

-----> segue da [http://www.lmconline.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=47&Itemid=54](http://www.lmconline.it/index.php?option=com_content&view=article&id=47&Itemid=54)

### La terapia della LMC, i farmaci

In attesa di una conferma diagnostica e di una consulenza specialistica, la malattia può essere controllata con un vecchio farmaco antileucemico (Idrossiurea, in commercio col nome di Oncocarbide), a dosi variabili da 1000 a 3000 mg al dì. Il farmaco è poco tossico e ben tollerato. Ma **entro pochi giorni, o poche settimane, si deve cominciare la terapia con i TKI**, farmaci "intelligenti" che hanno come bersaglio la P210. Questi farmaci, "spengono" la P210, determinando la morte per apoptosi (un termine che viene dal greco, per descrivere la caduta autunnale delle foglie morte!) delle cellule leucemiche. All' inizio di questo secolo c' era un solo inibitore, l' imatinib, poi se ne sono aggiunti altri quattro, dasatinib, nilotinib, bosutinib e ponatinib, che costituiscono i TKI di seconda e terza generazione. Oggi, dicembre 2016, sono disponibili commercialmente, a totale carico del Servizio Sanitario, tre TKI che possono essere prescritti sia in prima linea che in seconda o terza linea:

**IMATINIB (Glivec, Novartis Pharma)**

**NILOTINIB (Tasigna, Novartis Pharma)**

**DASATINIB (Sprycel, Bristol-Myers Squibb).**

**Altri due TKI possono essere prescritti solo in seconda o terza linea:**

**BOSUTINIB (Bosulif, Pfizer)**

### **PONATINIB (Iclusig, Ariad/Incyte).**

Ciascuno di questi farmaci è stato registrato per l'uso a dosi specifiche:

Glivec 400 mg al dì in prima linea, da 400 a 800 mg in seconda linea, da 600 a 800 mg in fase accelerata o blastica;

Tasigna 600 mg in prima linea, 800 mg in seconda linea;

Sprycel 100 mg in prima linea, fino a 140 mg in seconda linea;

Bosulif 500 mg;

Iclusig 45 mg.

Spetta tuttavia al medico specialista ematologo regolare le dosi in funzione delle caratteristiche della leucemia, delle caratteristiche del paziente, della tossicità e dell'efficacia. Tutti questi farmaci inibiscono la P210 nello stesso modo, ma non nella stessa misura, e inibiscono in misura diversa le P210 mutate. Tutti questi farmaci inibiscono anche altre tirosino-chinasi e quindi hanno un profilo di tossicità diverso. Le differenze principali fra l'imatinib e gli altri farmaci (i TKI di seconda generazione) sono che in vitro i TKI di seconda generazione sono più potenti dell'imatinib e riescono ad inibire quasi tutte le mutazioni. Nei confronti delle mutazioni, ciascun TKI di seconda generazione ha un profilo di efficacia diverso, e solo il ponatinib può inibire la mutazione T315I.

### La terapia della LMC, monitoraggio e valutazione della risposta

L'efficacia della terapia si valuta inizialmente con l'esame emocromocitometrico e morfologico del sangue venoso, per verificare il raggiungimento di una risposta ematologica completa. Questo esame si ripeterà a intervalli variabili da una settimana a tre mesi, per controllare la tossicità e per monitorare la risposta. Una volta ottenuta una risposta ematologica completa si usano la citogenetica e la qPCR (determinazione mediante PCR quantitativa dei livelli di trascritto BCR-ABL), al 3°, al 6°, e al 12° mese di terapia e poi a intervalli variabili da 3 a 6 mesi ( **Tabella 2**).

Per la citogenetica esistono due metodi: l'analisi per bandeggio dei cromosomi delle cellule midollari e l'analisi per fluorescenza delle cellule del sangue venoso (Fluorescence-in-Situ-Hybridization, o FISH). Per quanto i metodi citogenetici siano tuttora validi e molto usati, oggi essi sono necessari solo in alcuni casi, per esempio quando ci sono altre anomalie cromosomiche o quando il trascritto BCR-ABL è atipico e non si può misurare.

**Nella maggior parte dei casi il monitoraggio molecolare da sangue venoso (qPCR) è sufficiente per valutare e guidare la terapia.**

### La risposta molecolare, come si ottiene, come si interpreta

Il primo dato molecolare, alla diagnosi, deve essere di tipo 'qualitativo', per stabilire la presenza del trascritto BCR-ABL e il tipo di trascritto, che può essere B3A2 (e14a2) o B2A2 (e13a2) a seconda del punto esatto di fusione fra BCR e ABL. Più del 95% dei pazienti hanno uno di

questi due trascritti, che non fanno una differenza clinica. Altri trascritti sono molto rari e richiedono quindi attenzioni particolari.

**Tutti i test molecolari successivi, durante la terapia, si fanno con una PCR quantitativa (qPCR), che serve a misurare la quantità residua del trascritto BCR-ABL, cioè la malattia residua.**

Per la qPCR esistono diversi metodi. In Italia si usa un metodo standard internazionale certificato e controllato periodicamente in tutti i laboratori (**LabNet**) aderenti al Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (**GIMEMA**).

Con questo metodo di qPCR si calcola la quantità di trascritto leucemico relativamente alla quantità di trascritto ABL normale, perchè il numero di copie del gene normale di controllo (ABL) è necessario per definire la sensibilità del test, che può variare a seconda del prelievo, del tempo che intercorre fra il prelievo e l' arrivo del campione al laboratorio, e del modo con il quale il campione è lavorato ("processato") nel laboratorio. Il risultato si esprime come BCR-ABL/ABL %, cioè è il prodotto del numero di copie di BCR-ABL, diviso per il numero di copie di ABL, moltiplicato per 100 (Tabella 2). Bisogna ricordare che anche in condizioni perfette il rapporto può variare da 1 a 10, o da 0.1 a 1, o da 0.01 a 0.1 (cioè può variare di un logaritmo, come si dice tecnicamente).

Questo significa che **le variazioni del rapporto di meno di un logaritmo non hanno necessariamente un significato clinico e non devono angustiare il paziente nè indurre il medico a scelte precipitose.**

La risposta molecolare (MR) si apprezza meglio mettendo in fila i risultati delle qPCR, e facendo una o due qPCR di più nei casi difficili da interpretare. Se la risposta del test molecolare è "negativa", cioè se non si rilevano copie del trascritto BCR-ABL, la definizione della risposta dipende dal numero di trascritti del gene di controllo (ABL), e si traduce in MR 3.0 se le copie di ABL erano fra 3000 e 10000, in MR 4.0 se le copie di ABL erano tra 10000 e 32000, in MR 4.5 se le copie di ABL erano tra 32000 e 100000, e in MR 5.0 se le copie di ABL erano più di 100000.

I test molecolari possono comprendere anche un'analisi di sequenziamento per la ricerca di mutazioni di BCR-ABL: questa è **l'analisi mutazionale**, che è utile solo in caso di risposta insoddisfacente alla terapia.

Risposta □ molecolare (MR)

Risposta □ citogenetica per analisi delle metafasi

Risposta □ citogenetica per analisi FISH

MR 0	(BCR-ABL > 10%)
------	-----------------

Nessuna (Ph+ > 95%)

Minima (Ph+ 65%-95%)

Non valutabile

MR 1.0	(BCR-ABL 10% - 1%)
--------	--------------------

Minore (Ph+ 35%-65%)

Parziale (Ph + 1%-35%)

Non valutabile

**MR 2.0** (BCR-ABL 1% - 0.1%)

Completa (Ph + 0)

Completa (FISH+ < 1%)

**MR 3.0** o MMR (BCR-ABL  $\leq$  0.1%)

**MR 4.0** (BCR-ABL  $\leq$  0.01%)

**MR 4.5** (BCR-ABL  $\leq$  0.0032%)

**Tabella 2: Definizione delle risposte.**

I test molecolari (qPCR) consentono di misurare la malattia residua molto piu' profondamente dei test citogenetici. Per le risposte molecolari i numeri 1.0, 2.0, etc dopo la sigla MR esprimono la riduzione del trascritto BCR-ABL, e quindi la riduzione delle cellule leucemiche, rispetto a uno standard internazionale. MR 3.0 vuol dire che il numero di cellule leucemiche si è ridotto di almeno mille volte (3 logaritmi). MR 4.0 significa che il numero di cellule leucemiche si è ridotto di almeno 10.000 volte (4 logaritmi). MR 4.5 vuol dire che il numero di cellule leucemiche si è ridotto di almeno 50.000 volte. Oltre MR 4.5 le tecniche correnti non sono sempre affidabili.

**La sensibilità e l'attendibilità del test sono quindi definite dal numero di copie del trascritto normale di controllo, che è ABL, e che deve essere sempre riportato nella risposta.**

Se la quantità del trascritto di controllo è inferiore ai numeri sopra indicati, questo significa che le modalità con le quali il prelievo è stato fatto, mandato al laboratorio, e "processato" nel laboratorio rendono il test meno sensibile, o addirittura non interpretabile, nel caso che le copie di ABL siano meno di 10.000. Per la risposta citogenetica si devono esaminare almeno 20 metafasi midollari. Per la FISH si devono esaminare almeno 200 nuclei di leucociti del sangue periferico.

### **La terapia della LMC, gli obiettivi**

Gli obiettivi della terapia sono tre, 1) impedire la trasformazione blastica e assicurare un'aspettativa di vita normale, 2) eliminare o ridurre a proporzioni così piccole la popolazione leucemica da consentire al paziente di sospendere senza danno la terapia (cosiddetta guarigione clinica o "treatment-free remission"), 3) assicurare una qualità di vita normale. I primi due obiettivi sono a lungo o lunghissimo termine, quindi è utile stabilire alcuni obiettivi a breve termine, che in qualche misura anticipino i risultati a lungo termine (la vita e la guarigione) e siano di aiuto per regolare la terapia nel tempo. Ci sono degli obiettivi "minimi" (che corrispondono alla definizione di "warning" secondo European LeukemiaNet) e degli obiettivi "ottimali" (che corrispondono alla definizione di risposta ottimale secondo European LeukemiaNet). Se l'obiettivo "minimo" non è raggiunto, la terapia **deve** essere cambiata. Invece, se l'obiettivo "ottimale" non è raggiunto, la terapia

**può**

essere mantenuta o

**può**

essere cambiata, per cercare di ottenere una risposta ottimale, valutando i pro e i contro del cambiamento.

**Obiettivo □ minimo**

**Obiettivo ottimale**

Entro 3 mesi

Risposta ematologica completa

**BCR-ABL  $\leq$  □ 10%,**

Risposta Citogenetica maggiore (Ph+  $\leq$  35%)

Entro 6 mesi

**BCR-ABL  $\leq$  □ 10%,**

Risposta Citogenetica maggiore (Ph+  $\leq$  35%)

**BCR-ABL  $<$  □ 1%,**

Risposta Citogenetica completa (Ph+ 0)



Entro 1 anno

**BCR-ABL < 1%,**

Risposta Citogenetica Completa (Ph+ 0)

**Risposta molecolare maggiore (BCR-ABL ≤ 0.1%)**

A lungo termine

**Risposta molecolare maggiore (BCR-ABL ≤ 0.1%)**

**Risposta molecolare profonda (BCR-ABL ≤ 0.01%)**

### **Tabella 3 : Obiettivi minimi e ottimali della terapia.**

Gli obiettivi minimi corrispondono alla definizione di "warning" e gli obiettivi ottimali corrispondono alla definizione di "optimal response" secondo European LeukemiaNet. Il monitoraggio dell'efficacia, attraverso il quale si determina il raggiungimento degli obiettivi, si basa sempre di più sulla risposta molecolare (qPCR). La risposta molecolare deve essere fatta sempre su sangue venoso (alternare sangue midollare e sangue venoso è causa di confusione), prelevato in una quantità minima di 10 ml (meglio 20 ml), che deve arrivare al laboratorio il più presto possibile (massimo entro 24 ore).

**La certificazione LabNet garantisce che il laboratorio operi secondo gli standard internazionali. La risposta deve essere espressa come BCR-ABL% e nella risposta deve essere riportato il numero di copie del gene di controllo (ABL)**

### La terapia della LMC, in prima linea

Ad oggi sono disponibili 3 TKI: Glivec 400 mg una volta al dì, Tasigna 300 mg due volte al dì, e Sprycel 100 mg una volta al dì. Tasigna e Sprycel sono stati confrontati con il Glivec in studi prospettici condotti dalle rispettive aziende (Novartis e Bristol-Myers Squibb): con entrambi si ottengono risposte ottimali più numerose e più precoci che con Glivec; con entrambi si ottengono più risposte molecolari profonde (MR 4.0 e 4.5); con entrambi il tasso di progressione a fase blastica è marginalmente ridotto; con entrambi la sopravvivenza e la sopravvivenza libera da progressione sono identiche a quelle che si ottengono con il Glivec, anche perchè i pazienti che falliscono il Glivec possono essere recuperati cambiando l' inibitore. Quindi, per raggiungere il primo obiettivo (aspettativa di vita normale) la scelta di prima linea può essere il Glivec, in particolare nei casi cosiddetti a basso rischio e negli anziani, riservando gli altri TKI ai casi che falliscono il Glivec. Per raggiungere il secondo obiettivo (guarigione clinica o "treatment-free remission"), e in particolare nei pazienti più giovani e nei casi cosiddetti ad alto rischio, la scelta può essere il Tasigna o lo Sprycel. In ogni modo, la scelta dell' inibitore non dipende solo dall' efficacia, ma anche dagli effetti collaterali e dalle complicazioni. Questi TKI hanno una tossicità molto inferiore a quella dei più comuni farmaci antitumorali. I farmaci si prendono per bocca. Non è mai necessario un ricovero. Vita e attività lavorative non sono che marginalmente alterate. Ciononostante, in molti casi vi sono effetti collaterali o tossici "minori", che non mettono in pericolo la vita, ma che possono influire molto sulla qualità della vita. Tali effetti collaterali "minori" sono un poco più frequenti con il Glivec. Invece, le complicazioni (principalmente cardiovascolari e metaboliche per il Tasigna, pleuro-polmonari per lo Sprycel) sono più frequenti e più significative con i TKI di seconda generazione. Il costo dei tre TKI varia molto da paese a paese. In Italia lo Sprycel costa più del Tasigna e il Tasigna costa più del Glivec. Nel 2017 anche in Italia diventeranno disponibili diverse formulazioni generiche dell' imatinib, che avranno certamente un costo più basso di quello del Glivec.

### La terapia della LMC, in seconda linea, da un TKI a un altro

Per la terapia di seconda linea ci sono quattro scenari possibili. *Primo*, il paziente non tollera il primo TKI o sviluppa particolari complicazioni: il TKI

**deve**

essere cambiato e si cambia tenendo conto del tipo di effetti tossici del primo TKI e delle caratteristiche del paziente.

*Secondo*

, il paziente "fallisce" il primo TKI, cioè gli obiettivi "minimi" non sono raggiunti: il TKI

**deve**

essere cambiato, dall' imatinib a un inibitore di seconda generazione se il primo era l' imatinib, da un inibitore di seconda generazione a un altro, non all' imatinib, se l' inibitore di seconda generazione era il primo. In questo caso, si cambia tenendo conto anche delle caratteristiche della leucemia, in particolare cercando eventuali mutazioni di BCR-ABL.

*Terzo*

, con il primo TKI si raggiunge l' obiettivo "minimo" ma non si raggiunge l' obiettivo "ottimale".

*Quarto*

, con il primo TKI si raggiunge l' obiettivo "ottimale" ma non si ottiene mai una risposta molecolare sufficientemente profonda (MR 4.0 o 4.5) che è necessaria per fare un tentativo di sospensione della terapia. Nel

*terzo e nel quarto caso,*

se il TKI di prima linea è l' imatinib, la terapia

**può**

essere cambiata, e si passa a un TKI di seconda generazione, per cercare di ottenere una risposta "ottimale" o, rispettivamente, per cercare di sospendere la terapia, valutando con attenzione i "rischi" e i "benefici" di un cambiamento. Se invece il farmaco di prima linea era già un TKI di seconda generazione,

**non**

sappiamo se un cambiamento sia vantaggioso.

**NON**

ci sono studi che confrontano in seconda linea un TKI con un altro TKI, quindi non ci sono dati di efficacia, che aiutino a scegliere il TKI di seconda linea, al di là delle mutazioni. La scelta della seconda linea, e ancora di più della terza linea, è frutto di un "compromesso" fra le caratteristiche biologiche del farmaco, i dati della letteratura, la risposta alla prima linea, il tipo di tossicità riscontrata con il farmaco usato in prima linea, le caratteristiche della leucemia (per es il rischio), e le caratteristiche cliniche del paziente (età, altre malattie, necessità di prendere altre medicine, ecc

**) . La decisione deve essere sempre presa dal medico specialista ematologo e deve**

**essere sempre discussa e condivisa con il paziente, perchè le percezioni del paziente, il suo stile di vita, i suoi desideri, e anche i suoi timori, sono altrettanto importanti.**

Tutto quanto sopra è ancora più importante se e quando si deve considerare il passaggio dalla seconda alla terza linea di terapia. In questo caso, uno specialista molto esperto è assolutamente necessario.

### **La terapia della LMC, gli effetti collaterali o tossici dei TKI, le complicazioni**

La maggior parte delle terapie antitumorali prevedevano e prevedono l'impiego di farmaci mal tollerati e molto tossici per periodi di tempo limitati (settimane o mesi). **L' applicazione dei TKI alla terapia della LMC**

ha rappresentato un rivoluzione, perchè

**prevede l' impiego di farmaci ben tollerati e poco tossici per periodi di tempo lunghissimi, tutta la vita.**

Poichè i TKI inibiscono, più o meno, anche altre tirosino-chinasi, che sono importanti per la vita delle cellule, i TKI possono interferire anche con cellule e con funzioni normali, per cui

**il livello di attenzione agli effetti collaterali immediati e a quelli a medio-lungo termine deve essere alto**

, anche per utilizzare al meglio i cinque farmaci disponibili, che hanno profili di tossicità parzialmente diversi. Saperli scegliere e saperli alternare è molto importante per la qualità di vita del paziente, per evitare complicazioni e per assicurare il massimo dell' efficacia. In teoria non esistono controindicazioni assolute alla terapia con TKI, ma in caso di importanti malattie cardiache, polmonari, epatiche, renali, gastrointestinali, cutanee, immunitarie, ecc., la scelta del TKI e della dose di TKI è delicata e richiede condivisione tra il medico ematologo, gli altri specialisti e il medico di famiglia. L' imatinib (Glivec oggi, Glivec e generici domani) è il farmaco per il quale abbiamo maggiori informazioni, su molte migliaia di pazienti, per molti anni, più di dieci. L' imatinib ha diversi effetti collaterali, principalmente astenia, stanchezza, ritenzione di liquidi con edemi superficiali, dolori muscolari e articolari, ma non sono segnalate complicazioni importanti a lungo termine. Molto più piccolo è il numero dei pazienti che sono stati trattati con Tasigna o con Sprycel , e per un minor numero di anni: quindi di questi due farmaci sappiamo "meno". Sappiamo che il Tasigna può facilitare complicazioni cardiovascolari, in particolare arteriose, coronariche e periferiche, e metaboliche (colesterolo e glicemia), e che lo Sprycel può essere causa di versamenti pleurici e può facilitare complicazioni polmonari (ipertensione arteriosa polmonare). Del Bosulif si hanno ancora pochi dati, ma si sa che è causa frequente di

diarrea e di alterazione degli enzimi epatici. Molto piccolo è anche il numero dei pazienti trattati con Iclusig, ma è già chiaro che alla dose attualmente registrata di 45 mg una volta al dì l'Iclusig favorisce la comparsa di molte complicazioni cardiovascolari, in particolare trombotiche arteriose, tanto che si stanno testando dosi più basse, 30 e anche 15 mg al dì.

### **Se un TKI "dà fastidio", fino a che punto può essere tollerato?**

L'entità dei "fastidi", cioè degli effetti collaterali, è valutata soggettivamente dal paziente. E' lui che deve dire al medico se se la sente di andare avanti, e come, e quanto. E' consigliabile, quando possibile, non essere precipitosi, perchè molti effetti collaterali si riducono e svaniscono col tempo. **Mai sospendere o ridurre la dose senza la prescrizione del medico. Mai cercare di aiutarsi con altri farmaci senza aver consultato il medico.** Bisogna ricordare che l'indicazione al cambio di terapia non dipende solo dalla valutazione della tossicità, ma anche dalla valutazione dell'efficacia. Se con un TKI si ottiene una risposta ottimale, anche a prezzo di qualche disturbo, di qualche interruzione e di una riduzione della dose, sarebbe bene continuare con quel TKI. Ma se con un TKI si ottiene solo una risposta minima, a prezzo di effetti collaterali, e dovendo ridurre la dose, allora è consigliabile provare un altro TKI.

### **Fumo, alcool, cibo, comportamenti, stile e abitudini di vita**

Fumare favorisce lo sviluppo di quasi tutti i tumori, compresa la LMC. Fumare favorisce tutte le

malattie cardiovascolari e respiratorie. Quindi smettere di fumare fa bene sempre, e a tutti. Bere con moderazione è possibile, ma se durante la terapia con TKI gli enzimi del fegato (AST, ALT) e del pancreas (amilasi e lipasi) crescono, è meglio eliminare gli alcoolici. La dieta, i cibi, non hanno alcuna influenza specifica sulla malattia e sulla terapia, con l'eccezione del succo di pompelmo, ma solo se se ne fa un consumo esagerato. Avere una LMC non richiede modifiche del comportamento, dello stile e delle abitudini di vita, sia nell'ambito familiare che in quello lavorativo, che nelle attività ricreative e sportive.

### Altri farmaci

Il paziente con LMC è spesso anziano, o comunque anziano lo diventa grazie alla terapia. Quindi spesso è abituato a prendere altri farmaci, o diventerà un consumatore di altri farmaci con gli anni. Molti farmaci possono interferire metabolicamente con i TKI, sia potenziandoli (e quindi aumentandone anche la tossicità), sia depotenziandoli, e quindi riducendone l'efficacia. Inoltre, i TKI possono potenziare o depotenziare altri farmaci importanti, tra gli altri i farmaci anticoagulanti orali. Ciò detto, **il paziente con LMC** è quasi sempre abilitato a prendere tutti i farmaci dei quali possa avere bisogno, ma **deve sempre avere l'OK dello specialista ematologo e del suo medico di famiglia, e non deve mai prendere farmaci, di alcun tipo, compresi quelli cosiddetti naturali, di sua iniziativa.**

### Avere figli con la LMC

I TKI non sono "genotossici", cioè non danneggiano gli ovociti e gli spermatozoi, ma sono embriotossici. Quindi, dopo la fecondazione, a contatto con l'embrione, specie durante il primo trimestre di gestazione, quando cominciano a formarsi gli organi del bambino, possono determinare la comparsa di malformazioni anche gravi.

Un problema paterno quindi non sussiste. Il problema è esclusivamente materno, perchè i TKI possono attraversare la placenta e danneggiare l'embrione e il feto, causando malformazioni. Durante la terapia con qualunque TKI è quindi assolutamente sconsigliato iniziare o condurre una gravidanza. Ma nella realtà ci sono molti scenari possibili, dove il medico può consigliare e aiutare la paziente a decidere e programmare la gravidanza:

- Un primo scenario è quello di una donna nella quale si fa diagnosi di LMC a gravidanza iniziata; in alcuni di questi casi è possibile portare a termine la gravidanza senza impiegare subito un TKI, usando interferon e anche Oncocarbide.
- Un secondo scenario è quello di una donna che ha iniziato la gravidanza mentre era in trattamento con un TKI: un'eventualità che non dovrebbe mai verificarsi. In questo caso, alla positività del test di gravidanza, va immediatamente sospeso il farmaco e contattato urgentemente l'ematologo. Questi valuterà il caso specifico in funzione della situazione della LMC, della risposta alla terapia, del tipo di farmaco prescritto, e della settimana di gestazione. La paziente sarà informata dei rischi e problemi riguardanti sia il figlio (rischi di malformazioni) che la madre stessa (controllo della malattia), oltre che sulle modalità per cercare di portare a termine la gravidanza.
- Un terzo scenario, il più frequente, è quello della donna che accetta di convivere con la LMC e con i TKI, ma vuole avere figli. In questo caso, bisogna cercare di ottenere una risposta molecolare almeno maggiore, meglio se profonda, verificare che sia stabile, che duri almeno due anni, provare a sospendere il TKI, e monitorare mensilmente BCR-ABL: se BCR-ABL rimane basso e stabile, autorizzare la gravidanza, e continuare a monitorare.
- Ma un quarto scenario è quello di una donna che non riesce ad ottenere una risposta molecolare sufficientemente profonda e sufficientemente stabile, o che ha un' immediata ripresa molecolare dopo la sospensione del TKI, ma che vuole ugualmente la gravidanza. In alcuni di questi casi, una gravidanza può essere ugualmente programmata, prevedendo l'impiego dell'interferon e talora ricorrendo all' Oncocarbide.

In conclusione, la paternità è "sempre" possibile, la maternità non è sempre possibile e va programmata in stretta collaborazione con l'ematologo, il ginecologo e il neonatologo.

### **Cosa succede se gli inibitori delle tirosino-chinasi non funzionano più?**

Succede raramente, ma può succedere. I vecchi chemioterapici, l'Oncocarbide in particolare, possono servire a controllare la leucemia nel breve. In alcuni casi può tornare utile il ritorno al vecchio interferon-alfa. Ma il rischio di progressione alla fase blastica è elevato, e richiede che si prenda in forte considerazione il trapianto di midollo, allogenico, da donatore familiare o non consanguineo.

### **L'interferone-alfa serve ancora?**

L'interferone-alfa è stato il primo farmaco che ha chiuso l'era dei vecchi chemioterapici, alla fine del secolo scorso. Ora è stato soppiantato completamente dai TKI, ma può tornare utile in alcuni casi, in particolare per sostituire i TKI in corso di gravidanza. Inoltre, sono in corso studi per verificare se associando TKI e interferon si possono migliorare i risultati a lungo termine, in particolare se si può aumentare il numero di pazienti che possono provare a sospendere i TKI.



### Il trapianto di midollo

Il trapianto di midollo, cioè di cellule staminali emopoietiche allogeniche (da donatore), introdotto alla fine degli anni 70, è stato fino a 10 anni fa la terapia di scelta della LMC: era l'unico modo per guarire il paziente dalla LMC. Purtroppo il trapianto aveva molte limitazioni, in particolare l'età del paziente e la disponibilità di un donatore, ed era gravato da un'elevata mortalità. Oggi il trapianto può essere fatto anche negli anziani, e c'è una scelta molto più ampia di donatori, familiari identici, familiari aploidentici, non consanguinei, ecc. Ma mortalità e morbilità (cioè le complicazioni del post-trapianto) sono ancora considerevoli, il che fa del trapianto uno strumento da usare solo in caso di resistenza ai TKI.

**L'eventuale indicazione al trapianto deve essere data da un Centro altamente specializzato, per la LMC e per il trapianto.**

**Si può guarire? Si deve fare terapia per sempre?**

**Si, si può guarire, ma quanto si può guarire dipende dal concetto e dalla definizione di guarigione.** Se per guarigione si intende il controllo "perpetuo" della LMC continuando per sempre i TKI, la risposta è sì, per più dell'80% dei pazienti. Se per guarigione si intende la possibilità di sospendere la terapia senza avere una ricaduta molecolare, la risposta è ancora sì, ma ad oggi solo per un numero limitato di pazienti. Se per guarigione si intende la scomparsa totale delle cellule BCR-ABL+, la risposta è incerta, probabilmente no, perchè alcune cellule leucemiche BCR-ABL+ si trovano in uno stato quiescente che le rende insensibili ai TKI. **Ad oggi, una volta ottenuta la risposta ottimale, la regola è continuare**

**a prendere il TKI alla stessa dose, per sempre. E' una buona regola, che deve essere osservata,** ma che si può cominciare a discutere e rivedere, perchè si vuole raggiungere un obiettivo più ambizioso, che è la "**remissione-libera-da-terapia**"

", cioè la vita senza TKI.

**Quando un paziente ottiene una risposta molecolare profonda stabile, si può fare un tentativo di sospensione alle seguenti condizioni,**

a) almeno 4 anni di terapia con TKI, b) una risposta molecolare almeno 4.0, stabile per almeno 1 anno, c) un monitoraggio mensile della qPCR in un laboratorio accreditato, e, d) solo sotto il controllo di uno specialista ematologo. Si calcola che almeno il 25% dei pazienti in cura con imatinib possa fare un tentativo di sospensione, e si prevede che la percentuale possa aumentare sensibilmente con un uso più esteso dei TKI di seconda generazione.

**Cosa accade dopo la sospensione?**

Circa la metà dei pazienti restano in remissione molecolare, circa metà "ricadono", cioè ripositivizzano la qPCR. Cosa accade ai pazienti che "ricadono"? I pazienti che ricadono vanno incontro a una delusione, ma non devono temere: tornano alla terapia che era stata sospesa e tornano alla stessa remissione molecolare. Cosa devono fare i pazienti che non arrivano ad ottenere una risposta molecolare profonda stabile, che è necessaria per provare a sospendere le cure? Devono continuare lo stesso TKI alla stessa dose, ma per essi si stanno studiando altre strategie per limitare la terapia senza pregiudicarne l'efficienza.

### **Altri farmaci all'orizzonte**

Ci sono nuovi TKI, molto efficaci in laboratorio, che cominciano ad essere testati in clinica, nei pazienti che falliscono i TKI già sperimentati. Ci sono farmaci che in combinazione con i TKI possono aiutare ad eliminare le cellule leucemiche staminali residue, ma sono farmaci difficili da impiegare e spesso tossici. C'è un futuro, ancora tutto preclinico, che concerne gli anticorpi monoclonali, i cosiddetti inibitori del check-point immunologico, e i linfociti T, che possono essere diretti contro le cellule BCR-ABL+. Infine, è possibile che il ritorno di un "vecchio" farmaco, l'interferon-alfa, possa irrobustire le difese immunitarie nei pazienti in risposta ottimale e quindi possa far crescere il numero dei pazienti che possono affrontare con successo una sospensione della terapia.

**Conclusione: il lavoro è "in corso" e sembra che non finisca mai ....**

Sia il paziente che il medico desidererebbero avere informazioni maggiori e più precise, e indicazioni più chiare e più specifiche, sulla scelta della terapia, in prima come in seconda e terza linea, sulle possibilità e le modalità di sospensione della terapia, sugli effetti tossici collaterali dei TKI, etc. Le variabili delle quali tenere conto sono moltissime, e i dati sono sempre limitati e insufficienti per un'informazione completa e precisa. Questo rende difficile tracciare confini precisi fra un farmaco e l'altro, e i confini non sono mai gli stessi in pazienti diversi. Curare la LMC era "semplice" finché c'era solo l'imatinib, **ora abbiamo di più e vogliamo di più**, ma non sempre sappiamo quali sono le scelte giuste. Nel dubbio **, è sempre bene attenersi alle linee guida internazionali** e partecipare agli studi prospettici controllati che sono proposti e gestiti dai Centri Specializzati, perché tali studi non mettono in pericolo il paziente di oggi e producono le conoscenze necessarie per migliorare la terapia dei pazienti di domani. Infine è bene ricordarsi sempre di guardare tutto dalla giusta prospettiva: ad oggi in moltissimi paesi, i cosiddetti paesi emergenti, la terapia è purtroppo ancora molto semplice, perché c'è solo una scelta possibile: l'imatinib, e neanche per tutti i pazienti.