Rekomandimet për trajtimin e pacientëve me Leukemi Kronike Myeloide (CML)

Një pasqyrë të shkurtër të rekomandimeve ELN (European LeukemiaNet) **për trajtimin CML e përshtatur për pacientët**

Publikuar nga
CML AdvocatesNetwork

Përmbajtja

Hyrje nga grupi punues....2

Mënyrat aktualisht në dispozicion për Trajtimin e CML....3

Objektivat e trajtimit te CML....5

Vleresimi i rrezikut ne momentin e diagnostifikimit 6

Treguesit në trajtimin e CML....6

Definicioni i reagimit/pergjigjes....6

Nivelet e Reagimit dhe paralajmërimet në linjen e parë të trajtimit....9

Nivelet e Reagimit dhe paralajmërimet në linjen e dytë të trajtimit....10

Zgjedhja e trajtimit në fazën kronike....11

Zgjedhja e trajtimit në fazën përshpejtuar/akcelerative....12

Ndërprerja e trajtimit....12

Shembuj të efekteve anësore....13

Behuni pacient aktiv....13

Disa mendime dhe këshilla 13

Përpiquni të gjeni grupin/shoqatën për përkrahjen e pacientëve me CML....14

Mirenjohje/Falemnderim....14

Hyrje nga grupi punues

Leukemia kronike mieloide (CML) është një sëmundje e gjakut dhe e palces se kockave, e cila është rezultat i transformimit malinj i qelizave burimore te gjakut . Qelizat burimore janë "fara" e qelizave të gjakut dhe gjenden në palcën e eshtrave, nga të cilat zhvillohen llojet themelore të qelizave të gjakut: rruazave të bardha (leukocitet) dhe rruazave të kuqe (eritrocitet) dhe pllakezave (trombocitet). Qelizat burimore ne te semuret me leukemi nuk jane normale dhe shkaktojne prodhimin e tepruar te qelizave te bardha te gjakut , të cilat hyjnë në gjak dhe qarkullojnë në të gjithë trupin. Zakonisht, edhe pse jo gjithmonë, kjo çon në zgjerimin e shpretkës. Më në fund, qelizat e CML zëvendësojnë qelizat normale në palcen kockore dhe parandalojne prodhimin e qelizave normale të gjakut. Me perparimin e semundjes, numri i qelizave te shendosha te bardha te gjakut zvogelohet/bie. Përveç kësaj, mund te vie deri te prodhimi i tepruar/i madh/ i qelizave te papjekura leukemike , te cilat njihen si blaste.
Në qelizat e pacientëve me CML nje pjesë e kromozomit (Nr 9) nderron vendin me një pjesë të një tjetër kromozomi (numri 22), e cila çon në formimin e të ashtuquajturit Kromozomi Filadelfia. Si rezultat i këtij transferimit, formohet geni i quajtur ABL, i cili gjendet ne kromozomin 9, barte çelsin në gjenin e quajtur BCR, i cili gjendet ne kromozomin 22. Duke lidhur gjenin BCR dhe ABL krijohet gjeni jo normal BCR/ABL qe jep informaten per krijimin e proteines me aktivitet protein kinaze e cila eshte e rritur dhe kontrollohet dobët. Veprimi i kësaj proteine çon në një rritje gjithnje e me te madhe të numrit të qelizave të bardha të gjakut dhe konsiderohet si shkaku kryesor i CML. Mjekimi i orientuar në drejtim të ndalimit të aktivitetit te tirosine-kinazës BCR-ABL te proteines se përcaktuar çoi në një revolucion në trajtimin e CML në 15 vitet e fundit.

Rrjeti Europian akademik per hulumtime LeukemiaNet (ELN), i themeluar nga Bashkimi Evropian, ka lëshuar rekomandime për trajtimin e CML në 2006, 2009 dhe 2013. Këto rekomandime janë të bazuara në mendimin e përbashkët të 32 ekspertëve per CML nga Evropa, Amerika dhe nga rajoni i Azi-Paqësorit, bazuar në të dhënat më të mira shkencore të disponueshme në kohën e publikimit. Ato janë të destinuara për mjekët, ne menyre qe për pacientët që vuajnë nga CML, sikur qe jeni ju, te ju ndihmoj që të kenë qasje më të mirë për trajtim, dhe mjekët që trajtojnë pacientet me CML duhet ta konsiderojë kete si standard.

Ndoshta mund të jetë e vështirë për pacientët për të kuptuar rekomandimet për trajtimin e CML. Per kete aresye, kemi shkruar këtë dokumentme nje gjuhe e thjeshtuar, në mënyre që pacientëve që vuajnë nga CML të iu japin një pasqyrë të thjeshtë të informacionit të përfshirë në rekomandimet e ELN.

Një version i përditësuar i rekomandimeve ELN nga 2013 tregon se janë shfaqur barna të reja për trajtimin e CML. Janë përcaktuar objektiva të rëndësishëm në monitorimin e efikasitetit të terapisë, dhe përfshi edhe rolin e testeve diagnostike. Ky dokument fokusohet ekskluzivisht në përmbajtjen e rekomandimeve të nxjerra në vitin 2013 dhe i vlefshëm derisa ELN të bëj publikimin të versionit të ri apo versionin të përditësuar të rekomandimeve për trajtimin e CML.
Ne shpresojmë që ky rishikim të jetë një mjet i dobishëm në diskutimet rreth trajtimit me mjekun tuaj dhe në zgjedhjen e trajtimit . Ju duhet të mendoni për ate nëse dokumentin duhet ta merni me vete herën tjetër kur ju të shkoni tek mjeku.

Këtë rishikim e ka shkruar grupi punues në vijim i avokuesve të pacientëve:

- **Jan Geissler** (kryesues i grupit punues)**,** CML Advocates Network / LeukaNET, Gjermani
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Itali
- **Mina Daban,** LMC FRANCE, France
- **Euzebiusz Dziwinski,** Nationwide Association for CML Patients Aid, Poloni
- **Tony Gavin,** Leukaemia CARE, Mbreteria e Bashkuar(UK)
- **Jana Pelouchová,** Diagnóza CML, Republika Ceke
- **Giora Sharf,** CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, Izrael
- **Jan de Jong,** Stichting Hematon, Holande

Këtë vlerësim e kanë qmuar ekspertet ne vijim :

- **Prof. Gianantonio Rosti**, Spitali Univerzitar "St Orsola", Bolonjë, Itali
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Univerziteti i Bordosë, Francë
- **Prof. Guiseppe Saglio**, Univerziteti i Torinos, Itali
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, Qendra Mjeksore Universitare, Universiteti i lire ne Amsterdam, Holandë
- **Prof. Pia Raanani**, Qendra mjeksore "Rabin", Petah Tikva, Izrael

Ky dokument është rezultat i një projekti të cilin në të vërtetë e kanë udhëhequr pacientët. Të drejtat e autorit dhe pronësia e këtij dokumenti i takon ekskluzivisht rrjetit të Avokatëve të CML . Dokumenti është në dispozicion në disa gjuhë ne:
http://www.cmladvocates.net/cmlsummary

Mënyrat aktualisht në dispozicion për Trajtimin e CML

Leukemia Kronike Myeloide (CML) nga sëmundja vdekjeprurëse tani është një sëmundje e cila në mënyrë të suksesshme mund të kontrollohet tek shumica e pacientëve. Tek pacientët të cilët trajtohen në mënyrë të duhur dhe të cilët kanë përgjigje (reagim) në trajtim, sëmundja nuk paraqet rrezik siq ishte dikur. Nga përdorimi i parë i imatinib në vitin 2001, mjekët kanë bërë përparime të konsiderueshme në trajtimin e CML. Jo vetëm që shumë pacientë mbijetojnë më gjatë, por edhe janë të kënaqur me kualitetin e jetës.

Për të përmirësuar trajtimin e pacientëve, rrjeti i Evropian LeukemiaNet (ELN) ka bërë rekomandime për trajtimin në vitin 2006, 2009 dhe 2013. Është e rëndësishme të theksohet se trajtimi i pacientëve individual ndryshon nga rekomandimet e bëra në këtë dokument. Këto dallime mund të jenë për shkak të karakteristikave të sëmundjes së tyre, si dhe vlerësimin e statusit të tyre shëndetësor individual. Këtë pasqyrë të shkurtër ju mund të përdorni si një pikënisje për të folur me mjekun tuaj. Ju mund të kërkoni shpjegime nëse keni përshtypjen se mjeku juaj nuk i ndjek rekomandimet e ELN.

Trajtimet janë të përshkruara në një mënyrë të caktuar, e cili është e njohur si linja e parë, linja e dytë dhe terapi e linjës së tretë. Pacienti duhet të marrë një BCR-ABL inhibitorë . BCR-ABL inhibitorët, quhen edhe si tiroxinë -kinazë inhibitorë ose TKI. Këto barna veprojnë ashtu që të ndalin aktivitetin e gjenit BCR-ABL ose të proteinës së tij e cila shkakton CML. Këto barna mund të reduktojnë ndjeshëm përparimin e sëmundjes dhe kështu rivendosin "Shëndetin", por ne nuk jemi të sigurt nëse mund te shërojnë CML-në.

Gjatë disa viteve të fundit, pacientët që vuajnë nga CML kanë përfituar nga trajtimi më i mirë me ndihmën e barnave si në vijim:

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

Barnat në dispozicion për trajtimin e CML janë përshkruar në tekstin e mëtejmë:

1. **Imatinib dhe kombinimet**

Imatinib është inhibitori i tiroksin – kinazës i parë i përdorur për trajtimin e CML-së. Ai kryesisht arrin përgjigje/reagim të mirë tek shumica e pacientëve me CML. Raportet tregojnë se pas 5 viteve mbijetesa e përgjithshme e pacientëve është mes 92% dhe 97 %. Mirëpo , mund të ndodhë që disa pacientë nuk reagojnë në imatinib apo nuk reagojnë mjaftueshëm mirë në trajtim. Këta pacientë thirren si rezistent. Pacientët tjerë ndoshta nuk mund ta tolerojnë barin. Tek shumica e pacientëve rezistent apo që nuk e tolerojnë këtë barë aplikohet trajtimi me inhibitor tiroksin-kinazë tjerë. Imatinib gjithashtu përdoret edhe në kombinim me citarabinën dhe me interferon alfa, por me këto kombinime nuk janë arritur rezultate më të

mira në raport me ate që eshtë arritur duke aplikuar vetëm imatini-in. Imatinib përdoret si trajtim i linjës së parë , kurse në raste të caktuara , mund të përdoret edhe si barë i linjës së dytë apo i linjës së tretë të trajtimit. Doza e zakonshme e imatinib është 400mg në ditë, mirëpo në mënyrë të suksesshme aplikohen edhe dozat e tjera.

2. **Dasatinib apo nilotinib**

Mjeku juaj mund të ju përshkruaj edhe BCR-ABL tiroksin-kinazë inhibitorë tjerë, dasatinib apo nilotinib, të cilët zakonisht quhen si gjenerata e dytë e tirozine-kinazë inhibitorëve . Shkaqet për këtë mund të jenë: Sëmundjet tuaja të tanishme apo të mëhershme apo ndryshimet në qelizat tuaja të leukemisë. Qelizat leukemike mund të ndryshojnë biologjikisht përmes mutacioneve, me anë të të cilës bëhen rezistente ndaj trajtimit aktual.Disa qeliza rezistente ndoshta nuk do të përgjigjen/reagojnë mirë në dasatinib apo nilotinib,apo në asnjërin nga të dy barnat. Dasatinib dhe nilotinib gjithashtu mund të shfrytëzohen edhe si barna të linjës së parë në vend të Imatinib. Rezultatet e hershme të kërkimeve klinike të kryera tek pacientët e trajtuar me këto barna si të linjës së parë tregojnë në ate se këto barna mund të arrijnë përgjigje/reagim më të shpejtë se sa imatinib. Zgjedhja e barit pë gjendjen tuaj mund të merret në bazë të vlerësimit të efekteve të përcjellura/monitoruara të ketij bari apo barnave tjerë të cilët i përdorni njëkohësisht, shkallës së rezistencës për shkak të mutacioneve të caktuara dhe sëmundjeve të tjera të cilat i keni. Dasatinib apo nilotinib mund të aplikohen si trajtim i linjës së dytë në rast të rezistencës apo të mostolerimit në imatinib, apo mund të aplikohen menjëherë si linjë e parë e terapisë/trajtimit. Në raste të caktuara , gjithashtu , mund të merren edhe si trajtim i linjës së tretë.

3. **Bosutinib**

Nëse jeni trajtuar me njërin apo me më tepër BCR-ABL tirosin-kinazë inhibitor të përmendur më lartë dhe nuk keni përgjigje/reagim pozitiv në ta, ose keni zhvilluar rezistencë ose terapia e mëparshme ishte e patolerueshme, mund të ju përshkruhet bosutinib (Gjeneratë e dytë e tirozin-kinazë inhibitorëve). BCR-ABL tirozin-kinazë inhibitorët, bosutinib, mund të ju përshkruhet si linjë e dytë pacientëve tek të cilët imatinib, nilotinib dhe dasatinib konsiderohen opcione të pa përshtatshme.

4. **Ponatinib**

Tek disa pacientë, BCR-ABL tirozin-kinazë inhibitorët, ponatinib (e treta, dhe jo gjenerata e dytë e tirosin -kinazë inhibitorëve), paraqet edhe një opcion të trajtimit. Ponatinib mund të ju përshkruhet si linjë e dytë e trajtimit nëse nuk përgjigjeni/reagoni në linjën e parë të trajtimit përmes/ me ndihmën e imatinib, dasatinib apo nilotinib. Ponatinib mund, gjithashtu të përshkruhet si linjë e tretë e trajtimit përderisa nuk reagoni/përgjigjeni apo bëheni jotolerant në dy TK inhibitorët. Prezenca e mutacionit gjenetik i quajtur T315I sjell deri tek rezistenca , joefikasitetin e barnave tjerë , përveq ponatinib-it. Mirëpo , nëse në të kaluarën keni pasur sëmundje kardiake/të zemrës/ apo probleme kardiovaskulare, mjeku juaj do të mendoj me kujdes a është trajtimi juaj me ponatinib i përshtatshëm.

5. **Transplantimi i qelizave amë/embrionale**

Nëse asnjëri nga këto barna nuk janë duke vepruar/ndikuar mirë, transplantimi i qelizave amë/embrionale mund të jetë një opsion për trajtimin e pacientëve me CML në fazën kronike të cilët kanë treguar rezistencë ose intolerancë të paktën në një inhibitor të tirosin kinazës të gjeneratës së dytë. Për pacientët me CML në fazën e përshpejtuar/akceleruese/, transplantimi i qelizave amë është një opsion kur nuk është arritur një përgjigje optimale në trajtim. Pacientët në fazën e krizës blastike duhet t'i nënshtrohen transplantimit të qelizave amë/embrionale/ vetëm nëse një fazë e dytë kronike mund të arrihet nga kimioterapia intensive me ose pa një inhibitor të tirosin-kinazës.

Transplantimi i qelizave amë përfshin marrjen e qelizave të shëndetshme nga një donator, dhe kjo quhet transplantimi alogjenik/allogenic/ i qelizave amë/embrionale/. Qelizat amë/embrionale/ të reja mund të ndihmojnë trupin tuaj të ketë mjaft qeliza te shëndetshme të kuqe dhe të bardha të gjakut dhe trombocite. Nëse është i suksesshëm, transplantimi mund

të kuroj/shëroj/ sëmundjen tuaj. Megjithatë, transplantimi mund të çojë në probleme serioze shëndetësore dhe madje edhe vdekje. Prandaj, në shumicën e rasteve, transplantimi nuk është opsioni i parë. Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për përdorimin e inhibitorëve të tirozinë kinazës para dhe / ose pas transplatimit të palcës kockore në pacientët me CML. Megjithatë, probleme specifike të sigurisë nuk janë të regjistruara. Pacientëve u ipen këto barna para dhe / ose pas transplantimit të palcës kockore, atëherë kur besohet se rreziku i rikthimit të sëmundjes është i lartë.

6. **Interferon alfa dhe kombinimet**

Para se me u paraqit imatinib në fillim të viteve 2000, interferon-alfa ishte trajtimi i zgjedhjes nëse transplantimi i qelizave amë/emrionale/ nuk ishte i mundur. Interferon-alfa shkakton vdekjen e qelizave të CML. Kur zbatohet si një terapi e vetme në doza të larta, përgjigje/reagim/ i mirë për trajtim mund të arrihet vetëm në një numër të vogël të pacientëve.Përveç kësaj, efektet anësore janë të larta në rastet e përdorimit të dozave të larta të nevojshme në një monoterapi. Sot, interferon alfa- testohet klinikisht në kombinim me BCR-ABL tirosine – kinazë inhibitorë, me qëllim të nxitjes së efekteve imune shtesë në qelizat e CML. Tirosinë- kinazë inhibitorët nuk duhet të përdoren gjatë shtatzënisë për shkak se ato mund të dëmtojnë fëmijën e palindur. Kështu, administrimi i interferon-alfa, mund të jetë i dobishëm për kontrollin e sëmundjes deri në lindje.

7. **Hidroksiurea**

Hidroksiurea administrohet si një kimioterapi orale që mund të përdoret për një kohë të shkurtër para fillimit të trajtimit me tirosin- kinazë inhibitorë, dmth. deri në konfirmimin e diagnozës CML ose kur numri i qelizave të gjakut është i lartë në momentin e vërtetimit/përcaktimit/ të diagnozës. Ajo zvogëlon numrin e qelizave të bardha të gjakut.

Objektivat e trajtimit të CML

Njerezit të cilët jetojnë me CML reagojnë në mënyra të ndryshme në trajtim, por ekzistojnë objektiva të përgjithshëm të cilët mund të përcaktojnë cilët janë treguesit të cilët ju dhe mjekut tuaj u tregojnë se a është duke vepruar terapia.

Disa nga këta janë :

- kthimi i pasqyrës së gjakut në normale (përgjigje/reagim hematologjik) dhe
- lirimi nga vetë leukemia, përkatësisht zvogëlimi i numrit të qelizave leukemike e cila përcaktohet nga zhdukja e Filadelfia kromozomit (përgjigje/reaksion të plotë cytogjenetic) dhe / ose uljen e nivelit të BCR-ABL (shkallë të ndryshme të reagimit molekulare).

Seksionet dhe tabelat më poshtë janë një përmbledhje e rekomandimeve të fundit për trajtimin e leukemisë kronike mieloide, të cilat i kanë publikuar 32 ekspertë për CML, në panelin e European LeukemiaNet (ELN)

Këto janë rekomandimet e përgjithshme, objektivat e vërtetë të trajtimit tuaj me kohë mund të ndryshojnë në bazë të gjendjes së CML tuaj, viteve tuaja të moshës, efekteve anësore me të cilat ju ballafaqoheni, përgjigja/reagimi juaj në trajtim si dhe shëndetit tuaj të përgjithshëm. Gjatë trajtimit, mjeku juaj do të përcjell gjendjen e CML-së tuaj me ndihmën e testeve të gjakut dhe të palcës kockore. Këta teste do ti ndihmojnë mjekut tuaj të vlerësoj se a janë arritur objektivat e trajtimit. Tabelat në vijim do të ju ndihmojnë të kuptoni rezultatet e testeve tuaja dhe zgjidhjen e trajtimit tuaj.

Vlerësimi i rrezikut në momentin e diagnostikimit

Disa faktorë, siq janë vitet tuaja të moshës, madhësia shpretkës ose një numër specifik i qelizave të gjakut, mund të ketë një ndikim në përgjigjen tuaj për trajtim me anë të tirosinë-kinazë inhibitorëve, si dhe në rezultatin e trajtimit. Këta faktorë duhet patjetër të vlerësohen para se të filloni me trajtimin dhe ato quhen faktorët bazë paralajmërues.. Vlerat e tyre përdoren për të llogaritur vlerësimin tuaj të rrezikut të afërm, i cili përcakton nëse ju jeni në rrezik të ulët ose rrezik të lartë pas diagnostikimit me CML. Nëse ju e dini nivelin tuaj të rrezikut, për ju dhe mjekun tuaj do të jetë më e lehtë për të zgjedhur terapinë e duhur.
Egzistojnë tre sisteme të parashikimit që mund të ju ndihmojë për të llogaritur vlerësimin e rrezikut: Sokal, Hasford dhe EUTOS. Besohet se qe të tre sistemet kanë vlerë të njejtë. Ekzistojnë faktorë tjerë të cilët, kur janë të pranishëm në momentin e diagnostikimit, tregojnë prognozë më pak të favorshme. Këtu përfshihen disa ndryshime specifike kromozomale shtesë në qelizat me kromozomin Filadelfia, si Trizomia 8 dhe 19, dhe janë të referuara si ndryshimet kromozomale ", rruga kryesore e transformimit të sëmundjes.

Treguesit në trajtimin e CML

Definicioni i përgjigjes/reagimit

Fjala “përgjigje" përshkruan se si CML-ja juaj reagon në trajtim

Përgjigje optimale
Do të thotë se ka të ngjarë që përgjigjja në trajtim të siguroj mbijetesë të ngjashme me ate të popullatës së përgjithshme. Nuk ka asnjë tregues se trajtimi duhet të ndryshohet.

Mossuksesi do të thotë se terapia e caktuar nuk ka gjasa të jetë efektive në afat të gjatë. Prandaj, ju duhet të ndryshoni terapinë. Ju dhe mjeku juaj duhet të diskutoni lidhur me opcionin e ndërrimit të terapisë nëse është e mundur.

Paralajmërimet
Janë sinjale të cilat tregojnë se sëmundja juaj nuk jep një përgjigje të dëshiruar në një terapi të caktuar. Mjeku juaj mund të ju kontrolloj më shpesh dhe ti përdor këto sinjale për të vendosur nëse keni nevojë për një ndryshim të terapisë.

Qëllimi i trajtimit të CML-së është të arrihet remisioni i sëmundjes. Tek CML remisioni i sëmundjes është i definuar përmes:

- **Përgjigje komplete hematologjike(CHR)** — pasqyra e gjakut eshte kthyer ne normale dhe testet nuk tregojnë ekzistimin e leukociteve të papjekura. Gjithashtu, madhësia e shpretkës i është kthyer normales, nëse ka qenë e rritur/zmadhuar.

- **Përgjigje komplete citogjenetike (CCgR)** — Me anë të analizave Citogjenetike të qelizave të palcës kockore nuk mund të gjendet asnjë qelizë me kromozomin Filadelfia.

- **Përgjigje madhore molekulare (MMR)** — Me anë të testit PCR (test i gjakut me anë të të cilit detektohen dhe llogariten sasi të vogla të pjesëve specifike të gjeneve) edhe më tutje mund të detektohen BCR-ABL, por në nivel të ulët (niveli i BCR-ABL nën 0.1%). Mjekët këtë e llogarisin përgjigje e shkëlqyeshme.

- **Përgjigje e thellë molekulare (MR4 apo MR4.5)** — Me anë të testit PCR edhe më tutje mund të detektohet CML, por në nivel shumë të ulët , afër kufirit të detektimit teknik (niveli i BCR-ABL-së nën 0.01% për MR4 dhe nën 0.0032% për MR4.5).

- **Sëmundje e padetektuar molekularisht** — Me anë të testit PCR nuk mund të detektohet BCR-ABL në gjak dhe në palcën kockore. Mirëpo, mund të ndodh se shumica e të sëmurëve me CML edhe më tutje ka një sasi të vogël të gjenit BCR-ABL, e cila teknikisht nuk mund të detektohet.

Për dallim nga pacientët tjerë me kancer, pacientët me CML në remision nuk janë të shëruar dhe bazuar në njohuritë e tanishme nuk mund tu rekomandojmë atyre të ndërprejnë terapinë jashtë vëzhgimit klinik të kontrolluar, me përjashtim për pacientët individual me monitorimin përkatës me cilësi të lartë në intervale mujore. Edhe atëherë kur testet nuk mund të gjejnë gjurmë të CML-së në qelizat tuaja, sëmundja mund të paraqitet përsëri (relaps/rikthim).

Mjeku juaj do të kërkoj qe ti bëni testet në periudha të ndryshme kohore në mënyrë që të përcillet përgjigja në terapi. Tabela 1 tregon se si do të duken rezultatet tuaja laboratorike në remision dhe sa shpesh duhet të testoheni. Përcjellja mund të bëhet përmes testit molekular apo citogjenetik apo përmes të dy testeve.

Tabela 1.

	Remisioni	Testimi
Përgjigje e plotë/komplet eHematologjik (CHR)	• Numri i trombociteve <450,000/µL • Numri i Leukociteve • <10,000/µL • Formula Leukocitare diferenciale nuk ka granulocite dhe bazofile të papjekura <5% • Shpretka nuk preket	Një test i gjakut në diagnozë. Pastaj çdo 15 ditë deri sa të mos arrihet dhe vërtetohet përgjigja komplete hematologjike Testimi së paku qdo 3 muaj apo sipas nevojës
Citogjenetik Kurrfare Minimal Minor I pjeserishem (PCgR) Komplet/i plotë (CCgR)[1]	> 95% e qelizave me Filadelfija kromozom 66-95% e qelizave me Filadelfija kromozom 36-65% e qelizave me Filadelfija kromozom 1-35% e qelizave me Filadelfija kromozom Nuk ka qeliza me Filadelfija kromozome (në më pak se 20 qeliza)	**Testi Citogjenetic** i palcës kockore në diagnozën, në 3, 6 dhe 12 muaj derisa nuk arrihet të vërtetohet një përgjigje e plotë citogjenetike. Pas 12 muajsh, në qoftë se është arritur një MMR nga testet molekulare, testimi cytogjenetik i palcës kockore është i nevojshem vetëm nëse testimi molekular i standardizuar është i padisponueshëm. Në rastin e sinjalit paralajmërues, të përsëriten të gjitha testet citogjenetike dhe molekulare një herë në muaj. Në rast të dështimit të trajtimit ose progresit deri në fazën e përshpejtuar ose fazën e krizës blastike, duhet të bëhen analizat citogjenetike të qelizave të palcës kockore, testimi molekular(PCR) dhe analiza molekulare.
Përgjigja e madhe/major Molekulare (MMR, MR3.0) Remisioni i thellë molekular MR4.0 MR4.5 I padetektuar	≤ 0.1% BCR-ABL në shkallë ndërkombëtare (IS) Apo sëmundja e cila mund të detektohet me < 0.01% BCR-ABL (IS) apo sëmundje e padetektuar me > 10,000 kopje të gjenit ABL në mostër Ose një sëmundje që mund të detektohet < 0.0032% BCR-ABL (IS) apo semundje e pa detektuar me > 32,000 Kopje të gjenit ABL në mostër Testi PCR nuk mund ta detektoj asnjë gjen BCR-ABL në gjak	**Testimi molekular (PCR):** qdo 3 muaj , der isa mos të arrihet të vërtetohet MMR (BCR-ABL ≤ 0.1%). Pastaj qdo 3-6 muaj
Analiza e mutacionit	Nuk ka prani të mutacionit	**Analiza e mutacionit** me sekvencimin Sanger (teknikë e veqantë për detektimin e mutacionit) rekomandohet vetëm tek rastet e progresionit, mossuksesit dhe paralajmërimit.

[1] Gjithashtu mund të matet me in hibridizimin fluorishent site (FISH) e cila eshte eshe nje metodë për detektimin e kromosomit Filadelfia në rruzat e gjakut.

Nivelet e reagimit dhe paralajmërimet në linjën e parë të trajtimit

Nëse ju jeni në fazën kronike e CML dhe duke marrë 400 mg imatinib apo merrni 100mg në ditë dasatinib apo nilotinib, ose jeni duke marrë dasatinib ose nilotinib dy herë në ditë si një terapi të parë tirosin- kinazë inhibitorë pas diagnozës? Në tabelën 2, shikoni definicionet e qëllimeve të trajtimit.

Tabela 2.

Koha	Përgjigja Optimale	Paralajmerimet	Mossuksesi/deshtimi
Në diagnozë	(Nuk zbatohet në këtë fazë)	Sëmundje me rrezik të lartë bazuar në rezultatet si Rezultati Sokal / EUTOS / Hasford skor sistemi apo "major" shtesë e ndryshimeve kromozomale në qelizat me Filadelfia kromozom[2]	(Nuk zbatohet në këtë fazë)
3 muaj	BCR-ABL ≤ 10% në testin PCR dhe/apo qeliza me kromosomin filadelfia ≤ 35% në testin Citogjenetik	BCR-ABL > 10% në testin PCR dhe/apo qeliza me kromosomin filadelfia 36-95% në testin Citogjenetik	Nuk ka pergjigje të plotë hematologjike dhe/apo qeliza me kromosomin filadelfia > 95% në testin Citogjenetik
6 muaj	BCR-ABL < 1% në testin PCR dhe/apo nuk ka qeliza me kromosomin filadelfia	BCR-ABL 1-10% në testin PCR dhe/apo qeliza me kromosomin filadelfia 1-35%	BCR-ABL > 10% në testin PCR dhe/apo qeliza me kromosomin filadelfia > 35% në testin Citogjenetik
12 muaj	BCR-ABL ≤ 0.1% në testin PCR	BCR-ABL 0.1-1% në testin PCR	BCR-ABL > 1% në testin PCR dhe/apo së paku një qelizë me kromosomin filadelfia në testin Citogjenetik
Kurdihere gjate trajtimit	BCR-ABL ≤ 0.1% në testin PCR	Ndryshime kromosomale "major" në qelizat të cilat nuk kanë kromosome Filadelfija(p.sh. normalitet në kromosomin 7 pa praninë e ndryshimeve në kromosomet 9 dhe 22)	• Humbje e plotë e pergjigjes hematologjike, përgjigjes së plotë citogjenetike apo MMR[3] • Mutacionet • Ndryshime kromosomale "major/i thellë" në qelizat të cilat nuk kanë kromosome Filadelfija

[2] Qelizat me Filadelfia kromosomin quhen edhe si qeliza Ph+; qelizat pa filadelfia kromosomin quhen qeliza Ph negative apo qelizat Ph-;

[3] Duhet qe humbja e MMR të vërtetohet me anë të dy testeve molekulare njëpasnjë dhe në njërin niveli i BCR-ABL të jetë ≥ 1%.

Nivelet e reagimit dhe paralajmërimet në trajtimin me linjë të dytë

A jeni duke marrë Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib ose Ponatinib si terapi pas trajtimit me te tjere tirozinë- kinazë inhibitore ? Në Tabelën 3. lexoni përkufizimin e qëllimeve të trajtimit. Këto përkufizime janë të bazuar kryesisht në të dhënat e referuara për nilotinib dhe dasatinib dhe derisa më shumë të dhëna të bëhen të disponueshme, ata do të vlejnë përkohësisht edhe për Bosutinib dhe Ponatinib .

Tabela 3.

Koha	Përgjigja Optimale	Paralajmerimet	Mossuksesi/deshtimi
Në linjën fillestare (= menjëherë para fillimit të linjës tjetër të trajtimit)	(Nuk zbatohet në këtë fazë)	Nuk ka përgjigje i tëplotë hematologjike, osehumbja e plotë e përgjigjes hematologjike, ose mungesa e plotë e Përgjigjes citogjenetike nëlinjën e parë të tiroxin –kinazë nhibitorëve, apo rrezik të lartë sipas definicionitSokal / EUTOS / Hasford skor sistemit	(Nuk zbatohet në këtë fazë)
3 muaj	BCR-ABL ≤ 10% në testin PCR dhe/ose Qelizat me kromosomin Filadelfija ≤ 65% Në testin citogjenetik	BCR-ABL > 10% në testin PCR dhe/ose Qelizat me kromosomin Filadelfija 65-95% Në testin citogjenetik	Nuk ka përgjigje/reagim të potë hematologjik, apo qelizat me kromosomin Filadelfija > 95% Në testin citogjenetik, dhe/ose mutacione të reja
6 muaj	BCR-ABL ≤ 10% në testin PCR dhe/ose Qelizat me kromosomin Filadelfija< 35% Në testin citogjenetik	Qelizat me kromosomin Filadelfija 35-65% Në testin citogjenetik	BCR-ABL > 10% në testin PCR dhe/ose Qelizat me kromosomin Filadelfija > 65 Në testin citogjenetik, dhe/ose mutacione të reja
12 muaj	BCR-ABL < 1% në testin PCR dhe/ose nuk ka qeliza të kromosomit Filadelfija Në testin citogjenetik	BCR-ABL 1-10% në testin PCR dhe/ose Qelizat me kromosomin Filadelfija 1-35% Në testin citogjenetik	BCR-ABL > 10% në testin PCR dhe/ose Qelizat me kromosomin Filadelfija > 35% Në testin citogjenetik, dhe/ose mutacione të reja
Kurdohere gjate trajtimit	BCR-ABL ≤ 0.1% në testin PCR	Ndtyshime kromosomale të "mëdha" shtesë në qelizat të cilat nuk kanë kromosom Filadelfija (p.sh normaliteti ne kromosomin 7) apo BCRABL > 0.1% në testin PCR	• Humbje e plotë e Përgjigjes hematologjike • humbje të plotë / të pjesshme Përgjigjes citogjenetike • mutacione të reja • Humbja e MMR[4] Ndryshime "major/të mëdha" kromozomale shtesë në qelizat me Filadelfia kromozome

[4] Humbja e MMR duhet patjetër të vërtetohet në dy testet molekulare njëri pas tjetrit, me njërin I cili ka nivelin e BCR-ABL ≥ 1%.

Zgjedhja e trajtimit në fazën kronike

Nëse ju jeni në fazën kronike e CML? Lexoni Tabelën 4 që të gjeni opsionet e trajtimit të linjës së parë, të dytë dhe të tretë, duke përfshirë transplantimin e qelizave amë/embrionale. Zgjedhja e barit varet nga karakteristikat e sëmundjes, gjendjes tuaj të përgjithshme, efektet e ndryshme anësore tipike të çdo bari dhe faktorëvë tjerë.

Tabela 4.

Linja e trajtimit	Cilët pacientë ?	Çfarë trajtimi?
Linja e parë	Të gjithë pacientët	Imatinib 400mg në ditë, nilotinib 300mg dy herë në ditë apo dasatinib 100mg një herë në ditë. Përcaktimi i tipit të pacientëve HLA[5], vëllezërit e motrat e tyre duhet të kryhet vetëm në rast të një alarmi (rrezik të lartë, ndryshimit të "major/thellë" shtesë të dryshimeve kromozomale në qelizat me kromozomin Filadelfia).
Linja e dytë (pas imatinibit, nilotinibit apo dasatinibit)	Pacientët të cilët kanë simptome / shenja të toksikimit apo intolerancë	Tek pacientët jo-tolerante/intolerantë: Kaloni në cilindo inhibitor tirosin – kinazë tjetër të miratuar për linjën e parë, në doza standarde. *Tek pacientët rezistent:* : doza më të mëdha (400mg imatinib dy herë në ditë, nilotinib 400mg dy herë në ditë, dasatinib 70mg dy herë në ditë ose 140 mg një herë në ditë), duke marrë parasysh mutacionin e mundshëm, efektet anësore të terapive të mëparshme dhe sëmundjeve shoqëruese që mund të jenë të rëndësishme. Më shpesh ipet barë tjetër se sa dozë më e madhe e imatinib
Linja e dytë (pas imatinibit, nilotinibit	Pacientët me trajtim të pasuksesshem	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500mg në ditë) apo ponatinib (45mgnë ditë). Përcaktimi i tipit HLA të pacientit dhe motrave dhe vëllezërve të tyre.
Linja e dytë (pas nilotinibit)	Pacientët me trajtim të pasuksesshem	Dasatinib, bosutinib apo ponatinib. Përcaktimi i tipit HLA të pacientit dhe motrave dhe vëllezërve të tyre. Merrni në konsiderim transplantimin e qelizave amë/embrionale.
Linja e dytë (pas dasatinibit)	Pacientët me trajtim të pasuksesshem	Dasatinib, bosutinib apo ponatinib. Përcaktimi i tipit HLA të pacientit dhe motrave dhe vëllezërve të tyre. Merrni në konsiderim transplantimin e qelizave amë/embrionale.
Linja e tretë (pas-dy tirosin – kinazë inhibitorëve)	Pacientët të cilët nuk kanë përgjigje/reagim dhe/apo janë intolerant në dy tirosin – kinazë Inhibitorë. Të gjithë pacientët e përshtatshëm.	Cilido tirosin – kinazë Inhibitorë i mbetur. Mund të rekomandohet transplatimi i qelizave amë/embrionale, nëse është e realizueshme.
Cilado linjë	Pacientët të cilët bartin T315I mutacionin	Ponatinib. Përcaktimi i tipit HLA të pacientit dhe motrave dhe vëllezërve të tyre. Merrni në konsiderim transplantimin e qelizave amë/embrionale.

[5] Antigjenet leukocitare njerëzore/te njeriut (HLA) janë marker/shënuesit specifike që gjenden në shumicën e qelizave të trupit tuaj. Sistemi i juaj i imunitetit i përdor këto marker/shënues/ për të njohur cilat qeliza i përkasin trupit tuaj, dhe cilat jo. Tipizimi i HLA përcakton se sa markerët e pacientit përputhen me markerët e donatorëve të qelizave amë/embrionale/. Sa më e madhe përputhshmëria , probabiliteti është më i vogël që qelizat imune të dhuruara të sistemit imun do ti sulmojnë qelizat e pacientit

Zgjedhja e trajtimit në fazën e përshpejtuar/akcelerative

Nëse ju jeni në fazën e përshpejtuar/akcelerative/ apo në fazën blastike, shih Tabelën 5 për të gjetur mundësitë e trajtimit

Tabela 5.

Faza e përshpejtuar/akcelerative dhe faza e krizës blastike	Cilët pacientë?	Çfarë trajtimi
Faza e përshpejtuar/ akceleruese/ dhe faza e krizës blastike, sapo e diagnostikuar	Pacientët të cilët nuk kanë përdorur kurrë BCR-ABL inhibitor	• Imatinib 400mg dy herë në ditë, dasatinib 70mg Dy herë në ditë apo 140mg një herë në ditë • Transplantimi i qelizave amë/embrionale për të gjithë pacientët në fazën blastike dhe për të gjithë pacientët në fazën akceleruese//të përshpejtuar të cilët nuk arrijnë përgjigje/reagim optimal. • Kemoterapia mund të jetë patjetër e nevojshme para transplantimit të qelizave amë/embrionale.
Faza akceleruese dhe faza e krizës blastike, si progres/përparim i fazës kronike	Pacientët të cilët mëparë kanë marrë/përdorë BCR-ABL inhibitor dhe kanë kaluar progresionin	• Cilido tirozin-kinazë inhibitor i cili nuk është përdorur para progresionit (ponatinib në rast të T315I mutacionit), me apo pa kemoterapi njëkohësisht, pas së cilës pason transplantimi i qelizave amë/embrionale/ tek të gjithë pacientet e përshtatshëm • Në rast të fazës së krizës blastike të pakontrolluar , nuk rekomandohet transplantimi alogen i qelizave amë/embrionale. Tek këta pacientë mund të ju konvenoj më tepër kemoterapia dhe/apo shërimi paliativ.

Ndërprerja e trajtimit

Ekspertët e ELN u rekomandojnë pacientëve me CML, të cilët reagojnë/përgjigjen/ në mënyrë optimale në terapi, për të vazhduar me i marrë dozat e tyre standarde për një kohë të pacaktuar. Janë kryer hulumtimet klinike ku është ndërprerë imatinib në disa pacientë të cilët kanë pasur një përgjigje të thellë molekulare të paktën dy vjet. Përafërsisht 40% e tyre kanë arritur ta mbajnë të njëjtin nivel të përgjigjes. Kjo tani quhet remision pa terapi. Këta pacientë janë monitoruar nga një deri në katër vite. Megjithatë, për momentin nuk ka të dhëna të mjaftueshme për të rekomanduar që pacientët të ndërprejnë trajtimin e tyre jashtë një kontrolli të mirë projektuar, të hulumtimeve të kontrolluara. Këto studime janë ende në zhvillim e sipër, dhe janë duke u studiuar edhe alternativa të ndërprejes, siq është e pandryshuar marrja dhe heqja e imatinib.

Rreth ndërprerjes së trajtimit, madje edhe jashtë hulumtimeve klinike mund të konsiderohet në pacientët individual në qoftë se mund të sigurohet cilësi e lartë e monitorimit të certifikuar ndërkombëtarisht në intervale mujore. Kjo mund të jetë veçanërisht e rëndësishme për gratë që planifikojnë të kenë fëmijë për shkak se gjatë trajtimit me inhibitorët tirozinë-kinazës shtatzënia nuk rekomandohet.

Shembuj të efekteve anësore

Llojet e ndryshme të barnave kanë efekte të ndryshme anësore. Kjo vlenë edhe për llojet e ndryshme të tirosin kinazë inhibitorëve. Mjeku juaj do të marrë parasysh këtë kur të zgjedh barin/ilaçin për trajtimin tuaj, duke marrë parasysh CML-në tuaj të veçantë, si dhe çështjet tjera shëndetësore të cilat nuk janë të lidhura me CML-në tuaj.

Efektet anësore të inhibitorëve të tirozinë kinazës mund të ndahen në tri grupe themelore:

1. Grupi i parë përfshin efektet anësore të rëndësishme të cilat zakonisht ndodhin gjatë fazës së parë. Këto efektet anësore mund të kontrollohen, por ju ndoshta do të duhet të ndërpreni trajtimin ose përkohësisht të ulni dozën. Një në dhjetë pacientë do të duhet të ndërpresë trajtimin në mënyrë të përhershme.
2. Grupi i dytë përbëhet nga efekte të vogla anësore që paraqiten në fazat e hershme të trajtimit dhe mund të zhduken, duke u bërë kronik. Ata gjithashtu mund të kontrollohet dhe të tolerohen, por dëmtojnë cilësinë e jetës tuaj. Ata i pengojnë pacientët që ti marrin ilaçet/barnat e tyre ashtu siq u janë përshkruar dhe është shkaku kryesor i trajtimit të pasuksesshem. Shumë nga këto efekte anësore janë të përbashkëta për të gjithë tirozinë- kinazë inhibitorët, me disa dallime në shpeshtësinë e shfaqjes dhe ashpërsinë e tyre, kështu që disa pacientë mund të përfitojnë nga ndryshimi/ndërrimi i tyrosin – kinazë inhibitorit.
3. Grupi i tretë përfshin komplikime të vonshme (p.sh., ato që nuk janë të lidhura direkt me efektin e barit/ilaqit), e cila, në afat të gjatë mund të ndikojë në zemrën dhe enët e gjakut, sistemin e frymëmarrjes, organet e tilla si mëlçia apo pankreasi, sistemit imunitar ose metabolizmi.

Të gjithë tirozinë-kinazë inhibitorët mund të ndikojnë në zemër dhe duhet të përdoren me kujdes tek pacientët të cilët kanë pasur një sulm në zemër. Prandaj, detyrimisht ju duhet ti tregoni mjekut tuaj nëse ju keni pasur probleme të zemrës në të kaluarën.

Nilotinib veçanërisht është shoqëruar me sëmundje arteriale. Dasatinib është i lidhur me ndërlikimet e mushkërive dhe mbështjellësit të pleurës (shtresa e hollë e indeve që mbulon jashtë mushkëritë tuaja dhe linjat e mbrendshme të gjoksit). Kur janë botuar rekomandimet e ELN-së në vitin 2013, ka pasur një numër të vogël të të dhënave në lidhje me efektet anësore të bosutinib dhe Ponatinib. Pas kësaj, janë publikuar të dhëna të fundit mbi efektet anësore dhe kontrollimin e këtyre barnave.

Efekte afatgjata anësore apo të vonshme dhe komplikimet nga tirosine- kinazës inhibitorët e gjeneratës së dytë ende nuk janë të njohura plotësisht. Prandaj, të gjithë pacientët duhet të monitorohen vazhdimisht.

Bëhuni pacient aktiv

Disa mendime dhe këshilla

Qëllimi i këtyre rekomandimeve nuk është për të zëvendësuar këshillat mjekësore, por më tepër për të ju mundësuar ju që të kuptoni më mirë CML, testet dhe rezultatet. Për të arritur rezultatet më të mira, ju duhet të bëheni një pacient aktiv. Shqyrtoni këshillat e mëposhtme:

1. Gjeni një mjek i cili di shumë për sëmundjen tuaj dhe i cili ka trajtuar shumë pacientë me CML. Kjo është veçanërisht e rëndësishme në qoftë se sëmundja juaj ka përparuar, në qoftë se rezultatet e testeve tuaja nuk janë të qarta, ose keni pasur efekte të rënda anësore apo të pazakonta gjatë trajtimit. Përvoja është e rëndësishme.
2. Sigurohuni që të flisni me mjekun tuaj në çdo fazë të sëmundjes tuaj, sidomos para se të ndërpreni/ndalni ose ndryshoni terapinë. Vazhdoni të bëni pyetje derisa ju të merrni përgjigje të cilën ju e kuptoni.

3. Njihuni me objektivat e trajtimit tuaj. Mbani shënimet e historisë mjekësore të trajtimit dhe rezultateve të testimit tuaj.
4. Të jeni i sigurt se mjeku juaj monitoron progresin e trajtimit tuaj. Mos humbisni kontrollat e rregullta sepse CML është një sëmundje vdekjeprurëse, nëse nuk kontrolloheni
5. A keni efekte anësore? Regjistro atë dhe në vizitën/kontrollën e ardhshme, do diskutoni ato me mjekun tuaj. Ai ose ajo mund të jetë në gjendje për të ju ndihmuar që ti kontrolloni ato por vetëm në qoftë se ju flisni rreth tyre.
6. Pyesni mjekun tuaj nëse testet klinike janë një opsion për ju. Në disa raste të veqanta, ato mund të sjellin përfitim potencial jo vetëm për ju por edhe për pacientët e ardhshme me CML
7. Lejoni/jepni kohën trajtimit tuaj që të veproj. Zgjedhja e kalimi tek një trajtim i ri duhet të bazohet në të dhëna të mira. Në qoftë se rezultatet e testeve tuaja nuk janë të qarta, do të ishte mirë për të bërë një ri-testim.
8. Vetëm barnat të cilat i merrni mund të kenë ndikim. Detyrimisht duhet të merrni terapinë ashtu siç u është përshkruar. Ajo ka treguar se në rastin e mos marrjes se terapisë ashtu siq eshte pershkruar, mund të rrezikohet trajtimi i suksesshem i CML tuaj. Tregoni mjekut tuaj se çfarë shqetësimesh keni para se ju të ndërpreni ose të anashkaloni marrjen e medikamenteve tuaja.
9. Gjej mbështetje dhe shkëmbeni përvojën tuaj. Lidhuni/vehuni në kontakt me njerëz të tjerë që jetojnë me këtë sëmundje dhe me grupe mbështetëse për pacientët me CML sepse grupet për përkrahje të pacientëve me CML janë në më shumë se 70 shtete. Lista e grupeve për pacientët me CML nga e gjithë bota mund të gjendet në CML Advocates Network, http://www.cmladvocates.net/member
10. Tregoi familjes dhe miqve tuaj se si ata mund të ju ndihmojnë. Ju mund të merrni një anëtar të familjes ose mik te mjeku që së bashku me ju të dëgjoj dhe të marrë shenime. Mos harroni, ju nuk duhet të kaloni nëpër këtë situatë vetëm.

Përpiquni të gjeni grupin/shoqatën për përkrahjen e pacientëve me CML?

Grupet për përkrahje të pacientëve mund të ju ndihmojë të veheni në kontakt me pacientët e tjerë të cilët kanë CML, që të dini më shumë në lidhje me sëmundjen tuaj, ju shikoni informacionin ose të gjejnë një mjek me përvojë me të cilin ju mund të konsultoheni. Për të gjetur një grup të tillë në vendin tuaj, vizitoni web faqen CML Advocates Network - www.cmladvocates.net/members , ku keni listën e grupeve.

Mirënjohje/Falemnderim

Kjo pasqyrë e shkurtër e CML Advocates Network është bazuar në artikullin rekomandimet e Evropian LeukemiaNet për menaxhimin e leukemisë kronike mieloide në vitin 2013, i cili u botua në Medical Journal Blood 2013.(Baccarani, M et al: Blood, 2013, Vol 122: 872- 84). Një kopje e artikullit origjinal mund të merret nga mjeku juaj , në bibliotekën tuaj universitare ose në shoqata.

Grupi punues dëshiron të falënderoj Marion Alzer për hartimin dhe redaktimin e këtij shqyrtimi.

Për të gjithë përmbajtjen e fundit editoriale është plotësisht përgjegjës CML Advocates Network (http://www.cmladvocates.net), mbështetur nga Leukemia Patient Advocates Foundation, Munzgraben 6, 3000 Bern, Zvicër. Menaxhimi i projektit, shpenzimet e përkthimit dhe shtypja janë financuar përmes ndihmës të pakufizuar dhe të pakushtëzuar për qëllime arsimore të kompanisë Bristol Myers Squibb dhënë rrjetit të CML Advocates Network.