

Preporuke za lečenje bolesnika sa CML

Kratak pregled ELN preporuka za lečenje CML prilagođen pacijentima

Published by the



CML AdvocatesNetwork

Sadržaj

Uvod radne grupe.....	2
Trenutno dostupni načini lečenja CML.....	3
Ciljevi lečenja CML.....	4
Procena rizika u trenutku dijagnoze.....	5
Pokazatelji u lečenju CML.....	5
Definicije odgovora.....	5
Nivoi odgovora i upozorenja u prvoj liniji lečenja.....	7
Nivoi odgovora i upozorenja u drugoj liniji lečenja.....	8
Izbor lečenja u hroničnoj fazi.....	9
Izbor lečenja u fazi akceleracije.....	10
Prekid lečenja.....	10
Nuzefekti.....	10
Budite aktivni pacijent.....	11
Neka razmišljanja i saveti.....	11
Pokušavate da nađete grupu za pomoć pacijentima sa CML?.....	12
Izrazi zahvalnosti.....	12

Uvod radne grupe

Hronična mijeloidna leukemija (CML) je bolest krvi i koštane srži koja nastaje kao rezultat maligne, zloćudne transformacije matične ćelije krvi. Matične ćelije su "seme" ćelija krvi i nalaze se u koštanoj srži, iz koga se razvijaju osnovne vrste krvnih ćelija: bela i crvena krvna zrnca i krvne pločice. Matične ćelije leukemije nisu normalne i prouzrokuju preveliku proizvodnju belih krvnih zrnaca, koja ulaze u krvotok i cirkulišu kroz telo. Obično, mada ne uvek, dolazi do uvećanja slezine. Konačno, ćelije CML zamenjuju normalne ćelije u koštanoj srži i sprečavaju proizvodnju normalnih ćelija krvi. Sa napredovanjem bolesti, broj zdravih, normalnih belih krvnih zrnaca opada. Pored toga, može doći do prevelike proizvodnje nezrelih ćelija leukemije, koje su poznate kao blasti.

U ćelijama bolesnika sa CML deo jednog hromozoma (broj 9) zamenjuje mesto sa delom drugog hromozoma (broj 22), što dovodi do formiranja tzv. Filadelfija hromozoma. Kao posledica ovog transfera, gen pod nazivom ABL, koji se nalazi na hromozomu 9, prebacuje se na gen pod nazivom BCR, koji se nalazi na hromozomu 22. Spajanjem BCR i ABL gena stvara se nenormalan gen na osnovu koga se stvara protein sa tirozin kinaznom aktivnošću koja je povećana i slabo kontrolisana. Delovanje ovog proteina dovodi do povećanja broja belih krvnih zrnaca i smatra se glavnim uzrokom CML. Lečenje usmereno ka zaustavljanju tirozin-kinazne aktivnosti ovog BCR-ABL definisanog proteina dovelo je do revolucije u lečenju CML tokom poslednjih 15 godina.

European LeukemiaNet (ELN), akademska istraživačka mreža, čiji je osnivač Evropska unija, izdala je preporuke za lečenje CML 2006., 2009. i 2013. godine. Ove preporuke zasnivaju se na zajedničkom mišljenju 32 stručnjaka za CML iz Evrope, Amerike i azijsko-pacifičkog regiona, zasnovanom na najboljim naučnim podacima dostupnim u trenutku objavljivanja. One su namenjene lekarima, kako bi pacijentima koji boluju od CML, poput Vas, pomogli da dobiju nabolji pristup u lečenju, a lekari koji leče bolesnike sa CML treba da ih smatraju standardom.

Pacijentima će možda biti teško da shvate preporuke za lečenje CML. Stoga smo ovaj dokument napisali pojednostavljenim jezikom, kako bismo pacijentima koji boluju od CML pružili jednostavni pregled informacija sadržanih u ELN preporukama.

Ažurirana verzija ELN preporuka iz 2013. godine pokazuje da su se pojavili novi lekovi za lečenje CML. Definisani su važni ciljevi u praćenju efektivnosti terapije, a uključena je i uloga dijagnostičkih testova. Ovaj dokument usmeren je isključivo na sadržaj preporuka koje su izdate 2013. godine i važi sve dok ELN ne objavi novu ili ažuriranu verziju Preporuka za lečenje CML.

Nadamo se da će vam ovaj pregled biti korisno sredstvo u razgovorima o lečenju sa vašim lekarom i u izboru lečenja. Treba da razmislite o tome da li ovaj dokument treba da ponesete sa sobom kad sledeći put krenete kod lekara.

Ovaj kratak pregled napisala je sledeća radna grupa advokata pacijenata:

- **Jan Geissler** (predsednik radne grupe), CML Advocates Network / LeukaNET, Nemačka
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italija
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, Francuska
- **Euzebiusz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Poljska
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Ujedinjeno Kraljevstvo
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Republika Češka
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, Izrael
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Holandija

Ovaj pregled su ocenili sledeći stručnjaci:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, Univerzitetska bolnica "St Orsola", Bolonja, Italija
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Univerzitet u Bordou, Francuska
- **Prof. Giuseppe Saglio**, Univerzitet u Torinu, Italija
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, Univerzitetski medicinski centar, Slobodni univerzitet u Amsterdamu, Holandija
- **Prof. Pia Raanani**, Medicinski centar "Rabin", Petah Tikva, Izrael

Ovaj dokument je rezultat projekta koji su zaista vodili pacijenti. Autorsko pravo i pravo vlasništva nad ovim dokumentom pripada isključivo CML Advocates Network. On je dostupan na nekoliko jezika na <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Trenutno dostupni načini lečenja CML

Hronična mijeloidna leukemija (CML) je od smrtonosne bolesti postala bolest koja se može uspešno kontrolisati kod većine pacijenata. Kod pacijenata koji se pravilno leče i imaju dobre odgovore na lečenje, ona više ne predstavlja opasnost kao nekada. Od prve primene imatiniba 2001. godine, lekari su značajno napredovali u lečenju CML. Ne samo da mnogi pacijenti preživljavaju duže, već uživaju u kvalitetnom životu.

Da bi unapredili lečenje bolesnika, European LeukemiaNet (ELN) mreža napravila je preporuke za lečenje 2006., 2009. i 2013. godine. Važno je uočiti da se terapije pojedinih pacijenata razlikuju od preporuka datih u ovom dokumentu. Ove razlike mogu biti posledica karakteristika njihove bolesti kao i proceni njihovog pojedinačnog zdravstvenog stanja. Ovaj kratak pregled stoga možete koristiti kao polaznu osnovu za razgovor sa svojim lekarom. Možete tražiti objašnjenja ukoliko imate utisak da vaš lekar ne sledi ELN preporuke.

Lečenje se prepisuje određenim redosledom, koji je poznatiji kao prva linija, druga linija i treća linija terapije. Pacijent će verovatno uzimati neki BCR-ABL inhibitor. BCR-ABL inhibitori nazivaju se još inhibitori tirozin-kinaze ili TKI. Ovi lekovi deluju tako što zaustavljaju aktivnost BCR-ABL gena, odnosno njegovog proteina koji izaziva CML. Ovi lekovi mogu značajno da smanje napredovanje bolesti i time povrate "zdravlje", ali nismo sigurni da li mogu da izleče CML.

Proteklih nekoliko godina pacijenti koji boluju od CML-a imali su dobrobit boljeg lečenja uz pomoć sledećih lekova:

1. **Imatinib** (Glivec®)
2. **Dasatinib** (Sprycel®)
3. **Nilotinib** (Tasigna®)
4. **Bosutinib** (Bosulif®)
5. **Ponatinib** (Iclusig®)

Dostupni lekovi za lečenje CML opisani su u daljem tekstu:

1. Imatinib i kombinacije

Imatinib je prvi inhibitor tirozin-kinaze korišćen u lečenju CML-a. On uglavnom postiže dobar odgovor kod većine pacijenata sa CML. Izveštaji kažu da je nakon 5 godina sveukupno preživljavanje pacijenata između 92% i 97%. Međutim, može se desiti da neki pacijenti uopšte ne odgovore na imatinib ili ne odgovore na lečenje dovoljno dobro. Ovi pacijenti nazivaju se rezistentnim. Drugi pacijenti možda neće tolerisati lek. Većini ovih rezistentnih ili netolerantnih pacijenata uvodi se lečenje primenom drugih inhibitora tirozin-kinaze. Imatinib je, takođe, korišćen u kombinaciji sa citarabinom i sa interferonom alfa, ali ovim kombinacijama nije postignut bolji rezultat u odnosu na onaj postignut samo primenom imatiniba. Imatinib se najčešće koristi u prvoj liniji lečenja, a u određenim slučajevima, može se koristiti kao druga ili čak treća linija lečenja. Uobičajena doza imatiniba je 400mg dnevno, ali su uspešno primenjivane i druge doze.

2. Dasatinib ili nilotinib

Vaš lekar vam može prepisati drugi BCR-ABL inhibitor tirozin-kinaze, dasatinib ili nilotinib, koji se često nazivaju drugom generacijom tirozin-kinaza inhibitora. Razlozi za to mogu biti: vaša ranija i sadašnja oboljenja ili promene u vašim ćelijama leukemije. Čelije leukemije mogu se biološki menjati kroz mutacije, pomoću kojih postaju rezistentne na trenutno lečenje. Neke rezistentne ćelije možda neće dobro odgovoriti na dasatinib ili nilotinib, ili ni na jedan od dva leka. Dasatinib i nilotinib se takođe mogu koristiti kao prva linija lečenja umesto imatiniba. Rani rezultati kliničkih ispitivanja sprovedenih na pacijentima lečenih ovim lekovima u prvoj liniji ukazuju na to da ovi lekovi mogu postići brži i jači odgovor nego imatinib. Izbor leka za vaše stanje može biti donet na osnovu procene pratećih efekata ovog leka ili drugih lekova koje istovremeno uzimate, stepena rezistentnosti usled određenih mutacija i drugih bolesti koje imate. Dasatinib ili nilotinib mogu se primenjivati kao druga linija lečenja u slučaju rezistentnosti ili netolerantnosti na imatinib, ili se mogu primenjivati odmah kao prva linija terapije. U određenim slučajevima, takođe, se mogu uzimati kao treća linija lečenja.

3. Bosutinib

Ako ste lečeni pomoću jednog ili više gore navedenih BCR-ABL inhibitora tirozin-kinaze i niste povoljno odgovorili na njih, odnosno razvili ste rezistentnost ili ste bili netolerantni na prethodnu terapiju, možda će vam

biti prepisan bosutinib (druga generacija tirozin-kinaza inhibitora). BCR-ABL tirozin-kinaza inhibitor, bosutinib, može se prepisati kao druga linija lečenja pacijentima za koje se imatinib, nilotinib i dasatinib smatraju neodgovarajućim opcijama lečenja.

4. Ponatinib

Kod nekih pacijenata, BCR-ABL tirozin-kinaza inhibitor, ponatinib (treća, a ne druga druga generacija tirozin-kinaza inhibitora), predstavlja još jednu opciju lečenja. Ponatinib vam može biti prepisan kao druga linija lečenja ako ne odgovorite na prvu liniju lečenja pomoću imatiniba, dasatiniba ili nilotiniba. Ponatinib vam, takođe, može biti prepisan kao treća linija lečenja ukoliko ne odgovorite ili postanete netolerantni na druga dva TK inhibitora. Prisustvo genetske mutacije pod nazivom T315I dovodi do rezistentncije, nedelotvornosti svih drugih lekova, osim ponatiniba. Međutim, ako ste u prošlosti imali srčana oboljenja ili kardiovaskularne probleme, vaš lekar će pažljivo razmisliti da li je lečenje ponatinibom za vas odgovarajuće.

5. Transplantacija matičnih ćelija

Ukoliko nijedan od navedenih lekova ne deluje dobro, transplantacija matičnih ćelija može biti opcija lečenja za pacijente sa CML u hroničnoj fazi, koji su pokazali rezistentnost ili netolerantnost na bar jedan tirozin-kinazni inhibitor druge generacije. Za pacijente sa CML u fazi akceleracije, transplantacija matičnih ćelija je opcija kada nije postignut optimalan odgovor na lečenje. Pacijente u fazi blastne krize treba podvrgnuti transplantaciji matičnih ćelija samo ukoliko se druga hronična faza može postići intenzivnom hemioterapijom, sa ili bez inhibitora tirozin-kinaza.

Transplantacija matičnih ćelija podrazumeva uzimanje zdravih matičnih ćelija od donora i to se naziva alogena transplantacija matičnih ćelija. Nove matične ćelije mogu pomoći vašem telu da napravi dovoljno zdravih crvenih i belih krvnih zrnaca i krvnih pločica. Ukoliko je uspešna, transplantacija može izlečiti vašu bolest. Međutim, transplantacija može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema, pa čak i smrti. Zato u većini slučajeva transplantacija nije prva opcija lečenja.

Još nema dovoljno podataka o upotrebi tirozin-kinaza inhibitora pre i/ili nakon transplantacije koštane srži kod pacijenata sa CML. Međutim, konkretni problemi u bezbednosti nisu zabeleženi. Pacijentima se ovi lekovi daju pre i/ili nakon transplantacije koštane srži onda kada se smatra da je rizik od relapsa bolesti visok.

6. Interferon alfa i kombinacije

Pre uvođenja imatiniba početkom 2000-tih, interferon-alfa bio je izbor u lečenju ukoliko transplantacija matičnih ćelija nije bila izvodljiva. Interferon-alfa uzrokuje izumiranje ćelija CML. Kada se primeni kao monoterapija u visokim dozama, dobar odgovor na lečenje može se postići samo kod malog broja pacijenata. Pored toga, nusfekti su česti pri primeni visokih doza potrebnih u monoterapiji. Danas se interferon-alfa klinički testira u kombinaciji sa BCR-ABL tirozin-kinaza inhibitorima, sa ciljem da se indukuju dodatni imunološki efekti na ćelije CML. Tirozin-kinaza inhibitore ne treba koristiti tokom trudnoće jer mogu da naškode nerođenom detetu. Stoga, primena interferona-alfa može biti korisna za kontrolisanje bolesti do porođaja.

7. Hidroksiurea

Hidroksiurea se primenjuje kao oralna hemioterapija koja se može koristiti kraći vremenski period pre početka lečenja tirozin-kinaza inhibitorima, tj. do potvrđivanja dijagnoze CML ili onda kada je broj krvnih zrnaca visok u trenutku postavljanja dijagnoze. Ona smanjuje broj belih krvnih zrnaca.

Ciljevi lečenja CML

Ljudi koji žive sa CML različito reaguju na lečenje, ali postoje opšti ciljevi koji se mogu odrediti i koji su pokazatelji koji vama i vašem lekaru pokazuju da li terapija deluje. Neki od njih su:

- vraćanje krvne slike u normalu (hematološki odgovor) i
- oslobađanje od same leukemije, odnosno smanjenje broja leukemijskih ćelija, što se utvrđuje nestankom Filadelfija hromozoma (kompletan citogenetski odgovor) i/ili smanjenjem nivoa BCR-ABL (različiti stepeni molekularnog odgovora).

Odeljci i tabele koje slede predstavljaju kratak pregled najnovijih preporuka za lečenje hronične mijeloidne leukemije, koji su objavila 32 stručnjaka za CML, povezani u European LeukemiaNet (ELN) panel.

Ovo su opšte preporuke. Stvarni ciljevi vašeg lečenja vremenom se mogu menjati na osnovu stanja vaše CML, vaših godina starosti, nuzefekata sa kojima se suočavate, vašeg odgovora na lečenje i vašeg opšteg zdravlja. Tokom lečenja vaš lekar će pratiti stanje vaše CML uz pomoć testova krvi i koštane srži. Ovi testovi pomoći će vašem lekaru da proceni da li su ciljevi lečenja ostvareni. Sledeće tabele pomoći će vam da razumete rezultate svojih testova i izbor svog lečenja.

Procena rizika u trenutku dijagnoze

Nekoliko faktora, kao što su vaše godine starosti, veličina slezine ili specifičan broj krvnih zrnaca, mogu imati uticaja na vaš odgovor na lečenje pomoću tirozin-kinaza inhibitora, kao i na ishod lečenja. Ovi faktori se moraju proceniti pre nego što počnete sa lečenjem i oni se nazivaju osnovni prognostički faktori. Njihove vrednosti se koriste za izračunavanje procene vašeg relativnog rizika, čime se utvrđuje da li spadate u niskorizičnu ili visokorizičnu grupu nakon dijagnoze CML. Ukoliko znate nivo svog rizika, vama i vašem lekaru biće lakše da izaberete pravu terapiju.

Postoje tri prognostička sistema pomoću kojih možete izračunati procenu rizika: Sokal, Hasford i EUTOS. Smatra se da sva tri sistema imaju jednaku vrednost.

Postoje i drugi faktori koji, kada su prisutni u trenutku dijagnoze, ukazuju na manje povoljnu prognozu. U njih spadaju i neke dodatne specifične hromozomske promene u ćelijama sa Filadelfija hromozomom, kao trizomija 8 i 19, i nazivaju se hromozomske promene "glavnog puta transformacije bolesti".

Pokazatelji u lečenju CML

Definicije odgovora

Reč "odgovor" opisuje kako vaša CML reaguje na lečenje.

Optimalan odgovor

znači da ima izgleda da odgovor na lečenje omogući preživljavanja slično onome u opštoj populaciji. Nema indikacija da treba promeniti lečenje.

Neuspeh

znači da određena terapija nema izgleda da bude delotvorna na duže staze. Zato treba promeniti terapiju. Vi i vaš lekar treba da porazgovarate o opciji promene lečenja, ukoliko je to moguće.

Upozorenja

su signali koji pokazuju da vaša bolest ne daje željeni odgovor na određenu terapiju. Vaš lekar vas može češće pregledati i koristiti ove signale kako bi odlučio da li vam je potrebna promena terapije.

Cilj lečenja CML-a je postići remisiju bolesti. Kod CML remisija bolesti je definisana kroz:

- **Kompletan hematološki odgovor (CHR)** — krvna slika se vratila u normalu i testovi ne pokazuju postojanje nezrelih leukocita. Takođe, veličina slezine se vratila u normalu, ukoliko je bila uvećana.
- **Kompletan citogenetski odgovor (CCgR)** — Citogenetskom analizom ćelija koštane srži ne može se naći nijedna ćelija sa Filadelfija hromozomom.
- **Majorski molekularni odgovor (MMR)** — PCR testom (test krvi kojim se mogu detektovati i prebrojati male količine specifičnih delova gena) i dalje se mogu detektovati BCR-ABL, ali na niskom nivou (nivoi BCR-ABL ispod 0.1%). Lekari ovo smatraju odličnim odgovorom.
- **Duboki molekularni odgovor (MR4 ili MR4.5)** — PCR test i dalje može detektovati CML, ali na veoma niskom nivou, blizu granice tehničke detekcije (nivoi BCR-ABL ispod 0.01% za MR4 i ispod 0.0032% za MR4.5).
- **Molekularno nedetektovana bolest** — PCR test ne može detektovati BCR-ABL u krvi ili koštanoj srži. Međutim, može se desiti da većina bolesnika sa CML još uvek ima malu količinu BCR-ABL gena, koja se tehnički ne može detektovati.

Za razliku od drugih pacijenata koji imaju rak, pacijenti sa CML u remisiji nisu izlečeni i na osnovu sadašnjih saznanja ne može im se preporučiti prestanak terapije izvan kontrolisanih kliničkih posmatranja, osim kod pojedinih pacijenata sa odgovarajućim, visokokvalitetnim praćenjem u mesečnim intervalima. Čak i kada testovi ne mogu da nađu tragove CML u vašim ćelijama, bolest se može ponovo javiti (relaps).

Vaš lekar će zahtevati da radite testove u različitim vremenskim periodima kako bi se mogao pratiti odgovor na terapiju. Tabela 1 prikazuje kako će vaši laboratorijski rezultati izgledati u remisiji i koliko često treba da se testirate. Praćenje se može vršiti pomoću molekularnog ili citogenetskog testa ili pomoću oba testa.

Tabela 1.

	Remisija	Testiranje
Hematološki Kompletan (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Broj krvnih pločica <450,000/μL • Broj belih krvnih zrnaca <10,000/μL • Leukocitna diferencijalna formula nema nezrelih granulocita i bazofili <5% • Slezina nije opipljiva 	<p>Testiranje krvi pri dijagnozi. Zatim na svakih 15 dana dok se ne postigne i potvrdi kompletan hematološki odgovor.</p> <p>Testiranje najmanje na 3 meseca ili po potrebi.</p>
Citogenetski Nikakav	> 95% ćelija sa Filadelfija hromozomom	<p>Citogenetski test koštane srži pri dijagnozi, na 3, 6 i 12 meseci dok se ne postigne i potvrdi potpuni citogenetski odgovor. Nakon 12 meseci, ako se postigne MMR na molekularnim testovima, citogenetsko testiranje koštane srži potrebno je samo ako je standardizovano molekularno testiranje nedostupno.</p> <p>U slučaju signala upozorenja, ponovite sve citogenetske i molekularne testove jednom mesečno.</p> <p>U slučaju neuspeha lečenja ili progresije do faze akceleracije ili faze blastne krize, treba obaviti citogenetske analize ćelija koštane srži, molekularno testiranje (PCR) i molekularnu analizu.</p>
Minimalan	66-95% ćelija sa Filadelfija hromozomom	
Minor	36-65% ćelija sa Filadelfija hromozomom	
Delimičan (PCgR)	1-35% ćelija sa Filadelfija hromozomom	
Kompletan (CCgR)*	Nema ćelija sa Filadelfija hromozomom (u najmanje 20 ćelija)	
Molekularni Major (MMR, MR3.0)	\leq 0.1% BCR-ABL na međunarodnoj skali (IS)	<p>Molekularno testiranje (PCR): svaka 3 meseca, dok se ne postigne i potvrdi MMR (BCR-ABL \leq 0.1%). Zatim na svakih 3-6 meseci.</p>
Duboka molekularna remisija MR ^{4.0}	Ili bolest koja se može detektovati sa < 0.01% BCR-ABL (IS) ili nedetektovana bolest sa > 10,000 kopija ABL gena u uzorku	
MR ^{4.5}	Ili bolest koja se može detektovati sa < 0.0032% BCR-ABL (IS) ili nedetektovana bolest sa > 32,000 kopija ABL gena u uzorku	
Nedetektovan	PCR test ne može detektovati nijedan BCR-ABL gen u krvi	
Mutaciona analiza	Nema prisustva mutacija	<p>Mutaciona analiza Sanger sekvenciranjem (posebna tehnika za detekciju mutacija) preporučuje se samo u slučajevima progresije, neuspeha i upozorenja.</p>

\leq znači manje od ili jednako; > znači više od

*Takođe se može meriti fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH) što je još jedna metoda za detektovanje Filadelfija hromozoma u krvnim zrnima.

Nivoi odgovora i upozorenja u prvoj liniji lečenja

Da li se nalazite u hroničnoj fazi CML i uzimate 400mg imatiniba dnevno ili uzimate 100mg dasatiniba ili nilotiniba dva puta dnevno kao prvu terapiju terozin-kinaza inhibitorima posle dijagnoze? U tabeli 2 pogledajte definicije ciljeva lečenja.

Tabela 2.

Vreme	Optimalni odgovor	Upozorenja	Neuspeh
Pri dijagnozi	(Ne primenjuje se u ovoj fazi)	Visoko rizična bolest na osnovu skorova kao što su Sokal/EUTOS/Hasford skor sistem ili dodatne "major" hromozomske promene u ćelijama sa Filadelfija hromozomom*	(Ne primenjuje se u ovoj fazi)
3 meseca	BCR-ABL \leq 10% na PCR testu i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom \leq 35% na citogenetskom testu	BCR-ABL $>$ 10% na PCR testu i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom 36-95% na citogenetskom testu	Nema kompletnog hematološkog odgovora i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom $>$ 95% na citogenetskom testu
6 meseci	BCR-ABL $<$ 1% na PCR testu i/ili nema ćelija sa Filadelfija hromozomom na citogenetskom testu	BCR-ABL 1-10% na PCR testu i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom 1-35% na citogenetskom testu	BCR-ABL $>$ 10% na PCR testu i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom $>$ 35% na citogenetskom testu
12 meseci	BCR-ABL \leq 0.1% na PCR testu	BCR-ABL 0.1-1% na PCR testu	BCR-ABL $>$ 1% na PCR testu i/ili bar jedna ćelija sa Filadelfija hromozomom na citogenetskom testu
Bilo kada u toku lečenja	BCR-ABL \leq 0.1% na PCR testu	Dodatne "major" hromozomske promene u ćelijama koje nemaju Filadelfija hromozom (npr. nenormalnosti u hromozomu 7 bez prisutnih promena u hromozomima 9 i 22)	<ul style="list-style-type: none"> Gubitak kompletnog hematološkog odgovora, kompletnog citogenetskog odgovora ili MMR** Mutacije Dodatne "major" hromozomske promene u ćelijama sa Filadelfija hromozomom

*Ćelije sa Filadelfija hromozomom nazivaju se i Ph pozitivne ćelije ili Ph+ ćelije; ćelije bez Filadelfija hromozoma nazivaju se Ph negativne ćelije ili Ph- ćelije;

** Potrebno je da gubitak MMR bude potvrđen u dva molekularna testa uzastopno i da na jednom nivo BCR-ABL bude \geq 1%.

Nivoi odgovora i upozorenja u drugoj liniji lečenja

Da li uzimate dasatinib, nilotinib, bosutinib ili ponatinib kao terapiju nakon lečenja nekim drugim tirozin-kinaza inhibitorom? U tabeli 3. pročitajte definicije ciljeva lečenja. Ove definicije su uglavnom zasnovane na podacima navedenim za nilotinib i dasatinib i sve dok ne bude dostupno više podataka, oni će privremeno važiti i za bosutinib i ponatinib.

Tabela 3.

Vreme	Optimalan odgovor	Upozorenja	Neuspeh
U početnoj liniji (=neposredno pred početak druge linije lečenja)	(Ne primenjuje se u ovoj fazi)	Nema kompletnog hematološkog odgovora ili gubitak kompletnog hematološkog odgovora, ili nedostatak kompletnog citogenetskog odgovora na prvu liniju tirozin-kinaza inhibitora, ili visok rizik po definiciji Sokal/EUTOS/Hasford skor sistema	(Ne primenjuje se u ovoj fazi)
3 meseca	BCR-ABL \leq 10% na PCR testu i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom \leq 65% na citogenetskom testu	BCR-ABL $>$ 10% na PCR testu i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom 65-95% na citogenetskom testu	Nema kompletnog hematološkog odgovora, ili ćelije sa Filadelfija hromozomom $>$ 95% na citogenetskom testu, i/ili nove mutacije
6 meseci	BCR-ABL \leq 10% na PCR testu i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom $<$ 35% na citogenetskom testu	Ćelije sa Filadelfija hromozomom 35-65% na citogenetskom testu	BCR-ABL $>$ 10% na PCR testu, i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom $>$ 65% na citogenetskom testu, i/ili nove mutacije
12 meseci	BCR-ABL $<$ 1% na PCR testu i/ili nema ćelija sa Filadelfija hromozomom na citogenetskom testu	BCR-ABL 1-10% na PCR testu i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom 1-35% na citogenetskom testu	BCR-ABL $>$ 10% na PCR testu, i/ili ćelije sa Filadelfija hromozomom $>$ 35% na citogenetskom testu, i/ili nove mutacije
Bilo kada u toku lečenja	BCR-ABL \leq 0.1% na PCR testu	Dodatne "major" hromozomske promene u ćelijama koje nemaju Filadelfija hromozom (npr. nenormalnosti u hromozomu 7), ili BCR-ABL $>$ 0.1% na PCR testu	<ul style="list-style-type: none"> • Gubitak kompletnog hematološkog odgovora • gubitak kompletnog/delimičnog citogenetskog odgovora • nove mutacije • gubitak MMR* • dodatne "major" hromozomske promene u ćelijama sa Filadelfija hromozomom

* Potrebno je da gubitak MMR bude potvrđen u dva molekularna testa uzastopno i da na jednom nivo BCR-ABL bude \geq 1%.

Izbor lečenja u hroničnoj fazi

Da li se nalazite u hroničnoj fazi CML? Pročitajte tabelu 4 da biste saznali opcije u prvoj, drugoj i trećoj liniji lečenja, uključujući i transplantaciju matičnih ćelija. Izbor leka zavisi od karakteristika bolesti, vašeg opšteg stanja, različitih tipičnih nuzefekata svakog leka i drugih faktora.

Tabela 4.

Linija lečenja	Koji pacijenti?	Kakvo lečenje?
Prva linija	Svi pacijenti	Imatinib 400mg dnevno, nilotinib 300mg dva puta dnevno ili dasatinib 100mg jednom dnevno. Određivanje HLA tipa* pacijenata, njihovih braće i sestara treba vršiti samo u slučaju upozorenja (visokog rizika, dodatnih "major" hromozomskih promena u ćelijama sa Filadelfija hromozomom).
Druga linija (posle imatiniba, nilotiniba ili dasatiniba)	Pacijenti koji imaju znake toksičnosti i netolerantnosti	<i>Kod netolerantnih pacijenata:</i> pređite na bilo koji drugi tirozin-kinaza inhibitor odobren za prvu liniju, u standardnoj dozi. <i>Kod rezistentnih pacijenata:</i> Veća doza (imatinib 400mg dva puta dnevno, nilotinib 400mg dva puta dnevno, dasatinib 70mg dva puta dnevno ili 140mg jednom dnevno), uzimajući u obzir potencijalne mutacije, nuzefekte prethodnih terapija i prateće bolesti koje mogu biti važne. Češće se daje drugi lek nego veća doza imatiniba.
Druga linija (posle imatiniba)	Pacijenti sa neuspešnim lečenjem	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500mg dnevno) ili ponatinib (45mg dnevno). Odrediti HLA tip pacijenta i njegovih braće i sestara.
Druga linija (posle nilotiniba)	Pacijenti sa neuspešnim lečenjem	Dasatinib, bosutinib ili ponatinib. Odrediti HLA tip pacijenta i njegovih braće i sestara. Uzmite u obzir transplantaciju matičnih ćelija.
Druga linija (posle dasatiniba)	Pacijenti sa neuspešnim lečenjem	Dasatinib, bosutinib ili ponatinib. Odrediti HLA tip pacijenta i njegovih braće i sestara. Uzmite u obzir transplantaciju matičnih ćelija.
Treća linija (posle dva tirozin kinaza inhibitora)	Pacijenti koji ne odgovore i/ili su netolerantni na dva tirozin-kinaza inhibitora. Svi podobni pacijenti.	Bilo koji od preostalih tirozin-kinaza inhibitora. Može se preporučiti transplantacija matičnih ćelija, ukoliko je izvodljiva.
Bilo koja linija	Pacijenti koji nose T315I mutaciju	Ponatinib. Odrediti HLA tip pacijenta i njegovih braće i sestara. Uzmite u obzir transplantaciju matičnih ćelija.

*Ljudski leukocitni antigeni (HLA) su specifični markeri koji se nalaze na većini ćelija vašeg tela. Vaš imuni sistem koristi ove markere da prepozna koje ćelije pripadaju vašem telu, a koje ne. HLA tipizacija određuje koliko se markeri pacijenta podudaraju sa markerima donora matične ćelije. Što je podudarnost veća, manja je verovatnoća da će donirane ćelije imunog sistema napasti ćelije pacijenta.

Izbor lečenja u fazi akceleracije

Ako se nalazite u fazi akceleracije ili fazi blastne krize, pogledajte tabelu 5 da biste saznali opcije lečenja.

Tabela 5.

Faza akceleracije i faza blastne krize	Koji pacijenti?	Kakvo lečenje?
Faza akceleracije i faza blastne krize, tek dijagnostifikovana	Pacijenti koji nikada nisu koristili BCR-ABL inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib 400mg dva puta dnevno, dasatinib 70mg dva puta dnevno ili 140mg jednom dnevno • Transplantacija matičnih ćelija za sve pacijente u fazi blastne krize i za sve pacijente u fazi akceleracije koji ne postižu optimalan odgovor • Hemioterapija može biti neophodna pre transplantacije matičnih ćelija
Faza akceleracije i faza blastne krize, kao progresija hronične faze	Pacijenti koji su ranije koristili BCR-ABL inhibitor i doživeli progresiju	<ul style="list-style-type: none"> • Bilo koji od tirozin-kinaza inhibitora koji nisu korišćeni pre progresije (ponatinib u slučaju T315I mutacije), sa ili bez hemioterapije istovremeno, nakon čega sledi transplantacija matičnih ćelija kod svih podobnih pacijenata • U slučaju nekontrolisane, rezistentne faze blastne krize, ne preporučuje se alogena transplantacija matičnih ćelija. Kod ovih pacijenata može više odgovarati hemioterapija i/ili palijativno lečenje.

Prekid lečenja

ELN stručnjaci preporučuju pacijentima sa CML, koji optimalno odgovaraju na lečenje, da nastave sa uzimanjem svoje standardne preporučene doze neograničeno dugo. Urađena su klinička ispitivanja gde je prekinut imatinib kod nekih pacijenata koji su imali duboki molekularni odgovor najmanje dve godine. Oko 40% njih održalo je isti stepen odgovora. Ovo se sada naziva remisija bez terapije. Ovi pacijenti su praćeni od jedne do četiri godine. Međutim, trenutno ne postoji dovoljno podataka da bi se preporučilo da pacijenti prekinu svoje lečenje van dobro osmišljenih, kontrolisanih ispitivanja. Ova ispitivanja su još u toku, a proučavaju se i alternative prekidanja, kao što je naizmenično uzimanje i ukidanje imatiniba.

O prekidu lečenja, čak i izvan kliničkih ispitivanja, može se razmisliti kod pojedinih pacijenata ukoliko se može obezbediti visokokvalitetno međunarodno sertifikovano praćenje u mesečnim intervalima. Ovo može biti od posebne važnosti za žene koje planiraju rađanje dece jer se tokom lečenja inhibitorima tirozin-kinaza trudnoća ne preporučuje.

Nuzefekti

Svaki lek ima drugacije nuzefekte. Ovo važi i za različite tirozin-kinaza inhibitore. Lekar će to imati u vidu kada bude birao lek za vaše lečenje, uzimajući u obzir i specifičnosti vaše CML, kao i druga zdravstvena pitanja koja nisu u vezi sa vašim CML.

Nuzefekti tirozin-kinaza inhibitora mogu se podeliti u tri osnovne grupe:

1. Prva grupa obuhvata važne neželjene efekte koji se najčešće javljaju tokom prve faze lečenja. Ovi nuzefekti se mogu kontrolisati, ali ćete možda morati da prekinete lečenje ili privremeno smanjite dozu. Jedan od deset pacijenata moraće da prekine lečenje trajno.
2. Druga grupa obuhvata minor nuzefekte koji se javljaju u ranoj fazi lečenja i mogu opstati, postajući hroničnim. Oni se, takođe, mogu kontrolisati i tolerisati, ali narušavaju kvalitet vašeg života. Oni pacijente sprečavaju da uzimaju svoje lekove kao što im je prepisano i to je glavni uzrok neuspešnog lečenja. Mnogi od ovih nuzefekata su česti za sve tirozin-kinaza inhibitore, sa nekim razlikama u učestalosti njihovog javljanja i jačini, tako da neki pacijenti mogu imati dobrobit od promene tirozin-kinaza inhibitora.

3. Treća grupa obuhvata kasne komplikacije (npr. one koji nisu u direktnoj vezi sa dejstvom leka), koje, u dužem periodu mogu uticati na srce i krvne sudove, respiratorni sistem, organe kao što su jetra ili pankreas, imunitet ili metabolizam.

Svi tirozin-kinaza inhibitori mogu uticati na srce i treba ih koristiti sa velikom oprežnošću kod pacijenata koji su imali srčani udar. Zato obavezno treba da kažete svom lekaru ako ste u prošlosti imali srčanih problema.

Nilotinib je naročito dovođen u vezu sa bolestima arterija. Dasatinib je povezivan sa komplikacijama pluća i plućne maramice (tanak sloj tkiva koji spolja obavija vaša pluća i oblaže unutrašnjost grudnog koša). Kada su objavljene ELN Preporuke 2013. godine, postojao je mali broj podataka o nuzefektima bosutiniba i ponatiniba. Nakon toga su objavljeni neki konačni podaci o nuzefektima i kontrolisanju ovih lekova.

Kasni ili dugoročni nuzefekti i komplikacije tirozin-kinaza inhibitora druge generacije nisu još uvek u potpunosti shvaćeni. Svi pacijenti moraju se stoga neprekidno pratiti.

Budite aktivni pacijent

Neka razmišljanja i saveti

Svrha ovih preporuka nije da zamene savete lekara, već da vam omoguće da bolje razumete lečenje CML, testove i rezultate. Kako biste postigli najbolje rezultate, treba da postanete aktivan pacijent. Razmotrite sledeće savete:

1. **Pronađite lekara koji zna mnogo o vašoj bolesti** i koji je lečio mnoge pacijente sa CML. Ovo je posebno važno ukoliko je vaša bolest napredovala, ukoliko rezultati vaših testova nisu jasni ili ste imali jake ili neuobičajene nuzefekte tokom lečenja. Iskustvo je važno.
2. **Obavezno razgovarajte sa svojim lekarom u svakoj fazi svoje bolesti**, naročito pre nego što prekinete ili promenite terapiju. Nastavite da postavljate pitanja sve dok ne dobijete odgovore koje razumete.
3. **Upoznajte ciljeve svog lečenja**. Beležite medicinsku istoriju svog lečenja i rezultate testova.
4. **Budite sigurni da vaš lekar prati napredak vašeg lečenja**. Ne propuštajte redovne preglede jer CML je smrtonosna bolest ako se ne kontroliše.
5. **Da li imate nuzefekte?** Zabeležite ih i prilikom sledeće posete, pričajte o njima sa lekarom. On ili ona će možda moći da vam pomognu da ih iskontrolišete, ali samo pod uslovom da pričate o njima.
6. **Pitajte svog lekara da li su klinička ispitivanja opcija za vas**. U pojedinim slučajevima, ona mogu doneti potencijalnu dobrobit ne samo za vas, već i za buduće pacijente sa CML.
7. **Dajte svojoj terapiji vremena da deluje**. Izbor prelaska na novu terapiju treba biti zasnovan na dobrim podacima. Ako vaši rezultati testa nisu jasni, bilo bi dobro da se ponovo testirate.
8. **Samo lekovi koje stvarno uzmete mogu imati dejstvo**. Obavezno uzimajte terapiju onako kako je prepisana. Dokazano je da u slučaju ne uzimanja terapije onako kako je prepisana, može biti ugrožen uspeh lečenja vaše CML. Recite svom lekaru šta vas brine pre nego što prekinete ili preskočite svoju terapiju.
9. **Pronađite podršku i podelite svoje iskustvo**. Povežite se sa drugim ljudima koji žive sa ovom bolešću i sa grupama za pomoć pacijentima sa CML jer grupe za pomoć pacijentima sa CML postoje u više od 70 zemalja. Spisak grupa za pomoć pacijentima sa CML iz celog sveta možete naći na sajtu CML Advocates Network, <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **Recite svojoj porodici i prijateljima na koji način vam mogu pomoći**. Takođe, možete povesti člana porodice ili prijatelja kod lekara kako bi zajedno sa vama slušali i beležili. Zapamtite, ne morate kroz ovo prolaziti sami.

Pokušavate da nađete grupu za pomoć pacijentima sa CML?

Grupe za pomoć pacijentima mogu vam pomoći da stupite u kontakt sa drugim pacijentima koji imaju CML, da saznate više o svojoj bolesti, uočite korisne informacije ili pronađete iskusnog lekara koga biste mogli da konsultujete. Da biste pronašli grupu u svojoj zemlji, posetite sajt CML Advocates Network - www.cmladvocates.net/members, gde se nalazi spisak grupa.

Izrazi zahvalnosti

Ovaj kratak pregled CML Advocates Network zasnovan je na članku *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013.*, koji je objavljen u medicinskom časopisu Blood 2013. (Baccarani, M et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84). Primerak originalnog članka možete nabaviti kod svog lekara, u univerzitetskoj biblioteci ili u udruženju.

Radna grupa želi da se zahvali Marion Alzer na izradi i uređivanju ovog pregleda.

Za celokupni finalni uređivački sadržaj u potpunosti je odgovorna CML Advocates Network (<http://www.cmladvocates.net>), podržana od Leukemia Patient Advocates Foundation, Munzgraben 6, 3000 Bern, iz Švajcarske. Upravljanje projektom, troškovi prevođenja i štampanja finansirani su kroz neograničenu i neuslovljenu pomoć u edukativne svrhe kompanije Bristol Myers Squibb datu mreži CML Advocates Network.

Version: 19 Sep 2014 (v3.4/2014)