



ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LE LEUCEMIE-LINFOMI E MIELOMA
ON L U S

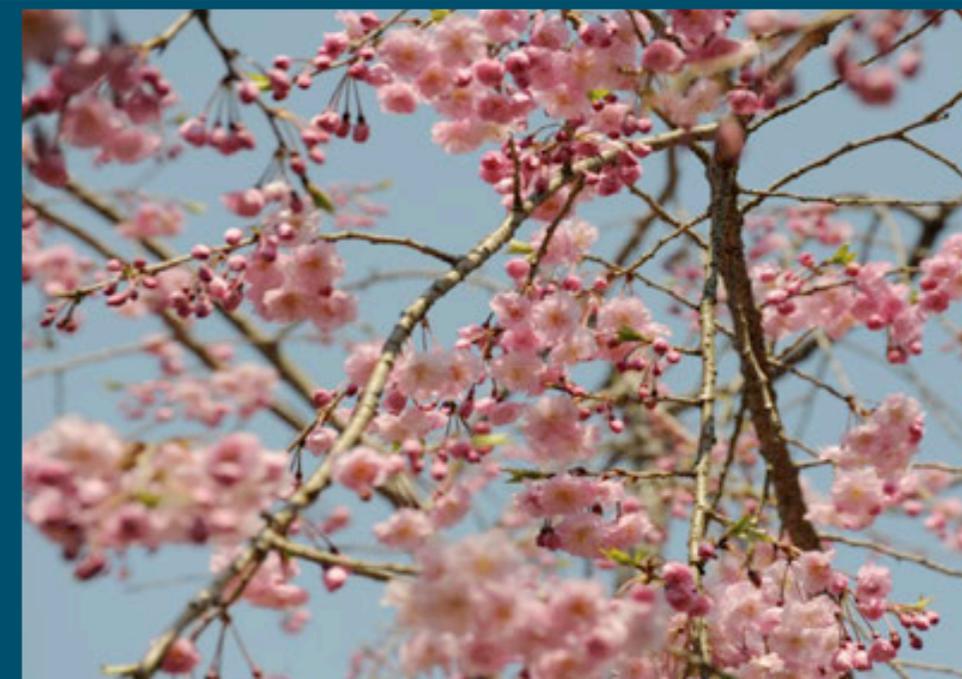
Via Casilina, 5 - 00182 Roma
Tel. 06/7038601
ailpazienti@ail.it
www.ail.it

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

Per i pazienti

Con il contributo incondizionato di

abbvie



L E U C E M I A L I N F A T I C A C R O N I C A



La leucemia linfatica cronica (LLC) è una forma di leucemia relativamente diffusa nella popolazione adulta/anziana. Pensiamo sia di grande importanza che chi è affetto da questa particolare forma di leucemia ne comprenda bene i molteplici aspetti. Riteniamo infatti che una buona conoscenza di questa malattia sia già un primo passo importante per chi è affetto da LLC. Per questo, abbiamo raccolto in poche semplici pagine tutte le informazioni e le raccomandazioni che condividiamo con i nostri pazienti e che derivano dall'esperienza professionale che da qualche decennio abbiamo maturato curando persone affette da LLC.



Francesca R. Mauro*



Robin Foà**

Ematologia, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Policlinico Umberto 1, Università Sapienza, Roma

**Segretario e **Chairman del Working Party Malattie Linfoproliferative Croniche del GIMEMA*

Molto raramente, possono esservi alcuni sintomi come il dimagrimento e la sudorazione notturna che si osservano solitamente in altre malattie come i linfomi. In alcuni casi, la LLC viene diagnosticata in persone che hanno una infezione.

QUALI SONO GLI ESAMI NECESSARI PER PORRE UNA DIAGNOSI DI LLC

In presenza di un esame del sangue (emocromo) che evidenzia un aumento dei globuli bianchi, è importante che siano eseguite alcune indagini specialistiche, possibili presso un centro di Ematologia. La diagnosi richiede la valutazione delle caratteristiche morfologiche delle cellule del sangue al microscopio ottico ed un secondo esame, l'esame immunofenotipico, eseguito anch'esso su un campione di sangue.

Quest'ultimo esame è necessario per identificare se vi sono alcune caratteristiche che sono tipiche dei linfociti della LLC e che distinguono questo tipo di malattia da altre forme di leucemia o linfoma. Solitamente, per la diagnosi di LLC non è necessario un esame del midollo osseo essendo le cellule della malattia presenti, e quindi analizzabili, nel sangue.

Per definire l'entità della LLC è necessario valutare se e quanto i linfonodi sono aumentati di grandezza. L'esame clinico permette di valutare i linfonodi superficiali mentre per la valutazione dei linfonodi profondi possono essere richieste alcune indagini quali la radiografia del torace, l'ecografia dell'addome e, quando ritenuto necessario, anche un esame TAC.

Altre indagini del sangue che vengono solitamente considerate in un paziente con una diagnosi di LLC sono gli indici di attività di malattia (beta-2 microglobulina; LDH), il profilo delle proteine del sangue (elettroforesi proteica) ed il dosaggio delle proteine anticorpali (immunoglobuline).

LO STADIO DELLA LLC

Una volta che la diagnosi di LLC è stata completata, viene valutato lo stadio della malattia, e cioè quelle caratteristiche che meglio definiscono l'entità/estensione della malattia. Vengono utilizzati due sistemi di stadiazione: quello proposto da Kanti Rai (5 stadi) e quello proposto da Jacques-Louis Binet (3 stadi), che sono tra loro largamente sovrapponibili.

Lo stadio viene definito in base alla presenza o meno dell'aumento del volume della milza, del fegato, dei linfonodi e in rapporto al valore dell'emoglobina e del numero delle piastrine. Nel midollo osseo sono prodotti i globuli rossi, le piastrine ed altri tipi di globuli bianchi, come i granulociti. Se la presenza dei linfociti della LLC nel midollo osseo è molto importante, questa può determinare una ridotta attività del midollo osseo con conseguente riduzione del numero dei globuli rossi (anemia) e, in casi più rari, una riduzione del numero delle

piastrine (piastrinopenia). La LLC può mantenersi di esigua entità per molto tempo prima di richiedere una cura. In alcuni casi, la LLC può rimanere relativamente stabile senza mai necessitare di un trattamento. Una cura della LLC viene iniziata quando lo stadio è avanzato o quando la malattia mostra chiari segni di rapida e significativa crescita.

COME SI COMPORTERÀ NEL TEMPO LA MALATTIA. QUALI ESAMI HANNO UN VALORE PREDITTIVO

Il decorso della LLC è molto variabile da persona a persona. Alcuni hanno una malattia molto stabile che non richiede alcun trattamento o lo richiede solo dopo anni.

Mentre in alcuni casi le cure vanno iniziate sin dalla diagnosi. Come già accennato, il comportamento della LLC dipende dalle caratteristiche biologiche delle cellule malate che ne condizionano il comportamento con un atteggiamento più o meno pronunciato verso la crescita.

Tra i fattori clinici che vengono considerati vi è il tempo di raddoppiamento del numero dei linfociti rispetto al valore iniziale. Altri esami del sangue con valore predittivo sono rappresentati dai livelli di beta-2 microglobulina e, soprattutto, da alcune caratteristiche delle cellule leucemiche.

Tra queste ultime, hanno un significato prognostico l'espressione di alcune proteine (CD38, CD49d) sulle cellule leucemiche e, soprattutto, alcune caratteristiche genetiche (alterazioni citogenetiche valutate con metodica FISH; le mutazioni del gene TP53 e lo stato mutazionale dei geni IGHV). Questi ultimi esami sono eseguiti solo da laboratori specializzati solitamente presenti negli ospedali più importanti in cui sono presenti centri di Ematologia.

Come ricordato sopra, le caratteristiche genetiche diventano di particolare rilevanza al momento della decisione terapeutica (di prima linea e delle successive linee di terapia).





IL TRATTAMENTO DELLA LLC

CURARE LA LLC

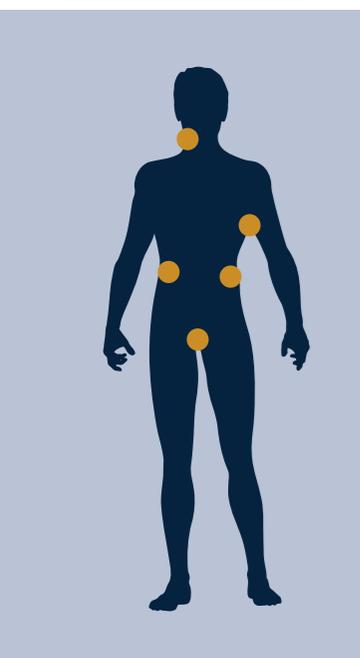
La LLC rimane ancora oggi una forma di leucemia curabile ma non guaribile. Disponiamo oggi di diverse cure molto efficaci che sono in grado di ridurre la malattia fino a non renderla più percepibile anche con metodiche molto sofisticate. Tuttavia, ad oggi non vi è ancora prova certa che una cura possa guarire, ovvero eradicare la LLC. Questo spiega perché dopo la risposta ad una prima cura, la malattia tenda poi a ripresentarsi a distanza di tempo e possano essere necessarie ulteriori terapie.

LA LLC DI ESIGUA ENTITÀ PER LA QUALE NON È RICHiesto UN TRATTAMENTO

Al momento della diagnosi, nella maggioranza dei casi la LLC è asintomatica e “piccola”, ovvero di basso stadio. In questi casi, non vi è indicazione ad iniziare un trattamento. E' importante che siano chiarite le ragioni per le quali la LLC non è curata in questa fase. Come precedentemente accennato, disponiamo oggi di molte cure efficaci in grado di ridurre la LLC ma non di eradicarla. Inoltre, tutte le cure, anche quelle più nuove, hanno degli effetti collaterali. Ad oggi non è stato dimostrato alcun vantaggio nella introduzione precoce di cure nella LLC di esigua entità. Non essendo disponibili cure che possono “guarire” la LLC, non è ragionevole somministrare farmaci che possono avere effetti collaterali quando la malattia è “piccola” e del tutto asintomatica. Va considerato inoltre, che in molti casi la malattia si mantiene stabile e relativamente esigua per molto tempo prima di richiedere una cura e che in alcuni casi la LLC si mantiene stabile tutta la vita senza mai richiedere un trattamento.

LA LLC CHE NON RICHIEDE UN TRATTAMENTO: I CONTROLLI NEL TEMPO

Nei casi in cui un trattamento non è ritenuto necessario, va però controllato l'andamento della malattia per valutare nel tempo se la malattia tende a progredire e richiedere un trattamento. Questo tipo di atteggiamento, viene anche denominato in lingua inglese “wait and watch” (aspetta e osserva).



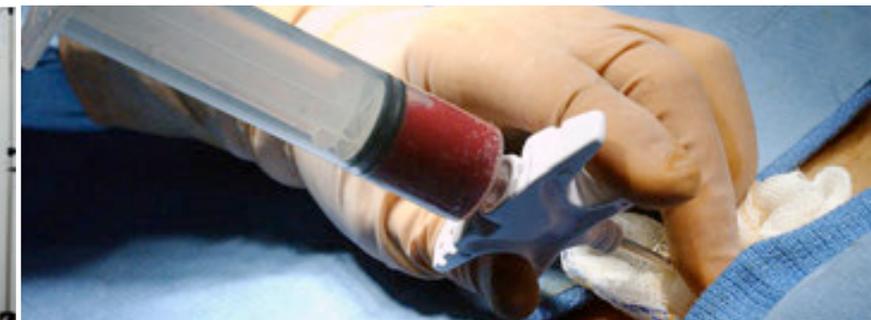
Per valutare l'andamento della malattia, vengono eseguite periodicamente analisi del sangue, esami clinici ed indagini di controllo ecografiche per valutare i linfonodi profondi. La frequenza dei controlli è valutata dallo specialista sulla base delle caratteristiche e tendenza alla crescita della malattia che è variabile in ogni singolo caso.

GLI OBIETTIVI DELLE CURE NELLA LLC

Disponiamo oggi di molti farmaci efficaci nella LLC che hanno un diverso meccanismo di azione, chemioterapici, anticorpi monoclonali, agenti biologici. La ricerca focalizzata alla comprensione delle caratteristiche biologiche delle cellule della LLC è stata, ed è tuttora, molto attiva. L'intensa attività di ricerca ha portato allo sviluppo di un numero crescente di farmaci efficaci e nuove opzioni terapeutiche continuano ad essere sperimentate. Negli ultimi anni, l'introduzione di nuovi farmaci attivi somministrati in varia combinazione ha sensibilmente migliorato la profondità e, quindi, la durata delle risposte alla terapia. L'obiettivo più importante delle cure è quello di ottenere la migliore risposta possibile (remissione), ovvero la maggiore riduzione possibile della malattia, perché a questa fa seguito un periodo duraturo di benessere in assenza di malattia per la quale è necessario un nuovo trattamento (ricidiva/progressione).

GLI ESAMI DA ESEGUIRE PRIMA DELLA TERAPIA

Prima di iniziare una cura è importante che siano valutati diversi aspetti perché il trattamento sia quello più appropriato. E' importante tener conto dell'età del paziente e se ci sono altri problemi di salute. Per valutare questo, sarà richiesta una valutazione cardiologica ed alcuni esami del sangue per verificare la funzionalità renale, epatica, la produzione degli anticorpi e se ci sono rischi per alcune infezioni. Sarà valutata l'entità della LLC prima dell'inizio della terapia con un esame clinico e con indagini (radiografie, ecografie, TAC). In alcuni casi, può essere necessaria in questa fase la valutazione del midollo osseo mediante un aspirato midollare e/o una biopsia osteomidollare. Questi esami sono solitamente eseguiti in anestesia locale in una regione posteriore del bacino (spina iliaca posteriore). Prima dell'inizio di un trattamento è necessario che siano valutate le caratteristiche biologiche dei linfociti della LLC. E' importante che queste siano valutate presso laboratori di



cui dispongono centri di Ematologia specializzati. Questa valutazione è indispensabile perché alcune caratteristiche guidano la scelta verso approcci terapeutici specifici. Forme di LLC caratterizzate dalla presenza di alcune caratteristiche genetiche (delezione 17p, mutazioni del gene TP53) sono infatti trattate più efficacemente con alcuni farmaci chiamati “inibitori” piuttosto che con la chemioimmunoterapia.

LA SCELTA DEL TIPO DI CURA PER LA LLC

Disponiamo oggi di molti farmaci efficaci nella LLC, chemioterapici, anticorpi monoclonali, agenti biologici. La scelta dei farmaci da somministrare dipende dall'età del paziente, dalle eventuali patologie associate e dalle caratteristiche biologiche delle cellule della LLC. Le diverse opzioni terapeutiche vengono solitamente spiegate sia al malato che ai suoi familiari che devono conoscere il programma terapeutico prescelto, i suoi tempi e le possibili complicazioni delle cure. Una piena condivisione della scelta terapeutica, dei suoi obiettivi e la conoscenza dei possibili problemi legati ai farmaci è essenziale per il raggiungimento del migliore risultato delle cure.

LE CURE DELLA LLC

I chemioterapici

I chemioterapici sono medicine che bloccano la riproduzione delle cellule malate. Questi farmaci possono essere somministrati per via orale (clorambucile, ciclofosfamide, fludarabina) o endovenosa (ciclofosfamide, fludarabina, bendamustina) e sono oggi solitamente impiegati in associazione con gli anticorpi monoclonali.

Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali sono proteine anticorpali che riconoscono e “lisano” i linfociti della LLC. Quelli più largamente impiegati nella LLC sono il rituximab, l'ofatumumab e l'obinutuzumab (diretti verso l'antigene CD20). Le prime somministrazioni degli anticorpi monoclonali possono essere seguite da reazioni “allergiche” che solitamente si attenuano o scompaiono con le somministrazioni successive. Per prevenire le reazioni infusionali agli anticorpi monoclonali vengono somministrati alcuni farmaci (“premedicazione”: cortisonici, anti-istaminici e paracetamolo).

La chemioimmunoterapia

Risultati terapeutici migliori sono ottenuti quando i farmaci chemioterapici sono somministrati in associazione con anticorpi monoclonali. Questo tipo di terapia - detta chemioimmunoterapia - è quella frequen-

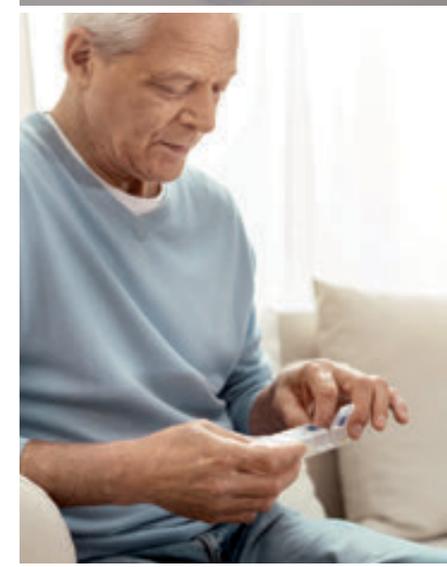
te considerata come primo approccio terapeutico. Vi sono diverse combinazioni chemioimmunoterapiche. Quelle più frequentemente impiegate sono denominate FCR (fludarabina, ciclofosfamide e rituximab), BR (bendamustine e rituximab) e clorambucile (leukeran) associato ad un anticorpo monoclonale (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab). L'età e le condizioni generali della persona affetta da LLC orientano la scelta per il tipo di chemioterapia più adatto da somministrare in associazione ad un anticorpo monoclonale.

I farmaci “biologici”

Recentemente, sono stati introdotti tra le cure della LLC alcuni farmaci “biologici”, orali: ibrutinib, idelalisib, venetoclax. Si tratta di agenti che interferiscono sui meccanismi responsabili della crescita e sopravvivenza delle cellule leucemiche. Con l'introduzione di questi nuovi agenti la cura della LLC sta diventando sempre più diretta in modo specifico verso le cellule di questa leucemia, in altre parole, più “biologica”. Questi agenti possono essere efficaci dando risposte molto durature anche in forme di LLC che progrediscono dopo o in corso di chemioimmunoterapia o che hanno caratteristiche biologiche che non rendono appropriato un trattamento chemioimmunoterapico.

Il trapianto allogenico di cellule staminali

Attualmente, l'unico approccio terapeutico potenzialmente in grado realmente di eradicare e quindi “guarire” la LLC è il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. La fattibilità di questo approccio terapeutico è limitata da diversi fattori. Innanzitutto, la LLC è una forma di leucemia che interessa le persone meno giovani che hanno un'età non adeguata a tollerare i trattamenti che sono impiegati nella procedura trapiantologica. Inoltre, su questa procedura gravano ancora complicazioni che possono essere più pronunciate nel soggetto anziano. Infine, deve esservi la disponibilità di un donatore compatibile. Per questi motivi, il trapianto allogenico di cellule staminali viene oggi limitato ai pazienti più giovani che hanno opzioni terapeutiche a lungo termine limitate e caratteristiche di malattia molto sfavorevoli.



Gli studi terapeutici sperimentali

La partecipazione ad uno studio terapeutico sperimentale viene spesso offerta ad un paziente con LLC. Gli studi terapeutici sperimentali sono dei programmi terapeutici finalizzati a dimostrare se un nuovo farmaco o una nuova combinazione di farmaci possono dare risultati migliori di quelli ottenuti con i trattamenti di nota efficacia correntemente praticati. Questi studi sono indispensabili per migliorare i risultati nella cura delle malattie. I trattamenti proposti in questi studi si basano su conoscenze scientifiche che fanno prevedere che la nuova terapia possa essere più efficace di quella convenzionale. L'appropriatezza scientifica ed etica degli studi sperimentali viene valutata dai Comitati Etici che autorizzano la sperimentazione dopo averne giudicato favorevolmente tutti gli aspetti. Chi acconsente a partecipare ad uno studio terapeutico sperimentale lo fa liberamente e contribuisce a migliorare le cure future di altri pazienti con LLC.

Le precauzioni nel corso della terapia

E' importante che le possibili complicazioni dei farmaci siano conosciute perché possano essere gestite in tempi e modi appropriati.

Le cure possono avere effetti collaterali di diverso tipo in rapporto ai diversi programmi terapeutici. Tuttavia, alcuni effetti collaterali sono comuni a farmaci di diverso tipo. Tra questi, la riduzione delle cellule del sangue e le infezioni.

A seguito del trattamento è possibile una riduzione del numero delle cellule del sangue perché molti farmaci riducono l'attività del midollo osseo. Per tale motivo, nel corso dei trattamenti viene controllato frequentemente l'emocromo e sono intraprese tutte le misure necessarie per correggere l'eventuale comparsa della riduzione dei globuli rossi, piastrine e granulociti. In corso di terapia è da tener presente un rischio aumentato di infezioni, anche gravi. In caso di febbre o di infezione sono importanti alcuni accertamenti (esami del sangue, esami radiografici) perché possa essere identificata una eventuale infezione e somministrata la terapia antibiotica più appropriata.

Nel caso di una riduzione importante dei granulociti viene solitamente prescritto un prodotto denominato "fattore stimolante la crescita dei granulociti".

E' importante che l'alimentazione sia adeguata e non si associ ad un aumentato rischio di infezioni gastroenteriche. Conviene quindi evitare gli alimenti che più facilmente possono essere soggetti a contaminazione batterica (carni e pesce crudo, formaggi freschi artigianali, frutta e vegetali non adeguatamente puliti, cibi non ben conservati). Durante le prime fasi del trattamento può esservi una rapida distruzione delle cellule malate ed è importante bere molto per "aiutare" i reni nella loro attività.

LE COMPLICAZIONI IN CORSO DI LLC

LE INFEZIONI

I pazienti con LLC, soprattutto se hanno già eseguito molti trattamenti, possono presentare difese immunitarie meno efficaci. La maggiore vulnerabilità alle infezioni può essere più accentuata se si associa anche alla riduzione dei granulociti e degli anticorpi indotta dalle cure. Tra le infezioni più frequenti vanno ricordate quelle polmonari, le infezioni virali erpetiche, la varicella, l'herpes varicella-zoster (fuoco di S. Antonio). La vaccinazione contro lo pneumococco, il germe frequentemente in causa nelle polmoniti, e quella stagionale anti-influenzale possono essere utili nel ridurre il rischio infettivo.

ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

La minore competenza immunitaria può condizionare, specie in pazienti con malattia più avanzata, la comparsa di disordini autoimmuni, in particolare, la comparsa di un'anemia associata a ittero (colore giallastro della cute) dovuta alla presenza di anticorpi patologici diretti contro i propri globuli rossi.

ALTRI TUMORI

Le persone che hanno una LLC possono avere difese immunitarie che li rendono un po' più fragili anche per lo sviluppo di altri tumori. E' importante quindi evitare fattori di rischio aggiuntivi quali il fumo e che tutti gli esami necessari per una adeguata prevenzione siano eseguiti periodicamente (visite ginecologiche, Pap test, ecografia mammaria, mammografia, PSA, visita urologica, ecc).

LA SINDROME DI RICHTER

La sindrome di Richter è una complicazione rara che interessa persone con malattia solitamente avanzata e sottoposta a molteplici trattamenti. Questa condizione è dovuta all'emergenza di una malattia più grave. Si viene a sviluppare un linfoma, nella maggior parte dei casi dai linfociti stessi della LLC, che acquisiscono caratteristiche di maggiore aggressività. La sindrome di Richter richiede un trattamento diverso da quello della LLC. E' quindi importante che la sindrome di Richter sia riconosciuta e trattata appropriatamente. Qualora vi è il sospetto della comparsa di una sindrome di Richter sono richieste indagini radiologiche (TAC PET) e la biopsia di un linfonodo e del midollo osseo.



ASPETTI EMOZIONALI NEL PAZIENTE CON LLC

La LLC è una malattia cronica ed è di grande importanza una piena comprensione di tutti gli aspetti di questa particolare forma di leucemia. La diagnosi di LLC si associa inevitabilmente a preoccupazione e necessità di avere spiegazioni e risposte ai tanti quesiti che una diagnosi di leucemia pone. Questo richiede un momento dedicato tra il medico, la persona a cui è stata posta la diagnosi di LLC e i suoi familiari.

Nel corso di quest'incontro sono discussi non solo la LLC ed i suoi sintomi, ma anche gli effetti che la LLC può avere sullo stile di vita quotidiano, sui progetti futuri, sulle decisioni che riguardano la famiglia ed il lavoro. Se la diagnosi di LLC è un momento emotivamente delicato, lo è anche quello dell'inizio di una terapia. Per alcuni pazienti, può essere emotivamente difficile anche accettare di avere una leucemia che va solo osservata e non trattata.

Le preoccupazioni che derivano dall'aver una LLC vanno affrontate con il medico e possono trovare un valido supporto nei membri della propria famiglia, gli amici e, in alcuni casi, può essere utile l'ausilio di figure professionali come gli psicologi. Superato l'impatto emotivo della diagnosi, può svilupparsi una risposta costruttiva indirizzata ad un maggior impegno nel tempo ed energie da dedicare all'attività fisica, ai propri interessi, al piacere della compagnia di familiari ed amici. Moltissimi pazienti con LLC non modificano le proprie abitudini di vita. Questo atteggiamento positivo si traduce in un indubbio miglioramento del benessere fisico ed emotivo.



AIL - ASSOCIAZIONE ITALIANA CONTRO LEUCEMIE, LINFOMI E MIELOMA - ONLUS

L'AIL, costituita a Roma l'8/04/1969 e riconosciuta con Decreto del Presidente della Repubblica n. 481 del 19/09/1975, opera sul territorio nazionale grazie all'attività di 81 Sezioni provinciali che collaborano in stretto contatto con i Centri di Ematologia. Il ruolo fondamentale dell'AIL è l'attività svolta in collaborazione con le strutture pubbliche, sia universitarie che ospedaliere, a favore dei malati. L'organizzazione si basa sull'autonomia delle singole sedi provinciali e sul principio che i fondi siano spesi, nel più limpido dei modi, là dove sono raccolti e per gli obiettivi che di volta in volta vengono proposti: ricerca scientifica, assistenza sanitaria, formazione del personale.

L'AIL infatti:

- Finanzia la ricerca sulle leucemie, i linfomi, il mieloma e le altre malattie del sangue.
- Finanzia il GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto), un gruppo cooperativo no-profit composto da oltre 150 Centri di Ematologia presenti su tutto il territorio nazionale, che opera con l'obiettivo di identificare e divulgare i migliori standard diagnostici e terapeutici.
- Ha organizzato, presso molti Centri di Ematologia, il Servizio di Cure Domiciliari che consente di evitare il ricovero in ospedale a tutti i pazienti che possono essere curati presso la propria abitazione. Attualmente sono 51 i servizi attivi per adulti e bambini.
- Collabora al sostentamento e al funzionamento dei Centri di Ematologia e di Trapianto di cellule staminali e alla realizzazione e ristrutturazione di Laboratori di ricerca e di Unità assistenziali attraverso l'acquisto di apparecchiature ad alta tecnologia e di farmaci non disponibili.
- Realizza "Case Alloggio" (Case AIL), situate nei pressi dei Centri di Ematologia italiani, per permettere ai pazienti che vivono lontano di affrontare i lunghi periodi di cura assistiti dai familiari. Attualmente, grazie all'impegno dell'AIL, sono 36 le provincie italiane che ospitano questo servizio.
- Promuove la formazione e l'aggiornamento professionale di medici, biologi, infermieri e tecnici di laboratorio.
- Promuove seminari per pazienti e familiari di pazienti per garantire loro un confronto diretto con gli specialisti del settore e informazioni sempre aggiornate sulla loro malattia.
- Ha istituito il servizio di consulenza denominato "Sportello Sociale AIL" che offre supporto per affrontare le problematiche sociali ai pazienti di malattie ematologiche e ai loro familiari. Un valido strumento per facilitare l'orientamento tra i percorsi della burocrazia fornendo informazioni sui temi dei diritti e agevolazioni assistenziali. Per maggiori informazioni: Tel. 06/70386018 - www.ail.it/area-pazienti/diritti-e-agevolazioni
- Realizza scuole e sale gioco in ospedale per consentire a bambini e ragazzi di non perdere il contatto con la realtà esterna, di continuare regolarmente gli studi e non trascurare l'importanza del gioco nelle sue varie forme (ricreativa, esplorativa e costruttiva).

Negli ultimi anni, i progressi straordinari della ricerca scientifica e terapie sempre più efficaci - compreso il trapianto di cellule staminali - hanno reso leucemie, linfomi e mieloma sempre più curabili. Ma questo risultato non è sufficiente: il nostro obiettivo è curare al meglio tutti i pazienti aumentando non solo la durata, ma anche la qualità della vita e la percentuale di guarigioni.

AIL Nazionale - ONLUS

Via Casilina 5 - 00182 Roma - Tel. 06 7038601

e-mail: ailpazienti@ail.it - www.ail.it