

Preporuke za liječenje bolesnika sa kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML)

A patient-friendly summary of the European LeukemiaNet recommendations (2013) for the management of Chronic Myeloid Leukemia Kratak pregled ELN preporuka za liječenje KML prilagođen pacijentima

Izdavač



CML AdvocatesNetwork

Sadržaj

Uvod radne skupine	2
Trenutno dostupni načini liječenja KML-a	3
Ciljevi liječenja KML-a	5
Procjena rizika u trenutku dijagnoze	5
Pokazatelji u liječenju KML-a	6
Definicije odgovora	6
Razine odgovora i upozorenja u prvoj liniji liječenja	8
Razine odgovora i upozorenja u drugoj liniji liječenja	9
Izbor liječenja u kroničnoj fazi	10
Izbor liječenja u fazi akceleracije	11
Prekid liječenja	11
Nuspojave	11
Budite aktivan pacijent	12
Neka razmišljanja i savjeti	12
Pokušavate naći grupu za pomoć pacijentima sa KML-om?	13
Zahvale	13

Uvod radne skupine

Kronična mijeloična leukemija (KML) je bolest krvi i koštane srži koja nastaje kao rezultat zloćudne transformacije krvotvorne matične stanice. Matične stanice su „preteče“ krvnih stanica i nalaze se u koštanoj srži, iz koje se razvijaju osnovne vrste krvnih stanica: bijela i crvena krvna zrnca te krvne pločice. Matične stanice leukemije su patološki promijenjene („abnormalne“) i uzrokuju preveliku proizvodnju bijelih krvnih stanica-leukocita, koji ulaze u krvotok i cirkuliraju kroz tijelo. Obično, mada ne uvijek, dolazi do povećanja slezene. U konačnici, stanice KML-a zamjenjuju normalne stanice u koštanoj srži i sprečavaju proizvodnju normalnih krvnih stanica. Napredovanjem bolesti, broj zdravih normalnih leukocita opada. Pored toga, može doći do prevelike proizvodnje nezrelih stanica leukemije koje su poznate kao blasti.

U stanicama bolesnika sa KML-om, dio jednog kromosoma (broj 9) zamjenjuje mjesto s dijelom drugog kromosoma (broj 22), što dovodi do nastajanja takozvanog Philadelphia kromosoma. Kao posljedica ovog prijenosa, gen pod nazivom ABL, koji se nalazi u kromosomu 9, prebacuje se na gen pod nazivom BCR, koji se nalazi na kromosomu 22. Spajanjem BCR i ABL gena stvara se abnormalan gen na osnovi kojeg se stvara protein s tirozin kinaznom aktivnošću koja je povećana i slabo kontrolirana. Djelovanje ovog proteina dovodi do povećanja broja bijelih krvnih stanica i smatra se glavnim uzrokom KML-a. Liječenje usmjereno prema zaustavljanju tirozin-kinazne aktivnosti ovog BCR-ABL definiranog proteina dovelo je do revolucije u liječenju KML-a tijekom posljednjih 15 godina.

European LeukemiaNet (ELN), akademska istraživačka mreža, čiji je osnivač Europska unija, izdala je preporuke za liječenje KML-a 2006., 2009. i 2013. godine. Ove se preporuke zasnivaju na zajedničkom mišljenju 32 stručnjaka za KML iz Europe, Amerike i azijsko-pacifičke regije, zasnovanom na najboljim znanstvenim podacima dostupnim u trenutku objavljivanja. One su namijenjene liječnicima kako bi pacijentima koji boluju od KML-a, poput Vas, pomogli da dobiju najbolji pristup liječenju, dok liječnici koji liječe bolesnike sa KML-om ih trebaju smatrati standardom.

Pacijentima će možda biti teško shvatiti preporuke za liječenje KML-a. Stoga smo ovaj dokument napisali pojednostavljenim jezikom, kako bismo pacijentima koji boluju od KML-a pružili jednostavni pregled informacija sadržanih u ELN preporukama.

Ažurirana verzija ELN preporuka iz 2013. godine pokazuje da su se pojavili novi lijekovi za liječenje KML-a. Definirani su važni ciljevi u praćenju učinkovitosti terapije, a uključena je i uloga dijagnostičkih testova. Ovaj je dokument usmjeren isključivo na sadržaj preporuka koje su izdane 2013. godine i valjan je sve dok ELN ne objavi novu ili ažuriranu verziju Preporuka za liječenje KML-a.

Nadam se da će Vam ovaj pregled biti korisno sredstvo u razgovorima o liječenju s Vašim liječnikom i u izboru liječenja. Trebate razmisliti o tome treba li ovaj dokument ponijeti sa sobom kad sljedeći put krenete kod liječnika.

Ovaj kratak pregled napisala je sljedeća radna skupina predstavnika pacijenata:

- **Jan Geissler** (predsjednik radne skupine), CML Advocates Network /LeukaNET, Njemačka
- **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, Nizozemska

The summary was reviewed by the following experts:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, St Orsola University Hospital, Bologna, Italija
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, University of Bordeaux, Francuska
- **Prof. Giuseppe Saglio**, University of Turin, Italija
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, VU University Medical Center Amsterdam, Nizozemska
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Izrael

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

Trenutno dostupni načini liječenja KML-a

Kronična mijeloična leukemija (KML) od smrtonosne je bolesti postala kronična bolest koja se može uspješno kontrolirati kod većine pacijenata. Kod pacijenata koji se pravilno liječe i imaju dobre odgovore na liječenje, ona više ne predstavlja opasnost kao nekada. Od prve primjene imatiniba 2001. godine, liječnici su značajno napredovali u liječenju KML-a. Ne samo da mnogi pacijenti duže prežive, već uživaju u kvalitetnom životu.

Da bi unaprijedili liječenje bolesnika, European LeukemiaNet (ELN) mreža izradila je preporuke za liječenje 2006., 2009. i 2013. godine. Važno je uočiti da se terapije pojedinih pacijenata razlikuju od preporuka danih u ovom dokumentu. Te razlike mogu biti posljedica obilježja njihove bolesti kao i procjene njihovog osobnog zdravstvenog stanja. Ovaj kratak pregled možete stoga koristiti kao polazišnu osnovu za razgovor sa svojim liječnikom. Možete zatražiti objašnjenja ukoliko imate dojam da Vaš liječnik/hematolog ne slijedi preporuke ELN-a.

Liječenje se propisuje određenim redoslijedom, koji je poznatiji kao prva, druga i treća linija terapije. Pacijent će vjerojatno uzimati neki BCR-ABL inhibitor. Ti inhibitori nazivaju se još inhibitori tirozin-kinaze ili TKI, a djeluju tako da zaustavljaju aktivnost BCR-ABL gena, odnosno njegovog proteina koji izaziva KML. TKI mogu značajno smanjiti napredovanje bolesti, ali nismo sigurni mogu li izliječiti KML.

Proteklih nekoliko godina pacijenti koji boluju od KML-a imali su dobiti boljeg liječenja uz pomoć sljedećih lijekova:

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

Dostupni lijekovi za liječenje KML-a opisani su dalje u tekstu:

1. Imatinib i kombinacije

Imatinib je prvi inhibitor tirozin-kinaze koji se koristi u liječenju KML-a. Uglavnom postiže dobar odgovor kod većine pacijenata sa KML-om. Rezultati kažu da je nakon pet godina sveukupno preživljavanje pacijenata između 92% i 97%. Međutim, može se dogoditi da neki pacijenti uopće ne odgovore na imatinib ili ne odgovore na liječenje dovoljno dobro. Ti se pacijenti nazivaju rezistentnim pacijentima. Drugi pacijenti možda neće tolerirati lijek. Većini tih rezistentnih ili netolerantnih pacijenata uvodi se liječenje primjenom drugih inhibitora tirozin-kinaze. Imatinib se također koristi u kombinaciji sa citarabinom i s interferonom alfa, ali ovim kombinacijama nije postignut bolji rezultat u odnosu na onaj postignut samo primjenom imatiniba. Imatinib se najčešće koristi u prvoj liniji liječenja, a u određenim slučajevima, može se koristiti kao druga ili treća linija liječenja. Uobičajena doza imatiniba je 400mg dnevno, ali se uspješno primjenjuju i druge doze.

2. Dasatinib ili nilotinib

Vaš liječnik Vam može propisati drugi BCR-ABL inhibitor tirozin-kinaze, dasatinib ili nilotinib, koji se često nazivaju drugom generacijom tirozin-kinaza inhibitora. Razlozi za to mogu biti: Vaše ranije ili sadašnje bolesti ili promjene u Vašim stanicama leukemije. Stanice leukemije mogu se biološki mijenjati kroz mutacije, pomoću kojih postaju rezistentne na trenutno liječenje. Neke rezistentne stanice možda neće dobro odgovoriti na dasatinib ili nilotinib, ili ni na jedan od dva lijeka. Dasatinib i nilotinib se također mogu koristiti kao prva linija liječenja umjesto imatiniba. Rani rezultati kliničkih ispitivanja provedenih na pacijentima liječenim ovim lijekovima u prvoj liniji ukazuju na to da ovi lijekovi mogu postiti brži i jači odgovor od imatiniba. Izbor lijeka za Vaše stanje može biti napravljen na osnovi procjene pratećih nuspojava tog lijeka ili drugih lijekova koje istovremeno uzimate, stupnjeva rezistentnosti uslijed određenih mutacija i drugih bolesti koje imate. Dasatinib ili nilotinib mogu se primjenjivati kao druga linija liječenja u slučaju rezistentnosti ili netolerancije na imatinib, ili se mogu primjenjivati odmah kao prva linija terapije. U određenim se slučajevima također mogu uzimati kao treća linija liječenja.

3. **Bosutinib**

Ako se liječite 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 propisan bosutinib (druga generacija tirozin-kinaznih inhibitora). BCR-ABL tirozin-kinaza inhibitor, bosutinib, može se propisati kao druga linija liječenja pacijentima za koje se imatinib, nilotinib i dasatinib smatraju neodgovarajućim opcijama liječenja.

4. **Ponatinib**

Kod nekih pacijenata, ponatinib (treća, a ne druga generacija tirozin-kinaza inhibitora), predstavlja još jednu opciju liječenja. Ponatinib Vam se može propisati kao druga linija liječenja ako ne odgovorite na prvu liniju pomoću imatiniba, dasatiniba ili nilotiniba. Ponatinib Vam se također može propisati kao treća linija liječenja ukoliko ne odgovorite ili postanete netolerantni na druga dva TK inhibitora. Prisutnost genetske mutacije pod nazivom T315I dovodi do rezistencije, nedjelotvornosti svih drugih lijekova, osim ponatiniba. Međutim, ako ste u prošlosti imali srčana oboljenja ili kardiovaskularne probleme, Vaš liječnik će pažljivo razmisliti je li liječenje ponatinibom za Vas odgovarajuće.

5. **Transplantacija matičnih stanica**

Ukoliko nijedan od navedenih lijekova ne djeluje zadovoljavajuće, transplantacija matičnih stanica može biti opcija liječenja za pacijente sa KML-om u kroničnoj fazi, a koji su pokazali rezistentnost i netolerantnost na bar jedan tirozin-kinazni inhibitor druge generacije. Za pacijente sa KML-om u fazi akceleracije, transplantacija matičnih stanica je opcija kada nije postignut optimalan odgovor na liječenje. Pacijente u fazi blastne krize treba podvrgnuti transplantaciji matičnih stanica samo ukoliko se druga kronična faza može postići intenzivnom kemoterapijom, sa ili bez inhibitora tirozin-kinaza.

Transplantacija matičnih stanica podrazumijeva uzimanje zdravih matičnih stanica od donora i to se naziva alogenična transplantacija matičnih stanica. Nove matične stanice mogu pomoći Vašem tijelu da proizvede dovoljno zdravih eritrocita, leukocita i trombocita. Ukoliko je uspješna, transplantacija može izliječiti Vašu bolest. Međutim, transplantacija može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema, pa čak i smrti. Zato u većini slučajeva transplantacija nije prvi izbor liječenja.

Još nema dovoljno podataka o upotrebi tirozin-kinaza inhibitora prije i/ili nakon transplantacije koštane srži kod pacijenata sa KML-om. Međutim, konkretni problemi u sigurnosti nisu zabilježeni. Pacijentima se ovi lijekovi daju prije i/ili nakon transplantacije koštane srži onda kada se smatra da je rizik od relapsa bolesti visok.

6. **Interferon alfa i kombinacije**

Prije uvođenja imatiniba početkom 2000. godine, interferon-alfa bio je izbor u liječenju ukoliko transplantacija matičnih stanica nije bila izvediva. Interferon-alfa uzrokuje izumiranje stanica KML-a. Kada se primijeni kao monoterapija u visokim dozama, dobar odgovor na liječenje može se postići samo kod malog broja pacijenata. Usto, nuspojave su česte pri primjeni velikih doza potrebnih u monoterapiji. Danas se interferon-alfa klinički testira u kombinaciji s BCR-ABL tirozin-kinaznih inhibitora, s ciljem da se induciraju dodatni imunološki učinci na stanice KML-a. Tirozin-kinazne inhibitore ne treba koristiti tijekom trudnoće jer mogu naštetiti nerođenom djetetu. Stoga, primjena interferona-alfa može biti korisna za kontroliranje bolesti do porođaja.

7. **Hidroksiureja**

Hidroksiureja se primjenjuje kao oralna kemoterapija koja se može koristiti kraće vremensko razdoblje prije početka liječenja tirozin kinaznim inhibitorima, odnosno do potvrđivanja dijagnoze KML-a ili kada je broj krvnih stanica velik u trenutku postavljanja dijagnoze. Ona smanjuje broj leukocita.

Ciljevi liječenja KML-a

Ljudi koji žive sa KML-om različito reagiraju na liječenje, ali postoje opći ciljevi koji se mogu odrediti i koji su pokazatelji i Vama i Vašem liječniku pokazuju djeluje li terapija. Neki od njih su:

- Vraćanje krvne slike u normalne vrijednosti (hematološki odgovor) i
- Smanjenje ili nestanak broja leukemijskih stanica, što se utvrđuje nestankom Philadelphia kromosoma (kompletan citogenetski odgovor) i/ili smanjenjem razine BCR-ABL (različiti stupnjevi molekularnog odgovora)

Odjelci i tablice koje slijede daju kratak pregled najnovijih preporuka za liječenje kronične mijeloične leukemije, a koji su objavila 32 stručnjaka za KML, povezani s European LeukemiaNet (ELN) panelom.

Ovo su opće preporuke. Stvarni ciljevi Vašeg liječenja s vremenom se mogu mijenjati ovisno o stanju Vašeg KML-a, Vaše dobi, nuspojava s kojima se suočavate, Vaše reakcije na liječenje i Vašeg općeg zdravlja. Tijekom liječenja Vaš će liječnik pratiti stanje Vašeg KML-a uz pomoć pretraga krvi i koštane srži. Rezultati pretraga će pomoći Vašem liječniku u procjeni toga jesu li ciljevi liječenja ostvareni. Sljedeće tablice pomoći će Vam da razumijete rezultate svojih pretraga i izbor svog liječenja.

Procjena rizika u trenutku dijagnoze

Nekoliko čimbenika, kao što su Vaša dob, veličina slezene ili specifičan broj krvnih stanica mogu imati utjecaja na Vašu reakciju/odgovor na liječenje pomoću tirozin-kinaznih inhibitora, kao i na ishod liječenja. Ti se čimbenici moraju procijeniti prije nego započnete s liječenjem te se nazivaju osnovnim prognostičkim čimbenicima. Njihove vrijednosti koriste se za izračunavanje procjene Vašeg relativnog rizika, čime se utvrđuje pripadate li nisko-ili visokorizičnoj skupini nakon dijagnoze KML-a. Ukoliko znate razinu svog rizika, Vama i Vašem liječniku bit će lakše odabrati pravu terapiju.

Postoje tri prognostička sustava pomoću kojih možete izračunati procjenu rizika: Sokal, Hasford i EUTOS. Smatra se da sva tri sustava imaju jednaku vrijednost.

Postoje i drugi čimbenici koji, ako su prisutni u trenutku dijagnoze, ukazuju na manje povoljnu prognozu. Među njih ubrajamo i neke dodatne specifične kromosomske promjene u stanicama s Philadelphia kromosomom kao trisomija 8 i 19, a nazivaju se kromosomske promjene "glavnog puta transformacije bolesti".

Pokazatelji u liječenju KML-a

Definicije odgovora

Riječ “odgovor” opisuje kako Vaš KML reagira na liječenje.

Optimalan odgovor

Znači da ima izgleda da odgovor na liječenje omogući preživljavanje slično onome u općoj populaciji. Nema indikacija da je potrebno promijeniti liječenje.

Neuspjeh

Znači da određena kemoterapija nema izgleda da bude djelotvorna na duži vremenski rok. Zato treba promijeniti terapiju. Vi i Vaš liječnik trebate porazgovarati o opciji promjene liječenja, ukoliko je to moguće.

Upozorenja

Signali koji pokazuju da Vaša bolest ne daje željeni odgovor/reakciju na određenu terapiju. Vaš liječnik Vas može češće pregledati i koristiti ove signale kako bi odlučio je li Vam potrebna promjena terapije.

Cilj liječenja KML-a je postići remisiju bolesti. Kod KML-a remisija bolesti je definirana kroz:

- **Kompletan hematološki odgovor (CHR)** — krvna slika se vratila u normalu i testovi ne pokazuju postojanje nezrelih leukocita. Također, veličina slezene se vratila u normalu, ukoliko je bila povećana.
- **Kompletan citogenetski odgovor (CCgR)** — Citogenetskom analizom stanica koštane srži ne može se naći nijedna stanica s Philadelphia kromosomom.
- **Veliki molekularni odgovor (MMR)** — PCR testom (krvni test kojim se mogu utvrditi i prebrojati male količine specifičnih dijelova gena) i dalje se mogu detektirati BCR-ABL, ali na niskoj razini (razine BCR-ABL ispod 0.1%). Liječnici to smatraju odličnim odgovorom.
- **Duboki molekularni odgovor (MR4 ili MR4.5)** — PCR test može i dalje detektirati KML, ali na veoma niskoj razini, blizu granice tehničkog utvrđivanja (razine BCR-ABL ispod 0.01% za MR4 i ispod 0.0032% za MR4.5).
- **Molekularno nedetektibilna bolest** — PCR test ne može detektirati BCR-ABL u krvi ili koštanoj srži. Međutim, može se dogoditi da većina bolesnika sa KML-om još uvijek ima malu količinu BCR-ABL gena, koja se tehnički ne može detektirati.

Za razliku od drugih pacijenata koji imaju rak, pacijenti sa KML-om u remisiji nisu izliječeni i na osnovi sadašnjih saznanja ne može im se preporučiti prestanak terapije izvan kontroliranih kliničkih studija, osim kod pojedinih pacijenata s odgovarajućim, visokokvalitetnim praćenjem u mjesečnim intervalima. Čak i kad testovi ne mogu naći tragove KML-a u Vašim stanicama, bolest se može ponovno javiti (relaps).

Vaš liječnik će zahtijevati da radite testove u različitim vremenskim razdobljima kako bi mogao pratiti odgovor na terapiju. Tablica 1 prikazuje kako će Vaši laboratorijski rezultati izgledati u remisiji i koliko često se trebate testirati. Praćenje se može obavljati pomoću molekularnog ili citogenetskog testa ili pomoću oba testa.

Tablica 1.

	Remisija	Testiranje
Hematološki kompletan odgovor (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Broj trombocita <450,000/μL • Broj leukocita <10,000/μL • Leukocitna diferencijalna formula nema nezrelih granulocita i bazofili <5% • Slezena nije opipljiva 	<p>Testiranje krvi pri dijagnozi. Zatim za svakih 15 dana dok se ne postigne i potvrdi kompletan hematološki odgovor.</p> <p>Testiranje najmanje za tri mjeseca ili po procjeni liječnika</p>
Citogenetski odgovor		Citogenetski test koštane srži pri dijagnozi, za 3,6, i 12 mjeseci dok se ne postigne i potvrdi potpuni citogenetski odgovor. Nakon 12 mjeseci, ako se postigne MMR na molekularnim testovima, citogenetsko testiranje koštane srži potrebno je samo ako je standardizirano molekularno testiranje nedostupno.
Nikakav	>95% stanica s Philadelphia kromosomom	
Minimalan	66-95% stanica s Philadelphia kromosomom	
Manji	36-65% stanica s Philadelphia kromosomom	
Djelomičan (PCgR)	1-35% stanica s Philadelphia kromosomom	U slučaju signala upozorenja, ponovite sve citogenetske i molekularne testove jednom mjesečno.
Kompletan (CCgR)*	Nema stanica s Philadelphia kromosomom (u najmanje 20 stanica)	U slučaju neuspjeha liječenja ili progresije do faze akceleracije ili faze blastne krize, treba obaviti citogenetske analize stanica koštane srži, molekularno testiranje (PCR) i molekularnu analizu.
Molecular Major (MMR)	$\leq 0.1\%$ BCR-ABL na međunarodnoj ljestvici	Molekularno testiranje (PCR): svaka tri mjeseca dok se ne postigne i potvrdi MMR (BCR-ABL $\leq 0.1\%$). Zatim za svakih 3-6 mjeseci.
Deep molecular remission MR ^{4.0}	Ili bolest koja se može detektirati s <0.01% BCR-ABL (IS) ili nedetektirana bolest s >10,000 kopija ABL gena u uzorku	
MR ^{4.5}	Ili bolest koja se može detektirati s <0.0032% BCR-ABL (IS) ili nedetektirana bolest s >32,000 kopija ABL gena u uzorku	
Undetectable	PCR test ne može detektirati nijedan BCR-ABL gen u krvi.	
Mutation analysis	Nisu prisutne mutacije	Mutacijska analiza. Sanger sekvenciranjem (posebna tehnika za detekciju mutacija) preporučuje se samo u slučajevima progresije, neuspjeha i upozorenja.

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

* Također se može mjeriti fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH), što je jedna od metoda za detektiranje Philadelphia kromosoma u krvnim zrnima.

Razine odgovora i upozorenja u prvoj liniji liječenja

Nalazite li se u kroničnoj fazi KML-a i uzimate 400mg imatiniba dnevno ili uzimate 100mg dasatiniba ili nilotiniba dva puta dnevno kao prvu terapiju tirozin-kinaza inhibitorima poslije dijagnoze? U tablici 2 pogledajte definicije ciljeva liječenja.

Tablica 2.

Vrijeme	Optimalni odgovor	Upozorenja	Neuspjeh
Pri dijagnozi	(Ne primjenjuje se u ovoj fazi)	Visokorizična bolest na osnovu bodova kao što su Sokal/EUTOS/Hasford bodovni sustav ili dodatne „major“ kromosomske promjene u stanicama s Philadelphia kromosomom*	(Ne primjenjuje se u ovoj fazi)
3 mjeseca	BCR-ABL $\leq 10\%$ na PCR testu i/ili nema stanica s Philadelphia kromosom na citogenetskom testu	BCR-ABL $> 10\%$ na PCR testu i/ili stanice s Philadelphia kromosomom 36-95% na citogenetskom testu	Nema potpunog hematološkog odgovora i/ili stanice s Philadelphia kromosomom $> 95\%$ na citogenetskom testu
6 mjeseci	BCR-ABL $< 1\%$ na PCR testu i/ili nema stanica s Philadelphia kromosomom na citogenetskom testu	BCR-ABL 1-10% na PCR testu i/ili stanice s Philadelphia kromosomom 1-35% na citogenetskom testu	BCR-ABL $> 10\%$ na PCR testu i/ili stanice s Philadelphia kromosomom $> 35\%$ na citogenetskom testu
12 mjeseci	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 stanica s Philadelphia kromosomom na citogenetskom testu
Bilo kada tijekom liječenja	BCR-ABL $\leq 0.1\%$ na PCR testu	Dodatne „major“ kromosomske promjene u stanicama koje nemaju Philadelphia kromosom (npr. abnormalnosti u kromosomu 7 bez prisutnih promjena u kromosomima 9 i 22)	<ul style="list-style-type: none"> Gubitak potpunog hematološkog odgovora, potpunog citogenetskog odgovora ili MMR ** Mutacije Dodatne „major“ kromosomske promjene u stanicama s Philadelphia kromosomom

* Stanice s Philadelphia kromosomom nazivaju se i Ph pozitivne stanice ili Ph+ stanice; stanice bez Philadelphia kromosoma nazivaju se Ph negativne stanice ili Ph- stanice;

** Potrebno je potvrditi gubitak MMR u dva molekularna testa uzastopno i da na jednoj razini BCR-ABL bude $\geq 1\%$.

Razine odgovora i upozorenja u drugoj liniji liječenja

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

Tablica 3.

Vrijeme	Optimalan odgovor/reakcija	Upozorenja	Neuspjeh
U početnoj liniji (=neposredno pred početak druge linije liječenja)	(Ne primjenjuje se u ovoj fazi)	Nema potpunog hematološkog odgovora ili gubitak potpunog hematološkog odgovora ili nedostatak potpunog citogenetskog odgovora na prvu liniju tirozin-kinaza inhibitora, ili visok rizik po definiciji Sokal/EUTOS/Hasford bodovnog sustava	(Ne primjenjuje se u ovoj fazi)
3 mjeseca	BCR-ABL $\leq 10\%$ na PCR testu i/ili stanice s Philadelphia kromosomom $\leq 65\%$ na citogenetskom testu	BCR-ABL $> 10\%$ na PCR testu i/ili stanice s Philadelphia kromosomom 65-95% na citogenetskom testu	Nema potpunog hematološkog odgovora, ili stanice s Philadelphia kromosomom $> 95\%$ na citogenetskom testu, i/ili nove mutacije
6 mjeseci	BCR-ABL $\leq 10\%$ na PCR testu i/ili stanice s Philadelphia kromosomom $< 35\%$ na citogenetskom testu	Stanice s Philadelphia kromosomom 35-65% na citogenetskom testu	BCR-ABL $> 10\%$ na PCR testu, i/ili stanice s Philadelphia kromosomom $> 65\%$ na citogenetskom testu i/ili nove mutacije
12 mjeseci	BCR-ABL $< 1\%$ na PCR testu i/ili nema stanica s Philadelphia kromosomom na citogenetskom testu	BCR-ABL 1-10% na PCR testu i/ili stanice s Philadelphia kromosomom 1-35% na citogenetskom testu	BCR-ABL $> 10\%$ na PCR testu, i/ili stanice s Philadelphia kromosomom $> 35\%$ na citogenetskom testu i/ili nove mutacije
Bilo kada tijekom liječenja	BCR-ABL $\leq 0.1\%$ na PCR testu	Dodatne "major" kromosomske promjene u stanicama koje nemaju Philadelphia kromosom (npr. abnormalnosti kromosoma 7) ili BCR-ABL $> 0,1\%$ u PCR-analizi	<ul style="list-style-type: none"> • Gubitak potpunog hematološkog odgovora • Gubitak potpunog/djelomičnog citogenetskog odgovora • Nove mutacije • Gubitak MMR* • Dodatne "major" kromosomske promjene u stanicama s Philadelphia kromosomom

* Potrebno je da gubitak MMR bude potvrđen u dva molekularna testa uzastopce i da na jednoj razini BCR-ABL bude $\geq 1\%$.

Izbor liječenja u kroničnoj fazi

Nalazite li se u kroničnoj fazi KML-a? Pročitajte tablicu 4. kako biste saznali opcije u prvoj, drugoj i trećoj liniji liječenja, uključujući i transplantaciju matičnih stanica. Izbor lijeka ovisi o obilježjima bolesti, Vašem općem stanju, različitim tipovima nuspojava svakog lijeka i drugim čimbenicima.

Tablica 4.

Linija liječenja	Koji pacijenti?	Kakvo liječenje?
Prva linija	Svi pacijenti	Imatinib 400mg dnevno, nilotinib 300mg dva puta dnevno ili dasatinib 100mg jednom dnevno. Određivanje antigena tkivne podudarnosti (HLA)1 pacijenata, njihove braće i sestara treba obaviti samo u slučaju upozorenja (velikog rizika, dodatnih „prognostički loših“ kromosomskih promjena u stanicama s Philadelphia kromosomom).
Druga linija (poslije imatiniba, nilotiniba ili dasatiniba)	Pacijenti koji pokazuju znakove toksičnosti i netolerancije	<i>Kod netolerantnih pacijenata:</i> prijeđite 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, nuspojave prethodnih terapija i prateće bolesti koje mogu biti važne. Češće se daje drugi lijek nego veća doza imatiniba.
Druga linija (poslije imatiniba)	Pacijenti s neuspješnim liječenjem	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500mg dnevno) ili ponatinib (45mg dnevno). Uputiti pacijenta i srodnike na HLA-tipizaciju.
Druga linija (poslije nilotiniba)	Pacijenti s neuspješnim liječenjem	Dasatinib, bosutinib ili ponatinib. Uputiti pacijenta i srodnike na HLA-tipizaciju. Uzmite u obzir alogeničnu transplantaciju matičnih stanica.
Druga linija (poslije dasatiniba)	Pacijenti s neuspješnim liječenjem	Dasatinib, bosutinib ili ponatinib. Uputiti pacijenta i srodnike na HLA-tipizaciju. Uzmite u obzir alogeničnu transplantaciju matičnih stanica.
Treća linija (poslije dva tirozin kinazna inhibitora)	Pacijenti koji ne reagiraju i/ili su netolerantni na dva tirozin-kinazna inhibitora. Svi podobni pacijenti.	Bilo koji od preostalih tirozin-kinaza inhibitora. Može se preporučiti alogenična transplantacija matičnih stanica, ukoliko je izvediva.
Bilo koja linija	Pacijenti koji nose T315I mutaciju.	Ponatinib. Uputiti pacijenta i srodnike na HLA-tipizaciju. Uzmite u obzir alogeničnu transplantaciju matičnih stanica.

* Ljudski leukocitni antigeni (HLA) su specifični markeri koji se nalaze na većini stanica Vašeg tijela. Vaš sustav imuniteta koristi te markere kako bi prepoznao koje stanice pripadaju Vašem tijelu, a koje ne. HLA tipizacija određuje koliko se markeri pacijenta podudaraju s markerima donora matične stanice. Što je podudarnost veća, manja je vjerojatnost da će donirane stanice sustava imuniteta „napasti“ stanice pacijenta.

Izbor liječenja u fazi akceleracije

Ako se nalazite u fazi akceleracije ili fazi blastne krize, pogledajte tablicu 5 kako biste saznali opcije liječenja.

Tablica 5.

Faza akceleracije i faza blastne krize	Koji pacijenti?	Kakvo liječenje?
Faza akceleracije i faza blastne krize, tek dijagnosticirana	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 • Alogenična transplantacija matičnih stanica za sve pacijente u fazi blastne krize i za sve pacijente u fazi akceleracije koji ne postižu optimalni odgovor • Intenzivna kemoterapija može biti neophodna prije transplantacije matičnih stanica
Faza akceleracije i faza blastne krize, kao progresija kronične faze	Pacijenti koji su ranije koristili BCR-ABL inhibitor i doživjeli progresiju	<ul style="list-style-type: none"> • Bilo koji od tirozin-kinaznih inhibitora koji nisu korišteni prije progresije (ponatinib u slučaju T315I mutacije), sa ili bez kemoterapije istovremeno, nakon čega slijedi transplantacija matičnih stanica kod svih podobnih pacijenata • U slučaju nekontrolirane, rezistentne faze blastne krize, ne preporučuje se alogenična transplantacija matičnih stanica. Kod ovih pacijenata može više odgovarati intenzivna kemoterapija i/ili palijativno liječenje.

Prekid liječenja

ELN stručnjaci preporučuju pacijentima sa KML-om koji optimalno reagiraju na liječenje da nastave s uzimanjem svoje standardne preporučene doze na neograničeno dugo vremensko razdoblje. Provedena su klinička ispitivanja gdje je prekinut imatinib kod nekih pacijenata koji su imali duboki molekularni odgovor najmanje dvije godine. Oko 40% njih održalo je isti stupanj odgovora. To se sada naziva remisija bez terapije. Ti se pacijenti prate od jedne do četiri godine. Međutim, trenutno ne postoji dovoljno podataka da bi se preporučilo da pacijenti prekinu svoje liječenje izvan dobro osmišljenih, kontroliranih kliničkih ispitivanja, kao što je naizmjenično uzimanje i ukidanje imatiniba.

O prekidu liječenja, čak i izvan kliničkih ispitivanja, može se razmisliti kod pojedinih pacijenata ukoliko se može osigurati visokokvalitetno međunarodno certificirano praćenje u mjesečnim intervalima. To može biti od posebne važnosti za žene koje planiraju trudnoću, jer se tijekom liječenja inhibitorima tirozin-kinaza trudnoća ne preporučuje.

Nuspojave

Svaki lijek ima drugačije nuspojave. To vrijedi i za različite tirozin-kinazne inhibitore. Liječnik će to uzeti u obzir kada bude birao lijek za Vaše liječenje, uzimajući u obzir i specifičnosti Vaše KML, kao i druga zdravstvena pitanja koja nisu povezana s Vašim KML-om.

Nuspojave tirozin-kinaznih inhibitora mogu se podijeliti u tri osnovne grupe:

1. Prva grupa obuhvaća važne neželjene nuspojave koje se najčešće javljaju tijekom prve faze liječenja. Te se nuspojave mogu kontrolirati, ali ćete možda morati prekinuti liječenje ili privremeno smanjiti dozu. Jedan od deset pacijenata morat će trajno prekinuti liječenje.
2. Druga grupa obuhvaća "manje učestale" nuspojave koje se javljaju u ranoj fazi liječenja i mogu opstati, postajući kroničnima. One se također mogu kontrolirati i tolerirati, ali narušavaju kvalitetu Vašeg života. One sprečavaju pacijente da uzimaju svoje lijekove kao što im je propisano i to je glavni uzrok neuspješnog liječenja. Mnoge od tih nuspojava česte su za sve tirozin-kinazne inhibitore, s nekim razlikama u učestalosti njihovog pojavljivanja i jačini, tako da neki pacijenti mogu imati dobrobiti od promjene tirozin-kinaznih inhibitora.

3. Treća grupa obuhvaća kasne komplikacije (primjerice one koje nisu izravno povezane s djelovanjem lijeka), koje kroz duže razdoblje mogu utjecati na srce i krvne žile, dišni sustav, organe kao što su jetra ili gušterača, imunitet ili metabolizam.

Svi tirozin-kinazni inhibitori mogu utjecati na srce i treba ih koristiti s velikim oprezom kod pacijenata koji su imali srčani udar. Zato obavezno trebate reći svom liječniku ukoliko ste u prošlosti imali srčanih problema.

Nilotinib se naročito dovodi u vezu s bolestima arterija. Dasatinib se povezuje s komplikacijama pluća i pleure (tanki sloj tkiva koji izvana obavija Vaša pluća i oblaže unutrašnjost prsnog koša). Kada su objavljene preporuke ELN-a 2013. godine, postojao je mali broj podataka o nuspojavama bosutiniba i ponatiniba. Nakon toga su objavljeni neki noviji podaci o nuspojavama i kontroliranju ovih lijekova.

Kasne ili dugoročne nuspojave i komplikacije tirozin-kinaznih inhibitora druge generacije nisu još uvijek u potpunosti objašnjene niti prepoznate. Svi pacijenti moraju stoga biti pod neprekidnim praćenjem nadležnog hematologa.

Budite aktivan pacijent

Neka razmišljanja i savjeti

Svrha ovih preporuka nije da zamijene savjete liječnika, već da Vam omoguće da bolje razumijete liječenje KML-a, testove i rezultate. Kako biste postigli najbolje rezultate, trebate postati aktivan pacijent. Razmotrite sljedeće savjete:

1. **Pronađite liječnika koji zna mnogo o Vašoj bolesti i koji je liječio mnoge pacijente s KML-om.** To je posebno važno ukoliko je vaša bolest uznapredovala, ukoliko rezultati Vaših testova nisu jasni ili ste imali jake ili neuobičajene nuspojave tijekom liječenja. Iskustvo je važno.
2. **Obavezno razgovarajte sa svojim liječnikom u svakoj fazi svoje bolesti,** naročito prije nego što prekinete ili promijenite terapiju. Nastavite postavljati pitanja sve dok ne dobijete odgovore koje razumijete.
3. **Upoznajte ciljeve svog liječenja.** Bilježite povijest bolesti i povijest svog liječenja te rezultate testova.
4. **Budite sigurni da Vaš liječnik prati napredak Vašeg liječenja.** Ne propuštajte redovne preglede jer je KML smrtonosna bolest ako se ne kontrolira.
5. **Imate li nuspojave?** Zabilježite ih i prilikom sljedećeg posjeta pričajte o njima s liječnikom. On ili ona će Vam možda pomoći da ih iskontrolirate, ali samo pod uvjetom da pričate o njima.
6. **Pitajte svog liječnika jesu li klinička ispitivanja opcija za Vas.** U pojedinim slučajevima mogu rezultirati potencijalnom dobrobiti ne samo za Vas već i za buduće pacijente sa KML-om.
7. **Dajte svojoj terapiji vremena da djeluje.** Izbor prelaska na novu terapiju treba biti zasnovan na dobrim podacima. Ako Vaši rezultati testa nisu jasni, bilo bi dobro da se ponovno testirate.
8. **Samo lijekovi koje stvarno uzimate mogu imati određeno djelovanje.** Obavezno uzimajte terapiju onako kako je propisana. Dokazano je da u slučaju neuzimanja terapije onako kako je propisana, može biti ugrožen uspjeh liječenja Vašeg KML-a. Recite svom liječniku što Vas brine prije nego prekinete ili preskočite svoju terapiju.
9. **Pronađite podršku i podijelite svoje iskustvo.** Povežite se s drugim ljudima koji žive s tom bolešću i s grupama za pomoć pacijentima sa KML-om jer grupe za pomoć pacijentima s KML-om postoje u više od 70 zemalja. Popis grupa za pomoć pacijentima s KML-om iz cijelog svijeta možete pronaći na web stranici CML Advocates Network, <http://www.cmladvocates.net/members>.
10. **Recite svojoj obitelji i prijateljima na koji način Vam mogu pomoći.** Također, možete povesti člana obitelji ili prijatelja kod liječnika kako bi zajedno s Vama slušali i bilježili. Zapamtite, ne morate kroz to prolaziti sami.

Pokušavate naći grupu za pomoć pacijentima sa KML-om?

Grupe za pomoć pacijentima mogu Vam pomoći da stupite u kontakt s drugim pacijentima koji imaju KML, da saznate više o svojoj bolesti, uočite korisne informacije ili pronađete iskusnog liječnika s kojim biste se mogli posavjetovati. Da biste pronašli grupu u svojoj zemlji, posjetite web stranicu CML Advocates Network – <http://www.cmladvocates.net/members>, gdje se nalazi popis grupa.

Zahvale

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). Primjerak originalnog članka možete nabaviti kod svog liječnika, u sveučilišnoj knjižnici ili u udruženju.

Radna skupina zahvaljuje Marion Alzer na izradi i uređivanju ovog pregleda.

Za cjelokupni završni uređivački sadržaj u potpunosti je odgovorna CML Advocates Network (<http://www.cmladvocates.net/>), podržana od Leukemia Patient Advocates Foundation, Munzgraben 6, 3000 Bern, Švicarska. Upravljanje projektom, troškovi prevođenja i tiska financirani su kroz neograničenu i bezuvjetnu pomoć u obrazovne svrhe tvrtke Bristol Myers Squibb koja se pruža mreži CML Advocates Network.

Verzija od 19. rujna 2014. (v3.4/2014)