

# Препоръки за лечението на пациенти с ХМЛ (СМЛ)

Адаптирани за пациентите обобщени препоръки за лечението на хроничната миелогенна левкемия, разработено от Европейската организация - European LeukemiaNet през 2013 година

## Съдържание

---

Предисловие на работната група.....	2
Съществуващи в момента методи за лечение на ХМЛ .....	3
Цели на лечението на ХМЛ .....	5
Степен на риска при поставянето на диагнозата .....	6
Важни моменти при лечението на ХМЛ.....	6
Класификация на отговорите при лечение .....	6
Степен на отговора и предупредителни знаци в лечението от първа линия .....	8
Степен на отговора и предупредителни знаци в лечението от втора линия .....	9
Избор на лечение в хронична фаза .....	10
Избор на лечение в напреднала фаза.....	12
Прекратяване на лечението .....	13
Видове странични ефекти.....	13
Бъдете активен пациент .....	14
Някои съображения и съвети .....	14
Вие се опитвате да намерите СМЛ група за подкрепа? .....	15
Изказване на благодарности .....	15

## Предисловие на работната група

---

Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) е хронично заболяване на кръвта и костния мозък, което се дължи на трансформация на стволови клетки. Стволовите клетки приличат на семена в костния мозък, които могат да узреят в един от трите вида основни кръвни клетки: белите кръвни клетки (левкоцити), червените кръвни клетки (еритроцити) или тромбоцитите. При ХМЛ стволови клетки са абнормни и водят до свръхпроизводство на белите кръвни клетки, които навлизат в кръвообращението и се разпространяват в целия организъм. Често, но не винаги, се увеличава размера на далака. В крайна сметка ХМЛ клетките заместват нормалните клетки в костния мозък и предотвратяват производството на здрави и нормални кръвни клетки. В хода на заболяването, броят на здравите бели кръвни клетки намалява. Освен това е възможно да има свръхпроизводство на незрели левкемични клетки, наречени бласти.

В ХМЛ клетките, част от една хромозома (номер 9) се заменя с част от друга (номер 22), което довежда до образуване на т.н. Филадельфийска хромозома. В следствие на това ген с име ABL, намиращ се в хромозома 9, се пренася на ген с име BCR, принадлежащ на хромозома 22. Сливането на гените BCR и ABL създават аномален ген с повишена и не тясно контролирана тирозин кинезна активност. Това води до повишаване на броя на белите кръвни клетки и се счита за причина на заболяването ХМЛ. Лечението е насочено към блокиране на тирозин кинезната активност на гена BCR-ABL, което радикално промени лечението на ХМЛ в последните 15 години.

Европейската левкемична мрежа (European LeukemiaNet, ELN), изследователска мрежа за обмяна на върхови постижения е финансирана от ЕС и е изготвила препоръки за лечението на ХМЛ, през 2006, 2009 и 2013 година. Тези препоръки се основават на общите заключения на 32 експерти по ХМЛ от Европа, Америка и Азиато-Тихоокеанският район и включват в себе си най-новите научни сведения. Те са разработени за лекарите с цел, да помогнат на хора с ХМЛ като Вас като им предоставят най-доброто лечение и трябва да бъдат признати за стандарт в методологията на лечение на ХМЛ.

Препоръките за лечение на ХМЛ могат да бъдат сложни за разбиране, за това ние сме опростили тяхното съдържание, за да се предостави на пациентите кратко обобщение на съдържащата се в тях информация.

В обновените препоръки ELN от 2013 год. са описани новите препарати, станали достъпни за лечение на ХМЛ. Освен това, експертите са задали основните критерии за проследяване на ефективността от лечението и са описали ролята на диагностичните процедури за подобрене на пациентите след края на терапията. Този документ се фокусира единствено на препоръките от 2013 год. и е валиден до тогава, докато ELN не издаде нова версия или не го обнови.

Надяваме се, че съдържанието ще Ви е полезно по време на беседи с лекуващия Ви лекар. Не забравяйте да вземете тези инструкции със себе си при следващата консултация с лекаря Ви.

Информацията в тази инструкция е изготвена от работна група в състав:

- **Ян Гайслер** (Председател на групата), CML Advocates Network / LeukaNET, Германия
- **Феличе Бомбачи**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Италия
- **Мина Дабан**, LMC FRANCE, Франция
- **Елзебиуш Дзивински**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Полша
- **Тони Гавин**, Leukaemia CARE, Великобритания
- **Яна Пелухова**, Diagnóza CML, Чешка Република
- **Гиора Шарф**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, Израел
- **Ян де Йонг**, Stichting Hematon, Нидерландия



Текста на инструкциите е одобрен от следните специалисти:

- **Проф. Джанантонио Рости**, Университетска болница Сант Орсола, Болоня, Италия
- **Проф. Франсоа-Хавие Махон**, Университет Бордо, Франция
- **Проф. Джузеппе Салио**, Университет Торино, Италия
- **Проф. Герт Й. Осенкопеле**, Медицински център на Амстердамския свободен университет, Нидерландия
- **Проф. Пиа Раанани**, Медицински център "Ицхак Рабин", ПетахТиква, Израел

Този документ е създаден в рамките на проект, реализиран изключително от пациенти. Авторски права и правата на собственост в/у този документ са единствено на CML Advocates Network. Документът е наличен на различни езици на адрес: <http://www.cmladvocates.net/education/elN-recommendations>

## Съществуващи в момента методи на лечение на ХМЛ

---

Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) се превърна от застрашаваща живота болест в заболяване, което вече се поддава добре на лечение при повечето пациенти. За болните, получаващи правилното лечение и отговарящи на него благоприятно, болестта не представлява такава опасност, както беше преди. След одобряването на Иматиниб през 2001 год. настъпи съществен напредък в лечението на това заболяване. Продължителността на живот на пациентите не само се увеличи, но се повиши и качеството му.

В последствие European LeukemiaNet (ELN) изготви препоръки за лечение, публикувани през 2006, 2009 и отново в 2013 година. Обаче, трябва да се отчете, че терапията на някои пациенти, се отличава от тук предписаната. Това се дължи на особеностите на заболяването и общото състояние на пациента. Вие може да използвате тези препоръки като отправна точка в разговорите с лекуващия лекар. Вие можете да поискате от него обяснение, ако Вашият лекар не се придържа към препоръките на ELN.

Схемата на лечение на ХМЛ има определен ред, разделен на първа, втора и трета линия на лечение. Върху пациентите много вероятно се прилага лечение с инхибитори на BCR-ABL. Инхибиторите на BCR-ABL са известни като тирозин кинази инхибитори или ТКИ. Тяхното действие се изразява в блокиране на активността на гена BCR-ABL, който е причина за появата на ХМЛ. ТКИ могат да намалят заболяването до минимум и да възстановят състоянието на пациента, но няма доказателства, че те могат да доведат до пълно излекуване на пациента.

През последните години, пациентите с ХМЛ имат възможност да се подложат на лечение, със следните препарати:

1. **Иматиниб** (Glivec®)
2. **Дазатиниб** (Sprycel®)
3. **Нилотиниб** (Tasigna®)
4. **Бозутиниб** (Bosulif®)
5. **Понатиниб** (Iclusig®)

По-долу следва описание на препаратите:

### 1. Иматиниб и неговите комбинации

Иматиниб е първият тирозин кинази инхибитор, приложен при лечението на ХМЛ. В повечето пациенти с ХМЛ той постига благоприятен отговор. Според докладите,

преживяемостта при пациентите през първите 5 години е 92-97%. Все пак има някои пациенти, които не отговарят или не отговарят в достатъчна степен на лечението с него. Тези пациенти се наричат резистентни (устойчиви) на терапията. Други пациенти изпитват непоносимост към лекарството. В повечето случаи резистентните пациенти или пациенти с непоносимост се пренасочват към други ТКИ. Иматииниб се използва също в комбинация с цитарабин (Cytarabin) и интерферон алфа, обаче тези комбинации не постигат много по-добър ефект от прилагането само на иматииниб. Като правило иматииниб се прилага като първа линия на лечение, но в определени случаи, може да се използва като 2-ра или 3-та линия. Класическата доза е 400 мг/ден, но и други дозировки са използвани успешно.

## **2. Дазатииниб или нилотииниб**

Вашият лекуващ лекар може да Ви предпише друг ТКИ на BCR-ABL: дазатииниб или нилотииниб, известни като инхибитори от второ поколение. Причина за това може да е историята и текущото състояние на заболяването Ви или изменение в левкемичните клетки. Възможно е появата на биологични мутации на тези клетки, които са резистентни на терапията. Някои от резистентните клетки могат да нямат отговор на лечението с дазатииниб или нилотииниб, или и на двата препарата. Допуска се прилагането на дазатииниб или нилотииниб, като първа линия на лечение, в качеството на алтернатива на иматииниб. Ранните резултати от клиничните изследвания, проведени от използването на тези препарати, предполагат, че те помагат за по-бърз и по-дълбок отговор, отколкото иматииниб. Избора на подходящото лекарствено средство зависи от страничните ефекти от неговото прилагане или прилагането им в комбинация с други лекарства, от наличието на резистентност поради странични мутации, а също и от съпътстващите заболявания. Дазатииниб или нилотииниб може да се използват като втора линия терапия в случай на резистентност или непоносимост към иматииниб или веднага като терапия от първа линия. В определени случаи може да се използва като терапия трета линия.

## **3. Бозутииниб**

Ако сте били лекувани с един или повече от горните BCR-ABL тирозин кинази инхибитори и не сте отговорили на лечението, развили сте резистентност или непоносимост към предишната терапия, може да Ви се предпише бозутииниб (второ поколение тирозин кинази инхибитор). BCR-ABL тирозин кинази инхибитора бозутииниб може да се предписва като втора линия терапия за пациенти, при които иматииниб, нилотииниб и дазатииниб не се смятат за подходяща възможност за лечение.

## **4. Понатииниб**

За някои пациенти BCR-ABL тирозин кинази инхибитора понатииниб (инхибитор от второ поколение) се явява още един от методите на лечение на ХМЛ. Може да се изпише като втора линия на терапия, ако не се постигне отговор при първата линия на терапия с иматииниб, дазатииниб или нилотииниб. Освен това на Вас може да се изпише понатииниб, като трета линия на терапия, ако у Вас се наблюдава резистентност или не поносимост към другите ТКИ. По-специално, наличието на генетична мутация, наречена T315I може да доведе до резистентност към всички други лекарства освен понатииниб. Обаче, ако Вие в миналото сте имали сърдечносъдови заболявания или заболявания на сърдечносъдовата система, то тогава Вашият лекуващ лекар внимателно ще прецени, дали лечението с понатииниб е подходящо за Вас.

## **5. Трансплантация на стволови клетки**

Ако нито един от препаратите за лечение не постигне успех, то трансплантацията на стволови клетки се разглежда като възможност за лечение на пациентите с ХМЛ, които се намират в хронична фаза на болестта и които са резистентни към поне един ТКИ от второ поколение. За пациентите в обострена фаза, трансплантацията на стволови клетки се

явява вариант за лечение, при отсъствието на оптимален отговор на лечението. За пациенти в бластната фаза трансплантацията на стволови клетки е допустима само, ако се достигне втора хронична фаза с помощта на химиотерапия, в комбинация с/ или без ТКИ.

Трансплантацията на стволови клетки включва получаването на здрави стволови клетки от донор и носи името алогенна трансплантация на стволови клетки. Новите стволови клетки могат да помогнат на Вашият организъм да произвежда достатъчно количество здрави червени кръвни телца, бели кръвни телца и тромбоцити. В случай на успех трансплантацията води до излекуване. Обаче понякога трансплантацията може да доведе до сериозни усложнения и дори до смърт. По тези причини, трансплантацията не се прилага в началото на лечението.

На този етап няма достатъчно данни за прилагането на ТКИ преди и/или след трансплантация на костен мозък. Освен това, още няма публикувани данни относно безопасността при тяхното прилагане. Тяхното прилагане е показано при Висок риск от проявата на рецидив.

## 6. Интерферон алфа и неговите комбинации

Преди въвеждането на иматиниб в началото на XXI век интерферон алфа беше предпочитаната медицинска терапия в случай, че трансплантацията на стволови клетки не беше осъществима. Интерферон алфа убива ХМЛ клетките. Лечението с него, като монотерапия във високи дози води до добър отговор само при много малък брой пациенти. Освен това за тази монотерапия във високи дози са обичайни странични ефекти.

Днес интерферон алфа се тества в клинични изследвания в комбинация с BCR-ABL ТКИ с цел да се предизвикат допълнителни имунни реакции срещу ХМЛ клетките. ТКИ не трябва да се приемат по време на бременност с цел избягване усложненията на плода. Следователно интерферон алфа може да се използва целесъобразно за контрол на заболяването до момента на раждането.

## 7. Хидроксиуреа – Hydroxyurea

Хидроксиуреата е орална химиотерапия, която може да се използва за кратко време до начало на лечението с ТКИ, например до момента на потвърждаване на диагнозата ХМЛ или при много голям брой кръвни клетки в момента на диагнозата. Хидроксиуреата намалява броя на белите кръвни телца.

## Цели на лечението на ХМЛ

---

Пациентите страдащи от ХМЛ, отговарят по различен начин на лечението, обаче има общи цели и контролни точки, с помощта на които се оценява ефективността на лечението. Те включват следното:

- Нормализация на кръвната картина (хематологичен отговор)
- Премахване или намаляване на левкемичните клетки, обослужено от изчезването на Филадельфийската хромозома (пълен цитогинетичен отговор) и намаляване на количеството BCR-ABL (различни степени на молекулярен отговор)

Следващата информация и таблиците се явяват обобщена актуализация по препоръчителното лечение на ХМЛ, публикувано от 32 експерти, свързани чрез Европейската левкемична мрежа (European LeukemiaNet, ELN).

Препоръките имат общ характер. Целите на Вашето текущо лечение могат да варират в течение на времето в зависимост от стадия на ХМЛ при диагностициране, от това на каква възраст сте, от отговора Ви на терапията, от нежеланите лекарствени реакции, които срещате както и цялостното Ви здравословно състояние. В хода на лечението Вашият

лекуващ лекар ще контролира развитието на ХМЛ с помощта на кръвни анализи и анализ на костния мозък. Така той ще определи, дали се достигат целите на лечението. Долу показаните таблици, са предназначение за подпомагане разбирането от резултатите от изследванията и избора на съответстваща терапия.

## Степен на риска при поставяне на диагнозата

---

Такива критерии, като възраст, размер на далака или количеството на определени кръвни клетки, могат да повлияят на лечението с ТКИ и изхода му. Тези характеристики, трябва да бъдат уточнени преди началото на лечението и се наричат още изходни прогностични фактори. Техните стойности служат за изчисляване на относителния рисков резултат, който определя дали се считате с ниска или висока степен на риск, след като имате ХМЛ диагноза. Познаването на степента на риска помага на Вас и Вашия лекар при избора на подходящото за Вас лечение.

Съществуват три начина на изчисляване на степента на риска: Sokal, Hasford и EUTOS. Трите системи се считат за равностойни.

Освен това има и други фактори, чието присъствие по време на поставяне на диагнозата показва по-малко благоприятна прогноза. Те представляват допълнителни хромозомни аномалии в клетките с Филадельфийска хромозома, такива като тризомия 8 и 19, т.н. „големи аномалии“.

## Важни моменти при лечението на ХМЛ

---

### Класификация на отговорите при лечение

Термина "отговор" означава реакцията на ХМЛ на провежданото лечение.

#### Оптимален отговор

означава, че провежданото лечение постига преживяемост, съпоставима с общата популация. Няма доказателства от необходимостта за промяна на лечението и такава не се изисква.

#### Терапевтичен неуспех

означава, че лечението вероятно не постига поставените задачи и очакваните резултати в дългосрочна перспектива, следователно лечението трябва да се промени. Вие и Вашият лекар трябва да обсъдите вариантите за промяна на терапията, ако такава възможност е налице.

#### Предупредителни признаци (или «предупреждение» по класификациите на ELN)

са признаци за това, че ХМЛ не отговаря на лечението, както се очаква. По всяка вероятност ще Ви бъдат правени изследвания доста по-често. При това резултатите от изследванията и тези признаци, ще бъдат необходими на Вашият лекар да прецени, дали има нужда от промяна на лечението.

Целта на всяко лечение на ХМЛ е постигането на ремисия. Ремисията при ХМЛ се дефинира със следните понятия:

- **Пълен хематологичен отговор (ПХО) (CHR)** — Количеството на кръвните клетки е нормално и изследванията не показват наличието на незрели бели кръвни телца. Размера на далака е в границите на нормалното, ако преди това е бил увеличен.
- **Пълен цитогенетичен отговор (ПЦО) (CCyR)** — при цитогенетичен анализ на клетки от костния мозък не могат да бъдат намерени клетки с Филадельфийска хромозома.
- **Голям молекулярен отговор (ГМО) (MMR)** — PCR (т.н. Пи Си Ар) (това е тест на кръвта, който дава възможност да се намерят и преброят много малки количества

определени части на гена) все още могат да се открият BCR-ABL, но в много малко количество (по-малко от 0,1%). Лекарите считат този отговор за отличен.

- **Дълбок молекулярен отговор (МО4 или МО4,5)** — тестът с PCR все още показва наличие на болестта ХМЛ, но на много ниско ниво, почти на границата на техническите възможности за откриване (ниво BCR-ABL по-малко от 0,01% при МО4 и по-малко от 0,0032% при МО4,5).
- **Молекулярно неоткриваема болест** — тестът с PCR не открива BCR-ABL в кръвта или костния мозък. При повечето пациенти с ХМЛ обаче все още може да има малки количества от гена BCR-ABL, които технически не могат да бъдат открити.

За разлика от други видове онкологични заболявания пациентите с ХМЛ, които са във фаза на ремисия, не се считат за излекувани. Във връзка с най-новите изследвания и познания в тази област, не се препоръчва да се прекратява лечението извън контролираните клинични проучвания с изключение при отделни пациенти с правилни, високочестотни контролни изследвания на месечни интервали. Дори когато тестовете не откриват следи от ХМЛ във Вашите клетки, болестта отново може да се завърне в резултат на нещо и да доведе до рецидив.

Вашият лекар ще поиска от Вас да правите изследвания на определен интервал от време, за да се проследи реакцията на Вашият организъм на заболяването и провежданото лечение. Таблица 1 показва какви могат да бъдат Вашите резултати от изследванията във фаза на ремисия и с каква честота е необходимо да правите изследвания. С цел наблюдение на заболяването трябва да се провеждат молекулярни или цитогенетични тестове или комбинация от двете.

**Таблица 1.**

Отговор	Ремисия	Тестове
<b>Хематологичен</b>  пълен  (ПХО) (СНР)	Тромбоцити < 450.000/ $\mu$ l  Левкоцити < 10.000/ $\mu$ l  Диференциалната кръвна картина: отсъствие на незрели гранулоцити и <5% базофили  Далака не е увеличен	Кръвни изследвания при диагностициране. По-нататък, всеки 15 дни до достигане и потвърждаване на ПХО.  Тестове минимум на всеки 3 месеца или при необходимост.
<b>Цитогенетичен</b> Отсъствие  Минимален  Малък  Частичен (ЧЦО) (PCyR)	> 95% от клетките са с Филадельфийска хромозома  66-95% от клетките са с Филадельфийска хромозома  36-65% от клетките са с Филадельфийска хромозома  1-35% от клетките са с Филадельфийска хромозома	<b>Цитогенетично изследване</b> на костния мозък при поставяне на диагнозата, на всеки 3-ти и 6-ти месец, след това на всеки 12-ти месец до достигане и потвърждаване на пълен цитогенетичен отговор. Ако при проследяването имаме ГМО (MMR) – на всеки 12 месеца. Цитогенетичното изследване на костния мозък е необходимо, ако редовното молекулярно наблюдение е невъзможно. При появата на предупредителни признаци





Пълен (ПЦО)* (CCyR)*	Отсъствие на клетки с Филадельфийска хромозома (в не по-малко от 20 клетки)	трябва да се правят молекулярни и цитогенетични изследвания всеки месец.  В случай на липса на отговор при лечението или обостряне на заболяването или бластна криза, е необходимо да се направи цитогенетично изследване на костен мозък, молекулярно изследване (PCR), а също анализ за наличие на мутации.
<b>Молекулярен Голям(ГМО) (MMR)</b>	$\leq 0,1\%$ BCR-ABL по международната скала (МС)	<b>Молекулярно изследване (PCR):</b> всеки 3-ти месец, до достигане и потвърждаване на ГМО (BCR-ABL $\leq 0,1\%$ ). След това на всеки 3-6 месеца.
Дълбока молекулярна ремисия МО 4,0	Болестта се открива в $<0,01\%$ BCR-ABL (МС) или не се открива в $>10.000$ копия на гена ABL	
МО 4,5	Болестта се открива в $<0,0032\%$ BCR-ABL (МШ) или не се открива в $>32.000$ копия на гена ABL  PCR тестът не открива гени на BCR-ABL в кръвта	
Неоткриваема болест		
<b>Анализ на мутациите</b>	Отсъствие на мутации	<b>Анализ на мутациите</b> посредством последователността на Сангър (Sanger) - (специална техника за откриване на мутации), препоръчва се само в случай на прогресия на заболяването, при неуспех или при появата на предупредителни признаци.

$\leq$  означава по-малко или равно,  $>$  означава повече

\* Това може да се измерва с помощта на флуоресценция in situ хибридизация in situ (FISH) - друг начин за откриване на Филадельфийски хромозоми в кръвните клетки.

### Степен на отговора и предупредителни признаци в лечението на първа линия

Вие се намирате в хронична фаза на ХМЛ и приемате ли иматиниб в доза от 400 мг дневно, дазатиниб в доза 100 мг дневно или нилотиниб в доза от 300 мг дневно като първа линия на лечение с ТКИ след поставяне на диагнозата? Погледнете таблица, 2 за да видите целите на лечението.



**Таблица 2.**

Време	Оптимален отговор	Предупредителни признаци	Неуспешно лечение
При поставяне на диагнозата	(Не се прилага на този етап)	Висока степен на риск по скалите на Sokal, EUTOS или Hasford, а също така големи хромозомни аномалии в клетките с Филадельфийска хромозома*	(Не се прилага на този етап)
След 3 месеца	BCR-ABL $\leq$ 10 % при PCR тест и/или клетките с Филадельфийска хромозома $\leq$ 35% при цитогенетичен тест	BCR-ABL >10% при PCR тест и/или клетки с Филадельфийска хромозома 36-95 % при цитогенетичен тест	Отсъствие на пълен хематологичен отговор и/или клетки с Филадельфийска хромозома >95% при цитогенетичен тест
След 6 месеца	BCR-ABL <1% при PCR тест и/или отсъствие на клетки с Филадельфийска хромозома при цитогенетичен тест.	BCR-ABL 1-10% при PCR тест и/или клетки с Филадельфийска хромозома 1-35% при цитогенетичен тест	BCR-ABL >10% при PCR тест и/или клетки с Филадельфийска хромозома >35% при цитогенетичен тест
След 12 месеца	BCR-ABL $\leq$ 0,1% при PCR тест	BCR-ABL 0,1-1% при PCRтест	BCR-ABL >1% при PCR тест и/или минимум 1 клетка с Филадельфийска хромозома при цитогенетичен тест
Тогава и по всяко време на лечението	BCR-ABL $\leq$ 0,1% при PCR тест	Допълнително големи хромозомни аномалии в клетките без Филадельфийска хромозома (например аномалии в хромозома 7 без наличие на аномалии в хромозоми 9 и 22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загуба на пълен хематологичен и цитогенетичен отговор, или ГМО (MMR)**</li> <li>• Мутации</li> <li>• Допълнително големи хромозомни аномалии в клетките с Филадельфийска хромозома</li> </ul>

\* Клетките с Филадельфийска хромозома носят названието Ph положителни клетки или Ph+, а клетките без Филадельфийска хромозома Ph отрицателни или Ph- клетки.

\*\* Загубата на ГМО (MMR), трябва да се потвърди с два последователни молекулярни теста, които да покажат ниво на BCR-ABL  $\geq$ 1%.

### Степен на отговора и предупредителни признаци в лечението на втора линия

Вие приемате дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб или понатиниб в процеса на лечение след лечение с други ТКИ? Погледнете таблица 3, за да Видите целите на лечението. Тя се основава на данни, получени при лечение с нилотиниб и дазатиниб и е валидна до тогава, докато не се натрупат опит и сведения за лечението с бозутиниб и понатиниб. Тези определения не важат при неуспешно лечение преди това с два или повече тирозин кинази инхибитори (ТКИ)!!!

**Таблица 3.**

Време	Оптимален отговор	Предупреждения	Неуспешно лечение
<b>При началото на лечението</b> (= непосредствено преди началото на лечението на втора линия)	(Не се прилага на този етап)	Отсъствие или загуба на пълен хематологичен отговор или недостатъчен цитогенетичен отговор при първа линия на лечение с ТКИ или степен на висок риск по скалите Sokal, EUTOS или Hasford.	(Не се прилага на този етап)
<b>След 3 месеца</b>	BCR-ABL $\leq$ 10% при PCR тест и/или клетки с Филадельфийска хромозома $\leq$ 65% при цитогенетичен тест.	BCR-ABL >10% при PCR тест и/или клетки с Филадельфийска хромозома 66-95% при цитогенетичен тест.	Отсъствие на пълен хематологичен отговор или клетки с Филадельфийска хромозома >95% при цитогенетичен тест или наличието на нови мутации.
<b>След 6 месеца</b>	BCR-ABL $\leq$ 10% при PCR тест и/или клетки с Филадельфийска хромозома <35% при цитогенетичен тест.	Клетки с Филадельфийска хромозома 35 – 65 % при цитогенетичен тест.	BCR-ABL >10% при PCR тест и/или клетки с Филадельфийска хромозома >65% при цитогенетичен тест и/или нови мутации.
<b>След 12 месеца</b>	BCR-ABL < 1% при PCR тест и/или отсъствие на клетки с Филадельфийска хромозома при цитогенетичен тест.	BCR-ABL 1-10% при PCR тест и/или процентна клетките с Филадельфийска хромозома 1-35% при цитогенетичен тест.	BCR-ABL >10% при PCR тест и/или клетки с Филадельфийска хромозома >35% при цитогенетичен тест и/или нови мутации.
<b>Тогава и по всяко време на лечението</b>	BCR-ABL $\leq$ 0,1% при PCR тест.	Допълнително големи хромозомни аномалии в клетките без Филадельфийска хромозома (например аномалии на хромозома 7) или BCR-ABL >0,1% при PCR тест.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загуба на пълен хематологичен отговор.</li> <li>• Загуба на пълен или частичен цитогенетичен отговор.</li> <li>• Нови мутации.</li> <li>• Загуба на ГМО (MMR)*</li> <li>• Допълнителни големи хромозомни аномалии в клетките с Филадельфийска хромозома.</li> </ul>

\* Загубата на ГМО (MMR) трябва да се потвърди с два последователни молекулярни теста като поне единият от тях да покаже ниво на BCR-ABL  $\geq$  1%.

## Избор на лечение в хронична фаза

Вие се намира в хронична фаза на ХМЛ? Погледнете таблица 4, за да се запознаете с вариантите на първа, втора и трета линия на лечение, включително трансплантацията на стволови клетки. Изборът на лекарството зависи от свойствата на заболяването Ви, Вашето общо състояние, страничните ефекти на лекарството и от други фактори.

**Таблица 4.**

Линия на лечение	Кои пациенти?	Какво лечение?
<b>Първа линия</b>	Всички пациенти	<p>Един път дневно 400 мг иматиниб, два пъти дневно 300 мг нилотиниб или един път дневно 100 мг дазатиниб.</p> <p>Определяне на типа HLA* на пациента и неговите братя и сестри трябва да се изследва само при проявата на предупредителни признаци при пациента (Висока степен на риск, допълнителни големи хромозомни аномалии в клетките с Филаделфийска хромозома).</p>
<b>Втора линия (след иматиниб, нилотиниб или дазатиниб)</b>	Пациенти с тежки странични ефекти или непоносимост	<p>Пациенти с непоносимост: Преминаване към един от другите ТКИ, одобрени за първа линия на лечение в стандартна доза.</p> <p>Пациенти с резистентност (устойчивост) : Повисока доза (два пъти дневно 400 мг иматиниб, два пъти дневно 400 мг нилотиниб, два пъти дневно 70 мг дазатиниб или един път дневно 140 мг) в предвид възможните мутации, странични ефекти от предишни лечения, както и вторични заболявания, които могат да са повод за безпокойство, преминаването към различно лекарство е за предпочитане пред увеличаването дозата иматиниб.</p>
<b>Втора линия (след иматиниб)</b>	Пациенти с неуспешно лечение	<p>Дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб (един път дневно 500 мг) или понатиниб (един път дневно 45 мг).</p> <p>Определяне (издирване) на HLA пациент, изследване на братята и сестрите на болния.</p>
<b>Втора линия (след нилотиниб)</b>	Пациенти с неуспешно лечение	<p>Дазатиниб, бозутиниб или понатиниб..</p> <p>Определяне на типа HLA на пациента и на неговите братята и сестри. Разглеждане възможността за трансплантация на стволови клетки.</p>
<b>Втора линия (след дазатиниб)</b>	Пациенти с неуспешно лечение	<p>Нилотиниб, бозутиниб или понатиниб.</p> <p>Определяне на типа HLA пациента и неговите братя и сестри. Разглеждане възможността за трансплантация на стволови клетки.</p>
<b>Трета линия (след лечение с</b>	Пациенти, които не отговарят и/или са с непоносимост	Един от останалите ТКИ, при възможност трансплантация на стволови клетки.

два ТКИ)	към два ТКИ.  Всички подходящи пациенти.	
Всяка линия	Пациенти с мутация Т315I.	Понатиниб. Определяне на типа HLA пациента и на неговите братя и сестри. Разглеждане възможността за трансплантация на стволови клетки.

\* Human leukocyte antigens (HLA) – човешки левкоцитни антигени, това са особени маркери, които се намират в повечето клетки на нашия организъм. Те са необходими на имунната система за разпознаване на собствените и чуждите клетки. С помощта на HLA теста се определя се определя съвместимостта на маркерите на пациента с маркерите на донорските стволови клетки. Колкото по-голяма е съвместимостта, толкова по-малка е вероятността донорските кръвни клетки да атакуват клетките на пациента

## Избор на лечение в напреднала фаза на болестта (фаза на акселерация или обострена фаза)

Таблица 5 съдържа информация за възможностите на лечение на ХМЛ в напреднала фаза (фаза на акселерация или фаза на обостряне ) или бластна криза.

Таблица 5.

Обострена фаза и бластна криза	Кои пациенти?	Каква терапия?
<b>Обострена фаза и бластна криза в момента на диагностициране</b>	Пациенти, които никога не са приемали BCR-ABL тирозин кинази инхибитори (ТКИ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Два пъти дневно иматиниб 400 мг, два пъти дневно 70 мг или един път дневно 140 мг дазатиниб</li> <li>• Трансплантация на стволови клетки се препоръчва на всички пациенти в във фаза на бластна криза и на пациентите във фаза на обостряне, които не са постигнали максимален отговор при лечението</li> <li>• Преди трансплантацията на стволови клетки може да се наложи химиотерапия</li> </ul>
<b>Обострена фаза и бластна криза с напредване на болестта след хронична фаза</b>	Пациенти, които преди това са приемали BCR-ABL тирозин кинази инхибитори (ТКИ) и чието заболяване е прогресирало	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Един от неприеманите до момента на обостряне инхибитор (ТКИ) (понатиниб при наличие на мутация Т315I), с паралелна химиотерапия или без нея, последваща трансплантация на стволови клетки при подходящи пациенти.</li> <li>• В случай на неконтролируема, резистентна фаза на бластната криза, трансплантацията на стволови клетки не се препоръчва. Химиотерапия и/или палеативни грижи са по-подходящи.</li> </ul>

## Прекратяване на лечението

---

Експертите от ELN препоръчват на пациентите с ХМЛ, постигнали оптимален отговор, да продължават да приемат необходимата доза от медикамента. Проведени са клинични изследвания за прекратяване на лечението с иматиниб при пациенти, които са съхранили дълбок молекулярен отговор поне през последните две години. При около 40% от участниците в изследването не се наблюдава изменение на степента на отговор. Тази фаза носи името „ремисия без лечение“. В хода на изследването пациентите се наблюдават между една до четири години. До този момент обаче няма достатъчно данни, позволяващи да се одобри отмяната на лечението извън тези контролируеми експерименти. Такива експерименти продължават да провеждат се и в настоящия момент. В хода им са включени и други методи, например периодично спиране на приема на лекарствения препарат.

Прекратяването на лечението в рамките на клиничните изследвания е възможно при отделни пациенти, ако им е осигурено висококвалифицирано наблюдение на молекулярния отговор в сертифицирана лаборатория поне един път месечно. Възможността за прекратяване на лечението има голямо значение за жените, планиращи бременност, тъй като по време на лечение с тирозин кинази инхибитори (ТКИ) бременността е противопоказана.

## Странични ефекти

---

При различните лекарства се наблюдават различни странични ефекти. ТКИ не са изключение. Вашият лекуващ лекар ще има в предвид това при избора на препарат за лечение, отчитайки характеристиките на Вашата ХМЛ, а също така и другите заболявания, които имате и не са свързани директно с Вашата ХМЛ.

Страничните ефекти на ТКИ се разделят на три общи групи:

1. Първата група включва сериозните странични ефекти, настъпили по време на първата фаза на лечение. Те се поддават на лечение, но може да Ви се наложи да прекратите лечението или да намалите дозата на лекарството. Един от всеки десет пациента е принуден да спре лечението окончателно.

2. Втората група пациенти имат по-леки странични ефекти, които развиват по време на лечението и които могат да се превърнат в хронични. Тези ефекти също се поддават на лечение и са поносими, но все пак влошават качеството на живот на пациента. Тяхното наличие често довежда до нередовен прием на предписаният препарат, което се явява главна причина за неуспешно лечение. Много от тези ефекти се наблюдават при приема на всички ТКИ, като се различават по това колко често се проявяват и как се понасят от пациента. Следователно някои пациенти могат да имат полза от промяната на ТКИ, които приемат в хода на лечението и това да се отрази благоприятно чрез липсата на някои или всички странични ефекти.

3. Третата група включва в себе си късни усложнения (които например не са свързани директно с приема на ТКИ) и които в дългосрочна перспектива могат да окажат негативно въздействие на Вашата сърдечно-съдова система, Вашата дихателна система, черния дроб или панкреаса, Вашата имунна система или метаболизма (обмяната на веществата в организма).

Всички ТКИ могат да повлияят негативно на сърдечните функции, за това при наличие на сърдечна недостатъчност, те (ТКИ) трябва да се използват с повишено внимание. Ако при Вас в миналото са били налице сърдечни проблеми, това обезателно трябва да се съобщи на лекуващия Ви лекар.



Нилотиниб е свързан със заболяванията на съдовете (артериите). Дазатиниб е свързан в голяма част с усложнения в белия дроб и плеврата (тънък слой тъкан, която покрива белия дроб и гръдния кош от вътрешната страна – Виж <http://bg.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%B0>)

Към момента на публикуване на препоръките на ELN в 2013 година съществуваха прекалено малко сведения за страничните ефекти от лечението с препаратите бозутиниб и понатиниб. От тогава до сега са публикувани някои данни, описващи страничните ефекти на тези два препарата и как тези странични ефекти да се контролират.

Късните или дългосрочни странични ефекти от лечението с ТКИ от второ поколение и свързаните с тях усложнения, още не са съвсем добре изучени и не са съвсем добре изяснени. По тази причина е необходимо, без изключение, всички пациенти, лекуващи се с ТКИ от второ поколение да се наблюдават без прекъсване.

## Бъдете активен пациент

---

### Препоръки и полезни съвети

Препоръките в никакъв случай не заменят лекарските консултации. Те са предназначени за по-добро разбиране на лечението на ХМЛ, изследванията и резултатите. Бъдете активен пациент, по този начин може да подобрите резултатите от своето лечение. Спазвайте следните съвети:

**1. Намерете лекар, който най-добре е запознат с Вашето състояние** и е лекувал голям брой пациенти с ХМЛ. Това е особено важно в обострена фаза на болестта или в напреднал етап, ако резултатите от изследванията не са напълно ясни или имате необичайни странични ефекти от лечението. Опитният лекар играе много важна роля.

**2. Непременно беседвайте с Вашият лекуващ доктор за състоянието Ви във всеки етап на лечение** или етап на заболяването, особено при спиране или промяна на лечението. Задавайте въпроси до момента, до който не получите разбираем за Вас отговор.

**3. Запознайте се с целите на Вашето лечение.** Най-добрият начин е да си водите дневник, където да записвате приема и кое лекарство приемате, кога, страничните ефекти и резултатите от изследванията.

**4. Уверете се, че Вашият лекар проследява ефективността на Вашето лечение точно.** Не пропускайте редовните визитации, тъй като неконтролируемостта на ХМЛ е животозастрашаваща.

**5. При Вас се наблюдават странични ефекти?** Запишете ги и разкажете за тях на лекуващият Ви лекар на следващата консултация. Вероятно той ще може да Ви помогне, но само ако знае за тях.

**6. Попитайте лекаря си, дали вземането на участие в клинични проучвания е възможно за Вас.** В някои случаи това не само може да бъде от потенциална полза за Вас, но също така и за бъдещите пациенти с ХМЛ.

**7. Лечението изисква време.** Преходът към друго лечение трябва да се основава на достатъчно данни. Ако резултатите от изследванията Ви не са ясни е необходимо да се изследвате отново.

**8. Само лекарствата, които се вземат, могат да работят и да помагат.** Уверете се, че приемате лекарството по предписание и не пропускайте приема му. Има

доказателства, че приема на лекарство не по предписанието на лекаря може да окаже отрицателно влияние на лечението на болестта. Обсъдете с лекаря си, ако имате намерение да спрете временно лечението си или да го прекъснете.

**9. Обърнете се за подкрепа и поддръжка и споделете опита си.** Намерете хора, които също живеят с ХМЛ или група за поддръжка на пациентите с ХМЛ. Такива групи има в повече от 70 страни по света. На интернет страница на CML Advocates Network има списък с тези групи от целият свят: <http://www.cmladvocates.net/cml-groups-list>

**10. Поговорете с членовете на Вашето семейство и приятелите си за това, как те могат да Ви помогнат.** Вие може да вземете със себе си при следващата консултация с лекаря Ви член на Вашето семейство или добър приятел, за да може двамата да изслушат информацията от лекаря и да водите записки. Запомнете – не сте сам!!!

### Вие се опитвате да намерите група за подкрепа?

Групите за подкрепа на пациентите могат да Ви помогнат да осъществите контакт с други пациенти, да получите допълнително информация за Вашето заболяване и друга полезна информация, а също така и да намерите опитен специалист за получаване на второ мнение относно Вашето лечение и стадия на заболяването Ви. За да намерите такава група във Вашата страна, моля посетете интернет страницата на групата за защита на пациентите с ХМЛ (CML Advocates Network): <http://www.cmladvocates.net/cml-groups-list>

## Изказване на благодарности

---

Това обобщено ръководство за пациенти с ХМЛ се основава на препоръките на European LeukemiaNet ([http://www.leukemia-net.org/content/home/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html)) recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 (Препоръки на европейската левкемична мрежа по изучаването и лечението на хроничната миелогенна левкемия от 2013 година). Публикувано в медицинското списание Blood в 2013 година (Vaccarani, M et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84). Копие от това издание може да намерите при Вашия лекуващ лекар, университетските библиотеки или групите за подкрепа на пациентите.

Работната група изказва своята благодарност на Марион Алцер (Marion Alzer) за подготовката и редактирането на това издание.

Отговорност за пълнотата и редактираното съдържание носи групата за защита на пациентите с ХМЛ (CML Advocates Network, <http://www.cmladvocates.net>), чиято интернет страница е предоставена и собственост на Фонда за защита на болните от левкемия (Leukemia Patient Advocates Foundation) с адрес Мюнцграбен 6, 3000 Берн, Швейцария (Münzgraben 6, 3000 Bern, Switzerland). Управлението на проекта, превода и отпечатването се осъществиха благодарение на подкрепата на Bristol-Myers Squibb, компанията, която отдели нужните средства за групата за защита на пациентите с ХМЛ (CML Advocates Network).

Версия: 19 септември 2014 г. (v3.4/2014)