



1	INTRODUZIONE	3
2	SCOPO	3
3	CAMPO DI APPLICAZIONE	3
4	RIFERIMENTI	4
5	BIBLIOGRAFIA	4
6	DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	4
7	PROTOCOLLO LMC	5
7.1	DIAGNOSI LMC	5
7.2	ACCERTAMENTI PRE-TRATTAMENTO	7
7.2.1	VALUTAZIONE CARDIOLOGICA	7
7.2.2	COMORBILITY INDEX: CHARLSON COMORBILITY INDEX	7
7.3	TRATTAMENTO	8
7.3.1	INDICAZIONI REGISTRATE DEI TRATTAMENTI PER LMC	8
7.4	ORIENTAMENTO TERAPEUTICO GENERALE	9
7.5	MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI AVVERSI DEI TKI	10
7.5.1	ARTERIOPATIA OBLITERANTE PERIFERICA AOP	11
7.5.2	MALATTIA ISCHEMICA CEREBROVASCOLARE E CARDIOVASCOLARE	12
7.5.3	IPERTENSIONE ARTERIOSA	12
7.5.4	ALLUNGAMENTO DEL QT	12
7.5.5	IPERAMILASEMIA/IPERLIPASEMIA	13
7.5.6	INCREMENTO DELLE TRANSAMINASI	13
7.5.7	VERSAMENTO PLEURICO	14
7.5.8	IPERTENSIONE POLMONARE	14
7.5.9	DISLIPIDEMIA	15
7.5.10	DISFUNZIONE SITOLICA VENTRICOLARE SINISTRA	15
7.6	VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO	15
8	ALGORITMO TERAPEUTICO DELLA LMC	18
8.1	MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO	19
9	PRESERVAZIONE FERTILITÀ	19
9.1	GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO	19
9.2	FERTILITÀ MASCHILE	19
10	TABELLA DELLE ATTIVITÀ E DELLE RESPONSABILITÀ	20
11	STRUMENTI DI REGISTRAZIONE	22
12	LISTA DI DISTRIBUZIONE	22

Gruppo di redazione:



Prof. Alberto Bosi (Ematologia) Dr.ssa Bonifacio Stefania (Diagnostica genetica) Dr.ssa Cosentino Eleonora (Medico in formazione Specialistica, Medicina Interna), Dr.ssa Fabiana Pancani (Biologo a contratto, Ematologia), Dr.ssa Antonella Gozzini (Terapie cellulari e Medicina Trasfusionale) Sig.ra Carla Landi (coordinatore infermieristico, Ematologia), Dr.ssa Barbara Scappini (Ematologia) Dr. Marchi Alberto (Medico in formazione Specialistica, Cardiologia), Dott. Riccardo Saccardi (Terapie cellulari e Medicina Trasfusionale)

	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDAZIONE	Bosi Alberto	Direttore SOD Ematologia	19/06/2018	F.to in originale
VERIFICA	Mazzei Teresita	Direttore CORD	29/06/2018	F.to in originale
	Torricini Adriana	U.O. Accreditamento Qualità e Risk Management	25/06/2018	F.to in originale
APPROVAZIONE	Turco Lucia	Direttore Sanitario	03/07/2018	F.to in originale

Consultabile nella intranet



1 INTRODUZIONE

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di “Clinical Governance” che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d’azione sono coinvolte nella presa in cura del cittadino che presenta problemi di salute. Il PDTA consente inoltre di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili conducendo, attraverso la misura delle attività e degli esiti, al miglioramento dell’efficacia e dell’efficienza di ogni intervento.

Le Leucemie Philadelphia⁺ sono caratteristicamente contraddistinte da un’alterazione citogenetica tipica, dovuta a una traslocazione tra i cromosomi 9 e 22, o **cromosoma Philadelphia**. Tale anomalia è all’origine del gene di fusione **BCR/ABL**, il quale codifica per un’omonima proteina, **la tirosin-chinasi Bcr-Abl**, che con la sua attività è alla base del processo di trasformazione leucemica.

Tale difetto cromosomico è presente in circa il 95% di tutti i pazienti con Leucemia Mieloide Cronica (LMC) ma anche nel 30-50% dei pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA).

Negli ultimi anni l’introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi ha rivoluzionato l’approccio ai tumori del sangue, e nuovi studi aggiungono continuamente contributi positivi.

Ogni paziente va incontro a esigenze cliniche diverse, strutturate su differenti livelli, ma che sono comunque parte di un unico processo di cura.

Data la complessità della patologia, il paziente richiede un approccio multidisciplinare e una strutturazione dei processi di cura che, al momento, non risultano essere standardizzati all’interno della struttura ospedaliera.

2 SCOPO

Il presente protocollo ha lo scopo di definire le responsabilità e le modalità di gestione del paziente affetto da Leucemia Philadelphia⁺ (Leucemia Mieloide Cronica (LMC) e Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)); rappresenta la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la cura di tale patologia, al fine di garantire a tutti gli operatori interessati nel processo linee di indirizzo per la gestione del paziente anche in rapporto alla diverse condizioni cliniche.

3 CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo è applicato dal personale sanitario operante nella

- Area Dipartimentale Omogenea di Ematologia
- SODc di Ematologia
- SODc di Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale
- SODc di Diagnostica Genetica
- Dipartimento Cardio-Toraco Vascolare (Unit Cardiomiopatie)
- SODc di Medicina per la Complessità Assistenziale 2
- SODc Medicina e Chirurgia d’Urgenza e Accettazione

Coinvolte, in base alle proprie competenze, nella diagnosi, terapia e assistenza dei pazienti affetti da Leucemia Mieloide.

Il Direttore ed il Responsabile di patologia di ciascuna SOD sono responsabili della verifica dell’applicazione del PDTA.



4 RIFERIMENTI

- Baccarani M. et European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; 122 (6): 872-884
- AIFA Banca Dati Farmaci

5 BIBLIOGRAFIA

- Baccarani M. et European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; 122 (6): 872-884
- AIFA Banca Dati Farmaci <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
- Allegato A al Decreto n.54 del 8 giugno 2016 Regione del Veneto Area Sanità e Sociale RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED PONATINIB - ICLUSIG®
- Allegato B al Decreto n. 54 del 8 Giugno 2016 Regione del Veneto Area Sanità e Sociale RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED BOSUTINIB - BOSULIF®

6 DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

Tab.1 Abbreviazioni contenute nel testo

AlloASCT	Trapianto allogenico di cellule staminali
ACA	Anomalie cromosomiche clonali
ADO	Area Dipartimentale Omogenea di Ematologia
AOP	Arteriopatia Obliterante Periferica
CHR	Risposta ematologica completa
CCyR	Risposta citogenetica completa
ECG	Elettrocardiogramma
GPT (ALT)	alaninoamminotransferasi (ALT) o glutammico-piruvico transaminasi (GPT).
HDL	High Density Lipoprotein
LDH	Lattato deidrogenasi
LLA	Leucemia Linfoblastica Acuta
LMC	Leucemia Mieloide Cronica
MMoIR	Risposta molecolare maggiore
MR4	Risposta molecolare 4.0 4.5
PCyR	Risposta citogenetica parziale
PDTA	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PS	Pronto Soccorso
QTc	Intervallo QT nel tracciato ECG
SODc	Struttura Organizzativa Dipartimentale Complessa
TKI	Inibitori delle Tirosin Chinasi

Verranno di seguito descritti separatamente, i percorsi di Diagnosi e Cura della LMC e LLA Philadelphia +.

7 PROTOCOLLO LMC

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è una malattia mieloproliferativa che rappresenta il 15% dei casi di leucemia negli adulti ed è caratterizzata da una espansione clonale di cellule staminali ematopoietiche che induce un riarrangiamento cromosomico dei bracci lunghi dei cromosomi 9 e 22, che costituiscono il cromosoma Philadelphia (Ph), rilevato in circa il 95% dei pazienti con LMC¹.

Si stima che tale patologia colpisca ogni anno in Italia circa 1.150 persone, i maschi più spesso delle femmine. L'età media alla diagnosi è circa 65 anni. Se non curata la LMC progredisce attraverso tre fasi caratterizzate da un progressivo peggioramento delle condizioni cliniche di seguito riportate:

FASE CRONICA: quando sono presenti poche cellule blastiche nel midollo al di sotto del 5% e possono anche non esservi sintomi, può avere una durata variabile da 3 a 10 anni.

FASE ACCELERATA: sono presenti fino al 20% di blasti midollari e una basofilia periferica >20%, aumenta la tumefazione splenica, la durata è inferiore a 12 mesi ed evolve sempre in blastica se non trattata. Può esserci piastrinopenia <100 mila/mm³.

FASE BLASTICA: i blasti midollari sono >20%, compaiono blasti anche nel sangue periferico, può insorgere anche pancitopenia e leucocitosi, la sopravvivenza è <6 mesi ed è chemioresistente

La diagnosi in fase cronica è spesso una diagnosi casuale o di laboratorio. L'esame morfologico del sangue periferico dimostra sempre la presenza di un aumento dei granulociti e dei loro precursori nelle fasi più mature, ma la diagnosi richiede sempre una conferma a livello citogenetico o molecolare.

7.1 DIAGNOSI LMC

La diagnosi viene posta sempre ed esclusivamente dall'ematologo dopo aver effettuato, nell'ordine cronologico riportato, e ottenuto la positività di tutti i seguenti test diagnostici:

Esame emocromocitometrico e striscio di sangue periferico; esame obiettivo

1. **FISH** (fluorescent in situ hybridization) **per t(9;22) da sangue periferico**
2. Il risultato positivo della FISH è determinante per procedere con l'analisi molecolare
3. **Analisi molecolare (PCR) quantitativa e qualitativa del riarrangiamento BCR/ABL** (in International Scale, IS) da inviare presso centro standardizzato LABNET, da sangue periferico/midollare
4. **Valutazione midollare mediante agoaspirato** per definire la fase di malattia (striscio di sangue midollare colorato con colorazione May-Grumwald:Giemsa)
5. **Citogenetica** per ricerca t(9;22) ed eventuali altre anomalie
6. **FISH** per t(9;22) per conferma diagnostica (soprattutto nei casi Philadelphia criptici) e quantificazione della percentuale di positività
7. **Biopsia osteomidollare, solo in caso di puntio sicca** per valutare la cellularità, eventuale fibrosi

E' inoltre indicata esecuzione di un **ecografia addome** per la valutazione di eventuali organomegalie addominali e ulteriori accertamenti nel sospetto di localizzazione extramidollare di malattia, secondo la clinica.

¹ Nowell 1960, Rowley 1973

All'esordio è utile la **stratificazione in base agli score prognostici Sokal, Hasford, EUTOS**. In corso di valutazione l'indice **ELTS²**(tabella 2)

Tab.2 Score prognostici in LMC

	<i>Formula</i>	<i>Risk group</i>
<i>Sokal Score^d</i>	$\text{Sokal score} = \exp (0.0116 \times (\text{age [in years]} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen size [cm below costal margin]} - 7.51) - 0.563 + 0.1880 \times ((\text{platelet count [in } 10^9/\text{L}] / 700)^2 - 0.563) + 0.0887 \times (\text{blasts [\% in peripheral blood]} - 2.10))$	Low risk: <0.80 Intermediate risk: ≥ 0.80 and ≤ 1.20 High risk: >1.20
<i>Euro Score^b</i>	$\text{Euro score} = (0.6666 \times \text{age [0 when age < 50 years; 1, otherwise]} + 0.0420 \times \text{spleen size [cm below costal margin]} + 0.0584 \times \text{blasts [\% in peripheral blood]} + 0.0413 \times \text{eosinophils [\%in peripheral blood]} + 0.2039 \times \text{basophils [0 when basophils [\% in peripheral blood]} < 3; 1, otherwise]} + 1.0956 \times \text{platelet count [in } 10^9/\text{L]} < 1500; 1, otherwise]) \times 1000$	Low risk: ≤ 780 Intermediate risk: >780 and ≤ 1480 High risk: >1480
<i>EUTOS score^e</i>	$\text{EUTOS score} = 7 \times \text{basophils [\% in peripheral blood]} + 4 \times \text{spleen size [cm below costal margin]}$	Low risk: ≤ 87 High risk: >87

² M Pfirrmann¹, M Baccarani², S Saussele³, J Guilhot⁴, F Cervantes⁵, G Ossenkoppele⁶, VS Hoffmann¹, F Castagnetti², J Hasford¹, R Hehlmann³ and B Simonsson⁷. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* (2016) 30, 48–56

^aSokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984; 63(4): 789-799.

^bHasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998; 90(11): 850-858.

Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood 2011; 118(3): 686-692.

7.2 ACCERTAMENTI PRE-TRATTAMENTO

7.2.1 valutazione cardiologica

- esami ematochimici generali (creatinina, assetto lipidico colesterolo totale, trigliceridi, HDL, LDH, GPT, bilirubina totale, glicemia e proteine totali)
- ECG a 12 derivazioni con misurazione dell'intervallo QTc,
- ecocardiogramma transtoracico basale (valutazione sistolica del ventricolo sinistro con frazione di eiezione tramite metodica Simpson biplano e strain longitudinale globale; valutazione sistolica del ventricolo destro con TAPSE, S' e FAC)

7.2.2 Comorbidity index: Charlson comorbidity index

Per la valutazione della coesistenza di comorbidity si rimanda allo score prognostico Charlson Comorbidity Index CCI (tabella 3)

Tabella 3 Charlson comorbidity index

Weight	Clinical condition
1	Myocardial infarct Congestive cardiac insufficiency Peripheral vascular disease Dementia Cerebrovascular disease Chronic pulmonary disease Conjunctive tissue disease Slight diabetes, without complications Ulcers Chronic diseases of the liver or cirrhosis
2	Hemiplegia Moderate or severe kidney disease Diabetes with complications Tumors Leukemia Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Malignant tumor, metastasis Aids

7.3 TRATTAMENTO

Il trattamento dei soggetti affetti da LMC è stato rivoluzionato dall'avvento degli Inibitori delle Tirosino-Kinasi (TKI) che hanno avuto come capostipite l'Imatinib dall'anno 2000 impiegato in tutte le fasi di malattia e linea di trattamento, che nel 15-30% dei casi ha dimostrato resistenza o intolleranza. Dal 2010 anche i TKI di seconda generazione Nilotinib e Dasatinib possono essere impiegati nel trattamento di prima linea in considerazione dei dati di letteratura che hanno dimostrato maggiore profondità di risposta, in minor tempo e su una percentuale più elevata di pazienti. Sono comunemente utilizzati in seconda linea dopo resistenza o intolleranza a imatinib.

Nella pratica clinica la scelta del TKI di prima linea deve tener conto degli indici di rischio, comorbidità, esperienza del clinico, e stile di vita del paziente (aderenza).

Bosutinib e Ponatinib sono invece TKI di seconda e terza generazione registrati in seconda linea o da utilizzare in presenza di resistenza o intolleranza o in presenza di particolari mutazioni.

Gli obiettivi del trattamento si stanno modificando, in base alle acquisizioni scientifiche, spostandosi sempre più da "sopravvivenza normale in trattamento" a "possibilità di sospensione del trattamento".

Negli ultimi tre anni si parla infatti di TFR (Treatment Free Remission), per i pazienti in risposta molecolare profonda MR 4,5 stabile che hanno ricevuto almeno dai 3 ai 5 anni di trattamento con TKI consecutivi. Il TFR è diventato un obiettivo terapeutico per un subset di pazienti, identificato in coloro che sono a basso rischio Sokal alla diagnosi, in risposta molecolare profonda e stabile almeno MR4.5 da almeno due anni consecutivi (con monitoraggio semestrale). Per questo tipo di pazienti è infatti possibile l'arruolamento in protocolli clinici che prevedono la sospensione della terapia con TKI seguendo uno stretto monitoraggio clinico laboratoristico (mensile per i primi 6 mesi, bimestrale fino al compimento del primo anno e successivamente ogni 3 mesi)^{3,4}. In quest'ottica, le condizioni cliniche e l'età del paziente giocano un ruolo importante nella scelta di una strategia terapeutica a cui seguirà una risposta clinica che corrisponde ad un obiettivo terapeutico personalizzato.

L'alloSCT rimane ancora l'unico trattamento attualmente disponibile che può rendere i pazienti durevolmente molecolarmente negativi, ma la mortalità procedurale e la percentuale esigua di pazienti che ne possono realmente usufruire rimane un importante deterrente. I pazienti candidati alla procedura trapiantologica sono coloro che risultano resistenti ad almeno 2 linee di trattamento, che hanno <65 anni di età e possibilmente un donatore familiare HLA identico.

7.3.1 indicazioni registrate dei trattamenti per LMC

IMATINIB (400mg/die) (600mg/die o 400 mg x2/die seconda linea o successive) nel trattamento di:

- pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia (BCR-ABL) positivo (Ph+) di nuova diagnosi, per i quali il trapianto di midollo osseo non è considerato come trattamento di prima linea.
- pazienti adulti e pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica.

L'imatinib ha perso la copertura brevettuale e, al momento, sono disponibili i farmaci equivalenti solo per il trattamento di

- pazienti pediatrici affetti da LMC di nuova diagnosi,

³ Mahon et al, Lancet Oncol 2010;

⁴ Lee et al, ASCO 2012

- pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica.
- pazienti adulti con LMC Ph+ in crisi blastica.

DASATINIB (100mg/die cronica); (140mg/die accelerata o blastica) nel trattamento di:

- pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi.
- leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato

NILOTINIB (300mg x 2/die); (400 mg x2/die seconda linea o successive) nel trattamento di:

- pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica.
- pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica

BOSUTINIB (500mg/die)Trattamento di:

- pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.

PONATINIB (45mg/die)Trattamento di:

- pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib; intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione T315I

E' importante l'esecuzione dell'analisi mutazionale prima della scelta terapeutica, in particolare allo switch terapeutico⁵, per evitare di utilizzare un inibitore delle TK in pazienti con mutazioni resistenti o scarsamente sensibili come la mutazione BCR-ABL1 T315I che risulta resistente a bosutinib, dasatinib, nilotinib (vedi tabella 4).

7.4 ORIENTAMENTO TERAPEUTICO GENERALE

Esordio di malattia: Leucocitosi, piastrinosi terapia citoriduttiva

- a) In caso di iperleucocitosi (globuli bianchi > 100.000) all'esordio di malattia è opportuna la citoriduzione con idrossiurea, La leucocito aferesi è riservata in casi selezionati (pazienti con rischio trombotico elevato, o con quadro clinico di distress respiratorio, o con una leucocitosi superiore a 300.000 leucociti), in attesa dell'esito delle indagini diagnostiche genetiche e molecolari prima di iniziare la terapia con TKIs.
- b) La Terapia di supporto prevede allopurinolo/rasburicase, abbondante idratazione profilassi eparinica è riservata a casi con piastrinosi concomitante, maggiormente nel sesso maschile, e nei pazienti con elevato rischio trombotico.
- c) La terapia di prima linea prevede l'utilizzo di un TKI: imatinib, dasatinib o nilotinib.

⁵ Baccarani et al. Blood 2013, Ann Hematol 2015

- In considerazione dei dati della letteratura e dei maggiori costi degli inibitori di II generazione, la scelta di appropriatezza e sostenibilità è affidata al giudizio del clinico in base al “progetto terapeutico” del singolo paziente. E’ raccomandato uno stretto monitoraggio molecolare in considerazione del suo impatto prognostico precoce (3,6,12 mesi). Ad esempio, per i pazienti che iniziano un trattamento con imatinib e che ottengono una risposta precoce e profonda ai time points definiti dalle raccomandazioni ELN è indicato continuare il farmaco mentre quelli che non raggiungono tale risposta sono candidabili a TKIs di seconda generazione.
- d) Il passaggio a trattamento con TKI di seconda linea è da considerare sulla base del raggiungimento della risposta ottimale o dell’ eventuale fallimento o warning nel rispetto del progetto terapeutico individuale.
 - e) Per la scelta dell’agente terapeutico di seconda linea è utile la valutazione dello stato mutazionale del gene BCR-ABL e dell’eventuale presenza di mutazioni BCR/ABL legate alla resistenza anche ad agenti di seconda generazione (es. mutazione T315I, vedi tabella 4)
 - f) In caso di failure o warning verificare l’ aderenza al trattamento prima di iniziare un eventuale terapia con TKIs di seconda generazione.
 - g) Per i pazienti intolleranti secondo NCI è opportuno modificare il trattamento con TKI in base al profilo di comorbidità presentato dal paziente

Tabella 4

		IC50-fold increase (WT = 1)					
		Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib	DCC-2036
	Parental WT	10.8	38.3	568.3	38.4	570.0	13.1
P-loop	M244V	0.9	0.9	2.0	1.2	3.2	0.8
	L248R	14.6	22.9	12.5	30.2	6.2	0.4
	L248V	3.5	3.5	5.1	2.8	3.4	1.3
	G250E	6.9	4.3	4.4	4.6	6.0	3.0
	Q252H	1.4	0.8	3.1	2.6	6.1	2.1
	Y253F	3.6	1.0	1.6	3.2	3.7	2.3
	Y253H	8.7	0.6	2.6	36.8	2.6	2.7
	E255K	6.0	9.5	5.6	6.7	8.4	3.5
	E255V	17.0	5.5	3.4	10.3	12.9	2.1
	C-helix	D276G	2.2	0.6	1.4	2.0	2.1
E279K		3.6	1.0	1.0	2.0	3.0	6.5
E292L		0.7	1.1	1.3	1.8	2.9	1.0
V299L		1.5	26.1	8.7	1.3	0.6	0.3
ATP binding region	T315A	1.7	6.0	58.9	2.7	0.4	0.4
	T315I	17.5	46.4	75.0	39.4	3.0	0.7
	T315V	12.2	29.3	738.8	57.0	2.1	0.6
	F317L	2.6	2.4	4.5	2.2	0.7	1.1
	F317R	2.3	33.5	114.8	2.3	4.9	21.0
	F317V	0.4	11.5	21.3	0.5	2.3	6.6
	M343T	1.2	1.1	0.9	0.8	0.9	1.0
SH2-contact	M351T	1.8	0.7	0.9	0.4	1.2	2.2
	F359I	6.0	2.9	3.0	16.3	2.9	0.7
Substrate binding region	F359V	2.9	0.9	1.5	5.2	4.4	0.9
	L384M	1.3	0.5	2.2	2.3	2.2	0.9
A-loop	H396P	2.4	0.4	1.1	2.4	1.4	1.5
	H396R	3.9	0.8	1.6	3.1	5.9	0.7
	F486S	8.1	2.3	3.0	1.9	2.1	0.5
C-terminal lobe	L248R + F359I	11.7	38.3	13.7	96.2	17.7	1.0
	Sensitive	1-2					
Moderately resistant	2.1-4						
Resistant	4.1-10						
Highly resistant	>10						

For each mutant the relative IC50 increase over wild type BCR/ABL was calculated. Results represent the average of at least three independent experiments.

7.5 MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI AVVERSI DEI TKI

Si riportano di seguito le reazioni avverse importanti dei TKI, le avvertenze speciali per la gestione del paziente e le eventuali modifiche al trattamento.

Tabella. 5 Effetti avversi TKI

	IMATINIB	DASATINIB	NILOTINIB	BOSUTINIB	PONATINIB
ARTERIOPATIA OBLITERANTE PERIFERICA			x		x
MALATTIA ISCHEMICA CEREBROVASCOLARE E CARDIOVASCOLARE	x	x	x		x
IPERTENSIONE ARTERIOSA	x	x	x	x	x
ALLUNGAMENTO DEL QT			x		
IPERAMILASEMIA/IPERLIPASEMIA			x		x
INCREMENTO DELLE TRANSAMINASI	x		x	x	
VERSAMENTO PLEURICO		x			
IPERTENSIONE POLMONARE		x			
DISLIPIDEMIA			x		x
DISFUNZIONE SITOLICA VENTRICOLARE SINISTRA	x	x	x	x	x
DIARREA	x	x		x	
IPERGLICEMIA			X		
RASH CUTANEO	X	X	X	X	X
ALTERAZIONE DELLA FUNZIONALITA' RENALE	X			X	

7.5.1 arteriopatia obliterante periferica AOP

FARMACI

Ponatinib, Nilotinib

CONDIZIONI PREDISponentI

Prima di intraprendere la terapia con TKI è necessario effettuare un attento monitoraggio e l'eventuale correzione dei fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito o alterata glicemia a digiuno, fumo di sigaretta, obesità), effettuare un ecocolordoppler arterioso degli arti inferiori e dei tronchi sovraortici, effettuare la valutazione dell'ABI, il dosaggio della glicemia a digiuno, dell'HbA1c, dell'assetto lipidico e della creatininemia.

In pazienti in terapia con Ponatinib o Nilotinib di età >65 anni o < 65 anni ma con preesistenti fattori di rischio cardiovascolare è opportuno ripetere tali controlli ogni 6-12 mesi mentre nel caso di pazienti diabetici è necessario ripetere i controlli ad intervalli più stretti.

Inoltre, in pazienti con precedente aterosclerosi o in cui vengano rilevati fattori di rischio per AOP è consigliabile intraprendere la terapia con statine e/o ASA.

In pazienti con storia di AOP precedente anche di grado lieve [distanza assoluta di claudicatio (DAC) >200 m e tempo di recupero <2 minuti] Ponatinib non è raccomandato.

In pazienti con storia di AOP di grado moderato-severo [DAC <200 m] Nilotinib può essere prescritto con cautela.

TRATTAMENTO



In pazienti in terapia con Ponatinib o Nilotinib ed AOP di nuova insorgenza è indicato lo switch ad un TKI diverso compatibilmente con lo stato mutazionale.

7.5.2 malattia ischemica cerebrovascolare e cardiovascolare

FARMACI

Imatinib, Nilotinib, Dasatinib

CONDIZIONI PREDISPONENTI

Prima di intraprendere la terapia con TKI è necessario effettuare un attento monitoraggio e l'eventuale correzione dei fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito o alterata glicemia a digiuno, fumo di sigaretta, obesità) con esecuzione di un ecocolordoppler arterioso dei tronchi sovraortici, dosaggio della glicemia a digiuno, dell'HbA1c e dell'assetto lipidico.

Si consiglia di effettuare ulteriori controlli ogni 6-12 mesi in pazienti di età >65 anni o < 65 anni ma con preesistenti fattori di rischio cardiovascolare o ad intervalli più stretti nel caso pazienti diabetici.

TRATTAMENTO

Se si sospetta l'etiologia di nuova insorgenza, concomitante alla somministrazione del TKI somministrato nella patologia cardio- o cerebrovascolare effettuare la sostituzione con un diverso farmaco compatibilmente all'assetto mutazionale.

7.5.3 ipertensione arteriosa

FARMACI

Tutti i TKI ma soprattutto Ponatinib

CONDIZIONI PREDISPONENTI

E' consigliabile effettuare una valutazione della pressione arteriosa prima di intraprendere una terapia con TKI ed intraprendere eventuale trattamento antipertensivo in caso di riscontro di ipertensione preesistente.

TRATTAMENTO

Cercare di mantenere valori pressori <140/90 mmHg (farmaci indicati: ACE inibitori, sartani, amlodipina, beta-bloccanti). In caso di ipertensione resistente al trattamento farmacologico massimale richiedere una valutazione da parte del cardiologo, valutare l'eventuale riduzione della posologia o la sospensione del TKI fino a normalizzazione dei valori pressori.

7.5.4 allungamento del qt

FARMACI

Nilotinib

CONDIZIONI PREDISPONENTI

Effettuare un'attenta anamnesi in particolare in relazione a un eventuale nota sindrome del QT lungo o storia familiare di morte improvvisa.

- Eeguire ECG di base.
- Correggere eventuali disonie (ipomagnesiemia o ipokaliemia).
- Evitare altri farmaci che potrebbero allungare il QTc.



d) Evitare Nilotinib in pazienti con nota sindrome del QTc lungo o a rischio di aritmia.

In caso di riscontro di QTc >440 ms o se il paziente è in trattamento con Ponatinib ripetere ECG a 3-6 mesi .
Dopo 7 giorni da ogni eventuale incremento di posologia del TKI è necessario inoltre ripetere l' ECG.

TRATTAMENTO

- Se QTc >440 ms o se si registra un allungamento del QTc >30 ms è opportuno ripetere l'ECG ogni 7 giorni.
- Se QTc >500 ms o se si ha allungamento >50 ms interrompere temporaneamente il TKI e monitorare l'ECG ogni 7giorni. Riprendere la terapia con TKI quando QTc ≤ 450 ms 2 ECG consecutivi. Se il paziente era in terapia con Nilotinb riprendere a un dosaggio più basso.

7.5.5 iperamilasemia/iperlipasemia

FARMACI

Nilotinib e Ponatinib

CONDIZIONI PREDISPONENTI

Monitorare amilasi e lipasi prima della terapia con TKI e poi periodicamente secondo giudizio del clinico.

TRATTAMENTO

- Se si riscontrano valori di iperamilasemia/ iperlipasemia ≥ 2-5 volte i valori normali e il paziente è sintomatico, è consigliabile sospendere il TKI e riprendere la terapia quando i valori siano scesi almeno al di sotto di 2 volte i valori normali.
- E' necessario sospendere definitivamente il TKI somministrato nel caso in cui siano necessari più di 4 settimane per ottenere tale riduzione dei valori di amilasi o lipasi o se si registrano valori di amilasi o lipasi 5 volte maggiori i valori normali.
- In caso di iperamilasemia/ iperlipasemia >2-5 volte i valori normali e il paziente è sintomatico effettuare TC addome con mdc. In caso di pancreatite documentata sospendere il farmaco e considerare eventuale switch terapeutico o ripresa ad un dosaggio ridotto.

7.5.6 incremento delle transaminasi

FARMACI

Imatinib e Nilotinib

CONDIZIONI PREDISPONENTI

E' necessario monitorare i valori di ALT(GPT) prima della terapia con TKI e poi periodicamente secondo giudizio del clinico.

Inoltre, è consigliabile evitare l'utilizzo di farmaci metabolizzati da CYP3A4 e scoraggiare il consumo di alcol.

TRATTAMENTO



- Se si verifica un incremento di AST/ALT $\geq 5-20$ volte rispetto ai valori normali è necessario sospendere il TKI fino a che i valori non siano scesi a valori minori di 5 volte i valori normali, solo in tale caso sarà poi possibile riprendere la terapia con TKI a un dosaggio più basso rispetto al precedente o effettuare lo switch ad un altro TKI.
- Se si verifica un incremento di AST/ALT >20 volte rispetto ai valori normali è necessario effettuare sin da subito lo switch ad un diverso TKI.
- In caso di rialzo dei valori di transaminasi è utile infine intraprendere una terapia steroidea (es. prednisone 25-30 mg die da scalare progressivamente fino a sospensione in 5-8 mesi).

7.5.7 versamento pleurico

FARMACI

Dasatinib

CONDIZIONI PREDISPOSTI

Cardiopatía strutturale, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, disordine autoimmune e/o rash cutaneo durante precedente terapia con Imatinib.

TRATTAMENTO

In caso di versamento pleurico è opportuno valutare la riduzione del dosaggio o la sospensione del Dasatinib e l'eventuale terapia con steroidi e diuretici. In rari casi si rendono necessarie manovre invasive come la toracentesi. I versamenti pleurici secondari a terapia con Dasatinib sono potenzialmente reversibili dopo l'interruzione della terapia stessa, ma possono talora presentare recidive. Una volta risolto il quadro clinico il farmaco può essere iniziato nuovamente, ma ad un dosaggio minore (Dasatinib da 100 mg a 80 mg/die).

In caso di recidiva è indicata una ulteriore riduzione del dosaggio a 50 mg/die o il passaggio ad un diverso TKI.

In caso di recidiva sintomatica di versamento pleurico è indicato il passaggio ad un diverso TKI.

7.5.8 ipertensione polmonare

FARMACI

Dasatinib

CONDIZIONI PREDISPOSTI

Cardiopatía strutturale associata o meno a disfunzione ventricolare sinistra, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

TRATTAMENTO

Questa condizione tende a manifestarsi generalmente dopo 8 - 40 mesi di terapia ed a differenza di altre forme di ipertensione polmonare è generalmente reversibile alla sospensione del farmaco ed al passaggio a Nilotinib. Un ecocardiogramma basale comprensivo di valutazione ventricolare destra è necessario in tutti i pazienti che devono iniziare terapia con Dasatinib. L'ecocardiogramma può essere ripetuto ogni 3 - 6 mesi nei pazienti asintomatici.

Non è stato ancora dimostrato chiaramente se i pazienti con segni di sovraccarico ventricolare destro in condizioni basali (BPCO, disfunzione ventricolare sinistra) sono a più elevato rischio di sviluppare ipertensione polmonare e quindi necessitano di un follow up ecocardiografico più ravvicinato.

7.5.9 dislipidemia

FARMACI

Nilotinib, Ponatinib

CONDIZIONI PREDISPONENTI

Dislipidemia, sindrome metabolica

TRATTAMENTO

Un incremento della colesterolemia è stata riportata come evento precoce in seguito ad inizio della terapia con Nilotinib, talora associata ad arteriopatia periferica. Risulta pertanto opportuno valutare il livello ematico di colesterolo totale, HLD ed LDL prima e durante terapia con Nilotinib e Ponatinib. In caso di valori persistentemente elevati (maggiori di 240 mg/dL 6.2 mmol/L) è opportuno considerare l'indicazione ad una statina in accordo con le attuali linee guida (prevalentemente la pravastatina in trattamento con Nilotinib e rosuvastatina in trattamento con Ponatinib).

7.5.10 disfunzione sistolica ventricolare sinistra

La funzione sistolica ventricolare sinistra (FE V_{sn}) deve essere valutata prima di iniziare la terapia con TKI e periodicamente per tutta la durata del trattamento. Il limite inferiore di normalità della FE V_{sn} alla valutazione ecocardiografica è fissato a 50%, in linea con la definizione di cardi tossicità comunemente utilizzata in registri e trial clinici. Una significativa riduzione della FE V_{sn} (riduzione di almeno 10%) fino ad un valore che non risulta al di sotto del limite di normalità richiede controlli ravvicinati durante ed al termine del trattamento farmacologico. Se la FE V_{sn} si riduce di almeno 10% fino ad un valore al di sotto del limite di normalità (50%) ACE inibitori (o sartanici) e betabloccanti sono raccomandati per prevenire l'ulteriore progressione della disfunzione sistolica o lo sviluppo di scompenso cardiaco.

7.6 VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

- a. Definizione di Risposta Ematologica Completa (Complete hematologic response, CHR): piastrine < 450.000 x 1/mm³, globuli bianchi < 10000/mm³, formula leucocitaria senza elementi immaturi e basofili <5%, milza non palpabile
- b. Definizione di Risposta Citogenetica (CyR)
 1. Completa (CCyR): 0% metafasi Ph1 positive su 20 Metafasi analizzate
 2. Parziale (CyPR): 1-35% metafasi Ph1 positive su 20 Metafasi analizzate
 3. Minore (mCyR): 35-95% metafasi Ph1 positive su 20 Metafasi analizzate
 4. No CyR: > 95% metafasi Ph1 positive su 20 Metafasi analizzate
 5. Risposta Citogenetica Maggiore (MCyR): somma tra CyPR e mCyR, utilizzata in molti studi clinici

Controllare la CyR dopo i primi 3 e 6 mesi e a 12 mesi almeno, o comunque fino al raggiungimento e alla conferma della risposta citogenetica completa, quindi proseguire con il solo monitoraggio molecolare se non sono presenti traslocazioni cromosomiche aggiuntive

- c. Definizione di Risposta molecolare (MR)

1. Risposta Molecolare Maggiore (MMR): ≤ 0.10% ratio BCR-ABL/ABL secondo International Scale (IS), su almeno 10000 copie di ABL. Equivale ad una riduzione di 3 log rispetto al valore della diagnosi

considerato convenzionalmente 100%

2. MR 4.0: risposta molecolare pari allo 0,01% IS (se sono state valutate almeno 10000 copie di ABL)
3. MR4.5 :risposta molecolare pari allo 0,0032% IS (se sono state valutate almeno 32000 copie di ABL)
4. MR 5.0 : risposta molecolare pari allo 0,001% IS (se sono state valutate almeno 100000 copie di ABL)

Monitorare la MR mediante prelievo da sangue periferico (9 ml EDTA circa) ogni 3 mesi. Dal raggiungimento della MMR (0.1% IS) il monitoraggio può essere effettuato ogni 6 mesi. In caso di TFR monitoraggio del trascritto ogni mese per il primo anno, poi ogni tre mesi per i successivi due, poi ogni quattro mesi se TFR mantenuta.

Eseguire **l'analisi dello stato mutazionale** di BCR-ABL in caso di FALLIMENTO, Warning O INCREMENTO DEL TRASCRITTO.

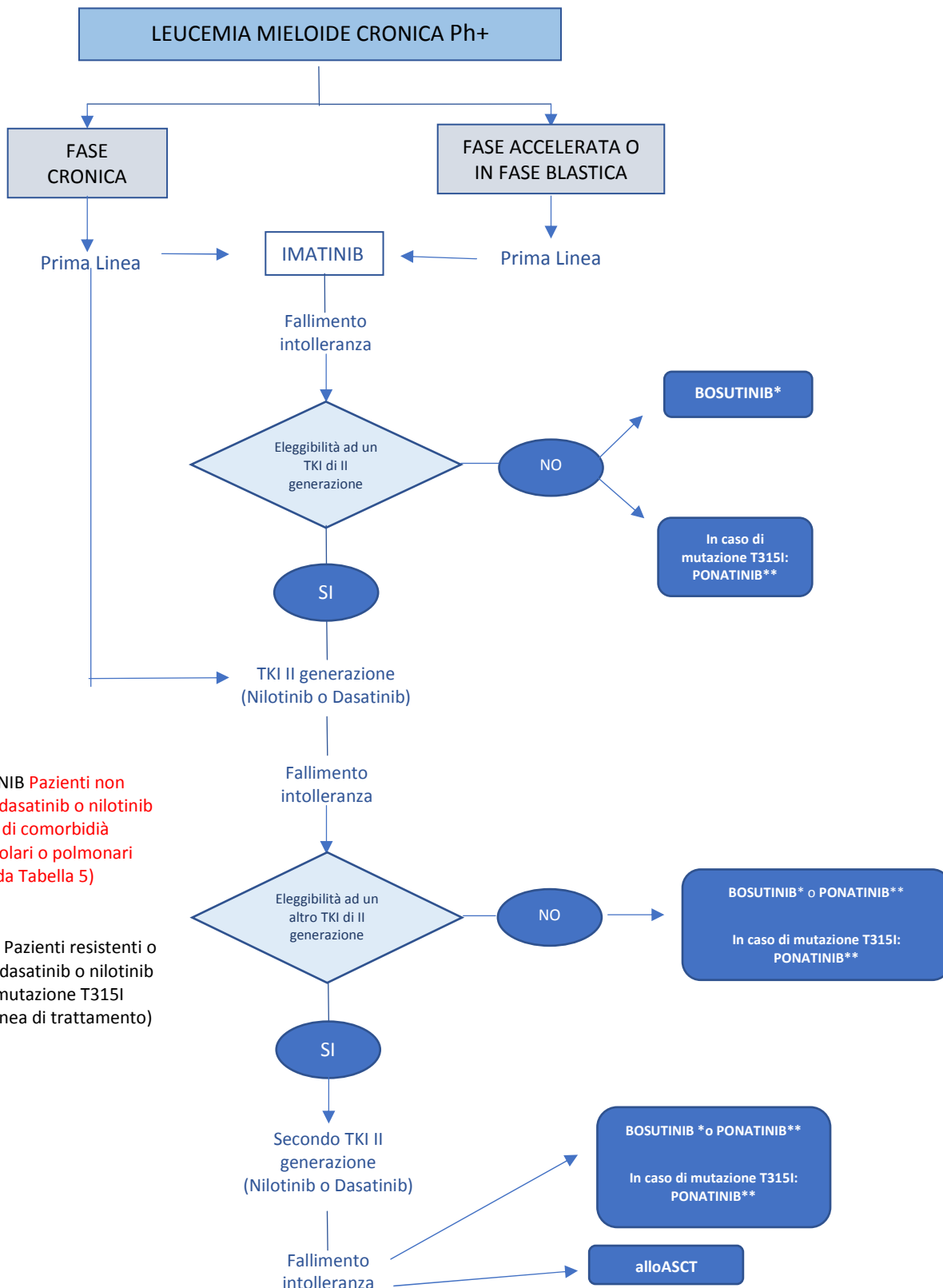
Tabella 6. Definizione di risposta ai TKI (qualunque TKI) come prima linea di trattamento

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High risk Or CCA/Ph+, major route	NA
3 mo	BCR-ABL1 \leq 10% and/or Ph+ \leq 35%	BCR-ABL1 >10% and/or Ph+ 36-95%	Non-CHR and/or Ph+ >95%
6 mo	BCR-ABL1 <1% and/or Ph+ 0	BCR-ABL1 1-10% and/or Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 >10% and/or Ph+ >35%
12 mo	BCR-ABL1 \leq 0.1%	BCR-ABL1 >0.1-1%	BCR-ABL1 >1% and/or Ph+ >0
Then, and at any time	BCR-ABL1 \leq 0.1%	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	Loss of CHR Loss of CCyR Confirmed loss of MMR* Mutations CCA/Ph+

Tabella 7. Definizione di risposta alla seconda linea di trattamento in caso di fallimento ad imatinib

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	No CHR or loss of CHR on imatinib or lack of CyR to first-line TKI or high risk	NA
3 mo	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ and/or Ph+ < 65%	BCR-ABL1 >10% and/or Ph+ 65-95%	No CHR or Ph+ >95% or new mutations
6 mo	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ and/or Ph+ < 35%	Ph+ 35-65%	BCR-ABL1 >10% and/or Ph+ >65% and/or new mutations
12 mo	BCR-ABL1 <1% and/or Ph+ 0	BCR-ABL1 1-10% and/or Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 >10% and/or Ph+ >35% and/or new mutations
Then, and at any time	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	CCA/Ph- (-7 or 7q-) or BCR-ABL1 >0.1%	Loss of CHR or loss of CCyR or PCyR New mutations Confirmed loss of MMR* CCA/Ph+

8 ALGORITMO TERAPEUTICO DELLA LMC



8.1 MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Tab. 8 Monitoraggio della risposta

EMOCROMO ED ESAME OBIETTIVO	Monitorare emocromo e esame obiettivo ogni 2 settimane fino al raggiungimento della CHR e successivamente ogni 6 mesi
ANALISI MOLECOLARE	Monitorare ogni 3 mesi fino a MMR poi almeno ogni 6 mesi
ASPIRATO MIDOLLARE con analisi Citogenetica e FISH del sangue midollare	Alla diagnosi, e ogni tre mesi fino al raggiungimento della risposta citogenetica completa e con trascritto BCR/ABL <1%. Proseguire ogni 12 mesi in caso di presenza di alterazioni cromosomiche aggiuntive alla diagnosi e stabilità clinica
FISH su sangue periferico	Per i rari pazienti con trascritto BCR/ABL atipico ogni sei mesi dalla CcyR.

- In pazienti con risposta citogenetica completa (CcyR) e risposta molecolare maggiore (MMR) dopo 12 mesi, sarà possibile proseguire il solo monitoraggio molecolare, ogni sei mesi, da sangue periferico.
- Per i rari pazienti con trascritto BCR/ABL atipico è raccomandata la FISH da sangue periferico
- per comparsa di alterazioni dell'emocromo, o incremento dei livelli di trascritto, confermata in due determinazioni consecutiva distanza di 30 gg con perdita di un log così come in tutti i casi di failure o risposta non ottimale si dovrà prevedere un'ulteriore analisi midollare con citogenetica.
- Per la comparsa di alterazioni degli esami ematochimici è importante rivalutare l'assetto metabolico per la determinazione e il grado degli eventi avversi extraematologici.

9 PRESERVAZIONE FERTILITÀ

9.1 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Nel caso di trattamento di donne in età fertile è raccomandata la programmazione della gravidanza, come descritto nel PT/903/48 Preservazione della fertilità, possibilmente dovrebbe essere intrapresa dopo 3 anni di esposizione al farmaco e in risposta molecolare profonda almeno MR 4.0 da due anni consecutivi. Il farmaco viene sospeso al momento del test di gravidanza positivo e mantenuto sospeso fino al parto. Viene sconsigliato l'allattamento al seno. La paziente viene monitorata mensilmente mediante prelievo di sangue venoso periferico per bcr/abl. Nel caso di perdita di MMR (>0,1%) confermata la paziente viene avviata al trattamento con IFN-alpha sottocute con adeguamento del dosaggio fino a tolleranza e recupero della risposta molecolare. Al momento del parto, se la paziente non rientra tra i criteri di selezione per il paziente affetto da LMC che può usufruire del TFR, riprende il farmaco al dosaggio prima della gestazione. Se ha i criteri per TFR, mantiene il monitoraggio del trascritto come descritto nel paragrafo precedente.

Si raccomanda comunque la raccolta dati dei pazienti affetti da LMC in trattamento con TKI che abbiano avuto figli nello specifico registro epidemiologico GIMEMA.

9.2 FERTILITÀ MASCHILE

Per gli uomini in età fertile non è raccomandata alcuna sospensione del TKI in uso; comunque si fa riferimento al PT/903/48 Preservazione della fertilità.

10 TABELLA DELLE ATTIVITÀ E DELLE RESPONSABILITÀ

Attività	Responsabilità	Come	Quando	Dove	Perchè	Documenti/ registrazioni
In paziente con sospetto di LMC, invio a reparto ematologia	PS o altro specialista o reparto	Prescrizione, visita ematologica urgente	Entro 48 ore	Ambulatorio/ medico di guardia	Leucocitosi e/o piastrinosi	Referto laboratorio (DNweb)
Prelievo e invio FISH	Ematologo/ internista /PS	Prescrizione FISH (DNweb con o senza prescrizione medica)	Entro 48 ore	Reparto/ ambulatorio ematologia/ medicina interna/ PS/	Conferma/ esclusione riarrangiamento BCR/ABL	Consenso al trattamento dei dati personali M/1416/72, Consenso all'esecuzione di indagini postnatali M/1416/72-8, Modulo: richiesta prestazioni per campione ematologico M/1416/72-49 (DNweb)
Analisi riarrangiamento BCR/ABL	SODc diagnostica genetica	Tecnica FISH	Entro 48 ore dall'arrivo campione	Laboratorio di citogenetica	Prescrizione ematologica	Referto
Prelievo e invio BCR/ABL quali/quantitativo	SODc ematologia	Nested PCR e PCR quantitativa	Programmato secondo ELN	Ambulatorio SODc ematologia	Prescrizione ematologica	Modulo richiesta ematologia A 1448/06
Analisi quali/quantitativa riarrangiamento BCR/ABL	Laboratorio SODc ematologia	PCR quali/ quantitativa (IS, LabNnet)	Entro 7-10 gg dall' arrivo del prelievo	Laboratorio SODc ematologia	Identificazione e monitoraggio tipo trascritto BCR/ABL	Referto
Aspirato Midollare	Ematologo	Prelievo sangue midollare	Entro 7 gg da conferma diagnosi	Ambulatorio ematologia o reparto degenza paziente	Determinare Fase malattia	Modulo richiesta ematologia A 1448/06 e relativo consenso
Prelievo per analisi citogenetica del sangue Midollare	Ematologo	Prelievo e invio sangue midollare	Entro 7 gg dalla conferma diagnostica	Ambulatorio ematologia o reparto degenza paz.	Conferma traslocazione 9;22 e identificazione anomalie cromosomiche eventuali	Richiesta prestazioni per campione ematologico M/1416/72-49 (DNweb) Consenso al trattamento dei dati personali M/1416/72, Consenso all'esecuzione di indagini postnatali M/1416/72-8



Attività	Responsabilità	Come	Quando	Dove	Perchè	Document i/ registrazio ni
Analisi citogenetica del sangue midollare	SODc diagnostica genetica	Analisi del cariotipo	Entro 21 giorni dall'invio del campione	Laboratorio SODc diagnostica genetica	Prescrizione ematologica	Referto
Ecografia addome	Ematologo	Diagnostica ecografica addome attraverso ultrasuoni	Entro 1 mese	Radiodiagnostica	Misurazione diametri splenici	Referto
Valutazione cardiologica completa	Ematologo	Ecg, ecocardiogramma trans-toracico, visita, assetto metabolico	Entro 2 settimane dalla diagnosi	Ambulatorio cardiologico	Valutazione del profilo di rischio cardiovascolare	Referto
Prescrizione trattamento	Ematologo	Prescrizione AIFA; PT	Appena terminato screening diagnostico	Ambulatorio ematologia	Trattamento della patologia	Consenso informato, informativ a sul farmaco e lettera al MMG Rilascio esenzione 048
Valutazione risposta ematologica	Ematologo	Prescrizione ed esame obiettivo	Ogni 2 sett fino a risposta ematologica completa stabile	Lab analisi e ambulatorio ematologia	Valutazione efficacia terapeutica ed eventi avversi ematologici ed extra ematologici	cartella elettronica archiAmb
Valutazione risposta terapeutica	Ematologo	Vedi tabelle 6 e 7 e algoritmo di trattamento	Ogni 3-6 mesi	Ambulatorio ematologia	Valutazione risposta terapeutica ed eventi avversi ematologici ed extraematologici	cartella elettronica archiAmb
Management eventi avversi extraematologici (iperlicemia, ipertrigliceridemia, incremento lipasi, ipertensione, incremento bilirubina, vers. Pleurico)	Cardiologia/ medicina interna	Visita e indagini strumentali adeguate	Ogni anno o in ogni momento clinicamente significativo	Cardiologia, ambulatorio internistico	Adeguatezza prosecuzione terapia	Referto



11 STRUMENTI DI REGISTRAZIONE

- Modulo Richiesta prestazioni per campione ematologico M/1416/72-49 ed. 1 rev. 4 del 5/07/2016
- Modulo Consenso all'esecuzione di indagini postnatali M/1416/72-8 ed. 1 rev.4 del 15/06/2016
- Modulo Consenso al trattamento dei dati personali M/1416/72-7 Ed. 1 Rev. 4 del 16/06/2016
- Scheda rilevazione sintomi, aggiornamento esami e diaria della visita in cartella elettronica ArchiMed/ArchiAmb.
- Modulo richiesta ematologia A 1448/06 e relativo consenso.

12 LISTA DI DISTRIBUZIONE

Direzione e Staff Dipartimento Oncologico
Direzione e Staff DEA
Direzione e Staff Dipartimento Cardioracovascolare
Direzione e Staff Dipartimento dei Servizi
Area Dipartimentale Omogenea di Ematologia
SODc Ematologia
SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale
SODc Diagnostica Genetica
SODc Cardiologia
SODc Medicina per la Complessità Assistenziale 2
SODc Medicina e Chirurgia d'Urgenza e Accettazione