

# Insieme a te...

DALLA PREVENZIONE ALLA CURA  
DEI TUMORI EMATOLOGICI

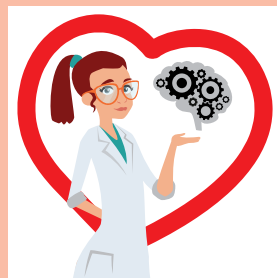


# Insieme a te...

## DALLA PREVENZIONE ALLA CURA DEI TUMORI EMATOLOGICI

### INDICE

<u>NEOPLASIE EMATOLOGICHE</u>	P. 4
<u>PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA DELLE MALATTIE ONCOEMATOLOGICHE</u>	P. 4
<u>LEUCEMIE</u>	P. 6
• leucemie acute	p. 6
• leucemia linfatica acuta (LLA)	p. 10
• leucemia mieloide acuta (LMA)	p. 11
• leucemia linfatica cronica (LLC)	p. 12
• leucemia mieloide cronica (LMC)	p. 15
<u>NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE</u>	p. 17
• policitemia vera	p. 17
• trombocitemia essenziale	p. 18
• mielofibrosi idiopatica	p. 19
<u>LINFOMI</u>	p. 20
<u>MIELOMA MULTIPLO</u>	p. 24
<u>SINDROMI MIELODISPLASTICHE</u>	p. 29
<u>ASSISTENZA PSICO-ONCOLOGICA</u>	p. 31
<u>APPENDICI</u>	p. 34
• immunoterapia	p. 34
• cure palliative	p. 36
• tutele	p. 38



## prefazione

Immaginate un'officina. Ogni giorno, tutti i collaboratori lavorano per predisporre i prodotti giusti. Ma può succedere, a volte, che qualcosa non funzioni per il meglio. Qualcosa di simile può accadere anche per le cellule del sangue, che possono andare incontro a tumori che originano da loro stesse o dal sistema linfatico. Così possono nascere svariate malattie, dalle leucemie acute e croniche, mieloidi e linfoidi, fino ai linfomi e ai mielomi.

In genere queste forme sono disseminate nell'organismo, come è ovvio, visto che il sangue e la linfa "girano" nel corpo, e possono essere molto diverse tra loro: alcune non necessitano nemmeno di cure altre possono essere forme più aggressive.

La sfida si combatte, e sempre più spesso si vince, in squadra. Con l'anatomo-patologo, i citogenetisti e i biologi molecolari per la diagnosi sempre più precisa. Con i radiologi e i medici nucleari per le indagini quali TAC, PET, RMN (Risonanza Magnetica) essenziali per capire come il tumore è diffuso. Con il radio-terapista che talvolta deve intervenire e soprattutto con l'ematologo che deve coordinare tutto questo e individuare la terapia più adatta per il paziente. Il percorso di cura può comprendere chemioterapia, immunoterapia, farmaci biologici mirati, trapianto di cellule staminali autologhe o da donatore. Ma l'attore più importante è sempre il paziente che è al centro di tutto ciò e che se affronta in modo consapevole e fiducioso questo percorso di diagnosi e terapia pone le basi per il successo terapeutico.

Grazie allo sforzo di tutti professionisti le possibilità di cura dei tumori ematologici sono cresciute in modo esponenziale negli ultimi anni. Dalla sola chemioterapia si è arrivati ad una pillola che è riuscita a disinnescare la chiave dello sviluppo della Leucemia Mieloide Cronica trasformandola da una malattia poco curabile a una malattia cronica compatibile con una vita normale. E si è aperta la strada per tante terapie mirate nei singoli tumori ematologici con gli anticorpi monoclonali e non solo. Il futuro presenta cure più precise e meno tossiche, anche se la chemioterapia o terapie più fastidiose rimangono ancora necessarie in molti casi.

Ciò che conta è che la sfida si combatta insieme: paziente, famiglia, amici, specialisti. Sotto il grande cappello della ricerca. Nel nostro Istituto si è creato in questo senso il Gruppo Interdisciplinare di cure (GIC) ematologico, per dare una risposta su misura ad ogni malato, grazie alla disponibilità di terapie sperimentali, nuove, che talvolta vi proponiamo. Insieme, dobbiamo capire ancora molto. Le pagine che seguono possono essere d'aiuto per comprendere dove va l'ematologia nell'IRCCS di Candiolo, e soprattutto possono essere uno spunto per parlare con gli specialisti. Per una strada che permetta alla nostra "officina" di continuare a lavorare al meglio.

**Dr.ssa DELIA ROTA-SCALABRINI**

*Delia Rota Scalabrini*

**Dr. UMBERTO VITOLO**

*Umberto Vitolo*

Ematologi Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS





## neoplasie ematologiche

Le neoplasie ematologiche sono tumori che colpiscono le cellule del midollo osseo, il sistema linfatico e il sistema immunitario. Il midollo osseo è la sede di produzione delle cellule del sangue, ovvero globuli rossi, piastrine e globuli bianchi.

I globuli rossi, detti anche eritrociti, trasportano l'ossigeno ai tessuti mediante una proteina contenuta al loro interno, detta emoglobina.

Le piastrine sono cellule anucleate che intervengono nel processo emostatico (coagulazione) per arrestare il sanguinamento avvenuto in seguito a una lesione di un vaso sanguigno.

I globuli bianchi, detti anche leucociti, difendono il nostro organismo dalle infezioni batteriche, virali e fungine. Essi originano dalla cellule staminale multipotente presente nel midollo osseo e maturano per diventare uno dei

cinque tipi principali di globuli bianchi: neutrofili, linfociti, monociti, eosinofili e basofili. In particolare i linfociti maturano a livello degli organi linfoidi (timo, milza e linfonodi) e si suddividono in linfociti B e linfociti T. La differenziazione finale del linfocita B è la plasmacellula, cellula deputata alla produzione di anticorpi specifici, utili per difenderci dalle infezioni.

Le neoplasie ematologiche rappresentano circa il 20% di tutti i tumori e sono al quinto posto in ordine di frequenza fra tutte le neoplasie. Esse comprendono un insieme eterogeneo di malattie a diversa etiologia, prognosi e frequenza; i progressi di recente verificatisi nella conoscenza e nel trattamento di queste neoplasie sono fra i più notevoli in campo oncologico: i primi farmaci a bersaglio molecolare sono stati sviluppati per il trattamento di neoplasie ematologiche (per esempio l'Imatinib per il trattamento della leucemia mieloide cronica oppure il Rituximab per il trattamento dei pazienti affetti da Linfoma).

Compito di questo opuscolo è di illustrare le principali neoplasie ematologiche, descrivendone sintomi, diagnosi e i loro trattamenti.

## principi generali di terapia delle malattie oncoematologiche

Il trattamento delle neoplasie ematologiche si avvale di numerosi farmaci che rientrano nelle seguenti categorie:

- farmaci chemioterapici
- anticorpi monoclonali
- immunomodulanti
- inibitori del proteasoma
- inibitori delle tirosin-chinasi
- immunoterapia cellulare.

### FARMACI CHEMIOTERAPICI

I farmaci chemioterapici sono farmaci che distruggono le cellule cancerose. Sebbene il farmaco ideale dovrebbe essere in grado di distruggere le cellule cancerose senza intaccare quelle sane, la maggior parte dei farmaci non è selettiva. Tali farmaci possono essere somministrati per via endovenosa o per bocca.

## ANTICORPI MONOCLONALI

Gli anticorpi monoclonali sono anticorpi che vengono prodotti in laboratorio da cellule viventi che sono state modificate al fine di produrre l'anticorpo desiderato che riconosce una particolare molecola. Nello specifico, gli anticorpi monoclonali che si utilizzano nel trattamento dei tumori riconoscono delle molecole espresse dalle cellule tumorali. Gli anticorpi monoclonali possono suddividersi in:

- nudi, ovvero senza alcun farmaco ad esso legato. Essi riconoscono la cellula tumorale, si legano ad essa e la eliminano attivando le cellule del sistema immunitario (es: Rituximab che riconosce la proteina CD20 del Linfoma a cellule B, oppure Daratumumab che riconosce la proteina CD38 espressa dalle cellule mielomatose).
- coniugati con una sostanza tossica, la quale venendo veicolata all'interno della cellula tumorale, causa la morte della cellula stessa (es: Brentuximab che riconosce la proteina CD30 del Linfoma di Hodgkin o a cellule T anaplastico e veicola all'interno della cellula linfomatosa la sostanza tossica coniugata)
- coniugati con una sostanza radioattiva che uccide la cellula tumorale liberando radiazioni intorno ad essa (es: Zevalin che riconosce la proteina CD20 del Linfoma a cellule B coniugato con Itrio-90)
- bispecifici, ovvero anticorpi che "fungono da ponte", poiché da un lato riconoscono il tumore e dall'altro attivano il sistema immunitario che procederà all'eliminazione della cellula tumorale (es: Blinatumumab che riconosce la proteina CD19 del Leucemia Linfoblastica e la proteina CD3 espressa sulle cellule T).

## IMMUNOMODULANTI

Trattati di farmaci in grado di impedire la crescita incontrollata ed indurre quindi la morte programmata delle cellule tumorali mediante attivazione del sistema immunitario. Tali farmaci sono Lenalidomide e Talidomide, i quali oltre ad avere proprietà immunomodulanti hanno proprietà antiangiogeniche, ovvero sono in grado di impedire la formazione dei nuovi microvasi sanguigni, che servono alle cellule tumorali per "nutrirsi" e sopravvivere.

## INIBITORI DEL PROTEASOMA

Sono farmaci che inibiscono il proteasoma. Il proteasoma è come un "inceneritore" localizzato all'interno della cellula, che degrada le proteine "tossiche" (ubiquinate). Inibendo tale proteasoma, le proteine non degradate si accumulano e causano la morte cellulare (es Bortezomib e Carfilzomib).

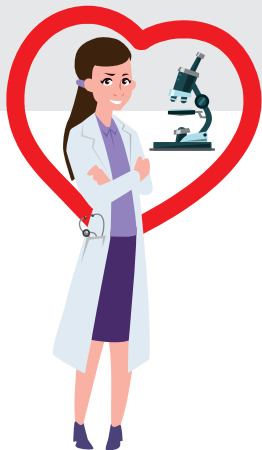
## INIBITORI DELLE CHINASI

I farmaci inibitori delle chinasi sono piccole molecole che vengono somministrate per bocca e che si legano alle proteine chinasi specifiche del tumore, arrestando la crescita e inducendone la morte. Questi farmaci sono altamente selettivi e sono gravati da meno effetti collaterali rispetto ai trattamenti chemioterapici classici (es: Imatinib nella leucemia mieloide cronica e Ibrutinib nella leucemia linfatica cronica, Idelalisib e Venetoclax nelle malattie linfoproliferative).

## TERAPIA CELLULARE

La terapia cellulare comprende le seguenti procedure:

- trapianto autologo: utilizzo di cellule autologhe (cioè del paziente) criopreservate e che vengono infuse per ricostituire il midollo osseo dopo che il paziente è stato sottoposto ad alti dosaggi di farmaci chemioterapici con l'obiettivo di distruggere le cellule tumorali
- trapianto allogenico: utilizzo di cellule eterologhe (cioè cellule provenienti da donatore). In questo caso, oltre al meccanismo ricostitutivo del midollo, vi è anche un'immunoterapia adottiva: il sistema immunitario del donatore debella le cellule tumorali che possono essere sopravvissute dopo il trattamento chemioterapico
- CAR-T. I linfociti T del paziente o del donatore vengono manipolati per armarli di un recettore specifico (CAR sta per chimeric antigen receptor) contro uno specifico bersaglio presente sulle cellule tumorali e re-infusi nel paziente.



# leucemie

La **Leucemia** è un **tumore del sangue** causato dalla proliferazione incontrollata di **cellule staminali**, cioè cellule primarie e immature che sviluppandosi daranno poi vita a: globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.

Le cellule staminali del sangue si trovano nel **midollo osseo** delle ossa piatte (come bacino, sterno, cranio, coste, vertebre, scapole) e delle ossa lunghe (come femore e omero).

Le cellule staminali sono caratterizzate da due proprietà fondamentali, che permettono loro di dare vita a due cellule figlie, delle quali una è identica alla madre e l'altra già indirizzata verso il differenziamento.

Questa capacità garantisce:

- L'auto mantenimento, cioè le cellule staminali non differenziate possono riprodursi senza limiti, sono "cellule immortali".
- La differenziazione, che permette di maturare e trasformarsi in cellule specializzate che sostituiscono le cellule che muoiono per invecchiamento (ad esempio i globuli rossi vivono 120 giorni e devono essere sostituiti da nuovi globuli rossi).

Le cellule staminali del midollo possono seguire due linee di sviluppo: **mieloide** o **linfoide**. Le cellule della linea mieloide daranno origine a gran parte dei globuli bianchi, alle piastrine ed ai globuli rossi, mentre le cellule della linea linfoide diventeranno linfociti.

I linfociti si distinguono in Linfociti B e Linfociti T. I linfociti normali sono cellule del sistema immunitario che ci difendono nei confronti di microorganismi, quali virus e batteri, ma anche contro le cellule tumorali che si formano nel nostro corpo.

Può accadere che una delle cellule staminali interrompa precocemente il suo processo di maturazione. Inoltre può avvenire che la cellula immatura acquisisca la capacità di replicarsi senza limite e diventi resistente ai meccanismi di **morte cellulare programmata**, una modalità di controllo intrinseco presente nelle cellule normali. Se tutto questo avviene i cloni, cioè copie identiche della cellula originale, invaderanno rapidamente non solo il sangue ma anche linfonodi, milza, fegato ed altri organi.

Così ha origine una **Leucemia**.

La **velocità di progressione della malattia** è un fattore chiave nell'ulteriore classificazione della malattia. Riconosciamo così le forme **Acute** (evoluzione con tempistiche brevi o brevissime) dalle **forme Croniche** (evoluzione più lenta).

A seconda della linea cellulare verso cui evolve il clone leucemico, si parla di:

- Leucemia Linfoide Acuta o Linfoblastica (LLA)
- Leucemia Mieloide Acuta (LMA)
- Leucemia Linfatica Cronica (LLC)
- Leucemia Mieloide Cronica (LMC)

## LEUCEMIE ACUTE

### SINTOMI

I sintomi di una leucemia acuta si manifestano in genere rapidamente e di solito la diagnosi segue a breve. La colonizzazione delle cellule leucemiche (chiamate **Blasti**) nel midollo osseo comporta:

- mancata produzione dei globuli rossi, e quindi **Anemia**, per cui il paziente accusa stanchezza, mancanza di fiato (dispnea) per sforzi minimi, tachicardia, pallore della cute e delle mucose

- mancata produzione di neutrofili (**Neutropenia**), globuli bianchi specificatamente rivolti a difenderci dalle infezioni, per cui vi possono essere infezioni varie con febbre (otite, polmonite, faringite, ...)
- mancata produzione di piastrine (**Piastriropenia**), cioè di cellule che intervengono nei meccanismi della coagulazione del sangue, per cui vi possono essere sanguinamenti dal naso (**Epistassi**), dalle gengive (**Gengivorragie**), con le urine (**Ematuria**), comparsa di **ematomi** spontanei, o piccole emorragie cutanee puntiformi (**Porpora**).

Tra gli altri sintomi, vi possono essere dolori muscolari (**Mialgie**), dolori ossei, perdita di peso.

Se la malattia si è diffusa ad altri organi, vi può essere:

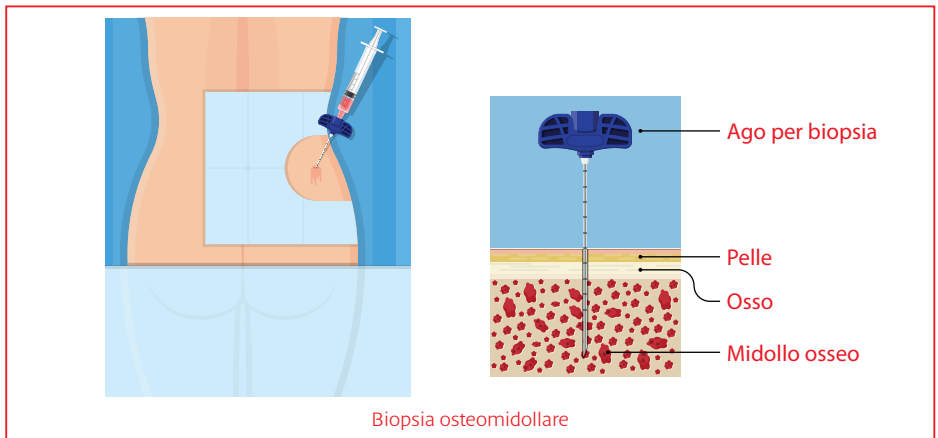
- ingrossamento della milza (**Splenomegalia**)
- ingrossamento dei Linfonodi (**Adenopatia**)
- ingrossamento del fegato (**Epatomegalia**)
- vi può essere interessamento del sistema nervoso centrale, con cefalea e vomito.

## DIAGNOSI

È necessaria una **visita medica** completa, da cui scaturirà l'indicazione ad una serie di accertamenti. Verranno eseguiti prelievi di sangue, in particolare l'**emocromo**, che consente di valutare il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi, delle piastrine e della quantità di emoglobina. Tale esame viene completato da uno studio della morfologia delle cellule al microscopio.

Se si sospetta una leucemia acuta, sarà necessario eseguire l'**analisi del midollo osseo**, che è la fabbrica dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine, mediante un prelievo (**Biopsia osteomidollare**), che viene generalmente effettuato in anestesia locale, a livello della cresta iliaca postero-superiore del bacino (nella parte alta del gluteo). Con tale procedura, si aspira sangue midollare e si preleva un piccolo cilindro di osso.

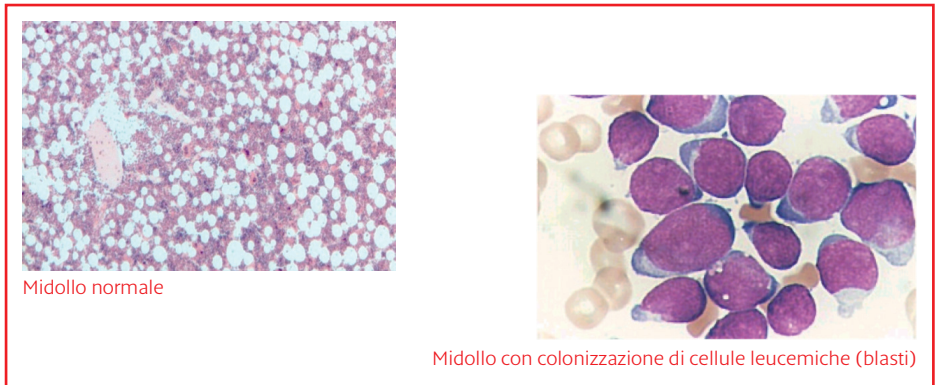
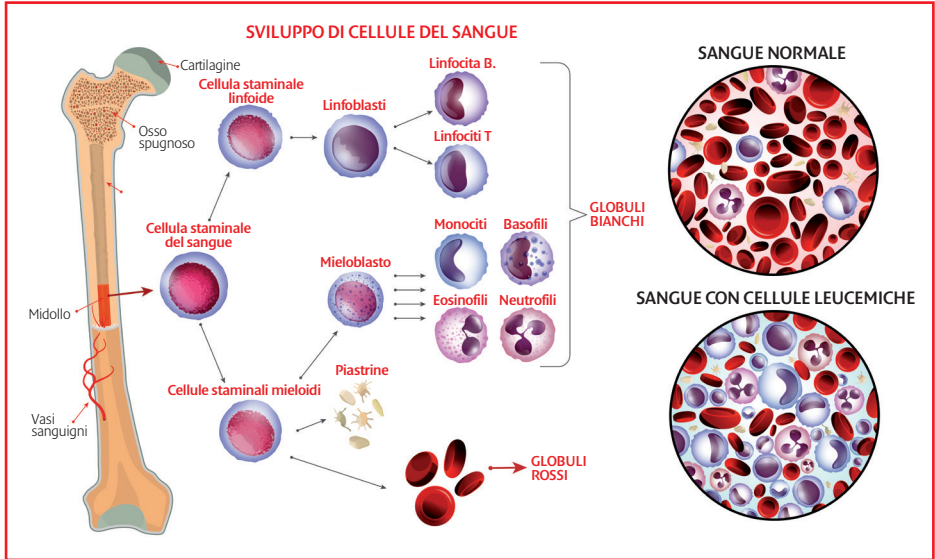
Sul sangue periferico e sul midollo ottenuto con la biopsia midollare, si eseguiranno delle analisi, che porteranno ad identificare meglio le cellule coinvolte.



## ANALISI MORFOLOGICA E CITOCHIMICA

L'**analisi morfologica** delle cellule, cioè l'osservazione al microscopio dello striscio di sangue (periferico e/o midollare), è il primo passo della procedura diagnostica. L'obiettivo dell'analisi è quello di rilevare la presenza di cellule immature (**Blasti**). Si parla di Leucemia Acuta se queste sono presenti in percentuali maggiori del 20% rispetto al totale nel midollo osseo, e maggiori del 5% nel sangue periferico.

L'**analisi citochimica**, che si basa sulla reazione delle cellule a specifiche colorazioni, permette di differenziare i blasti linfoidi dai blasti mieloidi.



**IMMUNOFENOTIPO MEDIANTE CITOMETRIA A FLUSSO**

Con tale analisi si studiano gli antigeni di superficie o intracitoplasmatici delle cellule, che sono molecole espresse dalle cellule in modo selettivo, in base al tipo cellulare ed alla fase di sviluppo della cellula. È come ottenere la “carta d’identità” dei blasti.

La maggior parte degli antigeni rilevati tramite l’immunofenotipo vengono denominati con la sigla CD (cluster of differentiation o cluster of designation) seguita da un numero. Questo tipo di denominazione è basata su una convenzione internazionale per l’identificazione di questi antigeni.

Grazie a quest’indagine si riesce a distinguere innanzitutto una leucemia linfoide acuta dalla leucemia mieloide acuta. All’interno della leucemia linfoide acuta, permette di definire il fenotipo B o T della cellula. All’interno della leucemia mieloide acuta, permette di classificare la stessa in altri 8 sottotipi (LAM M0, LAM M1, LAM M2, LAM M3, LAM M4, LAM M5, LAM M6, LAM M7).



È anche possibile che non si riesca a definire il fenotipo delle cellule e in questi casi si parla di **leucemie «ibride»** o **«bifenotipiche»**.

## BIOLOGIA MOLECOLARE E CITOGENETICA

Nelle leucemie vi sono danni genetici acquisiti che vengono studiati mediante l'analisi dei cromosomi e con analisi di biologia molecolare. Possiamo avere **traslocazioni**, cioè spostamenti di parti di cromosoma da un cromosoma all'altro, oppure perdita di una parte del cromosoma (**delezione**), oppure perdita di un cromosoma intero (**monosomia**), o acquisizione di un cromosoma sovranumerario (**trisomia**).

Queste alterazioni citogenetiche e molecolari sono utili nella diagnosi, nella definizione del rischio e nel valutare la risposta alla terapia. In particolare, alcune alterazioni sono anche bersaglio della terapia (ad esempio una tipica **traslocazione** è quella nota come **cromosoma Philadelphia** in cui dallo scambio di materiale genetico tra il cromosoma 9 ed il cromosoma 22, nasce un nuovo gene che codifica una nuova **proteina funzionale (BCR-ABL)**, causa principale della malattia). Ci sono farmaci intelligenti, diretti contro questa proteina chiamati **Inibitori delle Tirosinchinasi**.

Un altro esempio è la traslocazione 15;17 (scambio reciproco di materiale genetico tra il cromosoma 15 ed il cromosoma 17), che caratterizza la leucemia mieloide acuta M3, detta anche **Promielocitica**. La traslocazione 15;17 crea una proteina anomala (**PML/RARalfa**) che determina un blocco maturativo della cellula staminale mieloide a livello del promielocita. In questa leucemia l'acido retinoico ed il triossido d'arsenico, sono in grado di sbloccare tale blocco maturativo.

Una volta posta diagnosi di leucemia, si eseguono ulteriori accertamenti volti a capire quanto la malattia si è diffusa (TAC, radiografie, ecografia, esame del liquor mediante rachicentesi), ed esami del sangue e strumentali, per valutare la funzionalità dei vari organi (rene, cuore, polmone, fegato...) ed adeguare la terapia al soggetto.

## TERAPIA

La terapia, in linea generale, deve essere volta alla eradicazione del clone neoplastico. Essa consta di una fase di induzione, seguita da una fase di consolidamento.

Nella leucemia linfoide acuta, si prevede anche un mantenimento.

Il piano terapeutico dipende da vari fattori:

- tipo di leucemia (linfoide o mieloide)
- sottotipo di leucemia (leucemia promielocitica, pur essendo una leucemia acuta mieloide, viene trattata con schemi diversi)
- età del paziente
- condizioni cliniche
- presenza di grave infezione alla diagnosi
- presenza di malattia nel sistema nervoso centrale.

In pazienti anziani o molto fragili per comorbidità, può essere presa in considerazione una chemioterapia conservativa, con l'obiettivo di un controllo temporaneo della malattia. Negli altri pazienti, si prevede una chemioterapia intensiva, con lo scopo di eliminare le cellule leucemiche presenti nel sangue. La chemioterapia intensiva viene somministrata in regime di ricovero e per via endovenosa. È necessario per questo posizionare una cannula in una grossa vena, come la vena succlavia, posta sotto la clavicola, detta **Catetere Venoso Centrale**.

A seguito della chemioterapia, i valori dei globuli bianchi, delle piastrine e dei globuli rossi, scendono a livelli molto bassi (**fase di aplasia**), prima che le cellule normali inizino a ricrescere, mettendo il paziente a rischio di infezioni anche gravi, ed a sanguinamenti.

Accanto alla chemioterapia intensiva, si rende necessario un'intensa terapia di supporto, con trasfusione di globuli rossi e/o di piastrine, con somministrazione di antibiotici, antivirali, antifungini, fattori di crescita per cercare di prevenire le complicanze.

È molto importante che il paziente abbia un apporto nutrizionale adeguato come calorie e come tipologia di cibo. Vanno evitati i cibi crudi; nei casi di difficoltà all'alimentazione, si ricorre ad una terapia nutrizionale endovenosa.

Per ridurre il rischio infettivo, il paziente è ricoverato in camere di isolamento dedicate, in cui i visitatori possono accedere, dopo aver lavato le mani ed aver indossato indumenti protettivi, quali camice, mascherina, calzari soprascarpe e cuffia.

Una volta raggiunta la remissione completa, è necessario instaurare una terapia di consolidamento / mantenimento, al fine di mantenere la remissione completa il più a lungo possibile, ed ottenere la guarigione. Il tipo di **consolidamento** dipende dalle caratteristiche biologiche della malattia e dalle caratteristiche del paziente. Esso può essere solo chemioterapia o trapianto di midollo.

Le leucemie acute a buona prognosi non vengono candidate a trapianto, a meno che nel corso del trattamento, si assista ad una ricaduta della malattia, o la risposta venga giudicata incompleta.

Per il **trapianto allogenico**, si può utilizzare un donatore compatibile familiare o donatore non consanguineo.

Vi possono essere fonti alternative di midollo, quale il cordone ombelicale o donatore familiare parzialmente identico.

Prima del trapianto, al paziente viene somministrata una chemioterapia +/- radioterapia (**condizionamento**), indi le cellule staminali del donatore vengono reinfuse, di norma dopo 24 ore / 48 ore dal termine della chemioterapia di condizionamento, tramite catetere venoso centrale, come fosse una trasfusione.

Il condizionamento comporta la così detta fase di **Aplasia**, con abbassamento dei globuli bianchi, delle piastrine e dell'emoglobina, con il rischio sempre di infezioni e di emorragia.

La fase di aplasia termina quando le cellule staminali del donatore, che sono state infuse, proliferando maturano e si differenziano in globuli bianchi, in globuli rossi e piastrine (**fase di attecchimento**)

La durata dell'aplasia dipende dall'intensità del condizionamento, dal numero delle cellule staminali infuse e dal tipo di fonte utilizzata.

Il trapianto allogenico può essere associato a diverse complicanze:

- Infezioni batteriche, fungine e virali.
- Graft versus Host disease (cioè rigetto da parte delle cellule del donatore nei confronti del ricevente), con manifestazioni cliniche che possano interessare la cute, l'intestino, il fegato, il polmone. Per ridurre tale rischio, vengono somministrati farmaci immunosoppressori.
- Malattia venoocclusiva e danno degli endoteli dei vasi, con possibilità di formazione di trombi.

Quanto fin qui riportato è valido per tutte le leucemie acute. Nel seguito, vengono enunciate alcune peculiarità delle due grandi classi di leucemia linfatica acuta e leucemia mieloide acuta.

## LEUCEMIA LINFATICA ACUTA (LLA)

**La Leucemia Linfatica Acuta (LLA)** è una malattia caratterizzata dalla **proliferazione incontrollata** di una **cellula staminale**, già orientata verso la linea Linfoide B o T (**Linfoblasto**).

La maturazione del **linfoblasto** è un processo complesso che richiede una lunga e ordinata serie di eventi. Nel momento in cui quest'ordine viene alterato, il processo si interrompe. Questo può avvenire a seguito di lesioni genetiche multiple che portano le cellule a perdere una serie di funzioni, compreso il controllo replicativo, favorendo così la formazione di **cloni cellulari (blasti)** in grado di proliferare senza controllo, fino alla quasi totale sostituzione della normale popolazione cellulare.

Si distinguono leucemie linfoidi acute a cellule B (86% delle LLA) ed a cellule T (14% delle LLA).

La LLA deve essere considerata una **patologia sistemica** poiché i blasti, come già detto, oltre ad in-

vedere il midollo osseo e il sangue periferico, sono in grado di raggiungere ed infiltrarsi in altri organi e tessuti (linfonodi, milza, fegato, sistema nervoso centrale, ecc.).

La malattia si sviluppa per **cause non ancora definite**, ma per innescarne lo sviluppo sembra essere fondamentale una componente multifattoriale. Certamente hanno rilievo le numerose lesioni genetiche che si originano nel corso dello sviluppo delle cellule ma queste, da sole, non sembrano essere sufficienti per dare origine ad una leucemia. Dal **punto di vista ambientale** è accertata una relazione di causalità diretta tra l'esposizione ad alte dosi di radiazioni e/o a sostanze chimiche tossiche, come il benzene, e l'insorgenza della malattia.

## INCIDENZA

La LLA è una malattia peculiare dell'**età pediatrica** e rappresenta il tumore più frequente nei bambini, con una stima di 3-4 casi ogni 100.000 persone al di sotto dei 18 anni di età. L'**incidenza** presenta un picco entro i 10 anni di età e un nuovo picco al di sopra dei 50 anni, rimanendo comunque una malattia rara.

## FATTORI PROGNOSTICI

L'identificazione del **profilo di rischio** del paziente è importante per definire la prognosi della stessa. Il rischio viene calcolato sulla base di valori come l'**età**, il numero di **globuli bianchi**, la presenza di alcune **mutazioni citogenetiche/molecolari**, il **coinvolgimento di altri organi** ed il tempo necessario per raggiungere la **Remissione Completa (RC)** della malattia.

Oltre il 90% dei pazienti con LLA presenta delle **anomalie cromosomiche** differenti. La presenza di queste differenti forme influenza la prognosi in modo variabile, ad esempio la presenza del **gene di fusione TEL-AML1** è un indice di prognosi favorevole, soprattutto nei bambini.

## TERAPIA

Il **trattamento** di una LLA richiede tipicamente un trattamento suddiviso in più fasi: **induzione, consolidamento e mantenimento**. In generale l'obiettivo della prima fase (induzione) è quello di eliminare le cellule leucemiche con un trattamento intensivo seguito poi da un trattamento di consolidamento al raggiungimento della remissione di malattia e uno finale di mantenimento per evitare la recidiva. Su questo schema di base si adottano diverse strategie terapeutiche che sono per lo più dettate dall'età del paziente e dal profilo molecolare della malattia, come detto nelle caratteristiche generali.

## PARTICOLARITÀ

L'analisi della **Malattia Minima Residua (MMR)** consente di seguire la malattia ad un livello molecolare in modo da evidenziare eventuali residui di cellule leucemiche ben prima che la malattia si evidenzii dal punto di vista clinico. La valutazione della MMR è fondamentale nell'adeguamento delle terapie dopo la chemioterapia o in caso di **recidiva**. I dati dimostrano che una puntuale valutazione di questo aspetto porta ad un migliore risultato.

Per alcune specifiche forme di malattia, come la **Leucemia Philadelphia** accennata nel paragrafo della diagnosi, esistono farmaci di ultima generazione (**Inibitori delle Tirosinchinasi**), mirati a bloccare la proteina tumorale BCR-ABL.

Sono in fase di studio nuove terapie che mirano a contrastare la malattia, che sono per il momento a livello sperimentale.

## LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA)

La **Leucemia Mieloide Acuta (LMA)** è una malattia caratterizzata dalla proliferazione di cloni di cellule staminali ematopoietiche che non hanno completato il processo di maturazione. Queste cellule (**blasti**) rimpiazzano il normale tessuto ematopoietico nel midollo, alterando la produzione delle altre cellule (globuli rossi, piastrine e globuli bianchi), per poi entrare nel circolo sanguigno ed infiltrarsi in altri organi.

La LMA è una malattia molto eterogenea, sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista del profilo biomolecolare. Come in molte altre patologie non sono chiare le **cause**.

Esistono però dei **fattori di rischio** conosciuti, come l'esposizione a **radiazioni ionizzanti**, **fumo di sigarette**, **agenti chimici tossici** o la presenza di rari **disordini genetici** predisponenti (es: Sindrome di Down).

Possono far aumentare il rischio anche alcuni trattamenti oncologici, quali la chemioterapia e la radioterapia.

È inoltre possibile che la malattia sia il frutto dell'evoluzione di un precedente trattamento chemioterapico o radioterapico per altra neoplasia oppure l'evoluzione di una precedente **Sindrome Mielodisplastica** o **Sindrome Mieloproliferativa Cronica**, quali policitemia vera, trombocitemia essenziale, mielofibrosi. Se tali aspetti sono presenti nella storia clinica del paziente la leucemia mieloide acuta viene definita **LMA secondaria**.

Dal punto di vista molecolare la malattia è molto complessa e caratterizzata da numerosi danni genetici che cooperano per lo sviluppo della patologia. Le numerose mutazioni citogenetiche e molecolari incidono sulla prognosi in vario modo, vista la loro eterogeneità e complessità, non riteniamo utile la menzione in questo ambito.

### INCIDENZA

La LMA ha un'**incidenza** stimata in circa 3-4 casi per 100.000 persone per anno ma, essendo una malattia tipica dell'**età avanzata**, può arrivare anche a circa 10 casi per 100.000 persone per anno nella popolazione al di sopra dei 65 anni (70% dei casi totali). La malattia si presenta ad un'età media di circa **60 anni**.

La LMA si può presentare anche in **età pediatrica**. La **sindrome di Down** aumenta il rischio di sviluppare la malattia di oltre 10 volte.

### TERAPIA

La **terapia** si svolge con uno schema che prevede un'induzione, mirata all'ottenimento della remissione di malattia, seguita dalla terapia di consolidamento. Ad alcune categorie di pazienti, in relazione alla risposta clinica alle terapie, viene proposto il trapianto di **cellule staminali**, come esplicitato in precedenza.

Anche nella LMA è importante la valutazione della **malattia minima residua**.

Un importante fattore di valutazione della strategia terapeutica da adottare è legato all'età del paziente e al suo stato di salute generale.

### RICERCHE FUTURE

Sono in fase più o meno avanzata di studio diversi tipologie di **farmaci "intelligenti"**, cioè diretti verso uno specifico bersaglio molecolare. Gli **inibitori di FLT3** e delle  **tirosin chinasi** sono già in uso.

## LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)

La **Leucemia Linfatica Cronica (LLC)** è una neoplasia che consiste in un accumulo di linfociti maturi di tipo B nel midollo osseo, nel sangue e negli organi linfatici. I linfociti sono cellule del sistema immunitario che attivano le difese contro germi e cellule tumorali. Si distinguono in linfociti B e T.

Nella LLC, uno di questi linfociti, in genere un linfocita B, va incontro per cause non note ad una trasformazione maligna e produce un clone, ovvero un numero di cellule uguali caratterizzate da una lunga vita, con conseguente accumulo.

Le cause alla base della malattia non sono conosciute e, a differenza di altre forme di leucemia, non è neanche stabilita una relazione diretta tra radiazioni ionizzanti e l'insorgenza della LLC, ma è stata osservata una possibile relazione a seguito dell'utilizzo di **pesticidi** nelle attività agricole. Inoltre è possibile l'esistenza di una **predisposizione di tipo familiare**.

## INCIDENZA

La LLC è la forma di Leucemia più frequente negli **adulti** e l'incidenza è stimata in 5 casi per 100.000 persone l'anno. La **malattia** è tipica dell'età più avanzata con il 40% delle diagnosi effettuate oltre i 75 anni, solo il 15% entro i 50 anni. L'età media alla diagnosi è di circa 70 anni, con una leggera prevalenza degli uomini rispetto alle donne.

## SINTOMI

Nella maggioranza dei casi, la diagnosi di LLC viene posta in persone che godono di buona salute, in occasione di esami del sangue eseguiti per un controllo periodico o per altre cause (ad esempio un intervento chirurgico).

L'aumento dei globuli bianchi, ed in particolare dei linfociti, è la causa più frequente per cui il paziente si rivolge allo specialista ematologo.

In altri casi, il medico viene consultato per l'ingrossamento dei linfonodi o per il riscontro di un aumento della milza ad una visita o ad una ecografia.

In casi più rari, in particolare nelle persone con malattia più avanzata, il motivo per cui viene consultato il medico è la presenza di sintomi quali stanchezza, pallore, tachicardia, dispnea per piccoli sforzi in rapporto ad una situazione di anemia, oppure di sintomi emorragici dovuti all'abbassamento delle piastrine.

La LLC è anche caratterizzata da una condizione di **immunodepressione** che favorisce l'insorgere di infezioni o complicazioni con caratteristiche autoimmuni. Possibile anche la comparsa di **neoplasie secondarie**.

I meccanismi biologici alla base della progressione e proliferazione cellulare sono complessi e tuttora oggetto di studio. Anche se non è ancora definito quale sia la lesione genetica primaria da cui si origina la malattia, sono state identificate diverse alterazioni genetiche capaci di influenzare meccanismi che sembrerebbero favorire la proliferazione dei cloni, oltre che favorire meccanismi di farmacoresistenza.

## DECORSO DELLA MALATTIA

L'andamento nel tempo della LLC può essere molto differente da persona a persona. In alcuni soggetti la malattia rimane relativamente stabile e senza problemi pur in assenza di trattamento. Altri soggetti presentano una malattia che cresce lentamente negli anni, prima di aver bisogno di una cura specifica. Altri, in netta minoranza, presentano una malattia che richiede una cura sin dal primo momento in cui la LLC viene diagnosticata.

È possibile che la LLC evolva in un tipo di linfoma denominato **Sindrome di Richter** che ricorda per le sue caratteristiche quello del linfoma diffuso a grandi cellule. Questa condizione si rileva in circa il 10% dei casi.

## DIAGNOSI

La **diagnosi** si basa principalmente sulla valutazione numerica, morfologica e immunofenotipica dei **linfociti**. La malattia viene scoperta solitamente nel corso di normali **analisi di routine**, al riscontro di un numero di linfociti superiore alla norma ( $>5000\text{cell}/\mu\text{L}$ ) e in assenza di un quadro clinico sintomatico. Successivamente a questo primo riscontro seguono la diagnosi morfologica, effettuata osservando al microscopio uno striscio di sangue periferico.

A questo fa seguito l'esame immunofenotipico, sempre eseguito su sangue periferico. Con tale esame si identificano degli **antigeni di superficie** specifici delle cellule di LLC, che ci permettono di differenziare le cellule di LLC dai linfociti normali e dai linfociti di altre forme di linfoma.

Un'altra analisi importante è lo studio citogenetico in FISH, che permette di evidenziare alcune anomalie cromosomiche specifiche della LLC e che possono avere valenza prognostica e terapeutica (ad esempio la delezione del cromosoma 17 implica una ridotta risposta alla chemioterapia).

Una volta confermata la diagnosi, gli esami necessari per definire lo stadio della malattia sono:

- Esami del sangue, per valutare il valore di LDH, il dosaggio di immunoglobuline (anticorpi che ci difendono dalle infezioni) e della beta2microglobulina.
- Radiografia del torace, ecografia dell'addome ed in casi selezionati TAC collo, torace, addome per valutare i linfonodi profondi.
- La biopsia del midollo osseo non è indispensabile in tutti i casi, ma è suggerita in alcune situazioni per chiarire se l'anemia o la piastrinopenia sono dovute ad una massiva sostituzione del midollo osseo da parte delle cellule di LLC, o se ci sono altre cause.
- La biopsia di un linfonodo può essere utile nei casi dubbi, in cui non si riesce a formulare una diagnosi con il solo esame del sangue. Inoltre è obbligatoria quando si sospetta l'evoluzione in un linfoma a grandi cellule (Sindrome di Richter).

Dal punto di vista clinico si utilizza una doppia classificazione (**Rai e Binet**) per definire la categoria di rischio della malattia. La stadiazione secondo Rai, più utilizzata negli Stati Uniti, divide la malattia in cinque stadi, indicati come “**stadio 0**” (solo aumento dei linfociti, detto linfocitosi), “**stadio I**” (linfocitosi e ingrossamento dei linfonodi), “**stadio II**” (linfocitosi e ingrossamento della milza e/o ingrossamento del fegato, con o senza ingrandimento dei linfonodi), “**stadio III**” (linfocitosi più anemia, con o senza ingrandimenti dei linfonodi, della milza o del fegato), “**stadio IV**” (linfocitosi più piastrinopenia, cioè riduzione delle piastrine, con o senza ingrandimenti dei linfonodi, della milza o del fegato).

**La classificazione di Binet**, più usata in Europa e da noi adottata, distingue la malattia in tre stadi:

- “**Stadio A**” (linfocitosi con tre stazioni linfonodali coinvolte, senza anemia o piastrinopenia)
- “**Stadio B**” (linfocitosi con più di tre stazioni linfonodali coinvolte, senza anemia o piastrinopenia)
- “**Stadio C**” (linfocitosi con anemia e/o piastrinopenia)

## TERAPIA

A fronte della complessità della malattia, la **strategia terapeutica** deve essere valutata in relazione a fattori come: età e condizioni del paziente, valutazione del rischio della malattia e delle sue caratteristiche biologiche. Ad esempio, nei pazienti asintomatici l'attuale propensione è quella di non trattare il paziente, mantenendolo sotto stretto controllo fino all'eventuale evoluzione della malattia (**wait and see**, ovvero **aspetta ed osserva**).

I criteri per decidere se iniziare la terapia sono:

- Presenza di anemia e/o piastrinopenia (quindi Stadio C di Binet)
- Presenza di ingrandimento progressivo, significativo e sintomatico dei linfonodi (Stadio B di Binet in progressione)
- Presenza di febbre, sudorazione notturna, calo ponderale non spiegabile e maggiore del 10% del peso in sei mesi.

Quando viene stabilita la necessità di un trattamento, il paziente deve essere valutato per scegliere la cura più appropriata al suo caso. Vengono valutate le caratteristiche biologiche della malattia e del paziente, quali età e comorbidità.

La terapia di prima linea in genere utilizza un **anticorpo monoclonale (Rituximab, Obinotuzumab)** diretto contro l'antigene CD20, espresso sulle cellule di LLC più **chemioterapia**.

Il tipo di chemioterapia sarà scelto in base all'età e alle comorbidità: pazienti con età < 65 anni e senza comorbidità (**pazienti fit**) si opta in genere per Fludarabina e Ciclofosfamide; pazienti con età > 65 anni (**pazienti unfit**) si opta in genere per Bendamustina; pazienti anziani o fragili per comorbidità (**pazienti frail**) si opta per Clorambucile.

Se vi è la delezione del cromosoma 17 o la mutazione del gene P53, la risposta alla chemioterapia è scarsa, per cui si sceglieranno farmaci di recente introduzione quali Ibrutinib, Idelalisib, e Venetoclax, quest'ultimo solo se non c'è stata risposta ai precedenti. Questi farmaci sono utilizzati anche nelle

prime e successive recidive. Sono farmaci somministrati per via orale, richiedono una somministrazione continua, sino a progressione o a tossicità.

Dato il maggior rischio infettivo dei pazienti affetti da LLC, è utile la vaccinazione contro l'influenza stagionale e la vaccinazione contro lo pneumococco, da effettuarsi quando il paziente non è in terapia con l'anticorpo monoclonale (Rituximab o Obinotuzumab), perché in corso di tale terapia non vi è risposta. È utile vaccinare i conviventi, per avere l'effetto gregge (ridurre la trasmissione della malattia, aumentando il numero dei pazienti immuni).

In caso di severa ipogammaglobulinemia (riduzione degli anticorpi), si valuta la somministrazione endovena o sottocute di gammaglobuline.

### **PARTICOLARITÀ**

Quando il numero di **linfociti B clonali** è inferiore a 5000 cell/μL e non sono presenti linfonodi o organi ingrossati, ma le cellule hanno un profilo immunofenotipico compatibile con la LLC, si parla di **Linfocitosi B-monoclonale**. Questa rappresenta una condizione che può essere predisponente a una evoluzione in LLC.

## **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)**

La **Leucemia Mieloide Cronica (LMC)** è un disordine mieloproliferativo che ha un andamento tipicamente multifasico. La LMC è una malattia caratterizzata da un tipico **danno cromosomico (cromosoma Philadelphia o Ph<sup>+</sup>)**, così chiamato perché scoperto nel 1960 a Philadelphia). Il cromosoma Philadelphia si forma in seguito ad una traslocazione reciproca tra il cromosoma 9 e il cromosoma 22, cioè una porzione di cromosoma 9 si lega al cromosoma 22 e viceversa. Questa traslocazione genera un gene ibrido BCR-ABL che a sua volta dà origine ad una proteina anomala, una tirosin-chinasi, che fa proliferare le cellule in modo incontrollato, generando la leucemia mieloide cronica. Nel tempo, le cellule portatrici di BCR-ABL vanno incontro ad altre lesioni genetiche che sono responsabili del decorso della malattia.

Le **radiazioni ionizzanti** sono uno degli agenti per cui si è accertata una responsabilità dell'insorgere della malattia. Per altri elementi, come il **benzene**, esistono indicazioni in tal senso ma ancora non vi è una certezza assoluta.

### **INCIDENZA**

La **malattia** colpisce circa 2 persone su 100.000 ogni anno, particolarmente tra i **40-50 anni di età** e con una prevalenza per gli **uomini**.

### **DECORSO**

La malattia si presenta, generalmente, in una **fase cronica**, tipicamente asintomatica, che poi evolve in una fase intermedia definita **fase accelerata**, la quale si distingue per la progressiva perdita della capacità maturativa delle **cellule midollari**. La fase successiva, denominata **fase acuta o crisi blastica**, presenta il tipico blocco maturativo della leucemia acute e può essere una leucemia acuta mieloide Philadelphia positiva oppure una leucemia linfoide acuta Philadelphia positiva (vedi Leucemie Acute). Ogni fase può avere tempi di sviluppo variabili e non definibili a priori.

### **DIAGNOSI**

La quasi totalità della **diagnosi** è effettuata durante la **fase cronica**, spesso in modo assolutamente casuale attraverso i normali controlli del sangue, eseguiti per routine o altra causa (es: intervento chirurgico). L'emocromo evidenzia un numero di globuli bianchi aumentato (leucocitosi) e/o un aumento di piastrine (**piastrinosi o trombocitosi**). Nella fase cronica, più raramente, può esservi una riduzione delle piastrine (**piastrinopenia**).

Nella fase cronica i sintomi clinici possono essere lievi o assenti, solitamente se presenti includono: **febbriola, astenia, perdita di peso, sudorazioni notturne**. In quasi la metà dei casi è possibile

riscontrare un ingrandimento della milza (**splenomegalia**), che può essere asintomatico oppure se l'ingrandimento è importante può comportare senso di ripienezza post-prandiale, dolore al fianco sinistro, aumento di volume dell'addome.

La **conferma** della diagnosi avviene attraverso:

- l'**analisi del midollo osseo**, che è la fabbrica dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine, mediante un prelievo (**Biopsia osteomidollare**), che viene generalmente effettuato in anestesia locale, a livello della cresta iliaca postero-superiore del bacino (nella parte alta del gluteo). Con tale procedura, si aspira sangue midollare e si preleva un piccolo cilindro di osso.
- l'**analisi al microscopio dello striscio di sangue periferico e midollare** per vedere la morfologia delle cellule e contare il numero delle cellule immature (blasti)
- l'**esame citogenetica su sangue periferico e su midollo** per studiare i cromosomi ed evidenziare il cromosoma Philadelphia, la cui presenza è patognomonica e diagnostica
- l'**analisi in FISH su sangue periferico e su midollo** è sempre un'analisi citogenetica più approfondita che permette di vedere le cellule portatrici della traslocazione 9;22
- l'**analisi molecolare su sangue periferico e su midollo** che consente di valutare la quantità di gene BCR-ABL ed è utile per monitorare la risposta alla terapia (es: quando la quantità di questo gene è < 0.1% si parla di Risposta Molecolare Maggiore).

Una volta confermata la diagnosi, altri esami necessari sono:

- Esami del sangue, per valutare il valore di LDH, la funzionalità epatica e renale, il dosaggio dell'acido urico.
- Radiografia del torace, ecografia dell'addome ed in casi selezionati TAC collo, torace, addome.

## TERAPIA

La **terapia** della LMC è stata completamente rivoluzionata dall'avvento degli **inibitori delle Tirosin Chinasi (TKI)**, che hanno inaugurato l'era delle terapie mirate. Imatinib è il nome del capostipite di tali farmaci e si assume per via orale, una volta al giorno. Ci sono farmaci di 2° e 3° generazione, quali Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib e Ponatinib che agiscono sullo stesso bersaglio e alcuni di essi su specifiche mutazioni genetiche acquisite. Tutti vengono assunti per via orale. Gli effetti avversi sono diversi tra i diversi farmaci; esempio: Imatinib comporta dolori e crampi muscolari (mialgie), ritenzione idrica. Dasatinib può comportare versamenti pleurici o pericardici. Bosutinib può dare diarrea. Nilotinib e Ponatinib possono portare a complicanze cardiovascolari. La scelta del farmaco è basata sulle caratteristiche del paziente e sul profilo di tossicità del farmaco.

Entro 3 mesi dall'inizio del trattamento, si dovrebbe avere una Risposta Ematologica Completa, cioè normalizzazione dell'emocromo. Nei mesi successivi, deve esserci la Risposta Citogenetica e la Risposta Molecolare (riduzione fino alla scomparsa del gene BCR-ABL). La resistenza ai TKI è causata da due differenti modalità: in una la **mutazione puntiforme** (la sostituzione di un singolo amminoacido) non rende possibile l'azione dell'inibitore, nell'altra si attivano **vie secondarie** che regolano la proliferazione cellulare.

Le resistenze ai TKI aumentano con l'evolversi della malattia, quindi sono maggiori sia nella fase accelerata che, ancor di più, nella fase della crisi blastica.

Nei casi in cui la risposta non venga comunque raggiunta o la malattia evolva nella sua fase acuta, un'opzione terapeutica potrà essere il **trapianto di cellule staminali** (vedi capitolo Leucemie Acute).

## RICERCHE FUTURE

Le ricerche sono rivolte a ottimizzare le terapie esistenti attraverso l'utilizzo incrociato di tutte le generazioni di inibitori disponibili, anche per contrastare la comparsa di eventuali **resistenze al trattamento**.



Per coloro che invece rispondono in maniera efficace ai farmaci ed hanno ottenuto una risposta molecolare profonda, l'attuale obiettivo della ricerca è quello di capire se è possibile e quando **interrompere l'assunzione degli inibitori**.



## neoplasie mieloproliferative croniche

Oltre alla leucemia mieloide cronica, di cui abbiamo parlato, tra le neoplasie mieloproliferative croniche si annoverano: Policitemia vera, Mielofibrosi primaria, Trombocitemia essenziale (primaria). In tali neoplasie le cellule ematopoietiche nel midollo osseo crescono e si riproducono in modo eccessivo o vengono sostituite dall'eccessiva crescita di tessuto fibroso, come nella mielofibrosi. Talvolta, le cellule ematopoietiche compaiono e si riproducono nella milza e nel fegato. Le neoplasie mieloproliferative sono causate da mutazioni genetiche. Generalmente si tratta di mutazioni acquisite, non ereditarie, anche se vi sono rare famiglie nelle quali ne sono colpiti più membri.

### POLICITEMIA VERA

La policitemia vera provoca un aumento della produzione di tutti i tipi di cellule ematiche: globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

#### INCIDENZA

La policitemia vera si verifica in circa 2 persone su 100.000. L'età media al momento della diagnosi della malattia è di 60 anni, ma può anche comparire prima dei 40 anni.

#### SINTOMI

Spesso, i soggetti con policitemia vera sono asintomatici per anni. Generalmente i primi sintomi sono debolezza, stanchezza, cefalea, stordimento, respiro affannoso, sudorazioni notturne, prurito dopo il bagno o la doccia. Il fegato e la milza possono ingrossarsi in quanto entrambi iniziano a produrre cellule ematiche. Contemporaneamente all'ingrossamento di fegato e milza, si sviluppa un senso di distensione addominale.

#### DECORSO

Con il trattamento la maggioranza dei pazienti con policitemia vera sopravvive per decenni. Il 15% circa dei soggetti sviluppa mielofibrosi e una piccola percentuale può sviluppare leucemia acuta.

#### DIAGNOSI

La policitemia vera può essere diagnosticata mediante un emocromo eseguito per altri motivi, perfino in assenza di sintomi. La conta eritrocitaria, il livello della proteina che trasporta l'ossigeno nei globuli rossi (emoglobina) e la percentuale di globuli rossi nel volume ematico totale (ematocrito) risultano elevati in modo anomalo. In genere vi è un incremento del numero delle piastrine e dei globuli bianchi.

La diagnosi non può essere basata esclusivamente sul valore dell'ematocrito. Una volta rilevato l'aumento della conta dei globuli rossi (**eritrocitosi**), bisogna determinare se si tratta di policitemia vera o di policitemia causata da altri fattori (eritrocitosi secondaria). È importante il dosaggio dei livelli ematici di eritropoietina, un ormone che stimola il midollo osseo a produrre globuli rossi. I livelli di eritropoietina di solito sono estremamente bassi nella policitemia vera, ma risultano spesso, anche se non sempre, normali o alti nell'eritrocitosi secondaria.

Si eseguono analisi per verificare la presenza di mutazioni del gene JAK2. Infatti, oltre il 95% dei soggetti affetti da policitemia vera presenta una mutazione del gene JAK2, che provoca una produzione eccessiva di cellule ematiche.

Inoltre, in alcuni soggetti con policitemia vera sono state scoperte mutazioni del gene della calreticolina (CALR) e in altri geni. Queste mutazioni portano a un'attivazione sostenuta della chinasi JAK2, l'enzima che determina una produzione eccessiva di globuli rossi. Può essere necessario eseguire l'esame del midollo osseo tramite biopsia osteomidollare, esame consigliabile prima di avviare una terapia citoriduttiva.

## TERAPIA

Il trattamento non cura la policitemia vera, ma può controllarla riducendo la probabilità che si sviluppino complicanze come la formazione di coaguli di sangue. L'obiettivo del trattamento è quello di ridurre il numero dei globuli rossi, attraverso salassi periodici.

L'aspirina può contribuire ad alleviare i sintomi correlati alle alte conte piastriniche, come le emicranie che compromettono la visione, il bruciore e l'arrossamento di mani e piedi e ridurre il rischio trombotico. Tra i trattamenti farmacologici per ridurre i valori dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine, vi sono farmaci chemioterapici quali idrossiurea o pipobromano, oppure farmaci immunomodulatori quali l'interferone alfa-2b pegilato o inibitori di JAK2 ruxolitinib.

## TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

La trombocitemia essenziale è una neoplasia mieloproliferativa caratterizzata da un'eccessiva produzione di piastrine che causa anomalie della coagulazione del sangue o sanguinamenti.

### INCIDENZA

L'incidenza è stimata in circa 1.5-2.4 casi per 100000 persone, simile a quella della Policitemia Vera. Di solito si osserva in soggetti di età superiore ai 50 anni. A volte colpisce donne più giovani.

### SINTOMI

La trombocitemia primaria può essere sintomatica o meno. I sintomi, se presenti, sono causati dal blocco di alcuni vasi sanguigni da parte dei coaguli di sangue e possono includere: arrossamento e calore di mani e piedi, spesso accompagnati da bruciore (eritromelalgia), formicolio e altre sensazioni anomale dei polpastrelli, delle mani e dei piedi, dolore toracico, perdita della vista o visione di puntini, cefalea, debolezza, vertigini, sanguinamenti, di solito lievi (come sanguinamenti dal naso, facilità alla formazione di lividi, lieve essudato dalle gengive o sanguinamenti nel tratto digerente).

La milza può aumentare di volume, ma questo evento (**splenomegalia**) è raro.

### DECORSO

L'aspettativa di vita è quasi normale. Sebbene sia spesso sintomatica, il decorso della malattia è benigno. La trasformazione leucemica si verifica in meno del 2% dei pazienti.

### DIAGNOSI

La diagnosi di trombocitemia primaria viene formulata in base ai sintomi e dopo aver constatato l'aumento delle piastrine nell'emocromo ed aver escluso cause di piastrinosi reattiva (perdite ematiche, traumi, infezioni, neoplasie, splenectomia)

La causa è una mutazione genetica, che di solito interessa i geni della chinasi di Janus 2 (JAK2), il recettore della trombopoietina (MPL) o la calreticolina (CALR). Reperire la mutazione di uno di questi geni conferma la diagnosi di trombocitemia essenziale, ma l'assenza di mutazioni non la esclude. Per cui è importante in presenza di piastrinosi ricercare su sangue periferico, tali mutazioni. Può essere necessario eseguire l'esame del midollo osseo tramite biopsia osteomidollare, esame consigliabile prima di avviare una terapia citoriduttiva.

## TERAPIA

Un farmaco che generalmente si usa è l'aspirina per ridurre il rischio trombotico. A seconda del

rischio trombotico che va stratificato sulla base dell'età, della presenza della mutazione del JAK2, della presenza di altri fattori di rischio trombotico quali dislipidemia, obesità, tabagismo, anamnesi di pregresse trombosi, si impone anche una terapia citoriduttrice con lo scopo di ridurre la conta piastrinica (es; idrossiurea, anagrelide, interferone-alfa).

## **MIELOFIBROSI IDIOPATICA**

La mielofibrosi è una malattia in cui il tessuto fibroso del midollo osseo sostituisce le cellule ematopoietiche, causando la formazione di globuli rossi di forma anomala, anemia e ingrossamento della milza.

### **INCIDENZA**

L'incidenza della malattia è bassa (stimata in circa 0,5-1,3 casi su 100000 persone) e rientra nella definizione di malattia rara. Colpisce per lo più soggetti di età compresa tra i 50 e i 70 anni, soprattutto gli uomini.

### **SINTOMI**

La mielofibrosi inizialmente può essere asintomatica. Successivamente compaiono sintomi legati all'aumento della milza (splenomegalia). Tale aumento può essere cospicuo fino ad occupare gran parte dell'addome causando al paziente senso di distensione addominale, ripienezza post-prandiale, dolore al livello della milza. Sintomi legati all'anemia (stanchezza, debolezza, dispnea da sforzo, ecc.), alla alterazione del numero delle piastrine, che possono essere sia elevate che ridotte con manifestazioni trombotiche ed emorragiche. Compaiono sintomi costituzionali come perdita di peso, malessere generalizzato, febbre, sudorazione notturna e calo ponderale. Se il numero di globuli bianchi si riduce, l'organismo è a rischio di infezioni.

### **DECORSO**

La sopravvivenza media nella mielofibrosi primaria è variabile. Vi sono pazienti con decorso indolente e pazienti con decorso acuto. Sono disponibili alcuni sistemi di stratificazione del rischio che tenendo conto di dati clinici, valori laboratoristici e dati di biologia molecolare identificano i vari gruppi prognostici e guidano la decisione terapeutica.

### **DIAGNOSI**

La mielofibrosi primaria deve essere sospettata in pazienti con splenomegalia, infarto splenico e anemia. Se si sospetta la patologia, è opportuno effettuare l'emocromo, e devono essere esaminati lo striscio di sangue periferico e una biopsia midollare. La diagnosi di mielofibrosi primaria è confermata rilevando una mutazione in JAK2, CALR o MPL. Un più ampio pannello di sequenziamento di nuova generazione può rilevare mutazioni geniche associate a un aumentato rischio di trasformazione leucemica e può quindi essere utile per la prognosi.

### **TRATTAMENTO**

La terapia è mirata al controllo dei sintomi e alle complicanze. Alcuni pazienti possono essere osservati senza trattamento. Nella mielofibrosi primaria precoce, l'interferone peghilato ha dimostrato di ridurre la fibrosi del midollo e le dimensioni della milza, e può essere usato nei pazienti a basso rischio.

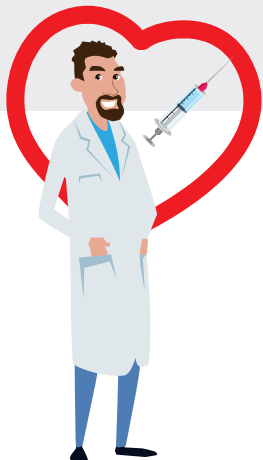
Per la mielofibrosi primaria avanzata, il ruxolitinib rappresenta la terapia di scelta.

Il fedratinib, anch'esso un inibitore della JAK, può essere utilizzato quando vi è resistenza o intolleranza al ruxolitinib.

I corticosteroidi a basso dosaggio possono essere utilizzati a breve termine per il controllo dei sintomi.

Per i pazienti con malattia avanzata può essere valutata l'indicazione al trapianto di cellule staminali allogeniche.

Altre terapie sono: androgeni, eritropoietina e trasfusioni per correggere l'anemia, radioterapia splenica o talidomide con corticosteroidi per cercare di ridurre la milza.



## linfomi

I **Linfomi** sono tumori causati dalla proliferazione di un particolare tipo di globulo bianco: il **linfocita**. I linfociti normali sono cellule del sistema immunitario che ci difendono nei confronti di microorganismi, quali virus e batteri, ma anche contro le cellule tumorali che si formano nel nostro corpo. I linfociti si distinguono in Linfociti B (il cui sviluppo avviene nel midollo osseo) e Linfociti T (il cui sviluppo avviene nel timo).

Per ragioni genetiche (comparsa di mutazioni) i linfociti possono acquisire la capacità di replicarsi in modo incontrollato e possono non andare incontro alla morte programmata (apoptosi). Questo permette loro di invadere ed accumularsi nei linfonodi, o in altri organi (midollo, sangue, fegato, milza, polmone, cute...), generando così il Linfoma.

I linfomi comunque possono essere suddivisi in due grandi gruppi:

- **Linfoma di Hodgkin (LH)**, dovuto alla trasformazione dei linfociti B, prende il nome dal medico che per primo descrisse la malattia nel 1832. Può presentarsi in soggetti di tutte le età, ma è più frequente nei giovani tra i 15 e 35 anni, o in adulti sopra i 50 anni. Può essere di **tipo classico**, a sua volta distinto in quattro tipi diversi (sclerosi nodulare, cellularità mista, deplezione linfocitaria, ricco in linfociti) o Linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare.
- **Linfoma non Hodgkin (LNH)**, in cui possono essere coinvolti entrambe le tipologie di linfociti B (90% dei Linfomi) e Linfociti T (10% dei Linfomi). Un'ulteriore classificazione dei Linfomi non Hodgkin a cellule B li suddivide in forme **indolenti** (a basso grado di malignità, che si sviluppano lentamente e possono essere a lungo asintomatici) e Linfomi **aggressivi**, che progrediscono più rapidamente e richiedono cure più intense. Esistono almeno 30 tipi di Linfomi non Hodgkin.

Tra i **Linfomi indolenti** citiamo come principali:

- **Linfoma follicolare**, caratterizzato da un'alterazione dei cromosomi 14 e 18, che causa l'attivazione del gene BCL2; esso rappresenta il 30-35% di tutti i Linfomi.
- **Linfoma marginale**, rappresenta l'8% di tutti i Linfomi, può esordire nei linfonodi, ma anche nel tessuto linfoide di alcuni organi, quali stomaco, tessuti dell'orbita, bronchi, cute, ghiandole salivari, tiroide e milza. Il Linfoma marginale dello stomaco è spesso correlato ad un'infezione cronica da parte di Helicobacter Pylori e l'eradicazione del batterio mediante terapia antibiotica mirata può portare anche alla guarigione del linfoma stesso. La stessa evenienza può accadere per le forme oculari di Linfoma causate da un'infezione da parte di Clamydia Psitaci, che può regredire con l'uso di antibiotici quali le tetracicline. Altri linfomi marginali sono correlati alla infezione del virus dell'epatite C.
- **Linfoma linfocitico**, che è una forma di linfoma correlata alla leucemia linfatica cronica.

Tra i **Linfomi aggressivi** citiamo come principali:

- **Linfoma B diffuso a grandi cellule**, che rappresenta il 30-40% dei Linfomi dell'adulto e può causare sintomi sistemici.
- **Linfoma di Burkitt** e **Linfoma linfoblastico**, a rapidissima crescita, che richiedono un trattamento immediato ed intensivo.
- **Linfoma mantellare**, caratterizzato da un'alterazione dei cromosomi 11 e 14.

I **Linfomi a cellule T** sono rari e ne esistono molti tipi:

- **Linfomi a sviluppo da cellule T più mature** (Linfoma cutaneo, quali Micosi fungoide e Sindrome di Sezary; Linfoma angioimmunoblastico, Linfoma anaplastico)
- **Linfomi a sviluppo da cellule T più immature** (Linfoma linfoblastico a cellule T) che determina un grosso tumore nel mediastino, e si comporta come una Leucemia acuta.

Con la dizione “Linfoma aggressivo”, intendiamo la velocità di progressione della malattia, ma non significa che non sia curabile. Al contrario, mentre i Linfomi indolenti sono curabili, ma tendono a recidivare, i Linfomi aggressivi possono guarire definitivamente.

## CAUSE

Anche se i fattori che possono dare origine alla malattia sono in gran parte sconosciuti è noto che infezioni da alcuni virus o batteri, così come alcune **malattie croniche**, aumentano il rischio di sviluppare un linfoma.

A causa delle molteplici mutazioni che, per di più, possono insorgere in diverse fasi dello sviluppo del linfocita, le caratteristiche dei linfomi sono estremamente variabili.

Per quanto riguarda i **fattori ambientali** i rischi possono venire dall'esposizione a **pesticidi, agenti chimici tossici e radiazioni ionizzanti**.

## INCIDENZA

Ogni anno circa 4 persone ogni 100.000 abitanti contraggono un Linfoma di Hodgkin che, quindi, è considerato una **malattia abbastanza rara**. Non bisogna però dimenticare che nell'ambito della popolazione di età compresa fra i 15 e i 35 anni rappresenta una delle più frequenti forme tumorali. I Linfomi non Hodgkin rappresentano globalmente il 4-5% delle nuove diagnosi di neoplasia nella popolazione occidentale e in Italia sono la quinta forma di cancro più comune negli uomini e la sesta nelle donne. L'**età mediana** di insorgenza è compresa tra i **50 e 60 anni** e l'incidenza tende ad incrementare con l'aumentare dell'età. Tuttavia il LNH può presentarsi ad ogni età. In Italia si calcolano 15-18 nuovi casi per 100.000 abitanti ogni anno.

## SINTOMI

Nella maggior parte dei casi il **primo sintomo** del linfoma è l'**ingrossamento di uno o più linfonodi superficiali** nelle regioni del collo, ascelle o inguine, non motivati da infezioni. I linfonodi ingrossati sono in genere non dolenti, di consistenza aumentata e di aspetto globoso. La persistenza di un ingrossamento dei linfonodi per più di tre-quattro settimane necessita di una valutazione da parte di un medico.

Altri sintomi possono essere la presenza di febbre o **febbre** persistente, **sudorazioni notturne** profuse, calo di peso inspiegabile. È molto importante riferire al medico questi sintomi (chiamati **sintomi sistemici**), in quanto possono essere espressione di malattia in stadio avanzato e determinano la sotto classificazione del Linfoma in **Stadio A**, se mancano questi sintomi, e **Stadio B**, se sono presenti.

Nel Linfoma di Hodgkin può esserci **prurito irrefrenabile**, che non risponde alle comuni terapie antistaminiche.

In presenza di linfoma possono esserci altri sintomi dovuti all'interessamento di organi non linfatici: tosse, dispnea, dolori toracici per l'interessamento dei linfonodi mediastinici e/o del polmone. Inoltre, anoressia, sensazione di sazietà, dolori addominali, diarrea o stitichezza, aumento del volume dell'addome possono essere in rapporto ad interessamento dello stomaco, dell'intestino, del fegato, della milza, o per presenza di grossi linfonodi addominali.

Confusione mentale, disturbi della parola, cefalea, perdita della forza di uno o più arti, possono essere segno di interessamento del sistema nervoso centrale.

Bisogna precisare che questi sintomi non sono caratteristici del linfoma, e possono essere presenti in numerose malattie. Anche l'ingrossamento dei linfonodi può essere dovuto a malattie infettive (ad esempio mononucleosi, toxoplasmosi...), malattie infiammatorie, tumori di altra origine.

## DIAGNOSI

La diagnosi richiede l'asportazione chirurgica del tessuto patologico (solitamente un **linfonodo**) e il successivo esame istologico.

Un medico può sospettare un tipo di Linfoma, ma la diagnosi di certezza, si ha solo con l'esame istologico. Il tessuto prelevato è sottoposto ad indagini immunologiche e genetiche per stabilire il sottotipo istologico di Linfoma.

Le analisi genetiche, in particolare, servono ad identificare eventuali anomalie del DNA, alcune delle quali sono caratteristiche di un tipo di Linfoma, e non di altri, ad esempio la traslocazione 11;14 è tipica del Linfoma mantellare; la traslocazione 14;18 è tipica del Linfoma follicolare. Inoltre queste indagini sono anche importanti per verificare l'efficacia della terapia: infatti con le metodiche oggi disponibili, è possibile identificare la persistenza di eventuali anomalie genetiche, anche in soggetti in apparente remissione completa. Si parla di valutazione della **malattia minima residua (MRD)**. In termini pratici, se le anomalie genetiche scompaiono dopo la terapia, è molto probabile che il paziente sia guarito. Se persistono, il paziente è a rischio di recidiva.

## STADIAZIONE

Una volta ottenuta la diagnosi istologica è necessario effettuare la **stadiazione della malattia**. La diagnostica per immagini con ecografie, **TAC** e **PET**, è indispensabile per l'esatta definizione delle sedi di malattia.

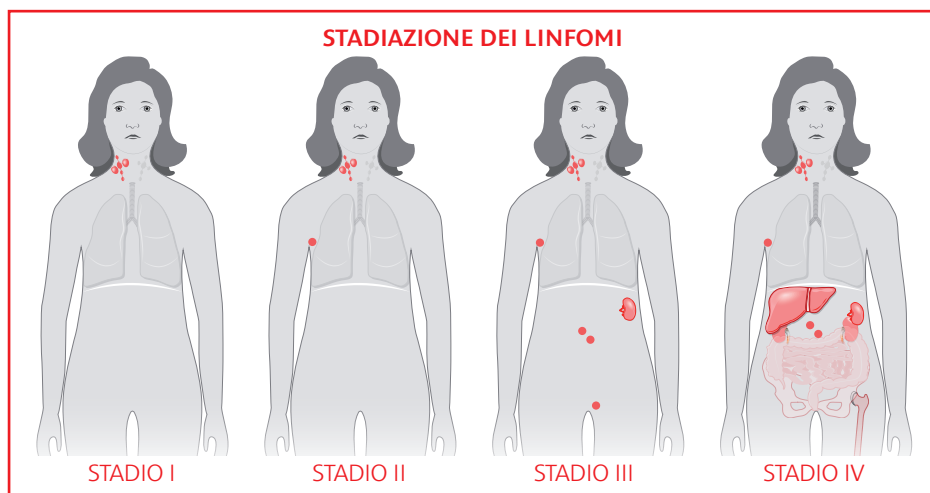
Sono necessari anche esami del sangue ed esami per stabilire la funzionalità d'organo (come funzionano il cuore, i reni, i polmoni, fegato...) per programmare la terapia in rapporto al tipo di Linfoma, ed alle caratteristiche del paziente.

Specie nei Linfomi non-Hodgkin, è necessario eseguire la biopsia osteomidollare, per valutare se il midollo sia interessato dal Linfoma. La **Biopsia osteomidollare** viene generalmente effettuato in anestesia locale, a livello della cresta iliaca postero-superiore del bacino (nella parte alta del gluteo). Con tale procedura, si aspira il sangue midollare e si preleva un piccolo cilindro di osso.

Il sistema su cui si basa la definizione degli stadi dei vari tipi di Linfoma è ancora quello proposto da Ann Arbor molti anni fa:

- **Stadio I:** interessamento di un'unica stazione linfonodale
- **Stadio II:** interessamento di due o più stazioni linfonodali, tutte dalla stessa parte del diaframma
- **Stadio III:** interessamento di linfonodi, sia sopra che sotto il diaframma
- **Stadio IV:** malattia diffusa a linfonodi ed a organi extralinfatici (ad es. fegato, midollo osseo...)

Ad ogni Stadio, viene aggiunta la lettera **A**, se non ci sono **sintomi sistemici** (sudorazione, febbre, calo ponderale > 10% del peso corporeo in 6 mesi), la lettera **B** se sono presenti **uno o più** di questi **sintomi**.



## TERAPIA

Storicamente, i Linfomi non Hodgkin vengono suddivisi in **Linfomi indolenti** (basso grado di malignità) e **Linfomi aggressivi** (alto grado di malignità).

I Linfomi indolenti presentano un andamento clinico più lento, che in genere consente una lunga sopravvivenza, calcolata in anni, anche quando non si ottiene l'eradicazione della malattia. In alcuni casi, selezionati in base alla presentazione clinica e all'età, il paziente può essere osservato in assenza di terapia (**wait and see**) rinviando un trattamento se e quando la malattia presenta una progressione clinica nel tempo.

I Linfomi aggressivi ed i Linfomi di Hodgkin richiedono invece un trattamento, con alta possibilità di guarigione.

Il tipo di trattamento si basa in generale sulla combinazione di: chemioterapia, anticorpi monoclonali e radioterapia.

La **chemioterapia** indica una terapia con farmaci che hanno lo scopo di bloccare la proliferazione delle cellule. Essa è in genere somministrata per via endovenosa, ma esistono anche farmaci somministrati per via orale. La chemioterapia è un trattamento non selettivo, nel senso che colpisce sia le cellule tumorale, sia le cellule sane. Da qui, gli effetti collaterali quali abbassamento dei globuli bianchi, delle piastrine, dei globuli rossi, interessamento delle mucose, e del sistema pilifero. Possono dare nausea, vomito, febbre, dolenzia generalizzata. In caso di ripetuta somministrazione endovenosa, è necessario procedere al posizionamento di una cannula in una grossa vena, come la vena succlavia, posta sotto la clavicola, detta **Catetere Venoso Centrale**, che può restare in sede per mesi.

Negli ultimi anni un grosso passo avanti dal punto di vista terapeutico è stato dato dall'utilizzo di **anticorpi monoclonali (Rituximab, Obinotuzumab)**, in particolare diretti contro l'antigene CD20, un marcatore espresso da tutti i linfomi a cellule B. Questi anticorpi hanno permesso di aumentare l'efficacia del trattamento rispetto alla sola chemioterapia ed hanno un'azione sinergica ed additiva alla chemioterapia.

Un altro anticorpo monoclonale diretto contro **l'antigene CD30** espresso dalle cellule di Hodgkin e da alcuni linfomi a cellule T è il **Brentuximab**. Esso viene somministrato per via endovenosa ed è indicato per i pazienti con Linfoma di Hodgkin recidivante e nei pazienti affetti da Linfoma anaplastico.

La **radioterapia** costituisce un'importante opzione terapeutica nella cura dei Linfomi. Può essere utilizzata come unico trattamento (ad esempio in un Linfoma indolente in stadio localizzato, oppure in combinazione con trattamenti chemio-immunoterapici). È un trattamento indolore, diretto a zone ben localizzate del corpo, mirate alla sede di malattia, risparmiando i tessuti sani circostanti.

In caso di recidiva, il **trapianto di midollo autologo** (utilizzando le cellule staminali del paziente) è considerato, allo stato attuale, la terapia standard del paziente fino a 65 anni di età. Il **trapianto di midollo allogenico** (utilizzando le cellule staminali di un donatore) **compporta rischi maggiori**, pertanto la decisione sul suo impiego richiede una valutazione molto accurata del paziente e del suo stato di malattia.

## PARTICOLARITÀ

La maggior parte degli studi in corso sono rivolti alla comprensione dei meccanismi biologici della malattia e quindi allo sviluppo di **farmaci mirati**. Nel prossimo futuro lo sviluppo di associazioni di più farmaci biologici, anche in assenza di farmaci chemioterapici, potrebbero personalizzare sempre più le terapie in base alla caratterizzazione biologica del tumore.



# mieloma multiplo

## GENERALITÀ

Il **Mieloma Multiplo** è un tumore delle plasmacellule.

Le **plasmacellule** sono cellule che originano dalla differenziazione finale di un linfocita B, il quale a sua volta si sviluppa nel midollo osseo.

In condizioni normali, quando batteri e virus penetrano nel nostro organismo, alcuni linfociti B si trasformano in plasmacellule che producono anticorpi (**immunoglobuline**) per neutralizzare batteri e virus. Ogni immunoglobulina è formata da due proteine di grandi dimensioni (**catene pesanti**) e due proteine di dimensioni più piccole (**catene leggere**).

Le catene pesanti possono essere di isotipo G (IgG), isotipo A (IgA), isotipo M (IgM), isotipo D (IgD). Le catene leggere possono essere di isotipo K e

Lambda ( $\lambda$ ). Ogni plasmacellula produce anticorpi leggermente differenti l'uno dall'altro. Le plasmacellule possono trasformarsi in cellule tumorali in base ad eventi non del tutto noti e cominciano a moltiplicarsi creando numerose copie di se stesse, cioè **cloni**. Tutte le cellule del clone producono un medesimo anticorpo, detto appunto **componente monoclonale**.

La malattia è caratterizzata dalla presenza di numerose **alterazioni genetiche**.

## CAUSE

Le **cause** della malattia non sono ancora definite, ma si riconoscono **fattori ambientali** come l'esposizione diretta alle **radiazioni ionizzanti** o a **sostanze chimiche** come **benzene** e/o **pesticidi**. Anche le **infezioni di tipo cronico** possono giocare un ruolo importante nella genesi della malattia. Inoltre è possibile che esista anche un **fattore ereditario**, ovvero una predisposizione genetica che caratterizza membri di una stessa famiglia.

## INCIDENZA

Il Mieloma Multiplo rappresenta circa il 10% delle **patologie ematologiche** ed insorge tipicamente in età avanzata, con una media alla diagnosi di circa **60 anni**. L'incidenza annuale è di circa 4 ogni 100.000 persone.

## SINTOMI

I sintomi possono variare notevolmente da persona a persona, perché molti organi possono essere coinvolti.

Esistono forme, specie nelle fasi iniziali, completamente asintomatiche (**mieloma asintomatico**). Col progredire della malattia, si verificano sintomi correlabili sia all'infiltrazione da parte delle plasmacellule tumorali dei vari organi, sia per l'eccessiva produzione di componente monoclonale.

Tra i sintomi citiamo:

- **Dolore osseo**. Il dolore osseo è il sintomo più comune. In condizioni normali vi è un equilibrio tra **osteoclasti**, che distruggono l'osso, e **osteoblasti** che lo ricostruiscono, per mantenere l'osso in salute. Le cellule del mieloma multiplo producono diverse sostanze che fanno proliferare gli **osteoclasti**, mentre gli osteoblasti non subiscono lo stesso stimolo proliferativo. Prevalendo l'azione distruttrice degli osteoclasti, vi è una riduzione della massa ossea, con **osteoporosi**, **fratture**, **schiacciamenti delle vertebre**. Dal punto di vista radiologico, si possono vedere lesioni litiche (le ossa sembrano essere "perforate").
- **Ipercalcemia**. Le lesioni ossee determinano rilascio di calcio nel sangue. L'aumento del calcio (ipercalcemia) comporta nausea, stipsi, perdita dell'appetito, soffre e confusione mentale.



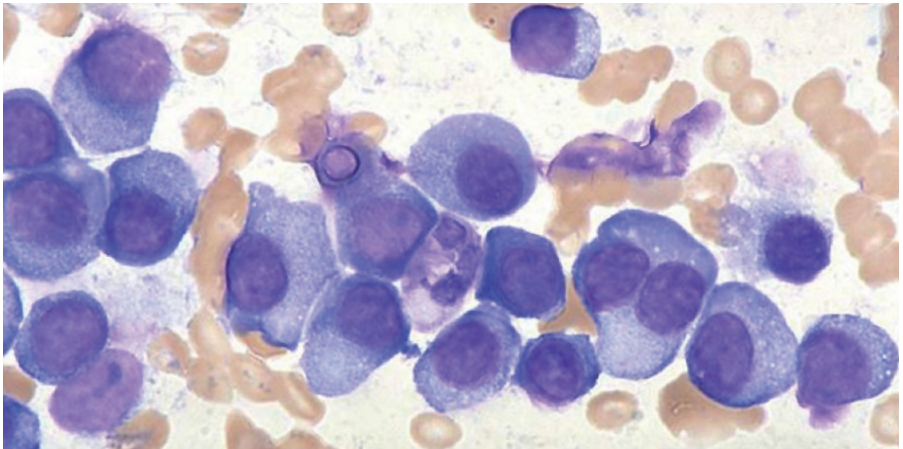
- **Insufficienza renale.** Essa riconosce cause molteplici, spesso concomitanti, quali: precipitazione nei glomeruli renali delle immunoglobuline monoclonali, precipitazione del calcio, in corso di ipercalcemia, precipitazione nei tubuli renali di acido urico, prodotto dalle cellule tumorali, la disidratazione (per scarsa assunzione di liquidi o per vomito o diarrea), e l'utilizzo di farmaci antiinfiammatori. Tutte queste evenienze possono peggiorare la funzionalità renale.
- **Anemia.** La proliferazione delle plasmacellule nel midollo fa diminuire la produzione di globuli rossi, per cui il paziente si sente stanco, è pallido, lamenta mancanza di fiato per sforzi minimi.
- **Facilità alle infezioni.** Tale suscettibilità si verifica sia perché la proliferazione delle plasmacellule nel midollo riduce la produzione dei globuli bianchi, sia perché le plasmacellule normali, che producono anticorpi normali, sono soprafatte dalle plasmacellule tumorali.
- **Disturbi della coagulazione.** Possiamo avere emorragie per riduzione delle piastrine, ma anche trombosi perché la proteina monoclonale prodotta in grande quantità, aumenta la viscosità del sangue e può interferire con i processi coagulativi, sia in senso emorragico, sia in senso trombotico.
- **Disturbi neurologici.** Tali disturbi possono verificarsi per cause variabili più o meno concomitanti. La deposizione della componente monoclonale può determinare la compromissione dei nervi, dando nevriti e polineuropatie sia sensitive che motorie. Le fratture vertebrali possono determinare compressione del midollo spinale, con paralisi.
- **Accumulo di plasmacellule in vari organi** (linfonodi, fegato, milza, rene, cuore...), con ingrandimento degli stessi e possibile loro compromissione funzionale.
- **Accumulo di proteine monoclonali anomale (amiloidosi) in vari organi** (linfonodi, fegato, milza, rene, cuore...), con ingrandimento degli stessi e possibile loro compromissione funzionale.

## DIAGNOSI

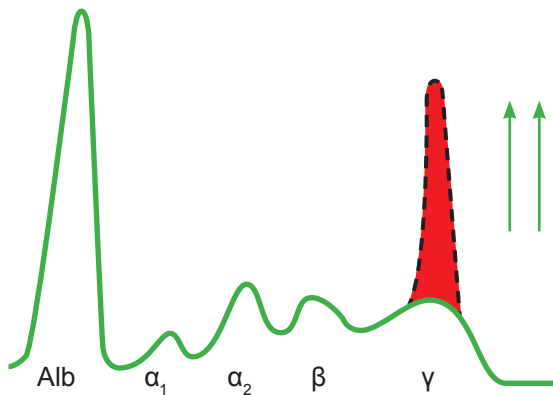
Per la diagnosi servono:

- **Esami del sangue**, in cui è necessario eseguire:
  - l'emocromo per valutare il numero di globuli bianchi, i globuli rossi, le piastrine, e determinare la quantità di emoglobina
  - il dosaggio delle proteine totali, con elettroforesi ed immunofissazione, che permette di vedere se è presente la componente monoclonale, di tipizzarla e di quantificarla. Il sospetto di mieloma si pone se la componente monoclonale è maggiore a 3 g/dL
  - il dosaggio delle immunoglobuline, cioè degli anticorpi
  - il dosaggio delle catene leggere libere K e  $\lambda$  nel siero ed il loro rapporto
  - il dosaggio del calcio
  - il dosaggio della creatinina, per valutare la funzionalità renale
  - il dosaggio della Beta2microglobulina, un'altra proteina prodotta dalle plasmacellule
  - il dosaggio dell'enzima lattico deidrogenasi (LDH)
- **Esami delle urine**
  - dosare la proteinuria (la quantità di proteine emesse con le urine) nelle 24 ore
  - la ricerca della proteinuria di Bence Jones, cioè della componente monoclonale nelle urine prodotte nelle 24 ore, e la sua quantificazione
- **Esame del midollo osseo**, mediante la biopsia osteomidollare. La Biopsia osteomidollare viene generalmente effettuato in anestesia locale, a livello della cresta iliaca postero-superiore del bacino (nella parte alta del gluteo). Con tale procedura, si aspira il sangue midollare e si preleva un piccolo cilindro di osso. Sul prelievo così ottenuto si effettua:
  - **Osservazione al microscopio ottico:** si parla di mieloma se le plasmacellule sono presenti in misura superiore al 10% della popolazione midollare

- **Esame citogenetico su sangue midollare:** con un'analisi particolare chiamata FISH, si studiano anomalie cromosomiche (non congenite, ma acquisite). Alcuni tipi di anomalie cromosomiche correlano con la prognosi e ci permettono di definire un mieloma a rischio citogenetico standard o ad alto rischio (ad es. delezione del cromosoma 17)
- **Esami radiologici**, per studiare l'interessamento dello scheletro (radiografie, risonanza magnetica, ed in casi selezionati, PET).



Aspirato midollare che mostra colonizzazione di plasmacellule in corso di Mieloma



Quadro proteico elettroforetico che evidenzia la presenza di componente monoclonale (CM)

## TERAPIA

Il trattamento del mieloma è basato su terapie che riducono la popolazione clonale. Essendo una malattia curabile, ma non eradicabile, in presenza di un **mieloma non sintomatico**, l'approccio è di tipo attendista, cioè si programma una serie di controlli periodici e si dilaziona il trattamento fin quando il mieloma inizia a divenire **sintomatico**.

Per mieloma sintomatico si intende una condizione di malattia in cui vi sono uno o più sintomi **CRAB**:

- Aumento del calcio (C)
- Aumento della creatinina (insufficienza renale) (R)
- Anemia (A)
- Lesioni ossee (dall'inglese bone = osso) (B)

I più recenti criteri diagnostici hanno incluso una forma non sintomatica di mieloma, cioè senza i criteri CRAB, ma con delle caratteristiche specifiche (ad es. presenza di plasmacellule > 60% rilevato all'esame del midollo osseo o un rapporto tra catene leggere libere K e  $\lambda$  >100 se coinvolte le catene K, o <0.001 se coinvolte le catene  $\lambda$ ), che identificano un **Mieloma Multiplo asintomatico, ma ad alto rischio di progressione**, e quindi immediatamente da trattare.

Si precisa che i sintomi sopra elencati possono essere presenti anche per altre cause. Sarà compito del medico individuare se sono dovuti al mieloma o ad altra patologia.

Negli ultimi anni, accanto agli schemi chemioterapici tradizionali, sono stati introdotti numerosi farmaci:

- Farmaci chemioterapici (ad es. Melfalan e Ciclofosfamide)
- Cortisonici (Desametasone, Prednisone)
- Inibitori del proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib)
- Immunomodulatori (Talidomide, Lenalidomide, Pomalidomide)
- Anticorpi monoclonali (Daratumumab, Elotuzumab)

La scelta del trattamento e la combinazione di tali farmaci dipendono dalle caratteristiche biologiche della malattia, dall'età e dalle comorbidità del paziente. In caso di recidiva, si dovrà tener conto anche della risposta ai precedenti trattamenti (qualità e durata della risposta) e delle eventuali tossicità.

In linea generale, nei pazienti sotto i 65 anni, ed in casi selezionati tra i 65 ed i 70 anni, si prevede una procedura trapiantologica, utilizzando le cellule staminali del paziente (autotrapianto).

Prima dell'autotrapianto è necessario eseguire cicli di terapia per distruggere le cellule tumorali e permettere di raccogliere le cellule staminali, non contaminate da cellule tumorali. Questa fase pre-trapianto si chiama **fase di induzione**. Si utilizza un'associazione di tre farmaci: ad esempio Bortezomib + Talidomide + Desametasone. Terminata la fase di induzione, si raccolgono le cellule staminali.

Viene, quindi, eseguita una chemioterapia intensiva (**fase di condizionamento**) con Melfalan ad alte dosi, capace di distruggere le cellule tumorali, ma anche le cellule sane del midollo. Dopo 48 ore dalla fine di tale terapia, si reinfondono (al pari di una trasfusione) le cellule staminali, precedentemente raccolte e criopreservate al fine di evitarne il loro deterioramento, le quali, nel giro di 12 – 20 giorni, ripopoleranno il midollo e daranno origine a normali globuli bianchi, piastrine e globuli rossi. Infine, verrà effettuata una **terapia di mantenimento** con l'immunomodulatore Lenalidomide, farmaco che si somministra per bocca, al fine di mantenere la remissione più a lungo possibile.

Per i pazienti più anziani o con importanti comorbidità, per cui non si prevede il trapianto, si sceglieranno terapie in cui si associano due o tre farmaci (ad esempio Bortezomib + Melfalan + Desametasone o Lenalidomide + Desametasone). Tali terapie permettono comunque di ottenere delle buone risposte e garantire un controllo prolungato della malattia.

Un ruolo importante ha poi la **terapia di supporto**:

- Trasfusione di sangue
- Utilizzo di fattori di crescita per i globuli rossi (Eritropoietina) e/o per i globuli bianchi (Filgrastim)
- Bifosfonati (Acido Zolendronico) per aiutare a ricostruire l'osso danneggiato
- Radioterapia su sedi ossee particolarmente dolorose o a rischio di frattura
- Antibiotici ed antivirali in caso di infezioni
- Terapia del dolore

- Presidi ortopedici (ad esempio busto in caso di crolli vertebrali)
- Stabilizzazione della colonna mediante interventi chirurgici o vertebroplastica

### **GAMMOPATIA MONOCLONALE DI INCERTO SIGNIFICATO (MGUS)**

Merita una menzione a parte la Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS). Essa è una condizione molto frequente, con un'incidenza che varia dal 1% al 5% della popolazione e che aumenta con l'aumentare dell'età.

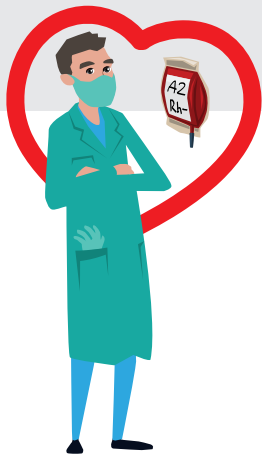
Essa è una condizione in cui vi è una componente monoclonale inferiore a 3 g/dL nel sangue e le plasmacellule nel midollo osseo sono inferiori al 10%. Non vi sono sintomi CRAB.

È una condizione che viene tenuta sotto stretto monitoraggio con controlli clinici periodici perché ha la possibilità di evolvere in un Mieloma o in una malattia linfoproliferativa.

In base al tipo di immunoglobulina coinvolta, alla quantità della stessa, all'entità del rapporto catene leggere libere K /  $\lambda$  nel siero, si distinguono forme di MGUS a basso rischio di evoluzione (5% di evoluzione a 20 anni), a rischio basso-intermedio di evoluzione (20% di evoluzione a 20 anni), a rischio di evoluzione intermedio-alto (37% di evoluzione a 20 anni), a rischio alto di evoluzione (58% di evoluzione a 20 anni).

I pazienti con MGUS vengono sottoposti a controlli clinici periodici, esami del sangue e delle urine.

La biopsia osteomidollare si esegue nei rischi intermedio-alto o alto, o se si sospetta l'evoluzione in un Mieloma.



# sindromi mielodisplastiche

## GENERALITÀ

Le **Sindromi Mielodisplastiche**, dette anche **mielodisplasie**, sono il risultato di un danno delle cellule staminali del midollo osseo.

Le cellule staminali del sangue si trovano nel **midollo osseo** delle ossa piatte (come bacino, sterno, cranio, coste, vertebre, scapole) e delle ossa lunghe (come femore e omero).

Le cellule staminali sono caratterizzate da due proprietà fondamentali, che permettono loro di dare vita a due cellule figlie, delle quali una è identica alla madre e l'altra già indirizzata verso il differenziamento.

Le cellule staminali del midollo possono seguire due linee di sviluppo: mieloide o linfoide. Le cellule della linea mieloide daranno origine a gran parte dei globuli

bianchi, alle piastrine ed ai globuli rossi, mentre le cellule della linea linfoide diventeranno linfociti.

Nelle mielodisplasie la cellula staminale mieloide subisce un danno del DNA, per cui produce cellule anomale che non riescono ad arrivare a maturazione e muoiono precocemente nel midollo. Questo processo può riguardare la produzione dei globuli rossi e/o dei globuli bianchi e/o delle piastrine.

Le cellule malate nelle mielodisplasie presentano molte alterazioni cromosomiche acquisite (non congenite), quali perdita di una parte del cromosoma (delezione) o perdita di un cromosoma (monosomia) e avere un cromosoma aggiuntivo (trisomia) o una traslocazione di una parte del cromosoma su un altro.

Le sindromi mielodisplastiche sono anche chiamate **preleucemie**, perché possono nel tempo acquisire altre mutazioni genetiche ed evolvere in una leucemia acuta.

Ci sono dei sistemi prognostici (**IPSS Score**) che, tenendo conto dell'entità della citopenia (riduzione dei globuli bianchi, delle piastrine, dei globuli rossi) del numero di blasti, del tipo di alterazioni cromosomiche, permettono di stabilire il rischio di progressione a leucemia acuta: rischio molto basso o basso, rischio intermedio, rischio alto o molto alto.

La classificazione WHO ha classificato le sindromi mielodisplastiche in:

- Anemia refrattaria
- Anemia refrattaria sideroblastica
- Sindrome 5q-
- Citopenia refrattaria con displasia multilineare
- Anemia refrattaria con eccesso di blasti tipo 1 (blasti tra 5 - 10%)
- Anemia refrattaria con eccesso di blasti tipo 2 (blasti tra 10 - 19%)
- Leucemia mielomonocitica cronica.

## INCIDENZA

Le **Sindromi Mielodisplastiche**, sono rare prima dei 60 anni (2 - 10 casi ogni 100.000 persone). Aumentano negli anziani (15 - 50 casi ogni 100.000 persone sopra i 70 anni).

## SINTOMI

Alcuni pazienti non presentano sintomi al momento della diagnosi e la malattia viene diagnosticata in seguito all'alterazione dell'emocromo eseguito in corso di esami di routine.

La maggior parte dei pazienti hanno dei sintomi dovuti alla riduzione di uno o più gruppi di cellule del sangue.

Nella maggioranza dei casi è presente anemia: riduzione del numero di globuli rossi, che può portare a debolezza, affaticabilità, dispnea per sforzi modesti.

La carenza di globuli bianchi può comportare febbre e facilità alle infezioni. La carenza delle piastrine può portare a manifestazioni emorragiche.

## DIAGNOSI

La maggior parte dei pazienti presentano un emocromo alterato e caratterizzato da **citopenia** (carenza di diversi tipi di cellule).

Come già detto, può esserci solo **anemia** o **neutropenia** o **piastrinopenia**, oppure possono coesistere due o tutte le tre citopenie.

Prima di confermare una diagnosi di mielodisplasia è necessario effettuare esami del sangue quali:

- Dosaggio della vitamina B12, dei folati e del ferro per escludere che l'anemia sia carenziale (cioè da carenza di questi elementi indispensabili per la formazione dei globuli rossi e dell'emoglobina)
- Esami di funzionalità epatica e renale, che misurano gli indici di infiammazione, perché l'anemia potrebbe essere dovuta ad infiammazione cronica od a malattia renale ed epatica.

Altri esami necessari sono:

- La **biopsia osteomidollare**, che viene generalmente effettuato in anestesia locale, a livello della cresta iliaca postero-superiore del bacino (nella parte alta del gluteo). Con tale procedura, si aspira sangue midollare e si preleva un piccolo cilindro di osso.
- Lo studio al microscopio delle cellule del sangue e del midollo osseo (per valutare le loro alterazioni morfologiche (**displasia**), le cellule immature (**blasti**) e **sideroblasti** ad anello)
- L'esame in **citofluorimetria** per valutare gli antigeni presenti sulle cellule
- L'esame **citogenetico** per studiare le alterazioni cromosomiche presenti nelle cellule malate. Il tipo ed il numero di anomalie cromosomiche influenzano il decorso della malattia.
- Il **dosaggio dell'eritropoietina**, che è un ormone endogeno prodotto prevalentemente dal rene, che stimola la produzione di globuli rossi. L'eritropoietina esiste anche come farmaco e può essere impiegato nelle sindromi mielodisplatiche, specie se il valore di quella endogena non è alto.

## TERAPIA

La terapia dipende dalle caratteristiche del paziente (età, comorbidità) e dalle caratteristiche della malattia e soprattutto del livello di rischio (**IPSS score**).

In generale quando il rischio di evoluzione della mielodisplasia è molto basso o basso (o quando i pazienti hanno età superiore ai 70 anni), si propone una terapia di supporto:

- Trasfusione di globuli rossi
- Trasfusione di piastrine

La frequenza delle trasfusioni varia da individuo ad individuo.

È possibile tentare di correggere l'anemia con alte dosi di eritropoietina. Tale terapia riduce la necessità di trasfusione solo nel 25% dei pazienti ed in genere funziona meglio se i livelli basali di eritropoietina endogena sono minori di 500 UI / litro.

I pazienti che hanno un'alta probabilità di evolvere in leucemia acuta (rischio alto o molto alto) dovrebbero avere un trattamento mirato ad eliminare le cellule malate.

Il trapianto di cellule staminali da donatore (**trapianto allogenico**: vedi capitolo Leucemie Acute) è l'unico trattamento che può portare a guarigione. Per le complicanze legate a tale procedura, il trapianto allogenico è indicato per pazienti sotto i 71 anni di età.

Nei pazienti a rischio medio-alto, non idonei al trapianto, si possono usare i farmaci **ipometilanti** (azacitidina e decitabina). Questi farmaci bloccano un particolare meccanismo di regolazione del DNA chiamato **metilazione**, che è iperattivo nelle cellule patologiche.

Esiste una particolare forma di mielodisplasia (quella del 5q-) che risponde in genere alla lenalidomide.

Quando la sindrome mielodisplastica presenta un numero elevato di blasti, maggiori al 10%, si può prendere in considerazione (in base all'età ed alle comorbidità del paziente) una terapia di induzione simile a quella che si usa nella leucemia acuta.

Per evitare il sovraccarico di ferro dovuto alle continue trasfusioni di sangue, al paziente vengono somministrati dei farmaci ferro-chelanti, in grado di indurre l'organismo ad eliminare il ferro in eccesso.

## RICERCHE FUTURE

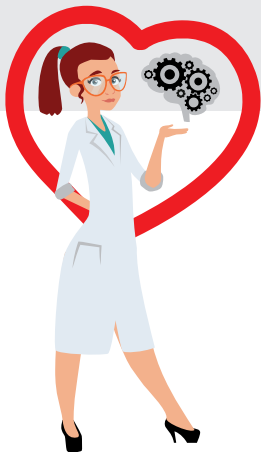
Sono attualmente in corso una serie di studi clinici per migliorare la terapia delle mielodisplasie ad esempio:

- Eltrombopag sembra migliorare la piastrinopenia in corso di mielodisplasia a basso rischio
- Luspatercept per il trattamento dell'anemia in mielodisplasia a basso rischio
- Terapie sperimentali con nuovi bersagli come inibitori della farnesiltransferasi, inibitori delle istone-deacetilasi ed inibitori delle tirosinchinasi.

Sono altresì allo studio approcci terapeutici con combinazioni di farmaci di classi diverse per ottenere risultati migliori.

## INFEZIONE DA SARS-COV-2 NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE EMATOLOGICHE

I pazienti ematologici, soprattutto quelli affetti da malattie del sistema linfatico o i trapiantati sono più immunodepressi per cui sono a maggior rischio di infezione da COVID-19 e se si infettano l'infezione può decorrere in modo più grave. È quindi necessario proteggersi eseguendo la vaccinazione con vaccino mRNA, che ha una maggior capacità di stimolare una risposta immunitaria. Questi pazienti possono avere tuttavia una scarsa risposta al vaccino per cui è indispensabile la vaccinazione dei conviventi, continuare a mantenere le misure di distanziamento, di protezione con mascherine e di igiene. È allo studio la possibilità per questi pazienti di somministrare una terza dose di vaccino per migliorarne l'efficacia.



## assistenza psico-oncologica

La salute, definita nella Costituzione dell'OMS, è uno "stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia".

L'annuncio al paziente che è affetto da una patologia oncologica destabilizza transitoriamente questo equilibrio assumendo tutte le caratteristiche di quello che è stato definito uno shock da trauma, che innesca un brusco passaggio dall'essere sani all'essere malati, interrompendo in maniera repentina il percorso di vita. Effettivamente ammalarsi fisicamente rappresenta sempre, anche in patologie lievi, un momento di crisi che opera un cambiamento che non coinvolge solo il corpo "biologico" ma la persona in quanto unità bio-psico-sociale: la malattia va ad agire, modificandolo, il precedente equilibrio fisiologico, sociale e psicologico. Il soggetto si trova catapultato in una situazione caratterizzata da incertezza e minaccia di vita, da cambiamenti di ruolo e da importanti trasformazioni fisiche. La malattia diagnosticata innesca quindi fantasie di perdita. Perdita della propria integrità fisica a causa degli interventi chirurgici e degli effetti collaterali delle terapie; perdita delle proprie sicurezze, della propria progettualità e della proiezione nel futuro; perdita del ruolo familiare e sociale con conseguenti modificazioni nei rapporti interpersonali e timore della stigmatizzazione nel ruolo del malato e infine, perdita del ruolo lavorativo anche a causa di una eventuale riduzione della performance. Si tratta di un processo che ovviamente richiede elevati costi psicologici per chi si trova costretto a doverlo affrontare.

La letteratura sull'argomento è concorde nell'evidenziare una serie di fasi fisiologiche caratteristiche (quindi del tutto attese e normali in un soggetto "sano di mente") di questo percorso che, pur nel rispetto delle caratteristiche individuali, sembra che si ripresentino con una certa frequenza.

Generalmente gli esseri umani reagiscono prima con incredulità ad un evento che non aspettavano (**fase di shock**)..." non è vero che sta capitando proprio a me...mi sembrava parlassero di un'altra persona, come se la cosa non mi riguardasse...". Immediatamente successiva si manifesta un'esplosione pluriemozionale forte, dove si alterneranno sentimenti di rabbia, collera, aggressività, disperazione, angoscia e paura (**fase di reazione**)... perchè proprio a me! È colpa di quello che respiriamo, mangiamo... La crisi emozionale acuta scema nel tempo lasciando il posto a vissuti di tipo essenzialmente depressivo, relativi alla perdita, precursori della ricerca di un nuovo equilibrio psicologico che prevede una riorganizzazione esistenziale con finalità di adattamento ad una situazione mutata (**fase di elaborazione e riorientamento**). In realtà questo è un processo naturale che si attiva ogni qual volta veniamo in contatto con eventi di separazione, perdita e lutto o con eventi catastrofici che interrompono bruscamente la continuità della nostra esistenza.

È del tutto fisiologico quindi provare questi sentimenti anche se a volte la rabbia e la paura possono configurarsi come sintomi ansiosi ovvero agitazione psicomotoria, difficoltà di concentrazione, insonnia e/o sintomi depressivi transitori come apatia, isolamento sociale, inappetenza. Anche piangere è fisiologico e non ci deve fare allarmare. Il pianto è semplicemente una modalità di espressione di una emozione dolorosa. Quando però tali emozioni raggiungono una intensità elevata, tale da interferire con lo svolgimento delle nostre attività quotidiane, o quando permangono anche superato l'intervento e avviate o concluse le terapie limitando notevolmente la nostra qualità di vita, sarebbe opportuno rivolgerci ad uno psicologo che è un esperto nella cura psicologica e relazionale dei malati oncologici con l'obiettivo di aiutarci a migliorare la qualità della vita e lo stato globale di salute. La consulenza psico-oncologica infatti mira ad accompagnare psicologicamente il paziente oncologico in tutte le fasi della malattia fin dal momento della prima diagnosi.

<http://www.siponazionale.it/>

### **Scopo di un servizio di psico-oncologia è quindi quello di:**

- aiutare la persona a vivere con più serenità la sua malattia
- aiutarla a riconoscere ed analizzare le emozioni provate per poi saperle gestire ed elaborare;
- aiutarla a riorganizzare la propria vita in presenza della patologia tumorale inserendo la malattia nel suo contesto di vita senza permettere che lo invada più del necessario;
- aiutarla ad accettare le modificazioni corporee (chirurgia e alopecia) lavorando sull'immagine di sé e sulla perdita come investimento rispetto alla propria salute e benessere futuro;
- fare emergere e utilizzare le sue personali risorse al fine migliorare la qualità di vita individuando le strategie di coping maggiormente funzionali ed adattative;
- favorire la comunicazione in famiglia soprattutto nei confronti dei minori.

A tale proposito la Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta promuove un progetto specifico (PROGETTO PROTEZIONE FAMIGLIA a cui anche l'IRCCS di Candiolo aderisce) che tra le altre cose aiuta i genitori nella comunicazione/relazione con i figli o altri soggetti fragili rispetto alla malattia del genitore.

In alcuni casi, oltre ai colloqui individuali, si è dimostrato utile ed efficace partecipare a gruppi di sostegno psicologico nei quali si ha la possibilità di conoscere e di confrontarsi con altre persone che hanno



vissuto o vivono la stessa esperienza. È ormai consolidato infatti che condividere emozioni e pensieri in uno spazio protetto possa favorire l'espressione di emozioni non altrimenti condivise (a volte si tende a proteggere i familiari non condividendo con loro emozioni forti per paura di farli soffrire).

Chi si occupa di psico-oncologia ha quindi l'ambiziosa speranza di accompagnare il paziente lungo questo tragitto, di guardare con lui i pericoli, di riconoscerli, offrendo gli strumenti più sani e più idonei per non 'cedere', supportandolo nei momenti in cui si sente stanco e demoralizzato. È una lotta per la "vivenza" che ha come obiettivo non il sopravvivere ma il vivere imparando a usare nuove modalità, nuove risorse e nuove consapevolezze. Imparando a sollecitare l'utilizzo del sé creativo, nucleo profondo della nostra personalità, motore dinamico finalizzato alla ricerca di mete nuove attraverso modalità non patologiche.

## IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è oggi, anche se non per tutte le patologie tumorali, un'arma in più nell'arsenale dell'oncologo per combattere il cancro.

L'immunoterapia si affianca alla chemioterapia e in alcuni casi può costituire il trattamento cardine nella strategia terapeutica contro il cancro. Ovviamente ci sono differenze sostanziali nel meccanismo di azione rispetto alla chemioterapia. Cercando di semplificare il discorso, si può dire che i chemioterapici sono fondamentalmente dei farmaci antiproliferativi. La loro azione si manifesta con un danno sulla cellula che prolifera e poiché è noto che le cellule che proliferano di più sono le cellule tumorali questo spiega perché il danno maggiore dovrebbe essere sul tumore. Questo meccanismo di azione spiega anche la tossicità dei chemioterapici che non discriminano tra cellule dei tessuti normali e cellule tumorali: agiscono sulle cellule che proliferano, ma anche le cellule del sangue, le cellule degli annessi cutanei, le cellule delle mucose sono cellule che fisiologicamente hanno un ritmo di proliferazione elevato seppur più basso rispetto a quello delle cellule tumorali e quindi è spiegato perché in corso di chemioterapia si possa avere abbassamento dei valori dei globuli bianchi, rossi e piastrine, nausea, vomito, alopecia e così via.

Il meccanismo d'azione dell'immunoterapia è diverso. Può essere definita una terapia bersaglio dove il bersaglio è rappresentato dal sistema immunitario. L'azione del farmaco è quella di fare in modo che il sistema immunitario del paziente possa riconoscere le cellule tumorali per attaccarle e distruggerle. Per fare ciò si lega a particolari recettori che sono espressi sia sulle cellule tumorali sia sulle cellule del sistema immunitario e che danno un segnale inibitorio sul sistema immunitario.

Le cellule tumorali per continuare a fare danni e a crescere indisturbate fanno in modo di mandare un segnale di inibizione al sistema immunitario del paziente. Ecco, l'immunoterapia annulla questo segnale di inibizione e fa in modo di scatenare la risposta immunologica contro il tumore.

È stato anche verificato che in alcuni casi alla sospensione dell'immunoterapia la risposta nei confronti della malattia possa continuare nel tempo. Questo meccanismo di azione spiega la tossicità dell'immunoterapia. La tossicità è dovuta a un'azione fuori controllo del sistema immunitario che può attaccare qualsiasi tessuto del corpo. Come capita nelle reazioni allergiche quando il sistema immunitario reagisce in maniera spropositata a un agente estraneo. Sicuramente però l'immunoterapia può essere definita comunque un trattamento meglio tollerato rispetto alla chemioterapia, con effetti collaterali meno frequenti.

Oggi l'immunoterapia affianca la chemioterapia e per alcune patologie tumorali costituisce il trattamento cardine. Sicuramente l'oncologo in base al tipo di patologia potrà scegliere il miglior trattamento fattibile.



## PROTOCOLLI DI RICERCA CLINICA

Una delle attività dell' IRCCs di Candiolo consiste nel disegno e nello sviluppo di protocolli di ricerca clinica. Si tratta dell'utilizzo controllato di nuovi farmaci o strategie terapeutiche non ancora approvate ufficialmente. Tali protocolli possono prevedere l'utilizzo di nuove molecole di diversa origine, come chemioterapici o farmaci biologici, la cui azione è mirata al meccanismo di proliferazione cellulare tipico di un preciso tipo di neoplasia (farmaci "intelligenti"). Per avere maggiori informazioni e capire quali protocolli possono essere adatti al proprio caso, è opportuno che il paziente si rivolga al proprio oncologo di fiducia.

## CURE SIMULTANEE

Nella malattia avanzata, l'attivazione precoce delle cure simultanee permette una gestione multidimensionale e multidisciplinare (tra oncologo, nutrizionista, palliativista e psicologo), per la gestione dei sintomi e l'individuazione dei bisogni del paziente e della famiglia in un'ottica di continuità terapeutica nei vari setting assistenziali (ambulatorio, day-hospital o reparti di degenza, hospice e Cure Palliative domiciliari) e nelle varie fasi evolutive della malattia.



## CURE PALLIATIVE

Le cure palliative costituiscono l'insieme degli interventi assistenziali utili a migliorare la qualità della vita dei pazienti - e dei loro familiari - quando la malattia da cui sono affetti non è più passibile di terapie curative.

Anche il Legislatore si è soffermato sull'argomento (Legge n. 38/2010), definendo le cure palliative *"l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici"*.

Le cure palliative, come sottolinea l'Associazione Europea per le Cure Palliative

- affermano la vita e considerano il morire come un evento naturale
- non accelerano né ritardano la morte
- provvedono al sollievo dal dolore e dagli altri disturbi
- integrano gli aspetti psicologici e spirituali dell'assistenza
- aiutano i pazienti a vivere in maniera attiva fino alla morte
- sostengono la famiglia durante la malattia e durante il lutto.

Quindi le cure palliative non hanno lo scopo di accelerare o differire la morte, ma di fornire alla persona malata ed ai suoi familiari la miglior qualità di vita possibile ed il minor fardello di sofferenze psico-fisiche.

La gestione delle cure palliative non può dunque prescindere dalle prestazioni di terapisti del dolore, psicologi, fisioterapisti, assistenti spirituali e devono avvenire in un ambiente "umanizzato", ovvero un luogo di accoglienza che consenta il dignitoso accompagnamento alla morte e l'assistenza al lutto per i familiari.

La Legge 38/2010 sancisce il diritto di ogni malato all'erogazione gratuita delle cure palliative, che possono essere erogate sia al domicilio che in Hospice, a seconda delle necessità socio-familiari e delle preferenze del paziente.

**L'IRCCS di Candiolo pone a disposizione dei pazienti un Centro Residenziale di Cure Palliative (l'Hospice Monviso)**, grazie al quale intende garantire, attraverso un contesto logistico idoneo e programmi assistenziali personalizzati, la presa in carico e la gestione dei pazienti non più rispondenti a trattamenti terapeutici specifici.

L'equipe multidisciplinare che gestisce l'Hospice è composta da medici con competenza in cure palliative, infermieri, operatori socio-sanitari, fisioterapisti, psicologo, assistente sociale. È altresì garantito l'accesso agli assistenti spirituali ed alle associazioni di volontariato.

Il Centro garantisce l'assistenza sanitaria 24 ore su 24, 7 giorni su 7, sulla base delle normative vigenti.

I professionisti in servizio presso il Centro si avvalgono di specifici protocolli formalizzati per:

- controllo del dolore e dei sintomi;
- sedazione;
- alimentazione ed idratazione;
- nursing;
- informazione, comunicazione e sostegno psico-emotivo per il paziente ed i familiari;



- sostegno psico-emotivo all'equipe;
- formazione continua del personale;
- reclutamento e valutazione periodica del personale.

Ogni paziente dell'Hospice è al centro di uno specifico progetto personalizzato, modulabile in base all'evoluzione delle condizioni clinico-psicologiche e continuamente concordato/aggiornato tramite riunioni con il personale di equipe. Tutto il percorso assistenziale deve essere formalizzato attraverso specifica documentazione.

## I DIRITTI DEI MALATI IN HOSPICE

L'elenco dei diritti dei malati in Hospice si arricchisce, rispetto al "classici" diritti del malato, di alcune peculiarità contestuali alla condizione clinica.

**Consenso informato** La persona ha il diritto di valutare ed eventualmente fornire il consenso a qualsiasi trattamento medico, che non può in alcun modo venire imposto.

**Diritto all'informazione** La persona ha il diritto di conoscere qualsiasi notizia inerente il proprio stato di salute. Se preferisce non essere informato circa diagnosi e prognosi, può dare disposizioni in tal senso.

**Diritto alla privacy** La persona può disporre affinché nessuno venga posto a conoscenza della propria situazione clinica, o individuare uno o più soggetti ritenuti idonei al recepimento delle notizie in merito.

**Diritto al sollievo del dolore e della sofferenza** Ad ogni persona deve essere garantita la miglior qualità di vita. Pertanto i sanitari devono attuare tutte le strategie per il controllo del dolore e delle sofferenze psico-fisiche.

**Diritto all'aiuto psicologico e al sostegno spirituale** La persona ha il diritto di ottenere il sostegno psicologico da parte di figure professionali idonee per cultura ed esperienza e di ottenere il conforto spirituale anche da rappresentanti/officianti della propria fede religiosa.

**Diritto alla vicinanza dei propri cari** La persona ha il diritto al conforto dei propri cari, anche attraverso la prossimità fisica.



## TUTELE (accompagnamenti, lavoro, 104, riferimenti legislative, prescrizione protesi ausili ecc.)

NOTE INFORMATIVE: PRINCIPALI PRESTAZIONI **ASSISTENZIALI** E **PREVIDENZIALI** A FAVORE DEI PAZIENTI E DELLE LORO **FAMIGLIE**

ESENZIONE TICKET per patologia: cod. 048 - 048 provvisorio

### INVALIDITÀ CIVILE:

#### • ALTRE ESENZIONE TICKET

le persone cui è riconosciuta un'invalidità civile pari o superiore al 67% possono usufruire dell'esenzione totale C01 e se riconosciuta al 100%, C03.

#### • ASSEGNO MENSILE PER INVALIDI PARZIALI

invalidità civile superiore al 74%, sottoposto a limite di reddito ed età.

#### • PENSIONE MENSILE PER INVALIDI TOTALI

invalidità civile al 100%, sottoposta a limite di reddito ed età.

#### • INDENNITÀ DI ACCOMPAGNAMENTO

È prevista, senza limiti d'età e di reddito, agli invalidi civili al 100% e riconosciuti con impossibilità a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore e/o con necessità di assistenza continua non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita. Codice di esenzione C02.

#### • AUSILI e PROTESI

Si ottengono presentando la prescrizione unitamente al verbale d'invalidità civile o ricevuta della presentazione della domanda presso l'ufficio protesi dell'ASL di residenza. Gratuiti, con un'IC superiore al 33%.

#### • TRASPORTI

Con percentuale d'invalidità civile superiore al 67%: tesserino per libera circolazione sulle linee urbane ed extraurbane e ferrovie (treni regionali ed alcuni extra-regionali).

Con percentuale al 100% + Indennità d'accompagnamento: rilascio da parte delle Ferrovie dello Stato della CARTA BLU.

#### • CONGEDO STRAORDINARIO PER CURE PER I LAVORATORI (D.L. 119/2011)

Con invalidità superiore al 50% è previsto un congedo straordinario per cure (connesse alla malattia per la quale è stata riconosciuta l'invalidità), per un massimo di 30 giorni per ogni anno solare.

#### • CONTRASSEGNO SPECIALE PER LA LIBERA CIRCOLAZIONE E LA SOSTA DEI VEICOLI AL SERVIZIO DI PERSONE DISABILI

Rilascio da parte del proprio Comune di residenza per i cittadini con difficoltà alla deambulazione e non vedenti.

---

#### • LEGGE 104/92

Tre giorni di permesso al mese di assenza dal lavoro per assistere il familiare.

#### • CONGEDI BIENNALI RETRIBUITI

Per i coniugi, i genitori, i figli, i fratelli e le sorelle, purché conviventi.

#### • CONGEDO BIENNALE NON RETRIBUITO

#### • PERMESSI LAVORATIVI PER EVENTI E CAUSE PARTICOLARI

#### • ASSEGNI FAMILIARI

Adeguamento degli assegni familiari per i nuclei in cui vi siano presenti almeno un componente inabile e con almeno il 70% di reddito derivante da lavoro subordinato.

- **COLLOCAMENTO AL LAVORO**

Iscrizione nelle liste di collocamento guidato.

- **L. 104/92**

- permessi sul lavoro (tre giorni al mese o 2 ore al giorno, per orario di lavoro superiore alle 6 ore al giorno, oppure 1 ora al giorno, per orario di lavoro inferiore alle 6 ore al giorno);
- superamento delle barriere architettoniche;
- IVA agevolata per acquisto di veicoli adattati per trasporto di persone disabili (vedere verbale rilasciato dalla Commissione medico-legale dell'ASL);
- Esonero pagamento della tassa automobilista per veicoli adattati al trasporto di persone disabili (vedere verbale rilasciato dalla Commissione medico-legale dell'ASL), art. 8 della L. 449/1997 e D. Leg. 285/1992.

- **TERAPIA SALVAVITA**

Per i dipendenti pubblici ed alcuni CCNL dipendenti privati sono concesse assenze dal lavoro retribuite.

- **PERIODO DI COMPORTO**

Per il calcolo dei giorni di mutua relativamente al periodo di comporto, bisogna fare riferimento al Contratto di lavoro firmato all'atto dell'assunzione e/o eventuali integrativi.

- **INIDONEITÀ ALLA MANSIONE SPECIFICA**

D. Lgs. n. 81/2008.

- **ASSEGNO SOCIALE**

- **ASSEGNO ORDINARIO DI INVALIDITÀ**

Per lavoratori INPS. Ha durata triennale.

- **PENSIONE DI INABILITÀ; Per lavoratori INPS.**

- **PENSIONE di INABILITÀ per DIPENDENTI PUBBLICI: L. 335/1995**

“Riconoscimento di uno stato di assoluta e permanente impossibilità a svolgere qualsiasi attività lavorativa conseguente ad infermità non imputabili a causa di servizio”.

- **VECCHIAIA ANTICIPATA: D. Leg. 503/1992**



### REDATTORI DEL PRESENTE OPUSCOLO

Delia Rota Scalabrini, Pio Manlio Mirko Frascione, Marco Fizzotti, Matia Novo, Umberto Vitolo  
(Oncologia Medica)

Alberto Pisacane  
(Anatomia Patologica)

Maria Grazia Pettiti  
(Servizio di Assistenza Sociale)

Manuela Manfredi  
(Psicologia)

Piero Fenu  
(Direzione Sanitaria)

**Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS**

### BOARD DEGLI UTENTI

Michelangelo Agnello, Sandra Boggian, Francesca Butera, Gabriele Cappa, Stefania Della Capanna, Vojo Dimitrov, Giuseppe Ingemi, Claudia Maccarri, Alan Emil Manley, Giampaola Meloni, Antonio Perri, Paolo Porasso, Antonio Racioppi, Renato Rossi, Vittorio Vizzini, Salvatore Zafarana

Progetto grafico e illustrazione copertina Elena Zoccarato  
Illustrazioni delle figure professionali Andrea Gatti





# 5X1000

## BUONE RAGIONI PER SOSTENERE CANDIOLO

Ci sono mille buone ragioni per destinare il tuo 5X1000 alla Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro-Onlus ma una è fondamentale: stiamo cercando di sconfiggere il cancro e abbiamo bisogno del tuo aiuto. Rinnova il tuo sostegno: firma l'apposito spazio del tuo 5X1000. È un gesto concreto che non costa nulla e può fare tanto.



FONDAZIONE PIEMONTESE  
PER LA RICERCA SUL CANCRO  
ONLUS

**FIRMA PER LA RICERCA SANITARIA**

CODICE  
FISCALE **97519070011**



ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO  
Strada Provinciale 142, Km 3,95 - 10060 Candiolo (TO)  
Centralino 011.9933.111  
[www.irccs.com](http://www.irccs.com)

**CANDIOLO**  
Fondazione  
del Piemonte  
per l'Oncologia