test BCR-ABL dovrebbe essere condotto da un laboratorio che segue la *International Scale for Standardization*:
 - una forte risposta molecolare significa che il livello di BCR-ABL è diminuito a 1/1000th (0.1%, o “3 logs”) rispetto al livello iniziale
 - una risposta molecolare completa significa che il test PCR non rileva alcun oncogene BCR-ABL nel sangue.

In base alla fase e alla cura precedentemente somministrata, il trattamento abituale include una terapia con inibitori delle tirosin-chinasi (TKI). I TKI attualmente disponibili sono imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib e ponatinib.

La fase blastica è simile alla leucemia acuta, pertanto viene spesso trattata con una combinazione di farmaci chemioterapici indicati per questo tipo di leucemia. La LMC risponde bene sia ai TKI che alla chemioterapia. I medici possono raccomandare trattamenti con alte dosi di farmaco abbinati a un trapianto di cellule staminali.

Nel corso del tempo, alcune cellule LMC possono sviluppare delle mutazioni. Modifiche nel dominio tirosin-chinasi della proteina BCR-ABL possono rendere alcuni TKI inefficaci. Questo può determinare un'intolleranza o una resistenza alla terapia con inibitori e portare a una ricaduta.⁹ Test precoci in pazienti con LMC in fase accelerata e blastica hanno mostrato la presenza di mutazioni. Ciò significa che la fusione BCR-ABL precedentemente soppressa si è riattivata, consentendo alla patologia di progredire nuovamente.¹⁰

ARIAD per la LMC

ARIAD Pharmaceuticals, Inc. è un'azienda globale oncologica rivolta alla scoperta, sviluppo e commercio di farmaci in grado di migliorare la vita dei pazienti malati di cancro. Ponatinib è un inibitore BCR-ABL scoperto e sviluppato internamente dai ricercatori ARIAD con progettazione computazionale e *structured-based*.

Ponatinib può inibire l'intero spettro di mutanti che rendono inefficace il trattamento con altri TKI, incluso il mutante T315I che è resistente a tutte le attuali terapie con TKI.

Ponatinib è stato approvato nel dicembre 2012 dalla US Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di pazienti affetti da LMC e resistenti o intolleranti ad altre terapie con TKI. Nel luglio 2013, anche la European Medicines Agency (EMA) ha approvato ponatinib come farmaco orfano per alcuni pazienti con LMC e leucemia linfoblastica acuta, inclusi quelli con la mutazione T315I.

Referenze:

- ¹ Mcmillan Cancer Support. What is CML? Available at: <http://www.mcmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Leukaemiachronicmyeloid/AboutCML/WhatisCML.aspx>. Accessed on: 8 June 2012.
- ² National Cancer Institute. General Information about CML. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/Patient/page1>. Accessed on: 26 October 2012.
- ³ Kantar Health's CancerMPact Database, 2012.
- ⁴ Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(3):295-302.
- ⁵ Cancer Research UK. Symptoms of CML. Available at: <http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/type/cml/about/symptoms-of-chronic-myeloid-leukaemia>. Accessed on: 25 October 2012.
- ⁶ Mcmillan Cancer Support. Risk factors of chronic myeloid leukaemia. Available at: http://www.mcmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Leukaemiachronicmyeloid/AboutCML/Causes.aspx#UllymG_A89A. Accessed on: 25 September 2013.
- ⁷ National Cancer Institute. Stages of CML. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/Patient/page2>. Accessed on: 25 October 2012.
- ⁸ Mcmillan Cancer Support. Monitoring response to targeted therapies. Available at: http://www.mcmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Leukaemiachronicmyeloid/TreatingCML/Monitoringtargetedtherapies.aspx#DynamicJumpMenuManager_6_Anchor_1. Accessed on: 25 October 2012.
- ⁹ Mcmillan Cancer Support. Phases of CML. Available at: <http://www.mcmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Leukaemiachronicmyeloid/Symptomsdiagnosis/Phases.aspx>. Accessed on: 8 June 2012.
- ¹⁰ Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-880.