**LEUCEMIA LINFATICA CRONICA**

*Cos’è*

La leucemia linfatica cronica (LLC) è un tumore caratterizzato dall’accumulo di linfociti B nel sangue e negli organi linfoidi (midollo osseo, linfonodi, milza) dei pazienti. La leucemia linfatica cronica ha un andamento clinico molto eterogeneo: alcuni pazienti non presentano sintomi e rimangono stabili per anni senza alcuna terapia, altri invece sviluppano precocemente sintomi e hanno una malattia progressiva.1

*Incidenza*

**È la leucemia più comune nel mondo occidentale ed è tipica nell'anziano.** L'età media alla diagnosi è attorno ai 70 anni, meno del 15% dei casi viene diagnosticato prima dei 60 anni. 2

In Italia, ogni anno, si stimano circa 3.400 nuovi casi.3

*Come ci si ammala*

I linfociti sono cellule del sistema immunitario che pattugliano il corpo, andando in cerca di agenti infettivi (come virus e batteri) e di altri agenti potenzialmente pericolosi. Quando incontrano il loro bersaglio, i linfociti si attivano e cominciano a moltiplicarsi, in modo da creare un numero di cellule sufficiente ad affrontare l'emergenza. Una volta debellata la minaccia, la maggior parte dei linfociti attivati, ormai inutili, muoiono.

Nella leucemia linfatica cronica uno dei linfociti attivati continua a moltiplicarsi anche quando non è più necessario, dando vita a un numero sempre maggiore di cellule, che costituiscono la leucemia.

Nella maggior parte dei casi, le cellule della leucemia linfatica cronica presentano alterazioni a carico del materiale genetico (DNA). Queste alterazioni colpiscono spesso geni importanti per il controllo della crescita dei linfociti e contribuiscono alla loro trasformazione in cellule leucemiche. Tuttavia, si pensa che anche altri fattori, come la stimolazione del sistema immunitario da parte di agenti estranei, siano coinvolti nello sviluppo della malattia.

I fattori genetici possono predisporre allo sviluppo della malattia: circa il 10% dei pazienti ha familiari affetti da leucemia linfatica cronica o da altre malattie del sistema linfatico. Invece i fattori ambientali come le radiazioni e le sostanze chimiche sembrano essere meno importanti, perché non aumentano il rischio di sviluppare la malattia.1

*Sintomi*

In più della metà dei pazienti, la leucemia linfatica cronica viene diagnosticata per caso, nel corso di un esame del sangue eseguito per un’altra ragione, oppure perché si nota un linfonodo ingrossato nel collo, nelle ascelle o all'inguine. Infatti in circa un caso su due la diagnosi avviene in uno stadio ancora senza sintomi. Il sintomo più frequente è l'adenopatia generalizzata: i linfonodi appaiono di consistenza elastica e non sono dolorosi al tatto; è frequente anche l'ingrossamento di milza (splenomegalia) e fegato (epatomegalia).

Con il progredire della malattia possono comparire altri sintomi comuni anche alle altre leucemie, provocati dall'invasione del midollo osseo da parte delle cellule maligne che soppiantano le cellule ematiche normali. Tali sintomi comprendono stanchezza, pallore e palpitazioni per via dell'anemia ed emorragie per la riduzione delle piastrine. L'aumento dei linfociti impedisce, inoltre, la produzione nel midollo osseo delle altre cellule di difesa: per questo i pazienti sono spesso immunodeficienti e predisposti a infezioni e sintomi come febbre non spiegata, sudorazione notturna, dolori articolari.

Circa 5 pazienti su 100 presentano anche disturbi autoimmuni, cioè producono anticorpi contro il proprio organismo, in particolare contro le altre cellule del sangue, che vengono quindi distrutte (anemia emolitica e piastrinopenia).2

*Diagnosi*

La diagnosi si basa principalmente sulla valutazione numerica, morfologica e immunofenotipica dei linfociti leucemici. La malattia viene scoperta solitamente nel corso di normali analisi di routine, al riscontro di un numero di linfociti superiore alla norma ( > 5000 /μL) e in assenza di un quadro clinico sintomatico.

Successivamente a questo primo riscontro seguono la diagnosi morfologica, effettuata su striscio di sangue periferico, la caratterizzazione immunofenotipica delle cellule e le analisi FISH e molecolari. Una procedura diagnostica così approfondita è fondamentale per la caratterizzazione della:

* stadiazione della malattia;
* stratificazione del rischio e prognostica;
* programmazione della terapia.

Dal punto di vista clinico si utilizza una doppia classificazione (Rai e Binet) per definire la categoria di rischio della malattia. Nel gruppo a rischio basso, per esempio, la malattia è sostanzialmente asintomatica e/o con un minimo coinvolgimento delle strutture linfatiche. Nel rischio intermedio aumenta il coinvolgimento delle strutture linfatiche, mentre nel terzo gruppo, quello di rischio alto, si osservano anche anemia o trombocitopenia.4

*Prognosi e fattori prognostici*

La LLC è una malattia dal decorso estremamente eterogeneo. Accanto a forme di malattia che rimangono stabili per anni, esistono anche forme aggressive che evolvono rapidamente.

Nella gran parte dei casi comunque è una malattia che progredisce lentamente e, nel caso dei pazienti più anziani (>75 anni), può essere difficile riscontrare una differenza dell’aspettativa di vita rispetto alla popolazione generale.

Alcune caratteristiche biologico-molecolari distinguono le varie forme di malattia e sono state caratterizzate lesioni molecolari nella gran parte delle LLC (circa 80%). Queste lesioni, che possono comprendere delezioni (13q-, 11q-,17p-) trisomie (cromosoma 12) e altre mutazioni, incidono direttamente sulla prognosi della malattia.4

*Terapia*

A fronte della complessità della malattia, la strategia terapeutica non è scontata e 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. In generale le attuali terapie di riferimento utilizzano una combinazione di farmaci e anticorpi monoclonali.4

*Ricerche future*

Negli ultimi anni lo scenario delle terapie si è modificato con l’avvento dei farmaci biologici. Alcuni di questi agiscono sulla catena di trasferimento del segnale all’interno della cellula. Altri agiscono inducendo la cellula malata ad andare incontro a una sorta di suicidio programmato.

Le sperimentazioni cliniche su queste molecole sono ancora in corso e in fase più o meno avanzata di sviluppo.4

Fonti:

1. Leucemia Linfatica Cronica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

<http://www.ematologia-pavia.it/it/patologie/leucemia-linfatica-cronica/>

2. Leucemia Linfatica Cronica, AIRC,

<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/leucemia-linfatica-cronica-2>

3. Kantar Health

4. Leucemia Linfatica Cronica, AIL, <https://www.ail.it/patologie-e-terapie/patologie-ematologiche/leucemia/566-leucemia-linfatica-cronica>