



**PSDTA Neoplasie Mieloproliferative
Croniche**

Allegato 2 : Terapia LMC

**A cura del Gruppo di Studio Sindromi Mieloproliferative
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

Anno di pubblicazione 2024

LMC FASE CRONICA

La terapia della LMC si basa attualmente sull'uso dei farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) di prima (Imatinib), seconda (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) e terza generazione (Ponatinib).

TERAPIA DI I° LINEA

- IMATINIB o NILOTINIB o DASATINIB
- IDROSSIUREA da utilizzare come pretrattamento nei pazienti iperleucocitosici prima dell'inizio del TKI ed in casi selezionati in cui sia comunque controindicato l'utilizzo di tutti i TKI

La presenza di comorbidità deve essere attentamente valutata considerando il rischio/beneficio in rapporto al rischio di malattia nell'utilizzo di:

- IMATINIB in caso di insufficienza renale o scompenso cardiaco non controllato
- NILOTINIB in caso di patologie ischemiche cardiovascolari rilevanti e diabete mellito scarsamente controllato
- DASATINIB in caso di patologie respiratorie rilevanti, ipertensione polmonare e sanguinamenti gastroenterici

Le dosi dei farmaci possono essere modulate sulla base dell'efficacia e della tolleranza e/o tossicità. Relativamente alla gestione delle tossicità in corso di terapia si rimanda alle linee guida NCCN, ELN e alle schede tecniche dei singoli farmaci ed il GIC si avvale della partecipazione multidisciplinare degli specialisti di patologia indicati.

In base ai risultati ottenuti, in termini di risposta ematologica, citogenetica e molecolare, dopo terapia di I° linea, con qualsiasi TKI, il paziente verrà classificato secondo tre categorie di risposte (ELN 2013, 2020) predittive di evoluzione e di sopravvivenza a lungo termine.

Tabella 1: Definizione di risposta, tipo e tempi di monitoraggio secondo le ELN 2013

TIPO DI RISPOSTA	PARAMETRI	TIMING
Ematologica	PLTS < 450.000 Gb < 10.000 Eosinofili < 5% No di forme immature No splenomegalia	Alla diagnosi, ogni 7-10 giorni fino a raggiungimento e conferma della CHR, mensilmente per i primi 3 mesi, poi ogni 3 mesi
Citogenetica	CCyR: Ph 0% PCyR: Ph 1-35% mCyR: Ph 36-65% minCyR: Ph 66-95% No CyR: Ph > 95%	Alla diagnosi, a 3 mesi, poi ogni 3 mesi fino a raggiungimento della CCyR. Da ripetere in caso di fallimento, tossicità ematologica prolungata.
Biologia molecolare RT-Q-PCR	CMol: Bcr/Abl non detectabile in RT-Q-PCR MR2: ≤ 1 MMol: MR3: ≤ 0.1 MR4: ≤ 0.01 MR4.5: ≤ 0.0032 MR5: ≤ 0.001	Ogni 3 mesi fino a MMolR, poi ogni 3-6 mesi
Analisi mutazionale		In caso di warning, di fallimento, prima del cambio di terapia.

CHR: risposta ematologica completa
CCyR: risposta citogenetica completa
PCyR: risposta citogenetica parziale
mCyR: risposta citogenetica maggiore
minCyR: risposta citogenetica minore
No CyR: non risposta citogenetica
MMR: risposta molecolare maggiore

Tabella 2: Criteri di risposta citogenetica e molecolare e tempi di risposta secondo le ELN 2013

Diagnosi	OTTIMALE	WARNING	FALLIMENTO
	NA	Alto rischio o CCA/Ph+, major route	NA
3 mesi	BCR/ABL ≤ 10% e/o Ph+ ≤ 35%	BCR/ABL > 10% e/o PH + 36-95%	No CHR o Ph + > 95% o Nuove mutazioni
6 mesi	BCR/ABL < 1% e/o Ph+ < 0%	BCR/ABL 1-10% e/o PH + 1-35%	BCR/ABL > 10% e/o PH+ > 65% e/o nuove mutazioni
12 mesi	BCR/ABL < 0.1%	BCR/ABL > 0.1-1%	BCR/ABL > 10% e/o PH+ > 35% e/o nuove mutazioni
In qualunque momento	BCR/ABL ≤ 0.1%	CCA/Ph- (-7 o 7q-)	Perdita della CHR Perdita CCyR Perdita confermata di MMR -Mutazioni -CCA/Ph+

Tabella 3: Criteri di risposta molecolare e tempi di risposta secondo le ELN 2020

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	≤10%	>10%	>10% if confirmed within 1–3 months
6 months	≤1%	>1–10%	>10%
12 months	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Any time	≤0.1%	>0.1–1%, loss of ≤0.1% (MMR) [†]	>1%, resistance mutations, high-risk ACA

For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1 ≤0.01% (MR⁴).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

NA not applicable, ACA additional chromosome abnormalities in Ph+ cells, ELTS EUTOS long term survival score.

[†]Loss of MMR (BCR-ABL1 >0.1%) indicates failure after TFR

Per monitoraggio molecolare si rimanda all'allegato di Anatomia Patologica e Laboratorio

TERAPIA DI II°LINEA

Prima di cambiare terapia in caso di FALLIMENTO occorre prendere in considerazione:

- l'aderenza al trattamento da parte del paziente;
- ricerca delle mutazioni del trascritto BCR-ABL. Se positiva, il tipo di mutazione può indirizzare la scelta del farmaco: vi sono specifiche tabelle da consultare (tabella 4)

Tabella 4: tabella di TKIs efficaci in caso di mutazioni BCR-ABL resistenti ad Imatinib secondo ELN 2020

T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib [†] , or ponatinib
V299L	Nilotinib or ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib [†] , or ponatinib

[†]There are limited data available regarding mutations associated with clinical resistance to bosutinib in vivo. Some in vitro data suggest that the E255K and, to a lesser extent, the E255V mutation, might be poorly sensitive to bosutinib.

Particolare attenzione va posta nei pazienti con criteri di risposta "warning" secondo le ELN 2013 e 2020, che richiedono uno stretto monitoraggio.

In caso di intolleranza cambio di terapia se:

- Tossicità di gradi III-IV CTCE extraematologica con evidenza di danno permanente;
- Tossicità di gradi III-IV CTCE extraematologica senza danno permanente: provare a sospendere il farmaco, si potrà riprendere poi il farmaco se la tossicità sarà tornata di grado 1, ripartendo da dosaggio ridotto, aumentando gradualmente la posologia sulla base della risposta;
- Tossicità di grado I-II CTCE se prolungata nel tempo e sulla base della risposta al trattamento e del tipo di intolleranza che condizioni la QoL.

In generale: qualsiasi altro TKIs approvato per la 1° linea ma non precedentemente utilizzato.

La presenza di comorbidità deve essere attentamente valutata considerando il rischio/beneficio in rapporto al rischio di malattia nell'utilizzo di:

- BOSUTINIB in caso di insufficienza renale
- PONATINIB in caso di patologie cardiovascolari

Per ulteriori dettagli fare riferimento alle schede tecniche dei singoli farmaci.

- Fallimento dopo IMATINIB: in base a età/comorbidità/mutazioni → NILOTINIB O DASATINIB o PONATINIB o BOSUTINIB;
- Fallimento dopo NILOTINIB: In base a età/comorbidità/mutazioni → DASATINIB o PONATINIB o BOSUTINIB; Fallimento dopo DASATINIB: in base a età/ comorbidità/mutazioni → NILOTINIB o PONATINIB o BOSUTINIB;

- Il cambio a PONATINIB è mandatorio in caso di positività per la mutazione T315I.
- Valutazione TRAPIANTO se evoluzione a fase accelerata/blastica o mutazione T315 pos

TERAPIA DI III° LINEA

Da utilizzare a causa di fallimento o intolleranza alla II° linea:

- INIBITORI non utilizzati in precedenza
- PONATINIB: in qualsiasi linea in base alla presenza della mutazione T315.
- TRAPIANTO ALLOGENICO (vedi Allegato Trapianto)
- ASCIMINIB: in label in tutti i casi di pazienti già trattati con 2 o più inibitori. Può essere anche adoperato con utilizzo nominale in tutte le linee di terapia quando sia presente mutazione T315I.

LMC IN FASE ACCELERATA

Tabella 5: definizione di LMC in fase accelerata

Accelerated phase	Definition
ELN criteria	Blasts in blood or marrow 15-29%, or blasts plus promyelocytes in blood or marrow >30%, with blasts <30% Basophils in blood $\geq 20\%$ Persistent thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy Clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells (CCA/Ph+), major route, on treatment
WHO criteria	Blasts in blood or marrow 10-19% Basophils in blood $\geq 20\%$ Persistent thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy CCA/Ph+ on treatment Thrombocytosis ($> 1000 \times 10^9/L$) unresponsive to therapy Increasing spleen size and increasing white blood cell count unresponsive to therapy

Una volta riscontrati i criteri per una diagnosi di LMC in fase accelerata le opzioni terapeutiche possono essere: **IMATINIB o NILOTINIB o DASATINIB o BOSUTINIB o PONATINIB o ASCIMINIB e valutazione TRAPIANTO**

LMC IN FASE BLASTICA

Tabella 6: definizione di LMC in fase blastica

Blast phase	Definition
ELN criteria	Blasts in blood or marrow $\geq 30\%$ Extramedullary blast proliferation, apart from spleen
WHO criteria	Blasts in blood or marrow $\geq 20\%$ Extramedullary blast proliferation, apart from spleen Large foci or clusters of blasts in the bone marrow biopsy

Una volta riscontrati i criteri per una diagnosi di LMC in fase blastica le opzioni terapeutiche possono essere: **IMATINIB o DASATINIB o BOSUTINIB o PONATINIB o ASCIMINIB e valutazione TRAPIANTO**

Alla diagnosi: l'obiettivo è quello di ottenere il ritorno in fase cronica se possibile con un inibitore di II generazione o Ponatinib in presenza di mutazione T315I e se candidabile avviare il paziente a trapianto allogenico.

Come progressione dopo terapia con TKI:

TKI non precedentemente utilizzati e se candidabile avviare il paziente a trapianto allogenico.

Il ruolo della chemioterapia è incerto ed è da considerare in casi selezionati.

SOSPENSIONE DELLA TERAPIA (TFR) CON TKIS

Secondo le ELN 2020 **la TFR** è un nuovo obiettivo significativo di gestione dei pazienti affetti da LMC. La

TFR deve essere presa in considerazione per quei pazienti che abbiano raggiunto la risposta molecolare profonda (DMR) in ambito GIC e dopo discussione attenta con il paziente a cui devono essere prospettati gli eventuali rischi di perdita di risposta essenzialmente molecolare vs i benefici della riduzione di esposizione ad effetti collaterali di una terapia a lungo termine.

Tabella 7: criteri ottimali per TFR (ELN 2020)

<p>Mandatory:</p> <ul style="list-style-type: none">• CMI, in first CP only (data are lacking outside this setting)• Motivated patient with structured communication• Access to high quality quantitative PCR using the International Scale (IS) with rapid turn-around of PCR test results• Patient's agreement to more frequent monitoring after stopping treatment. This means monthly for the first 6 months, every 2 months for months 6-12, and every 3 months thereafter. <p>Minimal (stop allowed):</p> <ul style="list-style-type: none">• First-line therapy or second-line if intolerance was the only reason for changing TKI• Typical e13a2 or e14a2 BCR-ABL1 transcripts• Duration of TKI therapy >5 years (>4 years for 2GTKI)• Duration of DMR (MR⁴ or better) >2 years• No prior treatment failure <p>Optimal (stop recommended for consideration):</p> <ul style="list-style-type: none">• Duration of TKI therapy >5 years• Duration of DMR > 3 years if MR⁴• Duration of DMR > 2 years if MR^{4.5}

Può essere preso in considerazione lo shift a TKI di II generazione per migliorare la profondità della risposta in pazienti selezionati in cui la DMR non sia stata raggiunta (ELN 2020): paziente con forte desiderio per la TFR, pazienti più giovani con rischio basso o intermedio o donne che desiderano una gravidanza.

I pz che sospendono il trattamento devono essere sottoposti a stretto monitoraggio molecolare, soprattutto nei primi mesi in cui la perdita di MMR (MR3) è più frequente, mentre è meno frequente oltre l'anno dalla sospensione della terapia. Il monitoraggio molecolare costante è indispensabile anche oltre perché non sono escludibili recidive molecolari tardive (gli studi al riguardo hanno FU <10 anni). Alcuni pazienti hanno nel tempo fluttuazioni dei valori tra MR3 e valori MR4 nel tempo senza aver necessità riavviare TKI: tali pazienti richiedono un attento monitoraggio.

La perdita di MMR in un'unica determinazione è criterio per la ripresa della terapia al fine di non ritardarne ulteriormente l'inizio. Circa il 90-95% dei pazienti che sperimentano la recidiva molecolare riacquistano la \geq MR3 dopo aver riavviato la terapia con TKI, in genere lo stesso usato al momento della sospensione a meno che gli effetti collaterali non indichino a modificare la terapia.

E' segnalata una caratteristica sindrome muscolo-scheletrica simile alla polimialgia e/o poliatralgie che compare nelle prime settimane o mesi dopo l'interruzione del TKI in circa 20-30% dei pazienti. Questo fenomeno è probabilmente dovuto a effetti off-target del TKI. Nella maggior parte dei pazienti i sintomi sono lievi e autolimitanti, ma alcuni pazienti possono richiedere un trattamento temporaneo con paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei o in alcuni casi brevi cicli di corticosteroidi orali.

Controlli previsti:

controlli mensili nei mesi 1-6

controlli ogni 2 mesi nei mesi 7-12

dopo il 1^o anno controllo ogni 3 mese.

INDICAZIONI AL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI

Con l'avvento degli inibitori della tirosina kinasi (TKIs), in particolare di seconda e terza generazione, le indicazioni al trapianto allogenico di cellule staminali nella leucemia mieloide cronica si sono progressivamente ridotte nel corso degli anni. Tuttavia in alcuni casi il trapianto deve essere preso in considerazione, come si evince dalle ultime linee guida ((Hochhaus et al., 2020; Hochhaus et al., 2017; Smith et al., 2020), in pazienti fino all'età di 70 anni.

Le indicazioni al trapianto allogenico riguardano :

- 1) Fallimento di più di due linee di terapia con TKI. La ricerca di un donatore familiare o volontario può essere presa in considerazione in caso di fallimento in prima linea di inibitori di seconda generazione, anche se può essere ragionevole effettuare prima un tentativo con un inibitore di terza generazione. In caso di non risposta a Ponatinib dopo 3 mesi di terapia, il paziente è ad elevato rischio di progressione ed è indicato eseguire il trapianto in tempi brevi se possibile.
- 2) Comparsa di altre anomalie citogenetiche ad alto rischio (iniziare la ricerca di un donatore)
- 3) Pazienti che si presentano in fase accelerata alla diagnosi, in coloro che non ottengano una risposta ottimale col miglior inibitore disponibile.
- 4) Nei pazienti in fase accelerata già trattati col miglior inibitore e nei pazienti in fase blastica indipendentemente dalla linea di terapia. E' raccomandato se possibile l'ottenimento di una seconda fase cronica pre trapianto. Non è indicato eseguire il trapianto in franca crisi blastica.

In caso di indicazione a trapianto allogenico, occorre effettuare una tipizzazione HLA del paziente e degli eventuali fratelli/sorelle disponibili (i potenziali donatori familiari nella fratria vanno considerati se in buone condizioni generali e di età inferiore ai 65 anni). In caso di assenza di un donatore HLA identico nella fratria è indicata la ricerca di un donatore da registro ed eventualmente è indicata la ricerca di un donatore aploidentico nella famiglia.

Per essere effettivamente candidato a trapianto allogenico il paziente deve inoltre essere giudicato idoneo per comorbidità da un'equipe di esperti.

La scelta del regime di condizionamento dipende dalle condizioni del paziente e dallo stato di malattia, in quanto ad oggi non vi sono indicazioni specifiche tra intensità ridotta e mieloablazione.

La ripresa del TKI post trapianto è indicata in caso di persistenza di malattia molecolare post terapia o recidiva molecolare di malattia e può essere presa in considerazione in caso di malattia ad alto rischio come la crisi blastica; il farmaco da utilizzare viene deciso sulla base delle terapie precedentemente effettuate dal paziente e della risposta ottenuta. Si potrà valutare la sospensione dopo 2 anni di remissione molecolare profonda. In questi casi potrebbe rendersi necessaria l'apertura di pratica prescrittiva off-label.

In casi particolarmente complessi o con chimerismo misto post trapianto (specie dopo trapianti non mieloablativi o ad intensità ridotta) potrebbe essere anche utile associare l'infusione di linfociti del donatore a dosi scalari (Miyamoto et al., 2017) (Kucukyurt et al., 2020; Schmidt et al., 2020), opzione che va comunque valutata caso per caso.

Bibliografia

Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R. T., Schiffer, C., Apperley, J. F., Cervantes, F., Clark, R. E., Cortes, J. E., Deininger, M. W., Guilhot, F., Hjorth-Hansen, H., Hughes, T. P., Janssen, J., Kantarjian, H. M., Kim, D. W., Larson, R. A., Lipton, J. H., Mahon, F. X., Mayer, J., Hehlmann, R. (2020). European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34(4), 966-984. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>

Hochhaus, A., Saussele, S., Rosti, G., Mahon, F. X., Janssen, J., Hjorth-Hansen, H., Richter, J., Buske, C., & Committee, E. G. (2017). Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28(suppl_4), iv41-iv51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>

Smith, G., Apperley, J., Milojkovic, D., Cross, N. C. P., Foroni, L., Byrne, J., Goringe, A., Rao, A., Khorashad, J., de Lavallade, H., Mead, A. J., Osborne, W., Plummer, C., Jones, G., Copland, M., & British Society for, H. (2020). A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 191(2), 171-193. <https://doi.org/10.1111/bjh.16971>

Miyamoto, T., Fukuda, T., Nakashima, M., Henzan, T., Kusakabe, S., Kobayashi, N., Sugita, J., Mori, T., Kurokawa, M., & Mori, S. I. (2017). Donor Lymphocyte Infusion for Relapsed Hematological Malignancies after Unrelated Allogeneic Bone Marrow Transplantation Facilitated by the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23(6), 938-944. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.02.012>

Kucukyurt, S., Elverdi, T., & Eskazan, A. E. (2020). Management of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: What is the Best Strategy? *Biol Blood Marrow Transplant*, 26(9), e237-e238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.05.003>

Schmidt, S., Liu, Y., Hu, Z. H., Williams, K. M., Lazarus, H. M., Vij, R., Kharfan-Dabaja, M. A., Orti, G., Wiernik, P. H., Weisdorf, D., Kamble, R. T., Herzig, R., Wirk, B., Cerny, J., Bacher, U., Chaudhri, N. A., Nathan, S., Farhadfar, N., Aljurf, M., Saber, W. (2020). The Role of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) in Post-Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Relapse for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in the Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Era. *Biol Blood Marrow Transplant*, 26(6), 1137-1143. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.02.006>