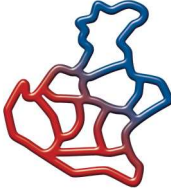
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

## Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA)

### **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

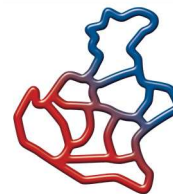
Il presente PDTA, promosso dalla Commissione Leucemia Mieloide Cronica, è stato inoltrato al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV dal Dott. Massimiliano Bonifacio il 20/04/2019 e revisionato dopo le modifiche suggerite dal Coordinatore il 01/06/2019.

<b>N° rev: 0</b> <b>(prima emissione)</b>	Data di approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 18/06/2019 Data di invio agli Organi Regionali Preposti: 19.6.2019
	Data di approvazione da parte della regione e formalizzazione con nota regionale 068 del: 22/7/2020
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione



REGIONE DEL VENETO

**RETE EMATOLOGICA VENETA**  
**PERCORSO DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**



**RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA**  
SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

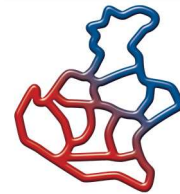
**CONTENUTI**

1. Glossario	pag. 3
2. Gruppo di lavoro	4
3. Scopo e Destinatari	5
4. Razionale	5
5. Riferimenti	6
6. Diagramma di flusso del PDTA	7
6.1 Flowchart diagnosi	7
6.2 Flowchart terapia e monitoraggio	9
6.3 Flowchart sospensione del trattamento (TFR)	12
7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	13
7.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale	13
7.2 Informazione del paziente	13
7.3 Valutazione diagnostica	13
7.4 Valutazione prognostica	16
7.5 Valutazione comorbidità	17
7.6 Definizione piano terapeutico	17
7.6.1 Imatinib	19
7.6.2 Nilotinib	19
7.6.3 Dasatinib	21
7.6.4 Bosutinib	22
7.6.5 Ponatinib	23
7.7 Situazioni particolari	24
7.7.1 Gravidanza e paternità	24
7.7.2 Sospensione del trattamento	25
7.7.3 Riduzione della dose in assenza di tossicità	26
8. Bibliografia	27
9. Modalità di diffusione	29
10. Valutazione e monitoraggio del PDTA: indicatori	29
11. Verifiche, revisioni e raccolta dati	29
Allegato 1: aspetti tecnici delle metodiche di laboratorio per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti con leucemia mieloide cronica	30
Allegato 2: indicazione e posologia di impiego dei TKI	36



REGIONE DEL VENETO


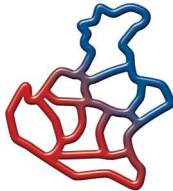
**RETE EMATOLOGICA VENETA**  
**PERCORSO DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**



**RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA**  
SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA


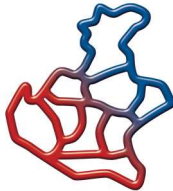
**1. Glossario**

<i>Termine</i>	<i>Significato</i>	<i>Definizione</i>
CCyR	Risposta citogenetica completa (Complete Cytogenetic Response)	Assenza di cellule Philadelphia-positive
CCA	Anomalie citogenetiche clonali (Clonal Cytogenetic Abnormalities)	
DMR	Risposta molecolare profonda (Deep Molecular Response)	Risposta molecolare superiore a 4 logs (MR4 o superiore)
ELTS	European Treatment and Outcome Study (EUTOS) Long-Term Survival score	
EMR	Risposta molecolare precoce (Early Molecular Response)	Riduzione del trascritto BCR-ABL1 <10% (MR1) a 3 mesi dall'inizio della terapia
HSCT	Trapianto allogenico di cellule staminali (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)	
LMC	Leucemia mieloide cronica	
MMR	Risposta molecolare maggiore (Major Molecular Response)	Riduzione del trascritto BCR-ABL1 <0,1% (MR3)
MR4, MR4.5, MR5...	Risposta molecolare con sensibilità di 4, 4.5, 5 etc... logs	
NGS	Next Generation Sequencing	
OS	Sopravvivenza globale (Overall Survival)	
PCR	Polimerase Chain Reaction	
PFS	Sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival)	Assenza di evoluzione a fase accelerata o crisi blastica
TFR	Remissione libera da trattamento (Treatment Free Remission)	
TKI (2G / 3G)	Inibitori tirosin chinasi (Tyrosine Kinase Inhibitors)	Inibitori di seconda (2G) o terza (3G) generazione

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

### Gruppo di lavoro

<i>Partecipante</i>	<i>Struttura di riferimento</i>	<i>Qualifica</i>	<i>Contatto e-mail</i>
Massimiliano Bonifacio	Ematologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona	Ricercatore Dirigente Medico I livello Coordinatore	massimiliano.bonifacio@univr.it
Chiara Alberti	Farmacia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona	Dirigente Farmacista I livello	chiara.alberti@aovr.veneto.it
Roberta Bertorelle	Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica – Istituto Oncologico Veneto, IRCCS - Padova	Dirigente Biologo I livello	roberta.bertorelle@unipd.it
Gianni Binotto	Ematologia e Immunologia Clinica – Dipartimento di Medicina – Università di Padova / Azienda Ospedaliera di Padova	Dirigente Medico I livello	gianni.binotto@unipd.it
Elisabetta Calistri	Ematologia – Ospedale Ca' Foncello – Treviso	Dirigente Medico I livello	elisabetta.calistri@aulss2.veneto.it
Elena Maino	Ematologia – Ospedale Dell'Angelo – Mestre-Venezia	Dirigente Medico I livello	elena.maino@aulss3.veneto.it
Maria Cristina Miggiano	Ematologia – Ospedale San Bortolo – Vicenza	Dirigente Medico I livello	mariacristina.miggiano@aulss8.veneto.it
Rosaria Sancetta	Ematologia – Ospedale Dell'Angelo – Mestre-Venezia	Dirigente Medico I livello	rosaria.sancetta@aulss3.veneto.it
Luigi Scaffidi	UOC Ematologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona	Assegnista di ricerca	scaffidi.luigi@tiscali.it

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

### 3. Scopo e destinatari

Il presente PDTA definisce le raccomandazioni per la diagnosi, l'inquadramento prognostico, la terapia e il monitoraggio di efficacia e sicurezza dei trattamenti per i pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) affetti da leucemia mieloide cronica (LMC).

I destinatari sono i medici specialisti Ematologi operanti presso le UOC di Ematologia (I livello) o presso i Servizi di Ematologia costituiti in unità non ematologiche (II livello), i biologi/ medici laboratoristi responsabili delle procedure diagnostiche, i coordinatori infermieristici e gli infermieri operanti presso tali strutture.

Considerata la bassa incidenza della malattia, la distribuzione omogenea dei centri di I e II livello nella Regione e le limitazioni alla prescrizione di tutti i TKI di 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> generazione (sezione 7.6), i pazienti con LMC non dovrebbero essere di norma seguiti nei Servizi di Ematologia di III livello. Se ciò è ritenuto utile in casi particolari (età avanzata, difficoltà di spostamento) è raccomandata la discussione della diagnosi e del monitoraggio di ogni singolo caso tra il centro di III livello e il rispettivo centro di riferimento di I livello.


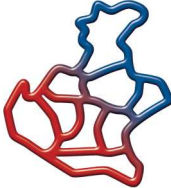
### 4. Razionale

La LMC è una neoplasia mieloproliferativa della cellula staminale emopoietica determinata dalla traslocazione genetica t(9;22) che conduce alla formazione dell'oncogene di fusione BCR-ABL1 e all'espressione aberrante della relativa tirosin-chinasi [1].

L'incidenza della LMC è di 1,36 casi ogni 100.000 abitanti/anno (da 50 a 100 nuovi casi all'anno nella Regione Veneto). Costituisce circa il 15% di tutte le leucemie dell'adulto ed ha una lieve prevalenza maschile. L'età mediana alla diagnosi è di 55-65 anni, ma può insorgere anche in età pediatrica o negli adolescenti (circa il 10% dei casi ha età compresa tra 5 e 20 anni).

Ad una fase iniziale asintomatica e cronica, che può durare mesi o anni, fa inevitabilmente seguito, in assenza di terapia, la progressione verso una fase accelerata, caratterizzata da sintomi sistemici, ingombro splenico e citopenia, e infine una fase blastica con caratteristiche analoghe a quelle di una leucemia acuta, linfoide o mieloide.

L'avvento degli inibitori di BCR-ABL1, primo esempio in medicina di farmaci a bersaglio molecolare, ha rivoluzionato la storia naturale della LMC. Prima del 2000 la terapia era palliativa o basata su farmaci, ad esempio l'interferone, in grado di rallentare o prevenire la progressione in una percentuale insoddisfacente di pazienti; il trapianto allogenico di cellule staminali era l'unica possibilità di cura, che poteva tuttavia essere offerta solo a una minoranza dei casi (per età, condizioni cliniche e disponibilità di un donatore). Dal 2000 l'introduzione di imatinib (TKI di prima generazione) e successivamente di dasatinib, nilotinib, bosutinib (TKI di seconda generazione) e ponatinib (TKI di terza generazione) ha trasformato la LMC in una patologia cronica, dimostrando che l'efficiente inibizione di BCR-ABL1 è in grado di prevenire la progressione naturale della patologia nella quasi totalità dei pazienti. A quasi 20 anni di distanza dall'introduzione dei TKI nella pratica clinica la sopravvivenza dei pazienti con LMC è paragonabile a quella della popolazione

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

generale, e la probabilità di morte per cause non correlate alla progressione è oggi più che doppia rispetto alla probabilità di morte per fase avanzata / blastica [2,3].

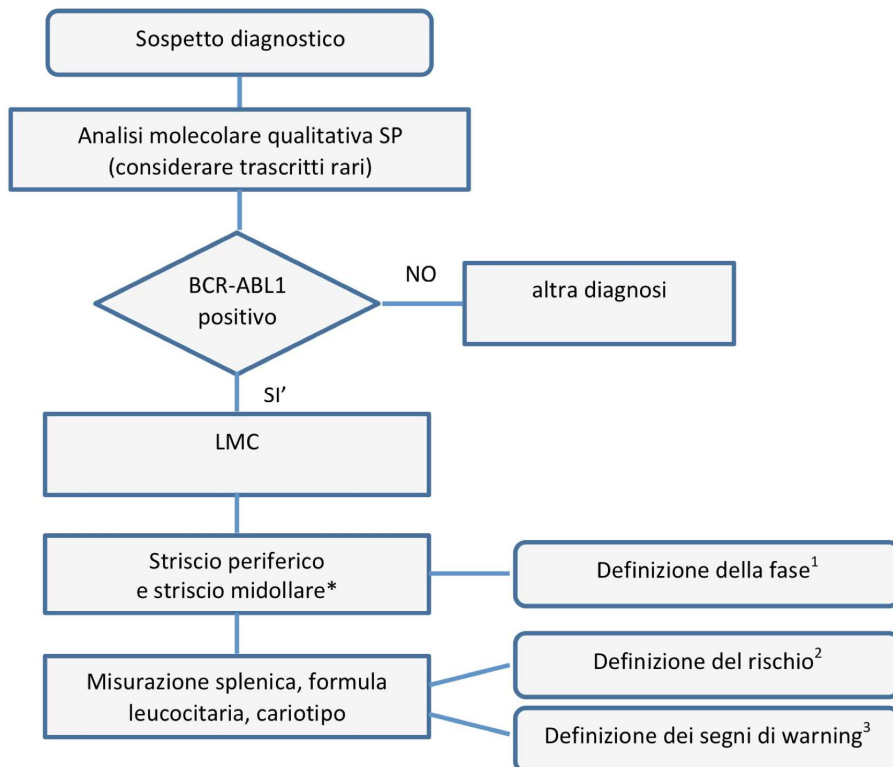
A fronte di un indiscutibile successo, l'impiego per anni dei TKI si è associato alla comparsa di effetti collaterali per lo più determinati da inibizione "off-target" di altri bersagli molecolari: tali effetti possono essere di grado lieve-moderato, con un impatto sulla qualità di vita e sull'aderenza al trattamento, o di grado moderato-severo, con un impatto sulla morbilità, sulla necessità di instaurare trattamenti concomitanti e, infine, sulla mortalità. Per questo motivo il razionale uso sequenziale dei TKI, la dose di ciascuno di essi e la possibilità di sospendere l'impiego in pazienti con livelli profondi di risposta molecolare sono argomenti di stringente attualità nella ricerca.

## 5. Riferimenti

I riferimenti internazionali per la diagnosi, il monitoraggio e la terapia della LMC sono le raccomandazioni dell'European LeukemiaNet [4] e dell'European Society for Medical Oncology [5]. Pur con differenze legate anche alla diversa periodicità di aggiornamento, queste raccomandazioni rimandano a concetti condivisi, che sono stati presi come riferimento per la stesura di questo PDTA. Sono state inoltre prese in considerazione le raccomandazioni evidence-based sull'uso dei 2G/3G TKI prodotte dal Gruppo di Lavoro regionale sui Farmaci Ematologici Innovativi e approvate dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (raccomandazioni 6 e 7 – aprile 2016 per bosutinib e ponatinib; raccomandazione 9 – maggio 2016 per nilotinib e dasatinib).

## 6. Diagramma di flusso del PDTA

### 6.1 Flow-chart diagnosi



\* se necessaria citoriduzione immediata, l'esecuzione di questi esami deve avvenire prima dell'inizio della stessa

<sup>1</sup> Definizione di fase cronica, accelerata e blastica secondo ELN: **tabella I** [6]

<sup>2</sup> Definizione degli score di rischio secondo Sokal ed ELTS: **tabella II** [7,8]

<sup>3</sup> Definizione dei segni di warning alla diagnosi secondo ELN 2013: **tabella III** [4]

**Tabella I**

Fase cronica	assenza dei criteri che definiscono la fase accelerata o blastica
Fase accelerata	almeno uno tra i seguenti criteri: - presenza di 15-29% di blasti nel sangue o nel midollo, o >30% di blasti + promielociti nel sangue o nel midollo, con blasti <30% - ≥20% di basofili nel sangue periferico - trombocitopenia (<100x10 <sup>9</sup> /L) non legata al trattamento - CCA nelle cellule Ph+, major route, durante il trattamento
Fase blastica	almeno uno tra i seguenti criteri: - blasti ≥30% nel sangue o nel midollo - localizzazioni extramidollari, ad eccezione della milza

**Tabella II**

Score	Calcolo	Classi di rischio
Sokal	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{età in anni} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{cm milza} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{conta PLTs} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\% \text{ blasti} - 2.10)$	Basso: < 0.8 Intermedio: 0.8-1.2 Alto: > 1.2
ELTS	$0.0025 \times (\text{età in anni}/10)^3 + 0.0615 \times \text{cm milza} + 0.1052 \times \% \text{ blasti} + 0.4104 \times (\text{conta PLTs}/1000)^{-0.5}$	Basso: ≤ 1.5680 Intermedio: 1.5681-2.21845 Alto: ≥ 2.2185

Nota: sono disponibili altri due score di rischio validati (Hasford et al. 1998, Euro score [12]; Hasford et al. 2011, Eutos score [13]), non ci sono tuttavia evidenze che sia utile calcolare nel singolo paziente il rischio secondo ogni modello disponibile. Sugeriamo di applicare il modello ELTS perché in grado di identificare meglio i pazienti a rischio di morire per progressione / cause correlate alla LMC nell'epoca dei TKI, e di calcolare anche il rischio Sokal data la sua universale applicazione, anche allo scopo di confrontare i dati futuri con quelli della letteratura internazionale.

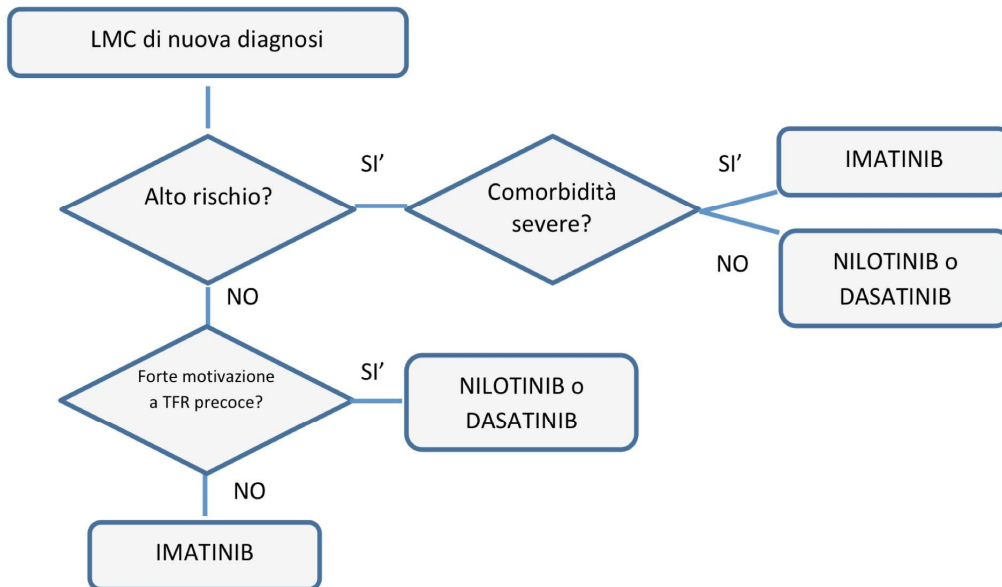
**Tabella III**

<b>Criteri di warning alla diagnosi</b>	- rischio alto - CCA nelle cellule Ph+, major route
---	--



## 6.2 Flow-chart terapia e monitoraggio

a) terapia di prima linea



Obiettivi terapeutici della terapia di prima linea (raccomandazioni ELN 2013) [4]			
	<i>Optimal</i>	<i>Warning</i>	<i>Failure</i>
3 mesi	BCR-ABL1 $\leq 10\%^{IS}$ e/o Ph+ $\leq 35\%$	BCR-ABL1 $> 10\%^{IS}$ e/o Ph+ 36-95%	Non remissione ematologica completa (CHR) e/o Ph+ $> 95\%$
6 mesi	BCR-ABL1 $< 1\%^{IS}$ e/o Ph+ 0%	BCR-ABL1 1-10 <sup>IS</sup> e/o Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 $> 10\%^{IS}$ e/o Ph+ $> 35\%$
12 mesi	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%^{IS}$	BCR-ABL1 0.1-1 <sup>IS</sup>	BCR-ABL1 $> 1\%^{IS}$ e/o Ph+ $> 0\%$
> 12 mesi	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%^{IS}$	CCA/Ph- (-7 o 7q-)	Perdita della CHR Perdita della CCyR Perdita della MMR Mutazioni BCR-ABL1 CCA/Ph+

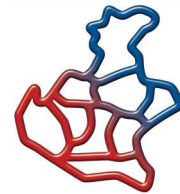
Una risposta *optimal* è associata a un eccellente outcome a lungo termine e indica che non deve essere cambiato trattamento; una risposta *warning* implica la necessità di un monitoraggio più frequente per permettere un tempestivo cambio di terapia in caso di fallimento; una risposta *failure* indica che il paziente dovrebbe cambiare trattamento per prevenire il rischio di progressione /morte.



REGIONE DEL VENETO

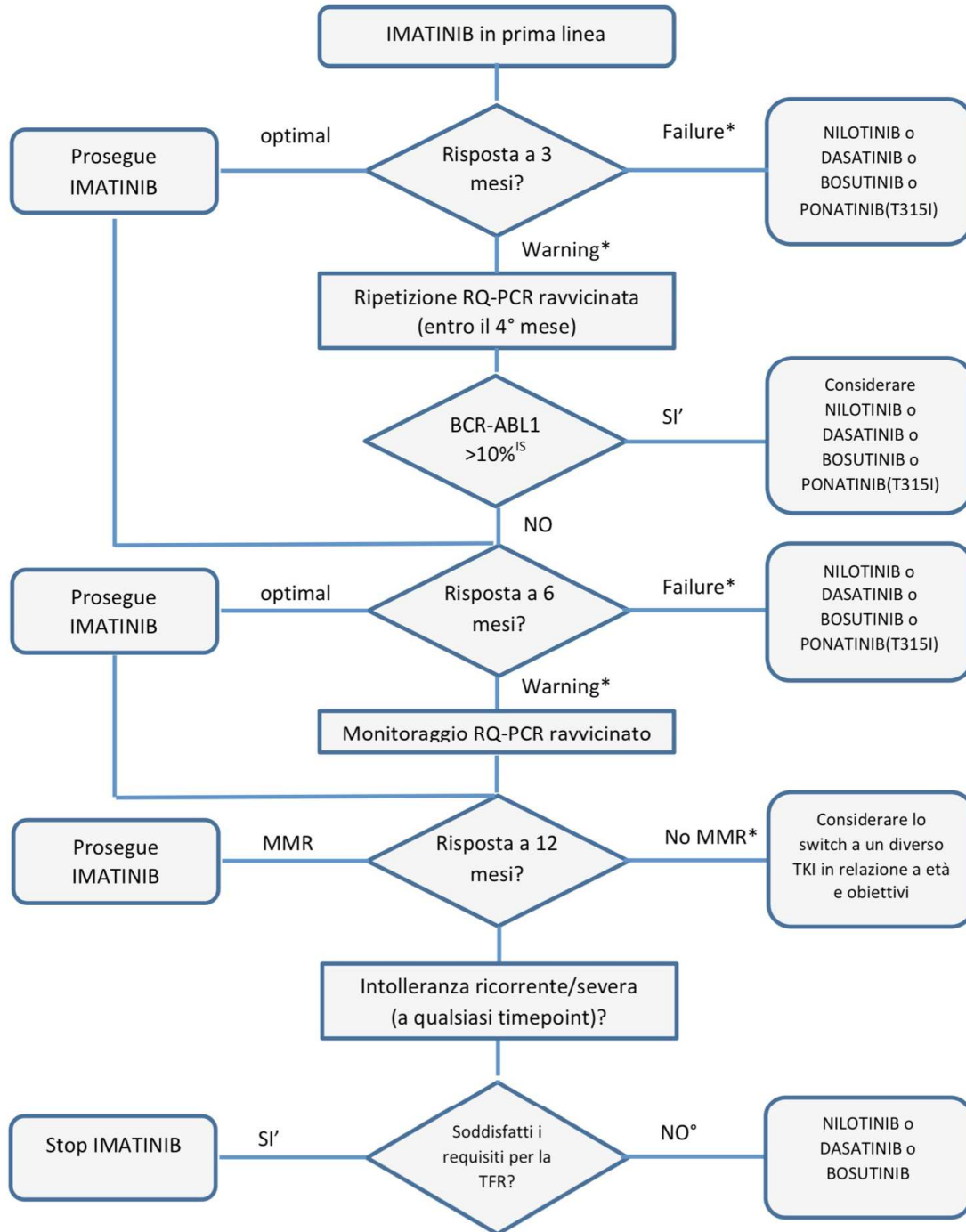
# RETE EMATOLOGICA VENETA

## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)



RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA  
SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

b) terapia di prima linea con imatinib e criteri di switch a trattamenti alternativi



\* il cambio di TKI deve essere preceduto dall'analisi mutazionale BCR-ABL1

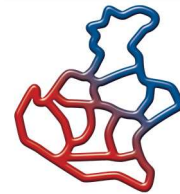
° in caso di intolleranza la scelta di un TKI alternativo si basa sul tipo di tossicità che ha determinato l'intolleranza e sul profilo di comorbidità o fattori di rischio del paziente che possono predisporre a maggior incidenza di alcuni eventi avversi (in particolare cardiovascolari e polmonari); bosutinib ha indicazione come trattamento di seconda o successiva linea in pazienti intolleranti per i quali non sia appropriato un trattamento con imatinib, nilotinib o dasatinib



REGIONE DEL VENETO

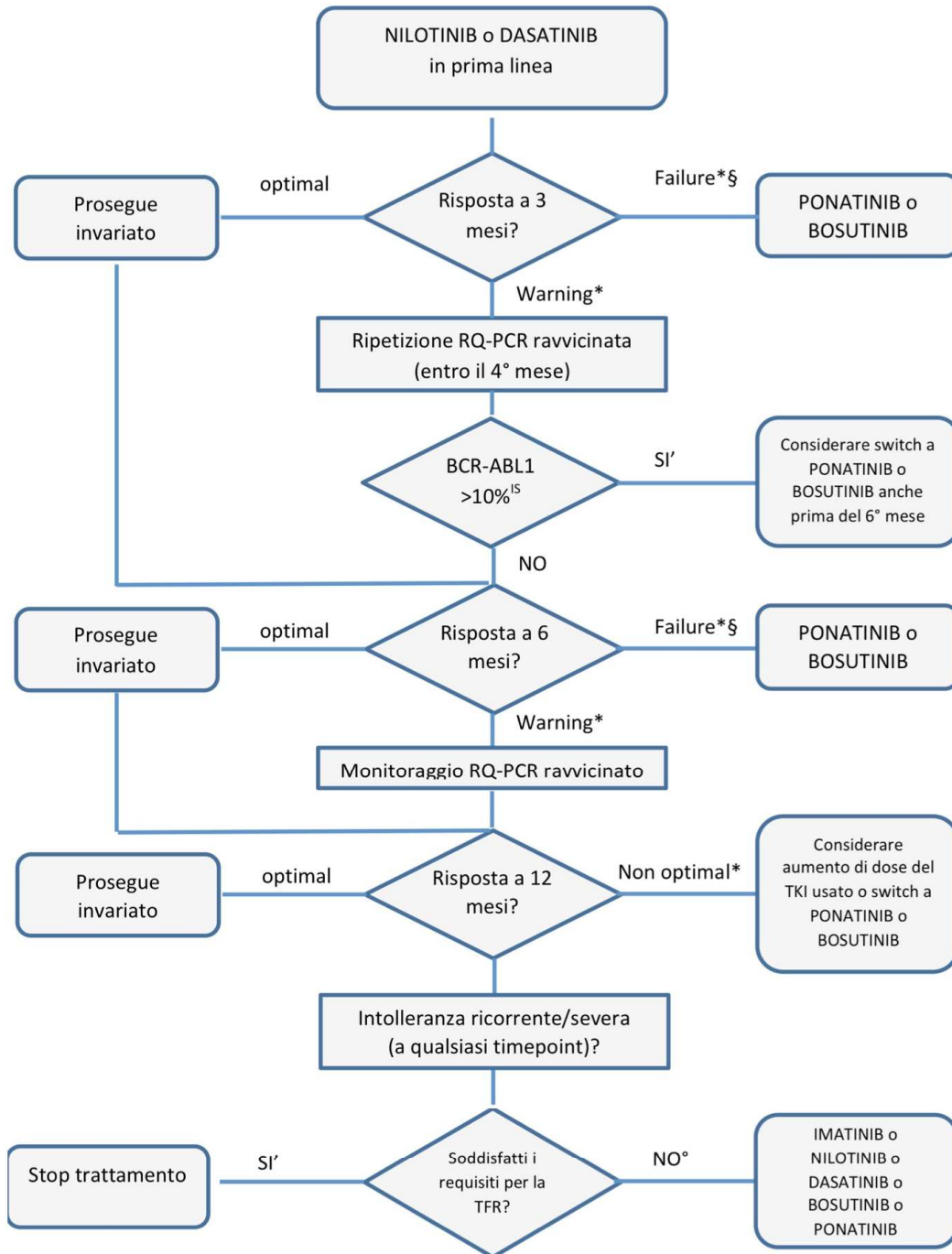
# RETE EMATOLOGICA VENETA

## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)



RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA  
SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

c) terapia di prima linea con nilotinib / dasatinib e criteri di switch a trattamenti alternativi



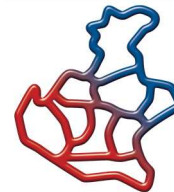
\* il cambio di TKI deve essere preceduto dall'analisi mutazionale BCR-ABL1 § eseguire tipizzazione HLA

° in caso di intolleranza la scelta di un TKI alternativo si basa sul tipo di tossicità che ha determinato l'intolleranza e sul profilo di comorbidità o fattori di rischio del paziente che possono predisporre a maggior incidenza di alcuni eventi avversi (in particolare cardiovascolari e polmonari); bosutinib ha indicazione come trattamento di seconda o successiva linea in pazienti intolleranti per i quali non sia appropriato un trattamento con imatinib, nilotinib o dasatinib; ponatinib ha indicazione come trattamento di seconda o successiva linea in pazienti intolleranti a nilotinib o dasatinib per i quali non sia appropriato un trattamento con imatinib



REGIONE DEL VENETO

**RETE EMATOLOGICA VENETA**  
**PERCORSO DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**



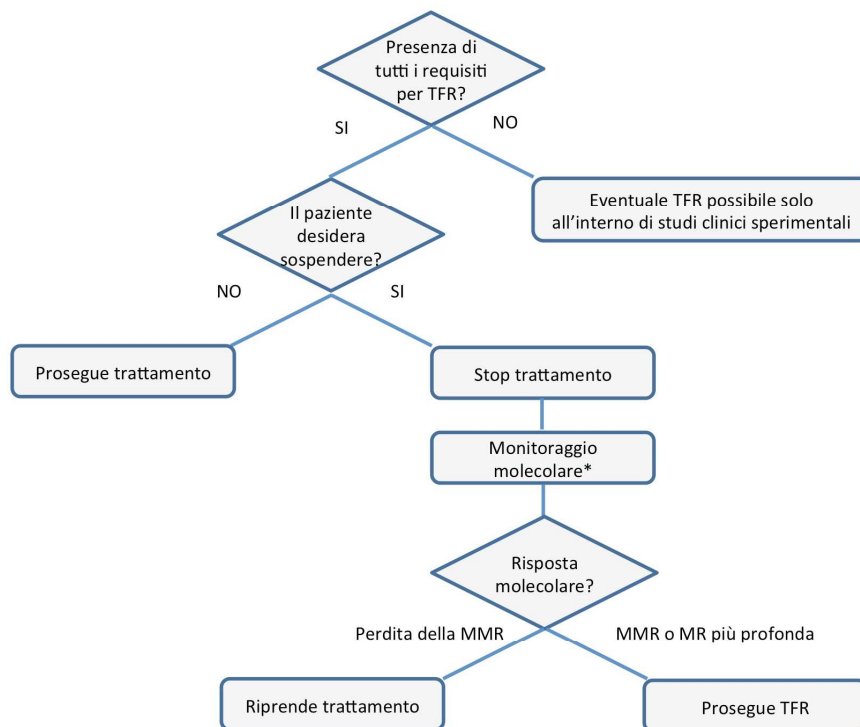
**RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA**  
SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

6.3 Flow-chart sospensione del trattamento (TFR) [9]

**Requisiti minimi per accedere alla fase di sospensione del trattamento nella pratica clinica**

1. Requisiti strumentali del laboratorio che fornisce l'analisi molecolare:
  - eseguire test di qPCR standardizzati secondo raccomandazioni ELN;
  - turn-around time dei risultati di qPCR inferiore a 4 settimane;
  - possibilità di eseguire una qPCR ogni 4-6 settimane;
2. Follow-up clinico del paziente che permetta un rapido intervento se BCR-ABL1 in aumento (in particolare se perdita della MMR);
3. LMC in fase cronica (mai fasi avanzate anche precedenti);
4. Rischio Sokal ed ELTS non alto;
5. Risposta ottimale ai TKI a tutti i timepoint definiti dalle raccomandazioni ELN 2013<sup>§</sup>;
6. Durata complessiva di terapia con TKI superiore a 3 anni;
7. Raggiungimento almeno una volta di MR4.5;
8. Tutte le valutazioni molecolari degli ultimi 2 anni (almeno 4 qPCR a distanza di almeno 3 mesi tra loro) devono aver dimostrato MR4 o superiore.

<sup>§</sup> I pazienti con risposta warning ai TKI (purchè abbiano successivamente raggiunto i requisiti previsti dai punti 6-8) possono essere considerati per la TFR nel caso di significativa priorità della sospensione (ad es. gravidanza pianificata).



\* Durante la fase di TFR è indicato monitoraggio della risposta molecolare (Q-PCR) ogni mese per i primi 6 mesi di sospensione; almeno ogni 2 mesi tra il 6° e il 12° mese di sospensione; dopo i 12 mesi di sospensione è indicato proseguire monitoraggio molecolare trimestrale a vita.

## 7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

### 7.1 Accesso del paziente

Nella quasi totalità dei casi il sospetto clinico viene posto in un contesto ambulatoriale, e a tale livello si svolge la fase diagnostica. E' raccomandato il completamento delle indagini diagnostiche (sezione 7.3) nell'arco di 30 giorni dal primo accesso del paziente alla struttura ematologica. E' auspicabile che nel medesimo termine sia disponibile il risultato dell'analisi citogenetica e della citogenetica molecolare, poiché tali esami possono fornire segnali di *warning* con ricadute sulla scelta del trattamento. Tuttavia, se le altre valutazioni diagnostiche, prognostiche (sezione 7.4) e delle comorbidità (sezione 7.5) sono completate, non è necessario attendere il risultato dell'esame citogenetico per iniziare il trattamento di prima linea.


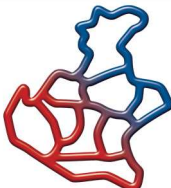
### 7.2 Informazione del paziente

La comunicazione della diagnosi di LMC è relativamente agevole potendo rassicurare il paziente sull'elevata efficacia delle cure oggi a disposizione. Fin dalle prime visite il paziente deve acquisire familiarità con gli obiettivi del trattamento, per comprendere il significato e la frequenza con cui viene sottoposto agli esami di monitoraggio. Particolare attenzione va posta nell'informare il paziente sull'importanza di aderire al trattamento e di comunicare in occasione delle visite di controllo eventuali periodi di non aderenza (volontaria o involontaria). Al paziente va data sintetica ma accurata informazione sugli effetti collaterali principali del farmaco scelto per la sua terapia, con riferimento sia agli effetti collaterali non severi ma con potenziale impatto sulla qualità di vita, sia agli effetti collaterali severi, affinché sia in grado di riconoscerne precocemente la comparsa o possa modificare abitudini e stili di vita per ridurre la probabilità di occorrenza. L'opportunità di informare il paziente fin dalla diagnosi circa la possibilità di una futura sospensione del trattamento (TFR) è oggetto di dibattito: alcuni medici ne accennano a tutti i pazienti per motivarli a una maggior aderenza al trattamento, altri preferiscono parlarne solo dopo aver valutato la cinetica di risposta, avendo in mente che ad oggi la possibilità della sospensione si concretizza solo per una minoranza di casi. Tutti i pazienti devono firmare il consenso al trattamento dei dati secondo il modello previsto nella struttura ematologica cui afferiscono.

### 7.3 Valutazione diagnostica

#### Esami per la valutazione diagnostica

Esame	Utilità	Disponibilità in Veneto
Valutazione morfologia striscio periferico e striscio midollare	Indispensabile	Sì, tutti i centri I livello
Citogenetica convenzionale	Indispensabile	Sì, tutti i centri I livello
Citogenetica molecolare (FISH)	Raccomandata	Sì, tutti i centri I livello
Analisi molecolare qualitativa (RT-PCR)	Indispensabile	Sì, tutti i centri I livello

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

L'analisi citogenetica, l'analisi FISH e l'analisi molecolare (RT-PCR) vanno eseguite alla diagnosi perché sono approcci complementari che possono fornire informazioni diverse.

### Esami per il monitoraggio

<b>Esame</b>	<b>Utilità e frequenza</b>	<b>Disponibilità in Veneto</b>
Citogenetica convenzionale	Raccomandata al 3° mese Opzionale al 6° e 12° mese Indispensabile in caso di progressione Indispensabile se citopenie inattese Opzionale in caso di perdita della MMR a 2 controlli ravvicinati o durante la TFR	Sì, tutti i centri I livello
Citogenetica molecolare (FISH)	Raccomandata in caso di fallimento della citogenetica convenzionale	Sì, tutti i centri I livello
Analisi molecolare quantitativa (RQ-PCR)	Indispensabile <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogni 3 mesi fino a MMR</li> <li>• poi almeno ogni 6 mesi se stabile MMR o DMR</li> </ul> in TFR una volta al mese per 6 mesi, poi ogni 2 mesi fino al 12° mese, poi ogni 3 mesi	Sì, tutti i centri I livello
Analisi molecolare qualitativa (RT-PCR e NESTED RT-PCR)	Indispensabile in caso di trascritti atipici	Sì, tutti i centri I livello
Analisi mutazionale BCR-ABL1 mediante Sanger	Raccomandata in caso di fallimento o warning prima del cambio di TKI	Sì, a Padova
Analisi mutazionale BCR-ABL1 mediante NGS	Opzionale in caso di fallimento o warning prima del cambio di TKI	No*

*\*indagine disponibile presso l'Istituto Seragnoli di Bologna*

### **Monitoraggio ematologico**

La risposta ematologica si riferisce alla normalizzazione della conta cellulare su sangue periferico. Il monitoraggio dell'emocromo va effettuato ogni 2-4 settimane nei primi mesi di terapia dal momento che le citopenie che possono richiedere variazioni di dose o interruzioni temporanee del trattamento sono più frequenti in questa fase.

### Monitoraggio citogenetico

La risposta citogenetica si riferisce alla riduzione della percentuale di metafasi Philadelphia positive su aspirato midollare. Per definire la risposta citogenetica è necessario l'analisi di almeno 20 metafasi. Nel caso non sia possibile ottenere un numero sufficiente di metafasi, il monitoraggio citogenetico può essere effettuato mediante FISH interfascica su aspirato midollare (100 nuclei) o su sangue periferico (200 nuclei) con sonde locus specifiche per i geni BCR e ABL1. L'analisi viene considerata positiva quando la % di nuclei interfascici BCR-ABL1+ è >1%.

### Monitoraggio molecolare

La risposta molecolare si riferisce alla riduzione del trascritto BCR-ABL1 su sangue periferico. Va effettuato su sangue periferico ogni 3 mesi con la possibilità di prolungare l'intervallo fino a 6 mesi in caso di MMR stabile.

Il rapporto BCR-ABL1 su ABL1 è espresso come % su una scala logaritmica dove 10%, 1%, 0,1%, 0,01%... corrispondono a una diminuzione di 1, 2, 3, 4... log rispetto al livello di trascritto basale cui è stato attribuito convenzionalmente un valore pari al 100%. Tale valore "grezzo" è corretto per un fattore laboratorio-specifico che consente la riproducibilità e la calibrazione della risposta intra- e inter-paziente. La sensibilità della valutazione della profondità di risposta dipende dal numero assoluto di copie del gene di controllo (ABL1) ottenuto nella reazione di amplificazione. Ad esempio, si definisce MR4.5 un livello BCR-ABL1%  $\leq 0,0032\%$  o indosabile con un numero di copie di ABL1 compreso tra 32.000 e 100.000 [10].


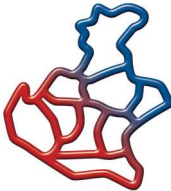
### Analisi Mutazionale BCR-ABL1

L'analisi mutazionale va effettuata nella malattia in fase cronica in caso di *failure* o *warning* e va sempre effettuata nei pazienti che esordiscono o che progrediscono in fase accelerata o in crisi blastica [11].

Il metodo attuale di riferimento per l'analisi mutazionale è il sequenziamento convenzionale secondo Sanger, che tuttavia ha scarsa sensibilità, essendo in grado di fornire informazioni utili solo quando la dimensione del clone mutato è superiore al 15-20% del campione in esame. Tecniche più moderne come la Next Generation Sequencing (NGS) sono in grado di aumentare la sensibilità dell'esame e di fornire informazioni sull'architettura clonale della popolazione mutata: è verosimile che tale esame diventerà a breve il nuovo standard di riferimento per l'analisi mutazionale di BCR/ABL1.

Il riscontro di una mutazione in Sanger o in NGS (con una carica allelica >3%) indica la necessità di uno shift farmacologico e può guidare la scelta verso il TKI più efficace, tenendo conto che alcune mutazioni determinano resistenza in vitro e in vivo che è specifica per ogni TKI.

Mutazione	Azione
T315I	Considerare Ponatinib
T315A, F317L/V/I/C	Considerare Nilotinib o Bosutinib piuttosto che Dasatinib
Y252H, F359V/C/I	Considerare Dasatinib o Bosutinib piuttosto che Nilotinib
V299L	Considerare Nilotinib piuttosto che Dasatinib o Bosutinib
E255K/V	Considerare Dasatinib piuttosto che Nilotinib o Bosutinib
Tutte le altre mutazioni	Considerare Dasatinib o Nilotinib o Bosutinib

 REGIONE DEL VENETO	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Informazioni dettagliate sugli aspetti tecnici delle metodiche di laboratorio per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti con LMC sono disponibili come **allegato 1**.

#### 7.4 Valutazione prognostica

Sono disponibili 4 modelli per la valutazione del rischio nei pazienti con LMC in fase cronica. Lo score di Sokal [7] e lo score Euro [12] sono stati sviluppati in epoca pre-TKI e considerano la probabilità di sopravvivenza in pazienti trattati prevalentemente con chemioterapia o interferone, rispettivamente. Lo score EUTOS [13] e lo score ELTS [8] sono stati sviluppati e validati in pazienti trattati con imatinib in prima linea e considerano rispettivamente la probabilità di non ottenere una CCyR dopo 18 mesi di trattamento e di morire per causa correlata alla LMC.

Il modello raccomandato per il calcolo del rischio e per le decisioni terapeutiche è quello ELTS, per la migliore capacità di identificare i pazienti a rischio di progressione e morte per cause correlate alla LMC quando trattati con TKI in prima linea. Considerato l'ampio uso negli studi e nella pratica clinica, e il confermato potere predittivo anche in epoca TKI, è utile che in tutti i pazienti in fase cronica alla diagnosi sia calcolato anche il rischio Sokal (sezione 6.1, tabella II).

Le raccomandazioni ELN2013 definiscono *warning* alla diagnosi uno score di rischio alto indipendentemente dal modello di calcolo.

#### 7.5 Valutazione comorbidità

Le comorbidità dei pazienti devono essere valutate alla diagnosi mediante accurata anamnesi accompagnata dall'esecuzione di test di laboratorio e strumentali. La scala di valutazione più comunemente usata è quella di Charlson [14].

Ai fini della scelta della terapia di prima linea è indispensabile eseguire in tutti i pazienti le seguenti indagini:

- profilo ematochimico (includente funzione renale, epatica, glicemia, Hb glicata, colesterolo frazionato, trigliceridi, amilasi e lipasi, ionemia)
- elettrocardiogramma (obbligatorio), ecocardiogramma (raccomandato)
- sierologia HBV

Il rischio cardiovascolare globale può essere calcolato secondo il modello proposto dalla Società Europea di Cardiologia [15]. La valutazione cardiovascolare deve includere l'esame obiettivo, con valutazione dei polsi periferici, l'esecuzione di un elettrocardiogramma e un ecocardiogramma. Ulteriori approfondimenti, come il calcolo dell'ABI (ankle-brachial index), sono indicati nei pazienti che presentano più di un fattore di rischio cardiovascolare. In tutti i pazienti con almeno tre fattori di rischio cardiovascolare o comunque con rischio cardiovascolare elevato va eseguito un Doppler arterioso degli arti inferiori e dei tronchi sovra-aortici (TSA).



Le comorbidità possono essere più determinanti della LMC stessa nel condizionare la prognosi [16]. L'esclusione di pazienti con comorbidità multiple e severe dagli studi clinici impone cautela e attenzione nella scelta dei TKI nella pratica clinica.

Riattivazione di epatite B: si sono verificati casi di riattivazione di epatite B in pazienti che sono portatori cronici di questo virus dopo trattamento con TKI. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante con esito fatale. Tutti i pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con TKI e, in caso di stato sierologico indicativo di infezione attiva o portatore cronico occulto, devono essere valutati dallo specialista infettivologo (o gastroenterologo) per l'indicazione a terapia / profilassi anti-HBV.

Non sono riportate consistenti segnalazioni di altre infezioni opportunistiche nei pazienti con LMC in trattamento con TKI. Eventuali accertamenti microbiologici specifici per escludere infezioni virali, batteriche, fungine o micobatteriche prima di iniziare il trattamento possono essere eseguiti nel singolo paziente in base all'anamnesi e in presenza di sospetto clinico, ma non sono necessari nella maggior parte dei casi. Nei pazienti in fase avanzata, specie se con storia di prolungata citopenia, va posta maggior attenzione nella valutazione delle comorbidità infettive all'esordio.

Non sono definibili raccomandazioni specifiche per la terapia vaccinale dei pazienti con LMC all'esordio e in trattamento con TKI. La LMC e i trattamenti ad essa correlati non rappresentano una controindicazione ai vaccini, se indicati per età, rischio epidemiologico o comorbidità.

## 7.6 Definizione piano terapeutico

### Terapia di prima linea

Le opzioni per la terapia di prima linea della **fase cronica** comprendono:

- imatinib 400 mg 1 volta al giorno, oppure
- nilotinib 300 mg 2 volte al giorno, oppure
- dasatinib 100 mg 1 volta al giorno


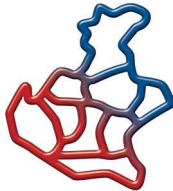
L'interferone può essere impiegato nei rari casi in cui nessun TKI possa essere utilizzato (ad es. in corso di gravidanza).

Nella **fase accelerata** e **blastica** è raccomandato il trattamento di prima linea con imatinib 600 mg/die e tipizzazione HLA. Considerato l'elevato rischio di non risposta/progressione è raccomandato monitoraggio molto ravvicinato e tempestivo shift a TKI di seconda generazione se non ottenimento di una risposta citogenetica / molecolare soddisfacente.

Nella **fase blastica** considerare l'associazione di chemioterapia di induzione + imatinib 600 mg/die.

### Terapia delle linee successiva alla prima

Le opzioni per la terapia di seconda o successive linee comprendono:

 REGIONE DEL VENETO	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

- nilotinib 400 mg 2 volte al giorno, oppure
- dasatinib 100 mg 1 volta al giorno, oppure
- bosutinib 500 mg 1 volta al giorno<sup>§</sup>, oppure
- ponatinib 45 mg 1 volta al giorno<sup>§</sup>

<sup>§</sup> con restrizioni da scheda tecnica relative all'uso precedente di altri TKI, la presenza di mutazioni o di controindicazioni all'uso di altri TKI

#### Dispensazione e monitoraggio AIFA

Imatinib è inserito in fascia H e non prevede monitoraggio AIFA. La prescrizione di imatinib può essere fatta da tutti i medici specialisti Ematologi nei centri ematologici di I, II e III livello della Regione Veneto.

Nilotinib, dasatinib, bosutinib e ponatinib sono inseriti in fascia H e sottoposti a monitoraggio AIFA. La prescrizione è limitata ai Centri riportati in Allegato A del decreto 14/2018 della Regione Veneto (o successivi aggiornamenti).


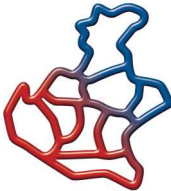
#### Farmaci generici

Alla data di stesura del presente documento imatinib è l'unico TKI per il quale siano disponibili in commercio formulazioni generiche, mentre dasatinib e nilotinib sono prossimi al termine della copertura brevettuale. In generale, quando disponibili vanno impiegate le formulazioni generiche, sia nei pazienti che hanno indicazione a iniziare un nuovo trattamento con quel TKI sia nei pazienti che stanno ricevendo il TKI branded. Per questi ultimi, tuttavia, il profilo di tollerabilità dei farmaci generici può essere diverso da quello del farmaco branded, in particolare dal punto di vista gastrointestinale. Lo sviluppo di intolleranza in pazienti trattati per mesi o anni con un dato TKI è poco frequente ma si associa alla non aderenza e in definitiva al rischio di perdita della risposta [17]. Qualora emergessero esigenze specifiche correlate ad allergie/intolleranze per una qualsiasi delle formulazioni del medicinale e conseguentemente il clinico individuasse la necessità che un paziente riceva uno specifico prodotto, lo stesso potrà indicare sulla prescrizione la clausola di non sostituibilità opportunamente motivata.

#### Indicazioni e gestione dei TKI

Sono riportate di seguito e nell'**Allegato 2**, l'indicazione terapeutica, la posologia, i principali effetti collaterali legati a ciascun TKI e le misure per prevenire o attenuare alcuni eventi avversi [18]. Per una trattazione più estesa delle interazioni coi singoli TKI si può fare riferimento al lavoro di Haouala et al. [19]

La tossicità ematologica (anemia, neutropenia, piastrinopenia) è comune a tutti i TKI ed è maggiore nelle prime settimane dall'inizio del trattamento. I 2G/3G TKI determinano tossicità ematologica di grado severo (grado  $\geq 3$  sec. CTC) con frequenza leggermente superiore a imatinib. Tossicità ematologiche tardive (>12 mesi di trattamento) non sono comuni e devono far prendere in considerazione l'ipotesi dell'insorgenza di disturbi ematologici clonali non correlati alla LMC.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

L'anemia tardiva è un effetto collaterale segnalato in pazienti anziani trattati per anni con imatinib, e può correlare a riduzione della funzione renale. Le citopenie indotte dal trattamento con TKI in pazienti responder possono essere gestite con l'impiego di fattori di crescita.

### 7.6.1 Imatinib

**Indicazione:** LMC di nuova diagnosi in fase cronica, o in fase accelerata, o in fase blastica [20]

**Posologia:** per la fase cronica 400 mg 1 volta al giorno, indipendentemente dai pasti; per le fasi avanzate dosi superiori (fino a 800 mg al giorno)

**Eventi avversi:** gli eventi avversi sono nella gran parte dei casi di grado lieve e moderato. Gli eventi avversi non ematologici più frequenti sono: nausea (50%), vomito e diarrea (45%), dolore addominale (37%), dispepsia, mialgie (47%) e crampi muscolari (49%), fatigue (39%), dolori articolari (31%), edemi e rash cutaneo, cefalea (37%), vertigini (19%), edema orbitario, aumento della lacrimazione, secchezza oculare e visione offuscata. Questi disturbi sono in genere controllabili con terapia sintomatica e buona parte di essi tende a regredire nel tempo.

Sono stati segnalati casi di grave ritenzione dei fluidi (effusione pleurica, edema, edema polmonare, ascite, edema superficiale) nel 2,5% dei pazienti. E' raccomandato monitorare il peso dei pazienti.

Gli eventi avversi cardiovascolari non sono comuni: tachicardia, emorragia cerebrale, ipertensione arteriosa, cardiopatia congestizia, edema polmonare, fenomeno di Raynaud si sono osservati nello 0.1-1% dei pazienti. Raramente si sono avuti fibrillazione atriale, ischemia miocardica, angina pectoris, aumento della pressione intracranica e pericardite.

**Eventi avversi biochimici:** l'ipofosfatemia è un evento comune e non richiede modifiche della dose; iperuricemia, iperglicemia, iponatriemia, ipertransaminasemia, ipo o iperkaliemia, iperamilasemia sono poco frequenti e in genere non richiedono sospensione o modifica della dose


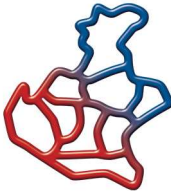
**Interazioni:** imatinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. I forti inibitori di CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, voriconazolo, levotiroxina, amiodarone, verapamil, claritromicina) possono determinare aumento della concentrazione plasmatica di imatinib. Gli induttori di CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) possono determinare diminuzione della concentrazione plasmatica di imatinib. L'inibizione della P-glicoproteina (PgP) indotta dagli inibitori di pompa protonica può aumentare l'esposizione cellulare a imatinib.

### 7.6.2 Nilotinib

**Indicazioni:** - LMC di nuova diagnosi in fase cronica [21]

- LMC in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib [22].

La Regione Veneto con decreto 87/2016 ha introdotto una raccomandazione di utilizzo preferenziale di nilotinib in prima linea in pazienti con alto rischio, privi di significative comorbidità

 REGIONE DEL VENETO	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

oppure in pazienti privi di significative comorbidità per cui possa essere perseguibile un obiettivo di sospensione del trattamento.

Posologia: 300 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica, 400 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC in fase cronica o accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia. Nilotinib deve essere assunto due volte al giorno a distanza di circa 12 ore e non deve essere assunto con il cibo. Non si deve assumere cibo nelle 2 ore precedenti e per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose.

Eventi avversi: le più frequenti ( $\geq 10\%$ ) reazioni avverse non ematologiche sono rappresentate da eruzione cutanea, prurito, cefalea, nausea, stanchezza, alopecia, mialgia e dolore addominale. Nella maggior parte dei casi la gravità dell'evento è stata da lieve a moderata. Stipsi, secchezza della cute, astenia, spasmi muscolari, diarrea, artralgia, dolore addominale, vomito ed edema periferico sono stati osservati meno comunemente (5-10%), con gravità da lieve a moderata, gestibili generalmente senza necessità di ridurre la dose.


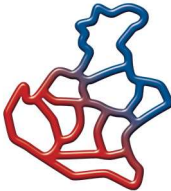
Eventi avversi di particolare interesse: nei pazienti in trattamento con nilotinib possono manifestarsi eventi cardiovascolari, più frequentemente osservabili in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. E' fondamentale pertanto valutare sia la presenza che lo stato di controllo dei fattori di rischio cardiovascolari, talora misconosciuti anche dal paziente, al fine di intervenire su quelli modificabili, con cambiamenti dello stile di vita o avvio di trattamento farmacologico, cercando di raggiungere i target consigliati dalle linee guida della European Society of Cardiology [15].

Il monitoraggio cardiovascolare raccomandato in assenza di fattori di rischio cardiovascolare alla diagnosi comprende valutazione della pressione arteriosa ogni 3 mesi, valutazione di ionemia, glicemia e assetto lipidico al 3°, 6° e 12° mese dall'inizio del trattamento, poi ogni 12 mesi.

Il monitoraggio cardiovascolare raccomandato in presenza di fattori di rischio cardiovascolare alla diagnosi comprende esame fisico con valutazione dei polsi periferici e della pressione arteriosa ogni 3 mesi, valutazione di ionemia, glicemia e assetto lipidico al 3°, 6° e 12° mese dall'inizio del trattamento, poi ogni 12 mesi, valutazione di HbA1c ogni 6 mesi (nei pazienti con diabete), questionario di Edimburgo ed eco-doppler TSA e arti inferiori ogni 12 mesi.

Eventi avversi biochimici: sono frequenti ipofosfatemia, incremento degli enzimi pancreatici (lipasi e amilasi), degli indici di funzionalità epatica (bilirubina, ALT e AST), dei lipidi ematici (colesterolo, trigliceridi) e della glicemia. Raramente questi eventi rappresentano spie di potenziali o reali danni d'organo. Nei pazienti che presentano alterazioni biochimiche di grado più elevato può essere indicata, secondo scheda tecnica del farmaco, l'interruzione temporanea o definitiva della terapia.

Interazioni: nilotinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. Le interazioni con gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 sono analoghe a quelle riportate per imatinib. L'inibizione di CYP3A4 indotta dal succo di pompelmo sembra determinare un effetto maggiore sulla biodisponibilità di nilotinib rispetto agli altri TKI. E' sconsigliato l'impiego di simvastatina che compete per il medesimo isoenzima: per il trattamento della dislipidemia associata a nilotinib è preferibile impiegare pravastatina o rosuvastatina. Nonostante nilotinib abbia una

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

solubilità pH-dipendente, l'impiego contemporaneo di antiacidi o inibitori di pompa protonica non sembra alterare il metabolismo di nilotinib.

### 7.6.3 Dasatinib

Indicazioni: - LMC di nuova diagnosi in fase cronica [23]

- LMC in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib [24].

La Regione Veneto con decreto 87/2016 ha definito un preferenziale uso di dasatinib in prima linea in pazienti con alto rischio ed età inferiore a 50 anni non eleggibili al trattamento con nilotinib.


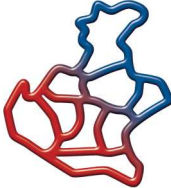
Posologia: 100 mg una volta al giorno (fase cronica) o 140 mg una volta al giorno (fase avanzata); il cibo non interferisce con l'assorbimento del farmaco.

Eventi avversi: le più frequenti ( $\geq 10\%$ ) reazioni avverse non ematologiche sono rappresentate da infezioni (batteriche, virali, fungine e a eziologia non specificata), cefalea, diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, eruzione cutanea, dolore muscoloscheletrico, edemi periferici. Nella maggior parte dei casi la gravità dell'evento è stata da lieve a moderata.

Eventi avversi di particolare interesse: in corso di terapia con dasatinib sono stati riportati rari casi di emorragia di grado 3 o 4 (1%), tipicamente associata a trombocitopenia di grado 3 o 4. E' noto comunque che il trattamento con dasatinib è in grado di interferire in modo reversibile sull'attivazione delle piastrine. Particolare attenzione deve pertanto essere prestata nel caso di pazienti che utilizzano già medicinali che inibiscono la funzione piastrinica o anticoagulanti.

Dasatinib può essere associato a ritenzione di liquidi, e può indurre versamento pleurico. Tale evento avverso si verifica in una percentuale pari a circa il 20-25% dei casi, è di grado 3 o 4 in una percentuale pari a circa il 5%. Fattori di rischio per lo sviluppo di tale evento avverso sono l'età superiore ai 65 anni, presenza di concomitanti cardiopatie, ipertensione arteriosa, pneumopatie o patologie autoimmuni. Tale evento avverso può presentarsi in qualsiasi momento nell'arco del follow-up ed è ricorrente nella maggior parte dei casi. Se viene diagnosticato un versamento pleurico, il trattamento con dasatinib deve essere sospeso fino a quando il paziente non è asintomatico o è ritornato alla condizione basale. Se l'episodio non migliora entro una settimana circa, è necessario considerare un ciclo di diuretici o, preferibilmente, di corticosteroidi o ambedue contemporaneamente. Dopo la risoluzione del primo episodio deve essere valutata la reintroduzione di dasatinib allo stesso livello di dosaggio, se l'evento avverso era di grado 1-2. Dopo la risoluzione di un successivo ulteriore episodio o dopo la risoluzione di un episodio grave (grado 3-4) e qualora si volesse proseguire il trattamento con dasatinib, il farmaco deve essere reintrodotta riducendo la dose. Si raccomanda comunque di valutare la possibilità di trattare il paziente con una terapia alternativa.

Casi di ipertensione arteriosa polmonare pre-capillare (confermata da cateterizzazione cardiaca destra) sono stati riportati in associazione al trattamento con dasatinib in una percentuale pari all'1%. I pazienti che sviluppano dispnea e affaticamento dopo aver iniziato la terapia con dasatinib devono essere valutati per eziologie comuni, che includono versamento pleurico, edema

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

polmonare, anemia o infiltrazione polmonare. Durante questa valutazione, la dose di dasatinib deve essere ridotta oppure la terapia deve essere interrotta. La diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare deve essere presa in considerazione se non venisse trovata alcuna spiegazione, o se non ci fosse alcun miglioramento con la riduzione della dose o l'interruzione della terapia. Se la diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare è confermata, dasatinib deve essere interrotto definitivamente.

Interazioni: dasatinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. Le interazioni con gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 sono analoghe a quelle riportate per imatinib. L'impiego di H<sub>2</sub>-antagonisti o inibitori di pompa protonica è sconsigliato perché tali farmaci riducono la biodisponibilità di dasatinib. L'utilizzo di calcio-antagonisti che inibiscono sia CYP3A4 che la proteina di trasporto BRCP (verapamil, diltiazem) è sconsigliato per il marcato aumento di esposizione a dasatinib.

#### 7.6.4 Bosutinib

Indicazione: pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica, trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali un successivo trattamento con imatinib, nilotinib e dasatinib non è considerata un'opzione terapeutica appropriata. [25]


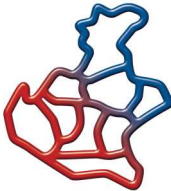
La Regione Veneto con decreto 54/2016 ha recepito l'indicazione registrata fornendo raccomandazione moderata all'uso nei pazienti in fase cronica e raccomandazione all'uso in casi selezionati nei pazienti in fase accelerata o blastica.

Posologia: 500 mg 1 volta al giorno, con il pasto.

Eventi avversi: le più frequenti ( $\geq 10\%$ ) reazioni avverse non ematologiche sono rappresentate da diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, rash cutaneo/prurito, cefalea, tosse, artralgie, febbre ed edemi periferici. Eventi avversi meno comuni includono: infezione vie respiratorie, riduzione dell'appetito, disidratazione e disionemia, versamento pericardico, versamento pleurico, prolungamento del QTc, gastrite.

Eventi avversi di particolare interesse: il trattamento con bosutinib è associato a diarrea e vomito. I pazienti con diarrea e vomito devono essere gestiti con il trattamento standard, che include un medicinale antidiarroico o antiemetico e/o la reintegrazione di liquidi. Questi eventi possono essere gestiti inoltre con la sospensione temporanea di bosutinib, la riduzione della dose e/o l'interruzione definitiva di bosutinib. L'agente antiemetico domperidone può causare l'allungamento dell'intervallo QT (QTc, intervallo QT corretto) e indurre torsioni di punta (aritmie); pertanto si deve evitare la somministrazione concomitante di domperidone.

Eventi avversi biochimici: il trattamento con bosutinib è associato ad aumenti delle transaminasi epatiche (ALT, AST) che si possono verificare in genere nelle fasi iniziali del trattamento. Per aumenti delle transaminasi di grado 3 o superiore è indicata la sospensione temporanea di bosutinib (eventualmente riducendo la dose dopo il recupero al grado 1 o al valore basale), specialmente in caso di aumento concomitante della bilirubina. Aumenti della lipasi e della amilasi sieriche sono frequenti, raramente accompagnate da segni clinici di pancreatite (sintomi addominali). Il

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

trattamento con bosutinib potrebbe causare una diminuzione clinicamente significativa della funzionalità renale: negli studi clinici si è osservata nel tempo una riduzione del tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) nei pazienti trattati con bosutinib.

**Interazioni:** bosutinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. Le interazioni con gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 sono analoghe a quelle riportate per imatinib. Bosutinib non deve essere associato a inibitori di pompa protonica. Gli antiacidi a breve durata d'azione possono essere impiegati separando la dose (è preferibile l'assunzione di bosutinib al mattino e degli antiacidi la sera).

### 7.6.5 Ponatinib

**Indicazione:** pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib, intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione T315I [26].


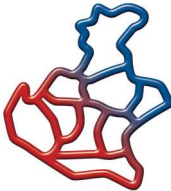
La Regione Veneto con decreto 54/2016 ha recepito l'indicazione registrata fornendo raccomandazione moderata all'uso nei pazienti in fase cronica e raccomandazione all'uso in casi selezionati nei pazienti in fase accelerata o blastica.

**Posologia:** 45 mg una volta al giorno.

**Eventi avversi:** le più frequenti ( $\geq 10\%$ ) reazioni avverse non ematologiche sono rappresentate da eruzione cutanea, cute secca, prurito, cefalea, ipertensione, fatigue, astenia, dolori ossei, artralgia, mialgia, disturbi addominali e infezioni delle vie respiratorie superiori.

**Eventi avversi di particolare interesse:** In pazienti trattati con ponatinib si sono verificate occlusioni arteriose, tra cui infarto del miocardio, ictus, occlusione arteriose della retina, stenosi dei grandi vasi arteriosi del cervello, severa vasculopatia periferica, stenosi dell'arteria renale (associata ad un peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento) e necessità di procedure di rivascolarizzazione urgenti. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a 50 anni. Gli eventi avversi di occlusione arteriosa sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia. Ponatinib non deve essere usato in pazienti con una storia di infarto del miocardio, precedente rivascolarizzazione o ictus, a meno che il potenziale beneficio del trattamento superi il potenziale rischio.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib è necessario valutare il profilo cardiovascolare del paziente, e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente. Durante il trattamento con ponatinib si deve continuare a monitorare il profilo cardiovascolare e deve essere ottimizzata la terapia medica e di supporto per le condizioni che contribuiscono al rischio cardiovascolare. In un paziente con sospetto sviluppo di un evento occlusivo arterioso, il trattamento con ponatinib deve essere immediatamente interrotto. Una volta risolto l'evento, la decisione di riprendere la terapia con ponatinib deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Nei pazienti trattati con ponatinib reazioni avverse tromboemboliche venose si sono verificate nel 6% dei pazienti, incluse occlusioni venose retiniche associate in alcuni casi a compromissione permanente della capacità visiva o perdita permanente della vista.

Eventi avversi biochimici: il trattamento con ponatinib può portare ad aumenti dei livelli di ALT, AST (molto comune), bilirubina, fosfatasi alcalina e GGT (comune). Non comuni sono i casi di epatotossicità, insufficienza epatica e ittero. Aumento dei livelli sierici di amilasi/lipasi è stato segnalato come evento comune nei pazienti trattati con ponatinib, in alcuni casi associato a casi di pancreatite clinicamente significativi. Nella maggior parte dei pazienti la tossicità epatica e/o pancreaticata si manifesta nei primi mesi di trattamento.

Interazioni: ponatinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. Le interazioni con gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 sono analoghe a quelle riportate per imatinib. Ponatinib è un inibitore di P-gP e della proteina di trasporto BCRP, pertanto può aumentare la concentrazione plasmatica dei substrati della P-gP (ad es. digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) o BCRP (ad es. metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), potenziando il loro effetto terapeutico.

## 7.7 Situazioni particolari


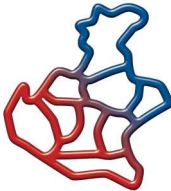
### 7.7.1 Gravidanza e paternità

Circa un terzo dei pazienti alla diagnosi di LMC ha meno di 45 anni e la prospettiva di una terapia a lungo termine con TKI deve confrontarsi con potenziali progettualità di concepimento, o con l'occorrenza di una gravidanza non pianificata [27].

Negli uomini l'assunzione di TKI non sembra avere effetti sulla fertilità, né determinare maggiore incidenza di aborto spontaneo o anomalie fetali. I casi riportati in letteratura non sono sufficientemente numerosi per fornire raccomandazioni con alto livello di evidenza, tuttavia si considera ragionevole consentire la paternità ai pazienti di sesso maschile in terapia con TKI. Sono disponibili molte più informazioni con imatinib che con altri TKI.

Al contrario, l'assunzione di TKI durante il concepimento e la gravidanza in pazienti di sesso femminile è stata associata ad un maggior rischio sia di aborto spontaneo che di anomalie fetali. Idealmente una gravidanza va pianificata quando la paziente presenta i requisiti per la TFR (vedi sezione 6.3 di questo documento) e la terapia con TKI va sospesa prima del concepimento. In caso di gravidanza non pianificata il trattamento con TKI va immediatamente sospeso e la paziente dovrebbe rimanere senza terapia per tutta la durata della gravidanza. Il monitoraggio durante la gravidanza prevede l'esecuzione di emocromo e qPCR una volta al mese. In genere non è necessario alcun trattamento per la LMC per valori di BCR-ABL1 < 1%. In caso di perdita della risposta citogenetica e/o della risposta ematologica il trattamento di prima scelta, data la sicurezza di



 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

impiego, è l'interferone. In caso di mancata risposta o di intolleranza all'interferone è necessaria una valutazione individuale del beneficio/rischio: non sono disponibili sufficienti evidenze per raccomandare l'impiego di un TKI rispetto a un altro, tuttavia si stanno accumulando casistiche (ancora limitate) su nilotinib, in particolare se impiegato dal secondo trimestre in avanti. Dopo il parto la terapia con TKI va ripresa immediatamente se la paziente non presenta i requisiti per continuare la TFR. L'assunzione di TKI è incompatibile con l'allattamento.


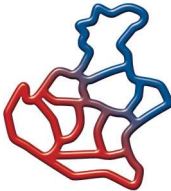
Nei casi in cui la LMC viene diagnosticata durante la gravidanza sono da considerare quali opzioni di trattamento la leucaferesi, l'interferone, l'idrossiurea, associati ad aspirina a bassa dose o eparina a basso peso molecolare in caso di piastrinosi. Le evidenze disponibili sull'impiego di TKI prima del parto sono limitate e non consentono di fornire raccomandazioni.

### 7.7.2 Sospensione del trattamento

Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze solide sulla possibilità di sospendere il trattamento in pazienti con risposta molecolare profonda prolungata che abbiano ricevuto per un tempo sufficientemente lungo (anni) terapia con TKI. Tali evidenze, derivate inizialmente da studi clinici controllati [28,29], consentono di considerare la TFR un'opzione praticabile in sicurezza anche nella pratica clinica purché siano rispettati tutti i requisiti tecnici e organizzativi del monitoraggio e le caratteristiche della malattia (sia al basale che come cinetica di risposta) siano favorevoli [9]. L'immediata ripresa del trattamento con TKI in caso di perdita della MMR è stata associata nella quasi totalità dei pazienti a recupero rapido degli stessi livelli di risposta molecolare profonda persistenti alla TFR. Nei pazienti che non riacquisiscano la MMR entro 3-6 mesi dalla ripresa del trattamento con TKI è raccomandata la ricerca di mutazioni del dominio chinasi di BCR-ABL1 mediante sequenziamento convenzionale o, se disponibile, NGS.

A fronte delle rassicuranti evidenze sulla sicurezza della TFR, la scheda tecnica di tutti i TKI indica l'opportunità di continuare indefinitamente il trattamento a meno di tossicità inaccettabile. Fa eccezione nilotinib, nella cui scheda tecnica è indicato che i pazienti con LMC in fase cronica trattati con nilotinib come terapia di prima linea per un minimo di 3 anni, in cui sia stata ottenuta una risposta molecolare profonda (MR4.5), che si sia mantenuta stabile per un minimo di un anno, possono essere considerati eleggibili per un tentativo di TFR. L'elevata frequenza di monitoraggio molecolare indicata nella scheda tecnica di nilotinib (cadenza mensile per un anno, poi ogni 6 settimane per il secondo anno, e successivamente ogni 12 settimane) deriva dalla struttura dello studio che ha prodotto le evidenze usate per la registrazione. Nella maggior parte degli altri studi di sospensione, sia accademici che supportati da companies farmaceutiche, è stata ritenuta sicura una frequenza di monitoraggio in TFR meno stringente (vedi sezioni 6.3 e 7.3 di questo documento). Nei pazienti che durante la TFR perdono la MR4 ma non la MMR è indicato intensificare i controlli molecolari (ogni 2-4 settimane) fino a quando i livelli di BCR-ABL1 tornino a valori compresi tra MR4 e MR4.5, oppure si mantengano tra MMR e MR4 per un minimo di 4 misurazioni consecutive.

I pazienti che perdono la MMR devono riprendere il trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. In genere è indicato riprendere il medesimo farmaco e la medesima dose impiegate prima della sospensione. Va tuttavia considerata la possibilità di uno

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

switch a un TKI alternativo (tenendo in considerazione le indicazioni dei singoli farmaci) nei pazienti in cui la TFR era stata motivata prevalentemente dalla presenza di effetti collaterali con impatto a medio e lungo termine sulla qualità di vita, o comunque clinicamente rilevanti.

### *7.7.3 Riduzione della dose in assenza di tossicità*

La frequenza e la severità degli eventi avversi legati ai TKI sono in parte dose-dipendenti. Alla luce di questa considerazione è stata indicata nella scheda tecnica di ponatinib l'opportunità di ridurre la dose da 45 mg a 15 mg al giorno per i pazienti con LMC in fase cronica che abbiano ottenuto una risposta citogenetica maggiore, al fine della riduzione del rischio di eventi cardiovascolari seri [30]. La riduzione di dose deve tenere in conto i seguenti fattori di valutazione individuale del paziente: rischio cardiovascolare, effetti indesiderati del trattamento con ponatinib, tempo necessario ad ottenere una risposta citogenetica e livelli di trascritto BCR-ABL1 in caso di riduzione della dose. Nei pazienti con riduzione di dose si raccomanda un monitoraggio attento della risposta.

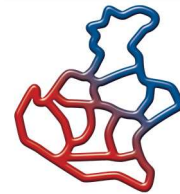
La riduzione pro-attiva del dosaggio (ossia in assenza di eventi avversi o tossicità biochimiche per le quali la riduzione sia di per sé raccomandata in scheda tecnica e una volta raggiunti livelli soddisfacenti e stabili di risposta molecolare) non è ancora raccomandata per TKI differenti da ponatinib. Se strategie di questo tipo riducano il rischio di sviluppare effetti collaterali severi o irreversibili (in particolare cardiovascolari) o al contrario riducano la possibilità di qualificare il paziente per un futuro tentativo di TFR è argomento ancora non chiarito, ed è raccomandata l'inclusione di pazienti in studi clinici controllati o, in loro assenza, la raccolta dei dati nei registri.



REGIONE DEL VENETO

**RETE EMATOLOGICA VENETA**

**PERCORSO DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**



**RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA**

SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

## 8. Bibliografia

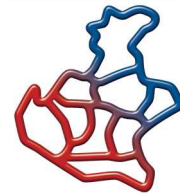
1. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003;349:1451-1464. [↗](#)
2. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016;34:2851-2857. [↗](#)
3. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017;31:2398-2406.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122:872-884. [↗](#)
5. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv41-iv51.
6. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108:1809-1820. [↗](#)
7. Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63:789-799.
8. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2016;30:48-56. [↗](#)
9. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016;128:17-23.
10. Cross NC, White HE, Colomer D et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular response following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2015;29:999-1003. [↗](#)
11. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood.* 2011;118:1208-1215.
12. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:850-858.
13. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011;118:686-692.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidities in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-2381.



REGIONE DEL VENETO

**RETE EMATOLOGICA VENETA**

**PERCORSO DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**



**RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA**

SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

16. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML-Study IV. *Blood*. 2015;126:42–49. [\[7\]](#)
17. Bonifacio M, Scaffidi L, Binotto G, et al. Safety and efficacy of switching from branded to generic imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated in Italy. *Leuk Res*. 2018;74:75-79.
18. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30:1648–1671.
19. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117:e75-87.
20. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:917-927.
21. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044-1054.
22. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27:107-112.
23. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-2340.
24. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91:869-874.
25. Cortes JE, Houry HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91:1206-1214
26. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393-404.
27. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:781-791.
28. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1029-1035.
29. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:747-757.
30. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res*. 2016;48:84-91.

## 9. Modalità di diffusione

Il presente documento sarà diffuso: alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna verso tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici); ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV; a tutti tramite pubblicazione sul sito della REV.

## 10. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori

- a) percentuale di pazienti con LMC di nuova diagnosi per i quali sia completata la fase diagnostica (calcolata come tempo tra il primo accesso alla struttura ematologica e data di inizio del TKI di prima linea) entro 30 giorni (obiettivo  $\geq 90\%$ )
- b) percentuale di pazienti con LMC di nuova diagnosi per cui risulta calcolato il rischio secondo il modello ELTS (obiettivo  $\geq 80\%$ )
- c) percentuale di pazienti con criterio di warning o failure (secondo ELN2013) al trattamento di prima linea per i quali risulti eseguita l'analisi mutazionale di BCR-ABL1 (obiettivo  $\geq 80\%$ )

## 11. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione del PDTA e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dal PDTA e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (prevedere almeno un audit /anno).

Anche ai fini della valutazione e del monitoraggio degli indicatori è raccomandata l'inclusione di tutti i pazienti eleggibili nello studio "Registro osservazionale sull'impiego degli inibitori delle tirosin-chinasi in pazienti con leucemia mieloide cronica trattati nella regione del Triveneto" (P.I. coordinatore Dr. Massimiliano Bonifacio, promotore AOUI Verona).

La revisione / aggiornamento del PDTA è prevista dopo 2 anni dalla prima emissione (inizio 2021).

### Contatti utili

Dr. Massimiliano Bonifacio  
 UOC Ematologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
 Policlinico G.B.Rossi – P.le L.A.Scuro 10  
 37134 Verona  
 Tel. 045.812-4420 (segreteria) -4173 (diretto)  
 Fax. 045.8027488  
 E-mail [massimiliano.bonifacio@univr.it](mailto:massimiliano.bonifacio@univr.it)

## **Allegato 1. Aspetti tecnici delle metodiche di laboratorio per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti con leucemia mieloide cronica**

### **1) Citogenetica classica**

L'analisi citogenetica classica permette di identificare la traslocazione bilanciata  $t(9;22)(q34;q11)$  che è considerata l'alterazione cromosomica specifica per la LMC. Il cromosoma derivativo 22 è anche noto come cromosoma Philadelphia e nel 90-95% dei casi deriva dalla traslocazione classica  $t(9;22)(q34;q11)$ , mentre nel restante 5-10% è il risultato di traslocazioni cosiddette varianti che vedono il coinvolgimento nella traslocazione di uno o più cromosomi oltre al cromosoma 9 e al cromosoma 22. Alla diagnosi è importante descrivere correttamente e identificare la presenza di traslocazioni varianti in modo tale da non interpretare il coinvolgimento degli altri cromosomi come alterazioni aggiuntive. A tale scopo, è raccomandato il completamento dell'analisi citogenetica con l'analisi FISH con sonde BCR e ABL1 a doppia fusione [31]. La presenza di traslocazioni varianti non modifica la prognosi e la risposta al trattamento [32].

Alla diagnosi l'analisi citogenetica deve essere eseguita su aspirato midollare oppure, nel caso non sia possibile ottenere il midollo, su sangue periferico se la percentuale dei blasti è maggiore del 10%. Il cariotipo è riportato come numero di metafasi alterate generalmente su 20 metafasi oppure, nel caso di un numero inferiore di metafasi valutabili, è necessario che il numero di metafasi alterate soddisfi i criteri per descrivere un clone citogenetico patologico. Il cariotipo deve essere descritto secondo la nomenclatura internazionale più aggiornata (ISCN 2016, International System for Cytogenomic Nomenclature).

La risposta citogenetica (CyR) viene definita:

- Completa CCyR (0% metafasi Ph+)
- Parziale PCyR (1%-35% metafasi Ph+)
- Minore MCyR (36%-65% metafasi Ph+)
- Minima mCyR (66%-95% metafasi Ph+)
- Nessuna Risposta (persistenza (96-100%) del clone Ph+)

Alla diagnosi e/o nel corso del monitoraggio il cariotipo può evidenziare alterazioni cromosomiche aggiuntive alla traslocazione  $t(9;22)(q34;q11)$  (ACA/Ph+). Si tratta di alterazioni cromosomiche clonali nel clone Philadelphia positivo che vengono classificate in major route (70%) e minor route (30%). Fanno parte della major route: la presenza di un extra-Ph sia nella sua forma classica  $der(22)t(9;22)(q34;q11)$ , sia nella forma di isoderivativo 22:  $ider(22)t(9;22)(q34;q11)$ , la trisomia del cromosoma 8 (+8) e del cromosoma 19 (+19) e l'isocromosoma del braccio lungo del cromosoma 17 ( $i(17q)$ ). Sono considerate alterazioni minor route qualsiasi altra alterazione cromosomica eccetto quelle nominate nella major route.

Il significato delle ACA/Ph+ è differente a seconda del momento in cui vengono rilevate. Alla diagnosi le alterazioni tipo major route rappresentano un warning e sono associate a sopravvivenza inferiore e ad aumentato rischio di progressione verso la fase accelerata, mentre durante il follow up l'insorgenza di alterazioni aggiuntive in un paziente già in risposta citogenetica completa viene considerato come failure del trattamento. Inoltre il riscontro per la prima volta di ACA/Ph in un paziente che non ha raggiunto la risposta citogenetica completa richiede che l'alterazione aggiuntiva

sia confermata in due campioni consecutivi prima di considerarla come marcatore di fallimento della terapia [4,31].

Il riscontro della perdita del cromosoma Y associata alla traslocazione t(9;22)(q34;q11) è descritto in circa il 5% delle leucemie mieloidi croniche, spesso in pazienti di età avanzata. Tale alterazione non rappresenta un'alterazione cromosomica aggiuntiva e non riveste significato prognostico [33].

Nel 5-10% dei casi emergono alterazioni cromosomiche clonali in cellule Philadelphia negative (CCA/Ph-) durante il trattamento. Queste alterazioni possono essere anche transitorie e di per sé non modificano la prognosi [34] a meno che non si tratti di alterazioni che coinvolgono il cromosoma 7 come la delezione 7q o monosomia 7. Quest'ultime, infatti, sono state associate al rischio di sviluppare una sindrome mielodisplastica o una leucemia mieloide acuta.

## 2) FISH (Fluorescence in situ hybridization)

L'analisi FISH è un test specifico che identifica il riarrangiamento genico BCR-ABL1 mediante sonde molecolari per i geni ABL1 (9q34) e BCR (22q11) e descrive il tipo di fusione genica in metafase ed in interfase.

Alla diagnosi l'analisi FISH in metafase è fondamentale per evidenziare le traslocazioni criptiche non altrimenti visibili al bandeggio e nella identificazione delle traslocazioni varianti, mentre la FISH interfaseica è utile in mancanza di metafasi valutabili. E' raccomandato l'uso di sonde a doppia fusione in quanto risultano più informative rispetto alle sonde che sfruttano la strategia extra-signal. La caratterizzazione del pattern di fusione genica BCR-ABL1 alla diagnosi è utile per un'accurata interpretazione dei risultati della FISH durante il follow-up. In effetti non è raro il riscontro della delezione di ABL1 sul cromosoma derivativo 9 del frammento a monte del punto di rottura del gene che comporta la presenza di un singolo segnale di fusione BCR-ABL1 anziché i due attesi. In questi casi la FISH non può essere considerata affidabile nel monitoraggio [31].

## 3) Analisi molecolare del riarrangiamento BCR/ABL1

L'analisi molecolare mediante Reverse Transcriptase-PCR identifica il tipo di trascritto derivato dal riarrangiamento genico BCR-ABL1, amplificando la regione in prossimità della giunzione tra i geni BCR e ABL, ed è fondamentale per la conferma della diagnosi e per il monitoraggio molecolare del paziente.

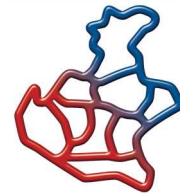
Differenti sono i punti di rottura sul gene BCR che danno origine a differenti trascritti e quindi a differenti proteine di fusione con pesi molecolari che vanno da 190 KDa a 230 KDa. In tutte le fusioni la rottura del gene ABL1 avviene quasi sempre nell'introne a monte dell'esone 2 (a2) o molto raramente a monte dell'esone 3 (a3). La regione più frequentemente coinvolta nel gene BCR è la Major-breakpoint cluster region (M-BCR) con i trascritti più frequenti e13a2 ed e14a2 che producono la proteina p210 (b2a2 e b3a2, rispettivamente secondo la vecchia nomenclatura) e che rendono conto di circa il 95% dei casi di CML. Più rari, ma da tenere in considerazione alla diagnosi, sono i breakpoint a livello del minor breakpoint cluster region (m-BCR, p190), del micro-breakpoint



REGIONE DEL VENETO

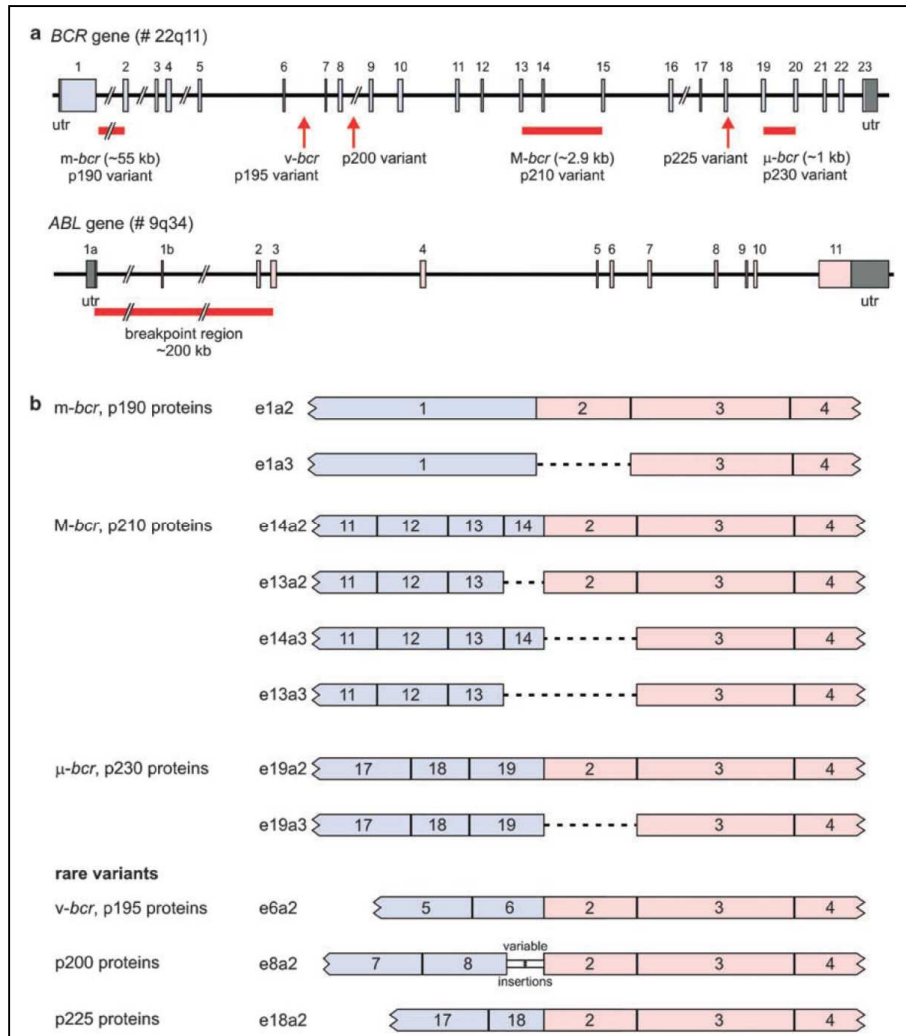
# RETE EMATOLOGICA VENETA

## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)



RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA  
SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

cluster region (μ-Bcr, p230) e rarissimi quelli del nano- breakpoint cluster region (ν-bcr, p195), oltre ad altri ancora più inusuali (Figura 1)



**Figura 1. Da Weerkamp F et al, Leukemia 2009 [35]**

E' stato raggiunto un consenso per i protocolli di analisi qualitativa mediante RT-PCR dei trascritti BCR-ABL1 secondo le raccomandazioni BIOMED-1 [36]. La sensibilità dell'analisi molecolare per i differenti trascritti varia da  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  e aumenta fino a  $10^{-5}$ - $10^{-6}$  nei protocolli Nested.

La definizione di Risposta Molecolare è strettamente legata alla modalità di quantificazione dei livelli di trascritto BCR-ABL1. Essa misura infatti la riduzione dei livelli di trascritto BCR-ABL1 nel tempo e la metodologia adottata è la real-time PCR quantitativa (RQ-PCR). Tale metodica prevede la valutazione assoluta del n° di copie del trascritto specifico, normalizzata in base alle copie di un gene di controllo espresso ubiquitariamente (ABL1). La normalizzazione del dato finale (BCR-ABL1/ABL1 x100) corregge le variabili dovute alla qualità e quantità dell'RNA e all'efficacia della retrotrascrizione dell'RNA a cDNA.

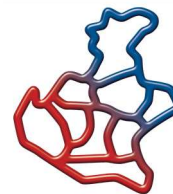
Sono stati definiti dei punti fermi per ottimizzare la RQ-PCR, sia per la fase preanalitica (volume del campione, tipo di anticoagulante), sia per la preparazione del campione (separazione delle cellule,





REGIONE DEL VENETO

**RETE EMATOLOGICA VENETA**  
**PERCORSO DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)**



**RETE  
EMATOLOGICA  
VENETA**  
SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

procedure di estrazione di RNA e retrotrascrizione), sia per l'analisi quantitativa vera e propria in real-time PCR (sonde e geni di riferimento, strumentazione). Tuttavia la standardizzazione e l'allineamento della misura dei livelli di trascritti BCR-ABL1 tra diversi laboratori, che usano diverse piattaforme di real-time PCR e diversi reagenti, è fondamentale ed è ottenuta grazie all'introduzione della "International Scale" (IS). Il rapporto BCR-ABL1 su ABL1 è espresso come % su una scala logaritmica dove 10%, 1%, 0,1% corrispondono a una diminuzione di 1, 2, 3 log rispetto al livello di trascritto basale cui è stato attribuito convenzionalmente un valore pari al 100%. A questo baseline è stata ancorata la IS definendo quindi 0,1% la MMR (Risposta Molecolare Maggiore o riduzione di 3 logaritmi dal baseline). Sulla base della profondità della risposta, vengono definiti degli ulteriori gradi di risposta, MR 4.0, MR 4.5, MR 5.0. L'adozione della IS richiede che venga calcolato dai Centri di Riferimento un fattore di conversione (generato attraverso lo scambio di campioni tra centri di riferimento e laboratori locali, o attraverso l'analisi di materiale di riferimento definito "secondario" e calibrato su standard internazionali recentemente sviluppati dalla WHO) che deve essere utilizzato dal laboratorio per moltiplicare il dato quantitativo "grezzo" ottenuto in RQ-PCR. Il fattore di conversione deve venire ricalcolato periodicamente e le performance dei laboratori valutate in un processo di Controllo di Qualità intra- e inter-laboratorio.

Il livello di Risposta Molecolare raggiunto viene determinato tenendo conto del n° assoluto di copie del gene di controllo (ABL1) ottenuto in ogni singolo campione, e precisamente dalla somma delle copie di ABL1 di ciascun replicato [10].

- MMR o MR 3.0 :  $BCR/ABL1\% IS \leq 0.1\%$  e  $ABL1 \geq 20.000$  copie
- MR 4.0:  $BCR/ABL1\% IS \leq 0,01\%$  e  $ABL1 \geq 20.000$  e  $< 32.000$  copie
- MR 4.5:  $BCR/ABL1\% IS \leq 0,0032\%$  e  $ABL1 \geq 32.000$  e  $< 100.000$  copie
- MR 5.0:  $BCR/ABL1\% IS \leq 0,001\%$  e  $ABL1 \geq 100.000$  copie

### Requisiti Per Il Monitoraggio Molecolare

---

#### Fase preanalitica (Centro di Ematologia)

- volume di sangue periferico (range di accettabilità 10-20 ml)
- anticoagulante EDTA
- invio al laboratorio entro 24h a T° ambiente

#### Fase analitica (Laboratorio)

- Raccomandazioni e indicazioni laboratoristiche (R.I.L) della rete LabNet CML
  - Refertazione in IS
  - Definizione della MR
- 

#### 4) Analisi Mutazionale BCR-ABL1

L'insorgenza di mutazioni nel dominio tirosin-chinasico di BCR-ABL1 è uno dei più importanti meccanismi di resistenza alla terapia con TKI nella CML. Mutazioni di BCR-ABL1 possono essere

evidenziate ad una frequenza che varia dal 25% al 70% a seconda che il paziente si trovi in fase cronica o in fase avanzata. Ad oggi sono state riportate più di 100 differenti mutazioni di cui una sessantina sono associate alla resistenza all'Imatinib. Le mutazioni presentano una diversa sensibilità ai diversi TKI e quindi il loro riscontro influenza significativamente la scelta della terapia dopo il fallimento della prima linea.


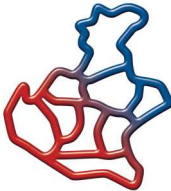
Il metodo Gold Standard per l'analisi mutazionale è il sequenziamento convenzionale secondo Sanger ed è l'unico ad oggi raccomandato con finalità diagnostiche. In pratica si effettua una Nested PCR del dominio chinasi del gene ABL1 traslocato, suddiviso in 3 regioni parzialmente sovrapposte, seguito quindi dal sequenziamento diretto dell'intero dominio chinasi amplificato. Tuttavia è necessario conoscere e tener conto dei limiti legati alla scarsa sensibilità di questo metodo che è in grado di identificare popolazioni mutate quando queste sono >20% (11).

Per queste ragioni sono state studiate diverse strategie con la finalità di aumentare il livello di sensibilità dell'analisi mutazionale; tra queste la tecnologia NGS (Next Generation Sequencing) si pone oggi come l'approccio più promettente in grado di:

- a) caratterizzare lo spettro mutazionale del dominio chinasi di BCR-ABL1 con una sensibilità dell'1%
- b) quantificare la "variant fraction" cioè la carica allelica della popolazione mutata
- c) ricostruire l'architettura clonale della popolazione mutata quando sono presenti più mutazioni, discriminando quindi le mutazioni policlonali, presenti in cloni cellulari diversi, e le cosiddette "compound mutations" presenti invece nella stessa cellula.

### **Bibliografia Allegato 1**

31. Hastings R, Howell R, Betts D, et al. Guidelines and quality assurance for acquired cytogenetics. A common European framework for quality assessment for banded chromosome studies and molecular cytogenetic investigations of acquired abnormalities. 2013.
32. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2011;117:6793-6800.
33. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118:6760-6768.
34. Terre C, Eclache V, Rousselot P, et al. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia-negative cells during imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004;18:1340-1346.
35. Weerkamp F, Dekking E, Ng YY, et al. Flow cytometric immunobead assay for the detection of BCR-ABL fusion proteins in leukemia patients. *Leukemia*. 2009;23:1106-1117.
36. Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosomal aberrations in acute leukemia for detection of minimal

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia*. 1999;13:1901-1928.

### **Acknowledgments**

Si ringrazia la Dott.ssa Laura Bonaldi (U.O.C. Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, IOV – IRCCS, Padova per il contributo fornito alla stesura del presente allegato.

## Allegato 2. Indicazione e posologia di impiego dei TKI

TKI	Indicazione	Dose in 1 <sup>a</sup> linea	Dose in ≥2 <sup>a</sup> linea	Dose in fase avanzata
Imatinib	LMC di nuova diagnosi in fase cronica, o in fase accelerata, o in fase blastica	400 mg QD	n.a.	400-800 mg QD
Nilotinib	LMC di nuova diagnosi in fase cronica  LMC in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib	300 mg BID	400 mg BID	400 mg BID
Dasatinib	LMC di nuova diagnosi in fase cronica  LMC in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib	100 mg QD	100 mg QD	140 mg QD
Bosutinib	pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica, trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali un successivo trattamento con imatinib, nilotinib e dasatinib non è considerata un'opzione terapeutica appropriata	n.a.	500 mg QD	500 mg QD
Ponatinib	pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib, intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione T315I	n.a.	45 mg QD	45 mg QD

QD: una volta al giorno (*quaque die*); BID: due volte al giorno (*bis in die*)