

Raccomandazioni terapeutiche per chi è affetto da LMC

Un resoconto accessibile ai pazienti delle raccomandazioni del gruppo European LeukemiaNet (2013) per la gestione della leucemia mieloide cronica

Publicato da



CML AdvocatesNetwork

Indice dei contenuti

Introduzione del Gruppo di Lavoro	2
Terapie attualmente disponibili per la LMC	3
Obiettivi terapeutici per la LMC	5
Fattori di rischio al momento della diagnosi	5
La risposta alla terapia	6
Definizioni della risposta	6
La terapia di prima linea: livelli di risposta e segnali di allarme	8
La terapia di seconda linea: livelli di risposta e segnali di allarme	9
La scelta della terapia in fase cronica	10
La scelta della terapia in fase accelerata	11
Interruzione della terapia	11
Gli effetti collaterali	12
Essere un paziente attivo	12
Alcune considerazioni e suggerimenti	12
Sei alla ricerca di un gruppo di supporto per la LMC?	13
Ringraziamenti	13

Introduzione del Gruppo di Lavoro

La leucemia mieloide cronica (LMC) è una malattia cronica del sangue e del midollo osseo caratterizzata dalla trasformazione preleucemica di una cellula staminale. Le cellule staminali possono essere paragonate a un seme del midollo osseo che, maturando, si trasforma in una delle tre principali cellule del sangue: i globuli bianchi, i globuli rossi e le piastrine. Chi è affetto da LMC presenta cellule staminali atipiche che provocano un'eccessiva produzione di globuli bianchi che, a loro volta, entrano nel circolo sanguigno diffondendosi in tutto il corpo. Solitamente, ma non sempre, si osserva l'ingrossamento della milza. Nel midollo osseo, le cellule con LMC finiscono col sostituirsi a quelle normali, impedendo la produzione di normali cellule del sangue. Con la progressione della malattia, il numero di globuli bianchi sani e normali diminuisce. Inoltre, potrebbe verificarsi un'eccessiva produzione di cellule leucemiche immature, denominate blasti.

Nelle cellule con LMC, una parte di un cromosoma (numero 9) è scambiata con una parte di un altro cromosoma (numero 22), portando alla formazione del cosiddetto "cromosoma Philadelphia". Ne consegue che il gene denominato ABL, solitamente contenuto nel cromosoma 9, si sposta e si unisce al gene denominato BCR sul cromosoma 22. La fusione dei geni BCR e ABL produce un nuovo gene ibrido denominato BCR-ABL, caratterizzato da un'attività tirosin-chinasica aumentata e totalmente sregolata. Questo porta a un aumento del numero di globuli bianchi e si ritiene che sia la causa primaria della LMC. Negli ultimi quindici anni, le terapie mirate al blocco dell'attività tirosin-chinasica dei geni BCR-ABL hanno rivoluzionato la cura della LMC.

L'European LeukemiaNet (ELN), un gruppo di ricerca d'eccellenza finanziato dall'Unione Europea, ha pubblicato delle raccomandazioni terapeutiche nel 2006, 2009 e, nuovamente, nel 2013. Queste raccomandazioni sono basate sul parere espresso da 32 esperti di LMC d'Europa, America e Asia, basato, a sua volta, sui dati scientifici disponibili al momento della pubblicazione. Sono indirizzate ai medici che si occupano di LMC, di modo che possano aiutare i pazienti affetti come te da LMC a ricevere il migliore standard di cura possibile.

I pazienti possono avere difficoltà nel comprendere le raccomandazioni per la gestione della LMC. Per questo motivo, questo documento è stato sviluppato in un linguaggio divulgativo, allo scopo di fornire ai pazienti affetti da LMC un resoconto semplificato delle informazioni contenute nelle raccomandazioni redatte dall'ELN.

La necessità di aggiornare nel 2013 le raccomandazioni dell'ELN riflette il fatto che, in questi ultimi anni, sono stati resi disponibili nuovi farmaci per la cura della LMC e sono stati definiti nuovi importanti criteri di valutazione atti a stabilire l'effettiva risposta alla terapia; è stato inoltre definito il ruolo delle analisi diagnostiche necessarie per ottimizzare la terapia dei pazienti. Questo documento è incentrato esclusivamente sulla pubblicazione del 2013 e rimane valido fino a quando l'ELN non renda disponibile una nuova versione delle raccomandazioni diagnostico/terapeutiche per la LMC.

Ci auguriamo che questo resoconto si riveli uno strumento utile per capire e discutere la gestione delle scelte terapeutiche con il tuo medico. Potrebbe essere utile portare questo documento con te in occasione della prossima visita dal medico.

Questo documento è stato redatto da un gruppo di lavoro formato da rappresentanti dei pazienti:

- **Jan Geissler** ((residente del Gruppo di Lavoro), CML Advocates Network / LeukaNET, Germania)
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italia
- **Mina Daban**, Leucémie Myéloïde Chronique-FRANCE, Francia
- **Euzebiusz Dziwinski**, Associazione nazionale di pazienti affetti da LMC, Polonia
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Regno Unito
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Repubblica Ceca
- **Giora Sharf**, Organizzazione israeliana di pazienti affetti da LMC, Israele
- **Jan de Jong**, Stichting Contractgroep Leukemie, Paesi Bassi

Il resoconto è stato sottoposto alla revisione dei seguenti esperti:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola, Bologna, Italia
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Université de Bordeaux, Francia
- **Prof. Giuseppe Saglio**, Università degli Studi di Torino, Italia
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, Centro medico VU University Amsterdam, Paesi Bassi
- **Prof. Pia Raanani**, Centro Medico Rabin, Petach Tikva, Israele

Questo documento è il risultato di un progetto guidato interamente dai pazienti. I diritti d'autore e di proprietà di questo documento appartengono in via esclusiva a CML Advocates Network. Questo documento è disponibile in più lingue sul sito <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Terapie attualmente disponibili per la LMC

La leucemia mieloide cronica (LMC), un tempo patologia potenzialmente mortale, è diventata una malattia ben gestibile nella maggior parte dei pazienti, che, grazie alle efficaci terapie disponibili, non è più la grave minaccia di un tempo. A partire dall'approvazione dell'imatinib nel 2001, i medici hanno compiuto notevoli progressi nella cura della LMC. La maggior parte dei pazienti non solo ha una possibilità di una sopravvivenza normale, ma gode anche una buona qualità di vita.

L'European LeukemiaNet (ELN) ha pubblicato delle raccomandazioni terapeutiche nel 2006, 2009 e, nuovamente, nel 2013. È importante ricordare che i singoli pazienti potrebbero riscontrare differenze tra la propria terapia e quanto indicato nelle raccomandazioni riportate in questo documento; queste differenze possono dipendere dalla malattia da cui sono affetti e del proprio stato di salute. Il seguente documento può essere utilizzato come punto di partenza per discutere eventualmente con il medico la scelte terapeutiche attuate, in particolare quando queste possono sembrare non in linea con le raccomandazioni dell'ELN ma in ogni caso non sostituisce il giudizio del medico di riferimento.

Le terapie vengono presentate ed elencate in un ordine di successione e vengono denominate terapie di prima, seconda e terza linea. Con rare eccezioni, tutti i pazienti saranno sottoposti al trattamento con un farmaco in grado di inibire l'attività tirosin-chinasica di BCR-ABL. Gli inibitori BCR-ABL sono genericamente denominati TKIs, inibitori tirosin-chinasici. L'azione di questi farmaci è di bloccare l'attività di BCR-ABL, vale a dire del gene che causa la LMC. Questi farmaci sono in grado di ridurre al minimo la malattia e di bloccare la sua evoluzione consentendo una vita normale alla maggior parte dei pazienti. In taluni casi possono anche portare ad una effettiva e definitiva cura della malattia, senza più; necessità di assumere farmaci specifici per questa.

Negli ultimi anni, i pazienti affetti da LMC hanno tratto beneficio da terapie migliori, tra cui farmaci quali:

1. **Imatinib** (Glivec®)
2. **Dasatinib** (Sprycel®)
3. **Nilotinib** (Tasigna®)
4. **Bosutinib** (Bosulif®)
5. **Ponatinib** (Iclusig®)

I farmaci disponibili per la cura della LMC sono descritti di seguito.

1. Imatinib e sue combinazioni

Imatinib è stato il primo inibitore tirosin-chinasico BCR-ABL ad essere utilizzato per la cura della LMC. Solitamente induce una buona risposta alla terapia nella maggior parte di pazienti affetti da LMC. La sopravvivenza complessiva dei pazienti dopo cinque anni è compresa tra il 92% e il 97%. Una minoranza dei pazienti non risponde tuttavia in maniera adeguata alla terapia con imatinib: questi pazienti sono definiti resistenti. Una altra piccola minoranza non tollera invece il farmaco: questi pazienti sono definiti "intolleranti". La maggioranza di questi pazienti resistenti o intolleranti risponde ad una seconda linea di terapia con altri inibitori tirosin-chinasici. Imatinib è stato utilizzato anche in combinazione con altri farmaci (come la citarabina e l'interferone alfa). I vantaggi dati da queste combinazioni rispetto ad imatinib somministrato da solo non sono tuttavia al momento chiari e Imatinib viene generalmente considerato la terapia standard di prima linea, anche se in determinati casi possono essere utilizzati anche altri inibitori in prima linea e l'imatinib può al contrario anche essere utilizzato come seconda o terza linea terapeutica. La dose abituale è di 400 mg al giorno, ma in taluni casi dosaggi più alti (600 e anche 800 mg) possono essere utilizzati.

2. Dasatinib o nilotinib

Il medico potrebbe prescrivere un altro inibitore di BCR-ABL, quali dasatinib o nilotinib, ai quali si fa spesso riferimento con il termine di "inibitori tirosin-chinasico di seconda generazione". Dasatinib o nilotinib possono essere utilizzati quali terapie di seconda linea in caso di resistenza o intolleranza all'imatinib, oppure quali terapie di prima linea. In determinati casi, possono essere utilizzati anche quali terapie di terza linea. In seconda (o terza) linea, la scelta di questi farmaci di seconda generazione viene fatta quando imatinib non agisce nel modo atteso e il paziente ha sviluppato una "resistenza" allo stesso. La resistenza può essere dovuta anche alla presenza di mutazioni che rendono le cellule leucemiche insensibili all'imatinib. I farmaci di seconda generazione sono attivi in molte delle condizioni che inducono resistenza all'imatinib, inclusa la maggioranza delle mutazioni. Quando il paziente diventa "intollerante" all'imatinib, dasatinib e nilotinib rappresentano importanti alternative perché

raramente se un paziente è intollerante all'imatinib, lo sarà pure a dasatinib o nilotinib. Inoltre, dasatinib e nilotinib possono essere impiegati come terapia di prima linea: i primi risultati degli studi clinici effettuati nei pazienti sottoposti alla terapia di prima linea suggeriscono che questi farmaci consentono di ottenere risposte più veloci, più ampie e più profonde rispetto all'imatinib. La scelta del farmaco, sia esso di prima linea o di seconda linea, viene fatta anche in base ad eventuali altre malattie riferite dal paziente e, conseguentemente, dalla contemporanea assunzione di altri farmaci da parte del paziente..

3. Bosutinib

Se sei stato sottoposto alla terapia con uno o più degli inibitori tirosin-chinasici BCR-ABL descritti in precedenza e non hai avuto una risposta, o hai sviluppato resistenza o intolleranza, , potrebbe essere utilizzato bosutinib (un inibitore tirosin-chinasico di seconda generazione). L'inibitore tirosin-chinasico BCR-ABL bosutinib può essere prescritto quale terapia di seconda linea ai pazienti per i quali la terapia con imatinib, nilotinib e dasatinib non è indicata.

4. Ponatinib

Per alcuni pazienti l'inibitore tirosin-chinasico BCR-ABL ponatinib (un inibitore tirosin-chinasico di seconda generazione) rappresenta un'altra opzione terapeutica. Ponatinib può essere prescritto quale terapia di seconda linea in assenza di risposta alla terapia di prima linea con imatinib, dasatinib o nilotinib. Inoltre, potrebbe essere prescritto quale terza linea di terapia se non si risponde o non sono tollerati gli altri due TKI. In particolare, la presenza di una mutazione genetica denominata T315I potrebbe causare resistenza a tutti gli altri farmaci, con l'eccezione di ponatinib. Ponatinib è un farmaco efficace che può determinare problemi cardiovascolari, in particolare nei pazienti già affetti, prima della LMC, da malattie di questo tipo. Per questo, l'indicazione alla terapia con ponatinib verrà presa dal tuo medico dopo attenta valutazione del tuo stato di salute a questo riguardo.

5. Trapianto di cellule staminali

Se nessuno di questi farmaci funziona in modo efficace, il trapianto di cellule staminali potrebbe essere una possibilità terapeutica per i pazienti affetti da LMC in fase cronica, che hanno mostrato resistenza o intolleranza ad almeno un inibitore tirosin-chinasico di seconda generazione. Per i pazienti affetti da LMC in fase accelerata, il trapianto di cellule staminali è una possibilità qualora non fosse stata raggiunta una risposta terapeutica soddisfacente. Al contrario tutti i pazienti in fase blastica, se eleggibili, devono essere sottoposti a trapianto di cellule staminali, in particolare dopo l'induzione di una seconda remissione ematologica e citogenetica, che spesso si ottiene solo dopo una chemioterapia intensiva in aggiunta all'uso di un appropriato inibitore tirosin-chinasico.

Con il trapianto di cellule staminali, il paziente riceve le cellule staminali sane di un donatore; questo tipo di trapianto è denominato trapianto allogenico di cellule staminali. Le nuove cellule staminali possono aiutare il corpo a produrre un numero sufficiente di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine sani. In caso di successo, il trapianto può curare la malattia. Tuttavia, un trapianto può anche essere causa di gravi complicazioni per la salute che possono mettere a rischio la vita del paziente. Pertanto, viene preso in considerazione come prima opzione terapeutica in casi eccezionali.

Al momento attuale non vi sono ancora dati sufficienti relativi all'utilizzo degli inibitori tirosin-chinasici prima e/o dopo il trapianto di midollo osseo nei pazienti affetti da LMC. Va comunque ricordato che non sono mai emerse segnalazioni di problemi clinici ed effetti collaterali determinati dall'uso di inibitori tirosin-chinasici prima e dopo il trapianto. Ai pazienti vengono somministrati questi farmaci prima e/o dopo il trapianto di midollo osseo nei casi in cui il rischio di una ricomparsa della malattia sia considerato elevato.

6. Interferone alfa e sue combinazioni

Prima dell'introduzione dell'imatinib nei primi anni del 2000, l'interferone alfa costituiva la terapia di prima scelta in mancanza della possibilità di un trapianto delle cellule staminali. Non è chiaro come l'interferone alfa agisca nell'indurre la soppressione delle cellule di LMC. Somministrato come terapia singola ad alto dosaggio, l'interferone mostra una buona risposta citogenetica, anche completa, ma in un numero limitato di pazienti. Inoltre, l'alto dosaggio necessario per la terapia è causa frequente di tossicità e di effetti collaterali. Attualmente, l'interferone viene impiegato negli studi clinici, a basso dosaggio, in combinazione con gli inibitori tirosin-chinasici BCR-ABL, allo scopo di indurre un effetto immunologico contro le cellule con LMC. Mentre gli inibitori tirosin-chinasici non devono essere usati durante la gravidanza, poiché potrebbero determinare effetti dannosi sul feto,, l'interferone alfa può essere utile per controllare la malattia, fino al momento del parto.

7. Idrossiurea

L'idrossiurea è una chemioterapia orale, che può essere impiegata per un breve periodo prima di iniziare la terapia con gli inibitori tirosin-chinasici prima della conferma della diagnosi di LMC, oppure nel caso i valori dell'emocromo (un'analisi del sangue che conteggia il numero di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) siano molto alti e sia necessario ridurre rapidamente il numero dei bianchi, delle piastrine o il volume della milza se molto ingrandita.

Obiettivi terapeutici per la LMC

I pazienti affetti da LMC possono rispondere alla terapia, in modo più o meno rapido e vi sono indicatori di efficacia della terapia che indicano al paziente e al medico se la terapia utilizzata sta funzionando nel raggiungimento degli obiettivi prefissati. Tali obiettivi includono:

- Risposta ematologica: significa che l'emocromo rientra nella normalità;
- Risposta citogenetica: la percentuale di cellule con cromosoma di Philadelphia si riduce, sino a scomparire, nel midollo osseo.
- Risposta molecolare: la presenza del gene anomalo BCR-ABL si riduce.

Le sezioni e tabelle che seguono sono un resoconto delle più recenti raccomandazioni terapeutiche per la gestione della leucemia mieloide cronica redatte da 32 esperti di LMC che fanno parte del pannello di esperti dell'European LeukemiaNet (ELN).

Gli obiettivi terapeutici specifici di ciascun paziente potrebbero cambiare nel tempo, a seconda dello stadio della LMC al momento della diagnosi, dell'età, degli effetti collaterali, della risposta alla terapia e delle condizioni di salute generali. Durante la terapia, il tuo medico verificherà l'andamento della LMC con le analisi del sangue e del midollo osseo, che lo aiuteranno a valutare il raggiungimento o il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Le tabelle che seguono sono utili per comprendere meglio i risultati dei controlli e della scelta della terapia.

Fattori di rischio al momento della diagnosi

Numerosi fattori, come età, dimensioni della milza o caratteristiche dell'emocromo alla diagnosi, possono influenzare la tua risposta alla terapia con gli inibitori tirosin-chinasici e l'esito della terapia. Questi fattori, che devono essere valutati prima di iniziare qualsiasi terapia, sono denominati fattori prognostici basali. Viene calcolato un "punteggio di rischio relativo" che consente di dividere i pazienti in diverse "classi di rischio", classi determinate, in sostanza, da quanto la malattia è espansa alla diagnosi. La conoscenza della tua classe di rischio aiuterà il medico a scegliere la terapia più adatta al tuo caso. Tre sistemi prognostici sono disponibili per calcolare il punteggio del rischio: Sokal, Hasford ed EUTOS. Si ritiene che il valore dei tre sistemi sia equivalente.

Ci sono altri fattori che, se presenti al momento della diagnosi, suggeriscono una prognosi meno favorevole. Tali fattori comprendono la presenza di altre anomalie citogenetiche oltre il cromosoma Philadelphia, come la trisomia 8 e 19.

La risposta alla terapia

Definizioni della risposta

La parola "risposta" descrive in che modo la LMC reagisce alla terapia.

Risposta ottimale

significa che la risposta alla terapia può consentire una sopravvivenza simile a quella della popolazione generale. Non vi è alcuna necessità di modificare la terapia in corso.

Inefficacia

significa che non vi è una buona probabilità di risposta stabile a lungo termine con la terapia in corso. Pertanto, la terapia deve essere cambiata.

Segnali di attenzione

I segnali di allarme indicano che la malattia non risponde alla terapia in corso nel modo desiderato. Il medico ti controllerà con maggiore frequenza. Se i segnali di allarme persistono, il medico potrebbe decidere di modificare la terapia in corso.

L'obiettivo delle terapie per la LMC è quello di raggiungere la remissione della malattia. La remissione della LMC viene definita come segue:

- **Risposta ematologica completa (CHR):** l'emocromo è rientrato nei valori normali e le analisi non evidenziano la presenza di globuli bianchi immaturi. Inoltre, se la milza era ingrossata, le sue dimensioni sono rientrate nei valori normali.
- **Risposta citogenetica completa (CCyR):** l'analisi citogenetica del sangue e delle cellule del midollo osseo non evidenzia la presenza di cellule con il cromosoma Philadelphia.
- **Risposta molecolare maggiore (MMR):** il valore della PCR (un'analisi del sangue che consente di individuare e conteggiare piccolissime quantità di determinate parti di un gene) evidenzia ancora la presenza del gene BCR-ABL, ma a un livello molto basso (livelli di BCR-ABL inferiori allo 0,1%). La MMR è considerata dai medici un'ottima risposta.
- **Risposta molecolare profonda (MR4 o MR4.5):** l'analisi PCR evidenzia ancora la presenza di LMC, ma a un livello molto basso, che si avvicina al limite di rilevamento tecnico (livelli di BCR-ABL inferiori allo 0,01% per MR4 e allo 0,0032% per MR4.5).
- **Malattia non rilevabile a livello molecolare:** l'analisi PCR non evidenzia la presenza del gene BCR-ABL nel sangue o nel midollo osseo. Tuttavia, una quantità esigua, tecnicamente non rilevabile, del gene BCR-ABL è ancora presente nella maggior parte delle persone affette da LMC.

Chi ha la LMC in stadio di remissione non viene considerato totalmente "guarito", essendo presenti, anche durante le risposte più profonde, tracce che indicano la persistenza di alcune cellule ancora malate. La terapia, quando la risposta molecolare è profonda e duratura, può essere sospesa, tenendo sotto controllo poi il paziente a tempi più ravvicinati. Questa interruzione della terapia, che in circa la metà dei casi può durare anni, non è consigliata al di fuori di studi clinici controllati.

Il tuo medico ti chiederà di effettuare analisi di controllo periodiche per tenere sotto controllo la risposta del tuo organismo (eventuali effetti collaterali) e della LMC alla terapia. La tabella 1 illustra i valori delle analisi di laboratorio dei pazienti in stadio di remissione ed evidenzia la frequenza raccomandata delle analisi. Il monitoraggio può essere effettuato utilizzando un'analisi molecolare o citogenetica o entrambe.

Tabella 1.

Tipo di risposta	Definizione	Tipo e frequenza della analisi
Ematologica completa (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Conta delle piastrine < 450.000/μL • Conta dei globuli bianchi < 10.000/μL • Differenziale: nessun granulocito immaturo e basofili < 5% • Milza non palpabile 	<p>Analisi alla diagnosi. Quindi, ogni 15 giorni fino al raggiungimento e alla conferma della CHR.</p> <p>Analisi almeno ogni 3 mesi o secondo quanto necessario.</p>
Citogenetica Nessuna Minima Minore Parziale (PCyR) Completa (CCyR)*	<p>95% di cellule con il cromosoma Philadelphia</p> <p>66-95% di cellule con il cromosoma Philadelphia</p> <p>36-65% di cellule con il cromosoma Philadelphia</p> <p>1-35% di cellule con il cromosoma Philadelphia</p> <p>Nessuna cellula con il cromosoma Philadelphia (in almeno 20 cellule)</p>	<p>Analisi citogenetica del midollo osseo alla diagnosi, dopo 3, 6 e 12 mesi fino al raggiungimento o alla conferma della risposta citogenetica completa. Dopo 12 mesi, se una MMR viene raggiunta nelle analisi molecolari, l'analisi citogenetica del midollo osseo è necessaria solo se non sono disponibili le analisi molecolari standardizzate.</p> <p>In presenza di segnali di attenzione, ripetere le analisi citogenetiche e molecolari anche con una frequenza mensile.</p> <p>In caso di inefficacia della terapia o progressione della malattia alla fase accelerata o blastica, si devono effettuare le analisi citogenetiche del midollo osseo, molecolari (PCR) e mutazionali.</p>
Molecolare Maggiore (MMR) Remissione molecolare profonda MR ^{4.0} MR ^{4.5} Non rilevabile	<p>BCR-ABL \leq 0,1% sulla scala internazionale (IS)</p> <p>Malattia rilevabile con BCR-ABL < 0,01% (SI) o non rilevabile con copie del gene ABL > 10.000 nel campione</p> <p>Malattia rilevabile con BCR-ABL < 0,0032% (SI) o non rilevabile con copie del gene ABL > 32.000 nel campione;</p> <p>L'analisi PCR non evidenzia la presenza del gene BCR-ABL nel sangue</p>	<p>Analisi molecolare (PCR): ogni 3 mesi, fino al raggiungimento e alla conferma della MMR (BCR-ABL \leq 0,1%).</p> <p>Quindi, almeno ogni 3-6 mesi.</p>
Analisi mutazionale	Assenza di mutazioni	L'analisi mutazionale mediante la sequenza di Sanger (una tecnica specifica per individuare le mutazioni) è consigliata solo in caso di progressione, inefficacia o punti di attenzione.

Il simbolo " \leq " significa "pari o inferiore a"; il simbolo ">" significa "superiore a"

* Può essere determinata anche mediante ibridazione fluorescente *in situ* (FISH, *Fluorescence in situ hybridization*), che è un altro metodo per individuare il cromosoma Philadelphia nelle cellule del sangue.

La terapia di prima linea: livelli di risposta e segnali di allarme

Sei nella fase cronica della LMC e stai assumendo 400 mg di imatinib al giorno o 100 mg di dasatinib al giorno o 300 mg di nilotinib due volte al giorno quale prima terapia tirosin-chinasica dopo la diagnosi? Leggi la tabella 2 per conoscere le definizioni degli obiettivi della terapia.

Tabella 2.

Tempi	Risposta ottimale	Punti di attenzione	Inefficacia
Alla diagnosi	(Non applicabile in questa fase)	Ad alto rischio secondo il punteggio Sokal/EUTOS/Hasford, o ulteriori importanti cambiamenti cromosomali nelle cellule con il cromosoma Philadelphia*	(Non applicabile in questa fase)
Dopo 3 mesi	BCR-ABL \leq 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia \leq 35% nell'analisi citogenetica	BCR-ABL $>$ 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia comprese tra 36 e 95% nell'analisi citogenetica	Assenza di risposta ematologica completa, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia $>$ 95% nell'analisi citogenetica
Dopo 6 mesi	BCR-ABL $<$ 1% nell'analisi PCR, e/o assenza di cellule con il cromosoma Philadelphia nell'analisi citogenetica	BCR-ABL compreso tra 1 e 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia comprese tra 1 e 35% nell'analisi citogenetica	BCR-ABL $>$ 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia $>$ 35% nell'analisi citogenetica
Dopo 12 mesi	BCR-ABL \leq 0,1% nell'analisi PCR	BCR-ABL compreso tra 0,1 e 1% nell'analisi PCR	BCR-ABL $>$ 1% nell'analisi PCR, e/o almeno 1 cellula con il cromosoma Philadelphia nell'analisi citogenetica
Quindi e in qualsiasi momento durante la terapia	BCR-ABL \leq 0,1% nell'analisi PCR	Ulteriori importanti cambiamenti cromosomali nelle cellule senza il cromosoma Philadelphia (ad es. anomalie nel cromosoma 7 con assenza di cambiamenti nei cromosomi 9 e 22)	<ul style="list-style-type: none"> • Perdita della risposta ematologica completa, risposta citogenetica completa o MMR** • Mutazioni • Ulteriori importanti cambiamenti cromosomali nelle cellule con il cromosoma Philadelphia

* Le cellule che contengono il cromosoma Philadelphia sono anche denominate cellule Ph positive o cellule Ph+; le cellule senza il cromosoma Philadelphia sono anche cellule denominate Ph negative o cellule Ph-;

** La perdita della MMR deve essere confermata in due analisi molecolari effettuate una dopo l'altra, di cui una evidenzi un livello di BCR-ABL \geq 1%.

La terapia di seconda linea: livelli di risposta e segnali di allarme

Stai assumendo dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib quale terapia dopo un primo periodo di cura con un altro inibitore tirosin-chinasico? Leggi la tabella 3 per conoscere le definizioni degli obiettivi della terapia. Queste definizioni si basano principalmente sui dati pubblicati in relazione a nilotinib e dasatinib. Fino a quando non siano resi disponibili ulteriori dati, tali definizioni si applicano a titolo provvisorio anche a bosutinib e ponatinib. In caso di inefficacia di altri due inibitori tirosin-chinasici, queste definizioni non possono essere utilizzate per la terapia.

Tabella 3.

Tempi	Risposta ottimale	Punti di attenzione	Inefficacia
Al basale (= subito prima di iniziare la terapia di seconda linea)	(Non applicabile in questa fase)	Assenza o perdita della risposta ematologica completa, o assenza di risposta citogenetica completa agli inibitori tirosin-chinasici di 1 ^a linea, o elevato rischio secondo il punteggio Sokal/EUTOS/Hasford	(Non applicabile in questa fase)
Dopo 3 mesi	BCR-ABL \leq 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia \leq 65% nell'analisi citogenetica	BCR-ABL $>$ 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia comprese tra 65 e 95% nell'analisi citogenetica	Assenza di risposta ematologica completa, o cellule con il cromosoma Philadelphia $>$ 95% nell'analisi citogenetica, o nuove mutazioni
Dopo 6 mesi	BCR-ABL \leq 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia $<$ 35% nell'analisi citogenetica	Cellule con il cromosoma Philadelphia comprese tra 35 e 65% nell'analisi citogenetica	BCR-ABL $>$ 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia $>$ 65% nell'analisi citogenetica, e/o nuove mutazioni
Dopo 12 mesi	BCR-ABL $<$ 1% nell'analisi PCR, e/o assenza di cellule con il cromosoma Philadelphia nell'analisi citogenetica	BCR-ABL compreso tra 1 e 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia comprese tra 1 e 35% nell'analisi citogenetica	BCR-ABL $>$ 10% nell'analisi PCR, e/o cellule con il cromosoma Philadelphia $>$ 35% nell'analisi citogenetica, e/o nuove mutazioni
Quindi e in qualsiasi momento durante la terapia	BCR-ABL \leq 0,1% nell'analisi PCR	Ulteriori importanti cambiamenti cromosomali nelle cellule senza il cromosoma Philadelphia (ad es. anomalie nel cromosoma 7), o BCR-ABL $>$ 0,1% nell'analisi PCR	<ul style="list-style-type: none"> • Perdita della risposta ematologica completa • Perdita della risposta citogenetica completa/parziale • Nuove mutazioni • Perdita della MMR* • Ulteriori importanti cambiamenti cromosomali nelle cellule con il cromosoma Philadelphia

* La perdita della MMR deve essere confermata in due analisi molecolari effettuate una dopo l'altra, di cui una evidenzi un livello di BCR-ABL \geq 1%.

La scelta della terapia in fase cronica

Sei nella fase cronica della LMC? Leggi la tabella 4 per conoscere le opzioni relative alla terapia di prima, seconda e terza linea, compreso il trapianto di cellule staminali. La scelta del farmaco dipende dalle caratteristiche della malattia, dalle tue condizioni generali, dai diversi effetti collaterali tipici di ogni farmaco e da altri fattori.

Tabella 4.

Linea di terapia	Quali pazienti?	Quale terapia?
1 ^a linea	Tutti i pazienti	Imatinib 400 mg una volta al giorno, nilotinib 300 mg due volte al giorno o dasatinib 100 mg una volta al giorno. La determinazione del tipo di HLA* dei pazienti e dei fratelli/sorelle deve essere effettuata solo se sono presenti punti di attenzione (rischio elevato, ulteriori importanti cambiamenti cromosomali nelle cellule con il cromosoma Philadelphia).
2 ^a linea (dopo imatinib, nilotinib or dasatinib)	Pazienti che manifestano tossicità e intolleranza	<i>Nei pazienti intolleranti:</i> passare a qualsiasi altro inibitore tirosin-chinasico approvato per la terapia di 1 ^a linea al dosaggio standard. <i>Nei pazienti resistenti:</i> un dosaggio più alto (imatinib 400 mg due volte al giorno, nilotinib 400 mg due volte al giorno, dasatinib 70 mg due volte al giorno o 140 mg una volta al giorno), prendendo in considerazione possibili mutazioni, gli effetti collaterali delle terapie precedenti e le malattie secondarie che possono essere causa di preoccupazione. È preferibile cambiare il farmaco piuttosto che aumentare il dosaggio di imatinib.
2 ^a linea (dopo imatinib)	Se la terapia è inefficace	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg una volta al giorno) o ponatinib (45 mg una volta al giorno). Determinare il tipo di HLA dei pazienti e dei fratelli/sorelle
2 ^a linea (dopo nilotinib)	Se la terapia è inefficace	Dasatinib, bosutinib o ponatinib. Determinare il tipo di HLA dei pazienti e dei fratelli/sorelle. Prendere in considerazione il trapianto di cellule staminali.
2 ^a linea (dopo dasatinib)	Se la terapia è inefficace	Nilotinib, bosutinib o ponatinib. Determinare il tipo di HLA dei pazienti e dei fratelli/sorelle. Prendere in considerazione il trapianto di cellule staminali.
3 ^a linea (dopo due inibitori tirosin-chinasici)	I pazienti che non rispondono e/o non tollerano due inibitori tirosin-chinasici Tutti i pazienti idonei	Uno qualsiasi dei restanti inibitori tirosin-chinasici. Potrebbe essere consigliato il trapianto di cellule staminali, qualora possibile.
Qualsiasi linea	Pazienti portatori della mutazione T315I	Ponatinib. Determinare il tipo di HLA dei pazienti e dei fratelli/sorelle. Prendere in considerazione il trapianto di cellule staminali.

* Gli antigeni leucocitari umani (*Human Leukocyte Antigens*, HLA) sono dei marcatori specifici che sono presenti nella maggior parte delle cellule del corpo. Questi marcatori aiutano il sistema immunitario a riconoscere le cellule appartenenti al proprio organismo da quelle estranee. La tipizzazione di HLA determina il grado di compatibilità tra i marcatori del paziente e quelli del donatore di cellule staminali. Più elevato è il grado di compatibilità, minore è la probabilità che le cellule immunitarie del donatore attacchino le cellule del paziente.

La scelta della terapia in fase accelerata

Se la tua malattia è in fase accelerata o blastica, leggi la tabella 5 per conoscere le opzioni terapeutiche disponibili.

Tabella 5.

Fase accelerata e fase blastica	Quali pazienti?	Quale terapia?
Fase accelerata e fase blastica, di nuova diagnosi	Pazienti che non hanno mai utilizzato un inibitore BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib 400 mg due volte al giorno, dasatinib 70 mg due volte al giorno o 140 mg una volta al giorno. • Trapianto di cellule staminali per tutti i pazienti in fase blastica, e per i pazienti in fase accelerata che non hanno raggiunto la risposta ottimale • Potrebbe rendersi necessaria la chemioterapia prima del trapianto di cellule staminali.
Fase accelerata e fase blastica, quale progressione dalla fase cronica	Pazienti che hanno già utilizzato un inibitore BCR-ABL e che hanno manifestato una progressione	<ul style="list-style-type: none"> • Qualsiasi inibitore tirosin-chinasico non utilizzato prima della progressione (ponatinib in caso di mutazione T315I), con o senza la somministrazione contemporanea della chemioterapia, seguito da trapianto di cellule staminali in tutti i pazienti idonei. • Il trapianto allogenico di cellule staminali non è consigliato se la malattia è in fase blastica, resistente, non controllata. La chemioterapia e/o le cure palliative potrebbero essere più indicate per questi pazienti.

Interruzione della terapia

Le raccomandazioni degli esperti dell'ELN consigliano ai pazienti affetti da LMC che rispondono in modo ottimale alla terapia di continuare ad assumere indefinitivamente il dosaggio standard raccomandato. Sono stati effettuati alcuni studi clinici in cui imatinib è stato sospeso in alcuni pazienti che mostravano una risposta molecolare profonda da almeno due anni. Di questi pazienti, circa il 40% ha mantenuto lo stesso grado di risposta. Attualmente, questo tipo di risposta è denominato remissione libera da terapia. Questi pazienti sono stati seguiti per un periodo compreso tra uno a quattro anni. Tuttavia, i dati disponibili sono insufficienti per consigliare ai pazienti di interrompere la terapia al di fuori degli studi controllati e ben strutturati. Tali studi sono tuttora in corso; sono inoltre oggetto di studio alternative alla sospensione dell'uso di un farmaco, come periodi di assunzione alternati da periodi di sospensione di imatinib.

Può essere presa in considerazione l'interruzione della terapia nei singoli pazienti anche fuori dall'ambito degli studi clinici, a condizione che possa essere garantito un monitoraggio molecolare qualificato e di alta qualità, a intervalli mensili. Questa possibilità è particolarmente importante per le donne che vogliono avere un bambino, poiché iniziare una gravidanza durante la terapia con gli inibitori tirosin-chinasici è fortemente sconsigliato.

Gli effetti collaterali

Gli effetti collaterali cambiano a seconda del farmaco utilizzato. Lo stesso vale anche per i diversi tipi di inibitori tirosin-chinasici. Il tuo medico prenderà in considerazione questo fatto nella scelta del farmaco da utilizzare per la tua cura, valutando non solo la LMC da cui sei affetto, ma anche altri problemi di salute non associati alla tua malattia.

Gli effetti collaterali degli inibitori tirosin-chinasici possono essere suddivisi in tre classi generali.

1. La prima comprende gli effetti collaterali importanti che solitamente si manifestano durante la prima fase del trattamento. Questi effetti collaterali possono essere gestiti, ma potrebbe essere opportuno interrompere la terapia o ridurre il dosaggio temporaneamente. Si rende necessario sospendere la terapia in circa un paziente su dieci.
2. La seconda classe comprende effetti collaterali minori, che compaiono precocemente durante la terapia e che possono persistere fino a diventare cronici. Anche questi effetti possono essere gestiti e sono tollerabili, ma possono compromettere la qualità di vita dei pazienti. In taluni casi possono impedire ai pazienti di assumere altri farmaci prescritti dal medico per altre concomitanti affezioni e, di conseguenza, costituiscono una delle cause principali di inefficacia della terapia. Molti di questi effetti collaterali sono comuni a tutti gli inibitori tirosin-chinasici, e si differenziano per la frequenza con la quale compaiono e per la loro gravità. Pertanto, i pazienti possono spesso trarre vantaggio dal cambiamento dell'inibitore tirosin-chinasico.
3. La terza classe comprende le complicazioni tardive (ad esempio quelle non direttamente legate agli effetti del farmaco) e che, nel lungo termine, possono aver effetti indesiderati sul cuore e sui vasi sanguigni, sul sistema respiratorio, su organi quali fegato o pancreas, e sulle difese immunitarie o sul metabolismo.

Tutti gli inibitori tirosin-chinasici possono influire sull'attività del cuore e devono essere utilizzati con grande attenzione nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Devi pertanto informare il medico se, in passato, hai avuto problemi cardiaci.

In particolare, nilotinib è stato associato alle malattie delle arterie. Dasatinib è stato associato prevalentemente a complicazioni ai polmoni e alla pleura (uno strato sottile di tessuto che avvolge la superficie esterna dei polmoni e che riveste quella interna della cavità toracica). I dati disponibili sugli effetti collaterali di bosutinib e ponatinib erano scarsi al momento della pubblicazione delle raccomandazioni aggiornate dell'ELN nel 2013; da allora sono stati pubblicati alcuni dati definitivi sugli effetti collaterali e sulla gestione di questi farmaci.

Gli effetti collaterali e le complicazioni tardive o a lungo termine degli inibitori tirosin-chinasici di seconda generazione non sono ancora ben conosciuti. Pertanto, tutti i pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio continuo.

Essere un paziente attivo

Alcune considerazioni e suggerimenti

Queste raccomandazioni non mirano a sostituire i consigli specialistici, ma vogliono piuttosto fornire una maggiore comprensione delle terapie, delle analisi e dei risultati relativi alla LMC. Per ottenere i migliori risultati possibili, dovresti essere un paziente attivo. Ecco qualche suggerimento in merito.

1. **Trova uno specialista che conosca bene la patologia** e abbia già curato molti pazienti affetti da LMC. Ciò è particolarmente importante nel caso in cui la tua malattia sia in stadio avanzato, i risultati delle analisi non siano particolarmente chiari o qualora le terapie in uso abbiano portato a effetti collaterali gravi o inusuali. L'esperienza è importante.
2. **Premurati di parlare con il tuo medico in tutti gli stadi della patologia** e, in particolar modo, prima di interrompere o modificare una terapia. Continua a chiedere chiarimenti fino a quando non ottieni risposte che sei in grado di comprendere.
3. **Accertati di conoscere gli obiettivi della tua terapia.** Prendi in considerazione di annotare la tua storia terapeutica e i farmaci assunti, nonché i risultati delle analisi.

4. **Accertati che il medico tenga d'occhio l'efficacia della terapia in uso.** Non saltare i controlli regolari: se non viene tenuta sotto controllo, la LMC è una malattia che può portare a decesso.
5. **Accusi effetti collaterali?** Prendine nota scritta e parlane con il medico in occasione del tuo appuntamento successivo. Il medico potrà aiutarti a gestirli, ma solo se gliene parli.
6. **Chiedi al medico se l'inclusione in studi clinici sperimentali costituisca per te un'opportunità.** In alcuni casi, gli studi clinici sperimentali potrebbero rivelarsi vantaggiosi non solo per te ma anche per altri pazienti che dovessero sviluppare la stessa patologia in futuro.
7. **Dai alla terapia il tempo necessario per funzionare.** Il passaggio a una nuova terapia deve basarsi su dati affidabili. Se i risultati delle analisi non sono chiari, potrebbe essere consigliabile ripeterle.
8. **Un farmaco può essere efficace solo se viene assunto.** Non dimenticare di seguire la terapia che ti è stata prescritta (aderenza). Gli studi dimostrano che una mancata aderenza alla terapia per la LMC può impedire il successo terapeutico. Prima di prendere in considerazione la possibilità di interrompere o saltare la terapia, parla delle tue preoccupazioni con il medico.
9. **Chiedi aiuto e condividi l'esperienza.** Entra in contatto con altre persone affette dalla stessa patologia e con i gruppi di supporto per i pazienti affetti da LMC: ve ne sono in oltre 70 Paesi. Per consultare un elenco di gruppi di supporto, visita il sito della Rete internazionale delle associazioni dei pazienti affetti da LMC: <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **Parla con i familiari e gli amici di come possono esserti di aiuto.** Quando devi tornare dal medico per la visita successiva, prendi in considerazione di farti accompagnare da un familiare o da un amico, che ti aiuterà ad ascoltare o a prendere note. Non dimenticare: non devi affrontare tutto da solo.

Sei alla ricerca di un gruppo di supporto per la LMC?

I gruppi di supporto per i pazienti affetti da LMC possono aiutarti ad entrare in contatto con altri pazienti, a saperne di più sulla patologia, a individuare informazioni utili o a individuare uno specialista esperto per avere una seconda opinione. Per trovare un gruppo nel tuo Paese, consulta il sito della Rete internazionale delle associazioni dei pazienti affetti da LMC: www.cmladvocates.net/members

Ringraziamenti

Questo resoconto redatto dalla Rete internazionale delle associazioni dei pazienti affetti da LMC è basato sull'articolo *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*, che è stato pubblicato nella rivista medica "Blood" nel 2013 (Baccarani, M et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84). Il tuo medico, la biblioteca universitaria o il gruppo pazienti potrebbero essere in grado di procurarti una copia dell'articolo.

Il gruppo di lavoro ringrazia Marion Alzer per aver redatto e revisionato questo resoconto.

CML Advocates Network ha piena e assoluta responsabilità del contenuto editoriale completo e finale (<http://www.cmladvocates.net>), pubblicato sotto il patrocinio della Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Berna, Svizzera. I costi di gestione, traduzione e stampa del progetto sono stati finanziati da un contributo incondizionato a scopi educativi elargito da Bristol-Myers Squibb a favore di CML Advocates Network.