



# LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA



ASSOCIAZIONE ITALIANA  
CONTRO LEUCEMIE  
LINFOMI E MIELOMA

Opuscolo per il paziente

Questo testo è stato preparato per il **GRUPPO AIL PAZIENTI LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA DELL' ASSOCIAZIONE ITALIANA CONTRO LEUCEMIE, LINFOMI E MIELOMA (AIL)**

Il testo è a cura di

**Elisabetta Abruzzese, Michele Bacarani, Felice Bombaci, Massimo Breccia, Fausto Castagnetti, Gabriele Gugliotta, Luigiana Luciano, Gianantonio Rosti, Fabio Stagno e Mario Tiribelli** con il sostegno del **Gruppo di Lavoro Leucemia Mieloide Cronica** del **Gruppo Italiano per le Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA)**, del **Gruppo di Lavoro Leucemia Mieloide Cronica di European LeukemiaNet**, e della **Società Italiana di Ematologia (SIE)**

La revisione dell'opuscolo è stata curata dal professor **Fabrizio Pane**, Professore Ordinario di Ematologia, Direttore U.O. di Ematologia e Trapianti di Cellule Staminali A.O.U. Federico II di Napoli, nel luglio 2023.

# Indice

Il Gruppo AIL Pazienti LMC .....	4
La malattia, ieri e oggi .....	5
Chi si ammala di LMC, epidemiologia e frequenza .....	6
Perchè ci si ammala di LMC, le cause .....	6
La patogenesi (le basi molecolari) della LMC .....	6
Le mutazioni di BCR-ABL .....	7
Come si presenta la LMC, i sintomi .....	7
La diagnosi, quali esami, dove si fanno .....	8
Quali medici, dove si trovano .....	8
Le leucemie mieloidi croniche sono tutte uguali? .....	9
La terapia della LMC, i farmaci .....	11
La terapia della LMC, monitoraggio e valutazione della risposta .....	11
La risposta molecolare, come si ottiene, come si interpreta .....	12
La terapia della LMC, gli obiettivi .....	14
La terapia della LMC, in prima linea .....	16
La terapia della LMC, in seconda linea, da un TKI a un altro .....	16
La terapia della LMC, gli effetti collaterali o tossici dei TKI, le complicazioni .....	17
Se un TKI “dà fastidio”, fino a che punto può essere tollerato? .....	18
Fumo, alcool, cibo, comportamenti, stile e abitudini di vita .....	18
Altri farmaci .....	18
Avere figli con la LMC .....	19
Cosa succede se gli inibitori delle tirosino-chinasi non funzionano più? .....	20
L’ interferone-alfa serve ancora? .....	20
Il trapianto di midollo .....	20
Si può guarire? Si deve fare terapia per sempre? .....	21
Altri farmaci all’ orizzonte .....	21
Conclusione: i lavori sono “in corso” e sembra che non finiscano mai .....	22
L’AIL .....	23

## Il Gruppo AIL Pazienti LMC

Il Gruppo AIL Pazienti Leucemia Mieloide Cronica è stato costituito il 16 ottobre 2009 a Roma su iniziativa di cinque persone affette da LMC al fine di rendere la malattia un punto di forza anziché un ostacolo ad una vita serena. Un gruppo di auto mutuo aiuto, formato esclusivamente da persone affette da LMC e dai loro familiari, che si impegna in particolare a:

- diffondere la conoscenza della malattia
- incoraggiare la ricerca scientifica
- aggiornare i pazienti sulle innovazioni terapeutiche
- promuovere iniziative sociali
- difendere i diritti delle persone affette da LMC

Il Gruppo AIL pazienti LMC, inoltre, partecipa come membro attivo di organizzazioni internazionali, come la CML Advocates Network, che raggruppano le associazioni dei singoli Stati e lavorano per far emergere le tematiche di interesse comune e collaborano per scambiarsi metodi di lavoro vincenti e trovare soluzioni ai problemi dei pazienti. Con la diffusione di questo materiale si vuole dare sostegno a quanti incontrano sul loro cammino la LMC in modo che possano avere conoscenze più approfondite e indicazioni utili sulla malattia e possano affrontarla consapevolmente non sentendosi soli e continuando a progettare il loro futuro.

### **Gruppo AIL Pazienti LMC**

[www.lmconline.it](http://www.lmconline.it)

@GAPLMC

[info@ailpazienti.it](mailto:info@ailpazienti.it)



# LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)



## La malattia, ieri e oggi

La leucemia mieloide cronica (LMC) è una malattia tumorale del sangue, che nasce nel midollo emopoietico, contenuto nelle ossa e quindi noto anche come midollo osseo. Caratterizzata da una proliferazione incontrollata delle cellule midollari (mieloidi) che determina in una prima fase (chiamata fase cronica) un aumento del numero dei globuli bianchi nel sangue (leucemia = sangue bianco) e nella milza, che aumenta di volume (splenomegalia). Il termine "leucemia" è diventato nel lessico comune un sinonimo di tragedia e di malattia incurabile. Oggi non più: le conoscenze e i farmaci sono cambiati. Ora le leucemie, in particolare la LMC, si curano e si controllano; oggi con la LMC si vive, e si può anche guarire. Una volta, la LMC si curava con farmaci chemioterapici, con i quali si controllava la fase cronica ma non si impediva che la leucemia progredisse, mediamente in 4-5 anni, dalla fase cronica ad una fase acuta (fase o crisi blastica). Ciò accadeva nel 95% dei casi. Oggi, con i farmaci mirati specificamente alla molecola che causa la leucemia (farmaci che si chiamano inibitori delle tirosino-chinasi, abbreviati in TKI dall'inglese Tyrosine-Kinase Inhibitor), la progressione è diventata un evento raro: il rischio di progressione è stato ridotto dal 95% a meno del 10%.

## Chi si ammala di LMC, epidemiologia e frequenza

La LMC è un tumore raro, con un'incidenza calcolata fra 10 e 15 nuovi casi per milione di persone per anno, 14 in Italia, dove pertanto si stima che ci siano 840 nuovi casi ogni anno. Non ci sono differenze apprezzabili da paese a paese e da etnia a etnia. L'età mediana alla diagnosi è di circa 58 anni; la malattia è molto rara nei bambini (1 caso per milione per anno) e negli adolescenti (2 casi per milione per anno). La frequenza cresce con l'età, arrivando a 20-25 casi per milione per anno nella persone con più di 70 anni. Come in molti altri tumori, la LMC è un poco più frequente nei maschi che nelle femmine.

## Perchè ci si ammala di LMC, le cause

A differenza delle leucemie acute e di molti altri tumori, le cause della LMC non sono note, non sono riportabili a fattori genetici, ambientali, infettivi, o alimentari. L'esplosione atomica a Hiroshima causò un maggior numero di casi di LMC, ma l'esposizione a radiazioni di diverso tipo e diversa intensità (radiazioni ambientali, lavorative, terapeutiche), che pure sono causa riconosciuta di leucemie acute e molti altri tumori, non sono causa di LMC. La LMC non è una malattia familiare, nè ereditaria nè trasmissibile. Non sono noti fattori che predispongano ad ammalarsi di LMC.

## La patogenesi (le basi molecolari) della LMC

La LMC è prodotta da uno scambio (traslocazione) di materiale genico fra il cromosoma numero 9 e il cromosoma numero 22:  $t(9;22)(q22;q11)$ . Questa alterazione cromosomica, descritta nel 1960 a Philadelphia e per questo chiamata **cromosoma di Philadelphia o Ph**, è un vero e proprio marcatore specifico della malattia, ma solo più tardi se ne è scoperto il significato molecolare, aprendo la strada allo sviluppo di farmaci molecolarmente mirati. Sul cromosoma numero 9 si trova un gene, che ha preso il nome di ABL dal suo scopritore, Abelson, che lo identificò studiando le leucemie dei topi. Dal gene ABL si forma una proteina che ha proprietà tirosino-chinasiche, cioè regola la quantità di fosforo che si lega ad altre proteine rendendole di volta in volta più o meno attive. Nelle cellule normali ci sono più di 200 tirosino-chinasi, che sono come le "parole" delle cellule, che se ne servono per attivare o disattivare proteine ed enzimi e le funzioni ad essi correlate. Quando il gene ABL viene traslocato dal cromosoma 9 al cromosoma 22, si unisce con un altro gene, che si chiama BCR (Breakpoint Cluster Region, così detto perchè si trova nella regione del cromosoma più esposta a rotture). Il nuovo gene ibrido **BCR-ABL** codifica per la sintesi di una nuova proteina, una tirosino-chinasi, di cui esistono due forme principali, la P210 che si trova prevalentemente nella LMC e la P190 che si trova principalmente in alcune leucemie linfatiche acute. Nella LMC la P190 si trova molto raramente e non è ancora possibile capire se comporta prognosi e terapie diverse. La P210 trasferisce radicali fosforici ad altre proteine, attivandole impropriamente e così trasformando una cellula normale in una cellula che prolifera senza regole e che sfugge a ogni meccanismo

di controllo. La traslocazione avviene in una cellula emopoietica staminale, cioè nella madre di tutte le cellule del sangue, che sta nel midollo osseo. Le cellule BCR-ABL+ proliferano più delle cellule normali, e formano un clone (un insieme di cellule tutte generate dalla medesima cellula) che diventa dominante. E' come se nel midollo venisse accesa una lampadina che mantiene attiva, senza soste, la produzione delle cellule che originano dalla cellula staminale trasformata (BCR-ABL+), mentre le cellule normali che rispondono ai meccanismi di controllo rimangono inattive. Vengono prodotti moltissimi leucociti, che vanno a colonizzare anche la milza: è la fase cronica della leucemia, con molti leucociti maturi e poche cellule immature (blastiche). Ma le cellule BCR-ABL+ sono geneticamente instabili, e sviluppano altre anomalie geniche, dando origine a cellule sempre più anormali che diventano sempre più maligne: ed ecco la progressione della LMC dalla fase cronica a quella blastica. **Se si riesce ad inibire le funzioni della P210 le cellule leucemiche BCR-ABL+ non proliferano più, non sono più geneticamente instabili e non generano più blasti leucemici.** Le cellule staminali normali si riattivano e il midollo riprende le sue funzioni naturali.

## Le mutazioni di BCR-ABL

Nel gene ABL possono avvenire mutazioni, cioè alterazioni del codice che prescrive la sequenza degli aminoacidi della proteina P210 (gli aminoacidi sono i "mattoni" che costituiscono le proteine: cambiando aminoacido, in certe posizioni della molecola, si cambiano le funzioni della P210 e la sua capacità di legare altre molecole, inclusi gli inibitori delle tirosin-chinasi). Alcune mutazioni sono "innocenti", cioè irrilevanti sia biologicamente che clinicamente, ma

altre mutazioni fanno diventare la P210 resistente ai TKI. Fra tutte le mutazioni, ce ne è una, detta T315I, che è resistente a tutti gli inibitori attualmente disponibili, tranne uno (ponatinib). Le mutazioni si sviluppano raramente durante la fase cronica, ma sono molto frequenti nella fase blastica. In ogni paziente che "fallisce" un TKI bisogna cercare se si è sviluppata una mutazione e, nel caso, selezionare quel TKI a cui la mutazione sia ancora sensibile. Non tutti i pazienti resistenti alla terapia sono mutati. In molti casi le cause della resistenza sono ancora ignote.

## Come si presenta la LMC, i sintomi

La LMC è una leucemia che cresce lentamente. Finché la quantità di malattia è piccola, non dà disturbi. Oggi, che gli esami sono fatti più spesso che in passato e che le persone sono più attente al loro stato di salute, circa la metà dei casi sono senza sintomi e sono diagnosticati casualmente in seguito ad un esame del sangue fatto per altri motivi. In circa la metà dei casi i pazienti lamentano sintomi piuttosto lievi e aspecifici: febbre, sudorazioni profuse, facile stancabilità, dolori dalla parte della milza, perdita di peso. E' una diagnosi precoce possibile e utile? Per una diagnosi precoce, tutti dovrebbero fare un test molecolare per la ricerca di BCR-ABL, a regolari intervalli di tempo, anche quando stanno bene; considerando la rarità della malattia, e il fatto che la terapia è già molto efficace anche quando viene applicata a malattia conclamata, la risposta è no, uno screening precoce non è applicabile e non è utile.

## La diagnosi, quali esami, dove si fanno

**La diagnosi di LMC nasce da un esame emocromocitometrico e morfologico del sangue (conta dei globuli e formula leucocitaria)**, in presenza o in assenza di sintomi. Il quadro tipico è quello di una leucocitosi (più di 10.000 globuli bianchi, generalmente da 25.000 a più di 200.000) con tanti granulociti neutrofili maturi e con qualche cellula mieloide o granulocitaria immatura (metamielociti, mielociti, promielociti e mieloblasti). **La diagnosi diventa certa con un esame citogenetico e un esame molecolare.** L' esame citogenetico si esegue sulle cellule del midollo, che si ottengono aspirandole dalle ossa del bacino (una biopsia ossea non è quasi mai necessaria). Il midollo della LMC è molto ricco di cellule, che sono quasi tutte Ph+, cioè all' esame citogenetico mostrano il cromosoma Philadelphia risultante dalla traslocazione t(9;22)(q22;q11). L' esame molecolare si esegue sulle cellule del sangue venoso, con una tecnica detta PCR (polymerase chain reaction) che scopre la presenza del gene di fusione BCR-ABL. **I test citogenetici e molecolari devono essere eseguiti in laboratori certificati, associati a Centri di Ematologia.** Altri esami del sangue, che possono essere eseguiti anche in laboratori non specializzati, sono necessari per verificare lo stato di salute e per avere un dato di partenza da sorvegliare durante le cure. Non sono necessari esami radiologici, salvo specifiche indicazioni.

## Quali medici, dove si trovano

La diagnosi nasce dal medico di famiglia o da qualunque altro medico abbia prescritto gli esami, ma deve essere certificata dallo specialista ematologo, in un Centro di Ematologia riconosciuto e accreditato. E' compito del medico specialista verificare, controllare e guidare tutto quanto riguarda la leucemia, in costante contatto con il medico di famiglia. La collaborazione tra lo specialista e il medico di famiglia è particolarmente importante per valutare insieme lo stato di salute del paziente, con particolare riguardo per le malattie e condizioni cardiovascolari (malattie cardiache e coronariche, ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, tendenza famigliare o personale alle trombosi, etc), metaboliche (diabete mellito, ipercolesterolemia e altre dislipidemie), polmonari, immunologiche, epatiche, gastroenteriche, renali, neurologiche e dermatologiche. Nessuna condizione, nessuna malattia impedisce di curare "bene" la LMC, ma molte condizioni e molte malattie sono importanti nella scelta della terapia della LMC e devono essere monitorate durante la terapia medesima. Poichè il paziente con LMC è spesso già anziano alla diagnosi, o diventa anziano con gli anni, molti pazienti hanno, o svilupperanno con l' età, altre malattie, che necessitano di specifiche attenzioni. Le visite mediche, sia quelle iniziali che quelle successive, non dovranno essere limitate al controllo dell' esame emocromocitometrico, degli esami ematochimici e dei test citogenetici e molecolari, ma dovranno essere "visite" nel senso completo del termine: il paziente racconta al medico come sta e quali novità ci sono, il medico interroga il paziente e lo esamina fisicamente, altri consulenti specialistici vengono consultati se e quando è il caso. Il medico di riferimento deve essere sempre uno specialista ematologo esperto di LMC.



## Le leucemie mieloidi croniche sono tutte uguali?

Le LMC sono tutte Ph+, tutte BCR-ABL+, ed erano tutte destinate a progredire dalla fase cronica a quella blastica, in assenza di terapia mirata. Ma non sono proprio tutte uguali, perchè in alcuni casi la malattia tendeva a rimanere a lungo cronica ed è più responsiva ai farmaci, mentre in alcuni casi la malattia tendeva a progredire più rapidamente ed è meno responsiva ai farmaci. I primi casi si definiscono "a basso rischio", i secondi casi si definiscono "ad alto rischio". E naturalmente vi sono casi intermedi fra il basso e l'alto. Il concetto di rischio si è sviluppato molti anni fa, quando la LMC era curata con farmaci chemioterapici ed era sempre fatale. Il paziente a basso rischio viveva da 6 a 10 anni, il paziente ad alto rischio viveva da 2 a 5 anni: una grande differenza. Oggi il concetto di rischio è mantenuto, ma ha un significato diverso: il paziente a basso rischio risponde alla terapia nel 95-100% dei casi e ha una sopravvivenza a 10 anni vicina al 100%, rispetto a quella attesa per la sua età. Il paziente ad alto rischio risponde alla terapia nel 70-

80% dei casi e ha una sopravvivenza a 10 anni tra l'80% e il 90%. Il "rischio" si valuta alla diagnosi usando formule matematiche più o meno complicate che tengono conto di alcune caratteristiche del paziente e della leucemia: l'età, le dimensioni della milza, il numero delle piastrine, la percentuale di cellule blastiche, di eosinofili e di basofili nel sangue. Sono state proposte quattro classificazioni di rischio, ma due sono attualmente in uso: quella di Sokal secondo la quale la percentuale di pazienti ad alto rischio è compresa fra il 20% e il 25% e quella chiamata ELTS (EUTOS Long Term Survival Score) (Tabella 1). C'è un altro elemento di alto rischio, che è indipendente da quelli elencati nella Tabella 1: la presenza di altre alterazioni cromosomiche nelle cellule Ph+. La determinazione del rischio, comunque sia definito, è importante perchè costituisce un elemento di guida alla terapia: l'alto rischio può "meritare" una strategia terapeutica diversa dal basso rischio.



## Tabella 1

Le due principali  
classificazioni del rischio,  
alla diagnosi.

<b>Sokal</b>	$\text{Esp.} 0.0116 \times (\text{età} - 43.4) +$ $0.0345 \times (\text{milza} - 7.51) +$ $0.188 \times [(\text{piastrine}/700)^2 - 0.563] +$ $0.088 \times (\text{blasti} - 2.10)$	rischio basso < 0.8 rischio intermedio 0.8 - 1.2 rischio alto > 1.2
<b>ELTS</b>	$\text{Esp.} 0.0025 \times (\text{età}/10)^3 +$ $(0.0615 \times \text{milza}) +$ $(0.1052 \times \text{blasti}) +$ $[(0.4104 \times (\text{piastrine}/1000) - 0.5]$	rischio basso $\leq 1.5680$ rischio intermedio 1.5680 - 2.2185 rischio alto > 2.2185

<b>età</b> in anni	<b>milza</b> in cm dall'arco costale	<b>piastrine</b> x 1000	<b>blasti, eosinofili e basofili</b> in % (nel sangue)
-----------------------	--	----------------------------	---

**Per calcolare Sokal** [http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score\\_index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score_index_eng.html).

**Per calcolare ELTS** [http://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/eutos\\_score/index\\_eng.html](http://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html).

## 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 di. 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, luglio 2023, sono disponibili commercialmente, a totale carico del Servizio Sanitario, quattro TKI che possono essere prescritti sia in prima linea che in seconda o terza linea: **IMATINIB, NILOTINIB (Tasigna, Novartis Pharma) , DASATINIB (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) e BOSUTINIB (Bosulif, Pfizer). Un quinto TKI può essere prescritto solo in seconda o terza linea: PONATINIB (Iclusig, Incyte). Un sesto TKI , l’ASCIMINIB (Scemblix, Novartis), può essere prescritto in terza linea di terapia.** L’ IMATINIB è disponibile sia nella formulazione originale (Glivec, Novartis Pharma) che come generico. Ciascuno di questi farmaci è stato registrato per l’uso a dosi specifiche: Imatinib 400 mg al di 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 400 mg

in prima linea e 500 mg in seconda linea<sup>5</sup>; Iclusig 45 mg riducibili a 30 e 15 mg in caso di risposta. 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, con eccezione di Scemblix, 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.

## Tabella 2

### Definizione delle risposte

I test molecolari (qPCR) consentono di misurare la malattia residua molto più 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.

Risposta molecolare (MR)	Risposta citogenetica per analisi delle metafasi	Risposta citogenetica per analisi FISH
<b>MR 0</b> (BCR-ABL > 10%)	Nessuna (Ph+ > 95%) Minima (Ph+ 65%-95%)	Non valutabile
<b>MR 1.0</b> (BCR-ABL 10% - 1%)	Minore (Ph+ 35%-65%) Parziale (Ph + 1%-35%)	Non valutabile
<b>MR 2.0</b> (BCR-ABL 1% - 0.1%)	Completa (Ph + 0)	Completa (FISH+ < 1%)
<b>MR 3.0</b> o MMR (BCR-ABL ≤ 0.1%)		
<b>MR 4.0</b> (BCR-ABL ≤ 0.01%)		
<b>MR 4.5</b> (BCR-ABL ≤ 0.0032%)		

## La terapia della LMC, gli obiettivi

Gli obiettivi della terapia sono tre:

- Impedire la trasformazione blastica e assicurare un' aspettativa di vita normale
- 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")
- 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.



## 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).**

	Obiettivo minimo	Obiettivo ottimale
<b>Entro 3 mesi</b>	Risposta ematologica completa	<b>BCR-ABL <math>\leq</math> 10%</b> risposta citogenetica maggiore (Ph+ $\leq$ 35%)
<b>Entro 6 mesi</b>	<b>BCR-ABL <math>\leq</math> 10%</b> risposta citogenetica maggiore (Ph+ $\leq$ 35%)	<b>BCR-ABL <math>&lt;</math> 1%</b> risposta citogenetica completa (Ph+ 0)
<b>Entro 1 anno</b>	<b>BCR-ABL <math>&lt;</math> 1%</b> risposta citogenetica completa (Ph+ 0)	<b>Risposta molecolare maggiore (BCR-ABL <math>\leq</math> 0.1%)</b>
<b>A lungo termine</b>	<b>Risposta molecolare maggiore (BCR-ABL <math>\leq</math> 0.1%)</b>	<b>Risposta molecolare profonda (BCR-ABL <math>\leq</math> 0.01%)</b>

## La terapia della LMC, in prima linea

Ad oggi sono disponibili 4 TKI: Imatinib (generico o Glivec) 400 mg una volta al dì, Tasigna 300 mg due volte al dì, Sprycel 100 mg una volta al dì e Bosulif 400 mg una volta al dì. Tasigna, Sprycel e Bosulif sono stati confrontati con il Glivec in studi prospettici condotti dalle rispettive aziende (Novartis, Bristol-Myers Squibb, e Pfizer): in questi studi, con tutti e tre i farmaci sono state ottenute risposte ottimali più numerose e più precoci che con il Glivec; con tutti e tre sono state ottenute più risposte molecolari profonde (MR 4.0 e 4.5); con tutti e tre il tasso di progressione a fase blastica è marginalmente ridotto; con tutti e tre la sopravvivenza e la sopravvivenza libera da progressione sono identiche a quelle che si ottengono con l' Imatinib, anche perchè i pazienti che falliscono l' Imatinib possono essere recuperati cambiando l' inibitore. Quindi, per raggiungere il primo obiettivo (aspettativa di vita normale) la scelta di prima linea può essere l' Imatinib, in particolare nei casi cosiddetti a basso rischio e negli anziani, riservando gli altri TKI ai casi che falliscono l' Imatinib. 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 uno degli altri tre TKI. 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 l' Imatinib. 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 e il Bosulif costano più del Tasigna, il Tasigna costa più del Glivec e l' Imatinib generico costa molto meno 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 confrontino 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 e generici) 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. Minore 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). Per quanto riguarda il Bosulif, i dati sono limitati a due studi condotti dall' azienda a scopo registrativo. E' stato riportato che è causa frequente di diarrea e di alterazione degli enzimi epatici, ma non sono note complicazioni nel lungo termine. E' piccolo anche il numero dei pazienti trattati con Iclusig, che alla dose massima di 45 mg una volta al dì favorisce la comparsa di molte complicazioni cardiovascolari, in particolare trombotiche arteriose, complicazioni che appaiono essere meno frequenti alle dosi più basse.

## 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 farà 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’ 85-90% 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:**

- Almeno 4 anni di terapia con TKI
- Una risposta molecolare almeno 4.0, stabile per almeno 1 anno
- Un monitoraggio mensile della qPCR in un laboratorio accreditato
- 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 pregiudicare 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:** i lavori sono “in corso” e sembra che non finiscano 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” finchè 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, perchè 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, perchè c'è solo una scelta possibile: l' imatinib, e neanche per tutti i pazienti.



**ASSOCIAZIONE ITALIANA  
CONTRO LEUCEMIE  
LINFOMI E MIELOMA**

Il ruolo fondamentale dell'AIL è l'attività svolta in collaborazione con le strutture pubbliche, sia universitarie che ospedaliere, a favore dei malati e dei loro familiari. L'organizzazione si basa sull'autonomia delle singole sedi provinciali e sul principio che i fondi siano spesi, in modo trasparente, là dove sono raccolti e per gli obiettivi che di volta in volta vengono proposti: ricerca scientifica, assistenza sanitaria e sociale, formazione del personale solo per fare alcuni esempi.

## LA PRESENZA ATTIVA SUL TERRITORIO

**3.772** Pazienti e familiari ospitati nelle Case AIL

Pazienti curati nella propria casa **2.826**

**136** Centri di ematologia sostenuti

Progetti di Ricerca finanziati **221**

# L'AIL, CON LE SUE 82 ASSOCIAZIONI PROVINCIALI

## Finanzia la ricerca

sulle leucemie, i linfomi, il mieloma e le altre malattie del sangue.

## Sostiene il Gimema

Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, fondazione no-profit per lo sviluppo e la promozione della ricerca scientifica che opera per identificare e divulgare i migliori standard diagnostici e terapeutici per le malattie ematologiche.

## Organizza il servizio di cure domiciliari

per evitare il ricovero in ospedale a tutti i pazienti che possono essere curati nella propria casa con l'aiuto di familiari e amici.

## Collabora a sostenere le spese

per assicurare il funzionamento dei Centri di Ematologia e di Trapianto di Cellule Staminali, per realizzare o ristrutturare ambulatori, day hospital, reparti di ricovero, per acquistare apparecchiature all'avanguardia e per finanziare personale sanitario che consenta il buon funzionamento delle strutture.

## Aiuta i pazienti e i loro familiari

offrendo servizi per affrontare al meglio il percorso di cura della malattia.

## Realizza le case AIL

vicine ai maggiori Centri di ematologia. Case di accoglienza pensate per ospitare i pazienti non residenti che devono affrontare lunghi periodi di cura, assistiti dai propri familiari.

## Sostiene scuole e sale gioco in ospedale

per consentire a bambini e ragazzi di non perdere il contatto con la realtà esterna, di continuare regolarmente gli studi e non trascurare l'importanza del gioco grazie alla presenza e al sostegno psicologico di operatori e volontari.

## Contribuisce alla formazione e all'aggiornamento

di medici, biologi, infermieri e tecnici di laboratorio attraverso l'erogazione di borse di studio, prestazioni professionali e contratti di lavoro a tempo determinato e indeterminato.



## Promuove seminari per i pazienti

come occasioni di incontro e scambio con i medici e altri pazienti e familiari. I seminari sono uno spazio per fare domande dirette agli specialisti e ottenere informazioni sempre aggiornate sulle patologie. I seminari sono disponibili per essere rivisti anche successivamente sul canale YouTube AIL Gruppi Pazienti. Per scoprire il calendario dei seminari pazienti-medici e per iscriverti e partecipare visita il sito [pazienti.ail.it](http://pazienti.ail.it)

## Organizza servizi di consulenza online e telefonici

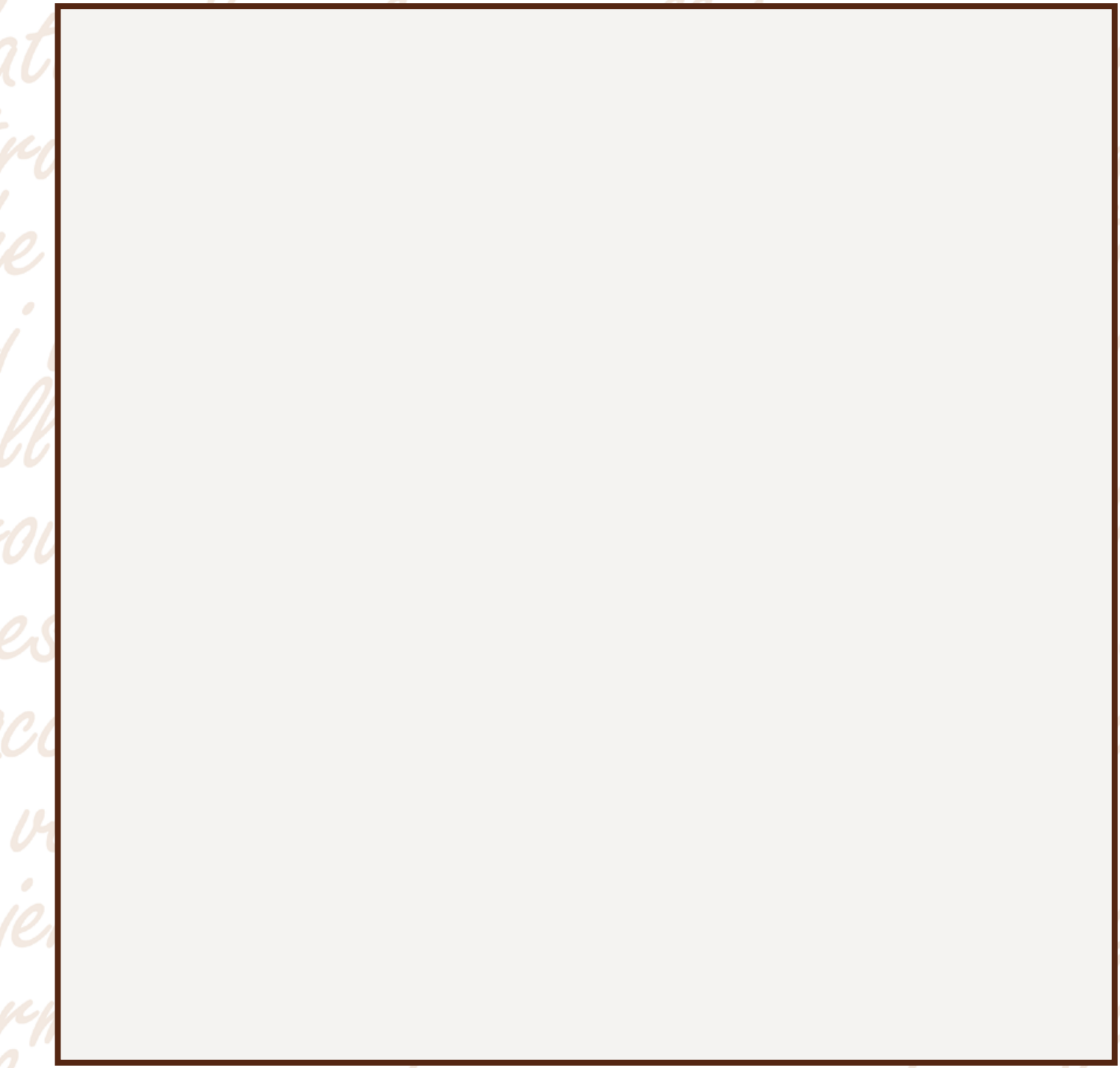
attraverso il numero verde 800.22.65.24 attivo tutti i giorni dal lunedì al venerdì dalle ore 15 alle ore 17, i pazienti e i familiari possono parlare con

medici ematologi, psicologi ed esperti di diritti civili, sociali e agevolazioni assistenziali. Lo Sportello Sociale è il servizio on line che offre supporto per facilitare l'orientamento tra i percorsi della burocrazia, conoscere i propri diritti e richiedere consigli e informazioni sulla propria situazione specifica. Per più informazioni su questi servizi, visita il sito [pazienti.ail.it](http://pazienti.ail.it)

## Sostiene i gruppi AIL pazienti

è importante condividere la propria esperienza con altre persone che stanno vivendo una situazione analoga: per questo i Gruppi AIL Pazienti, composti esclusivamente da pazienti e familiari, sono un punto di riferimento per i pazienti che cerchino un supporto e la possibilità di far ascoltare la propria voce.

ruolo fondamentale dell'F112 e



...uni e esempi



**ASSOCIAZIONE ITALIANA  
CONTRO LEUCEMIE  
LINFOMI E MIELOMA**

**AIL Nazionale - ONLUS**  
Via Casilina, 5 - 00182 Roma  
tel. 06/7038601 - [ailpazienti@ail.it](mailto:ailpazienti@ail.it)

**[www.ail.it](http://www.ail.it)**