

# Preporuke za liječenje osoba koje žive s KML-om

Sažetak preporuka Europske LeukemiaNet 2020 za liječenje kronične mijeloične leukemije, prilagođen bolesnicima

Izdavač



## Sadržaj

---

Predgovor radne skupine .....	2
Uvod .....	3
Dijagnostički postupci .....	3
KML u različitim populacijama (epidemiologija) .....	3
Prognostički čimbenici u vrijeme postavljanja dijagnoze .....	4
Definicije odgovora .....	4
Praćenje, odgovor na liječenje i ključne točke .....	5
Trenutačno dostupne terapije KML-a .....	6
Prva linija liječenja .....	6
Imatinib (Glivec®, Gleevec® ili generički imatinib) .....	7
Dasatinib (Sprycel®) .....	7
Nilotinib (Tasigna®) .....	7
Bosutinib (Bosulif®) .....	7
Radotinib (Supect®) .....	8
Interferon alfa (IFN $\alpha$ ) .....	8
Generički lijekovi .....	8
Troškovi i ekonomičnost TKI-a .....	8
Druga linija liječenja .....	8
Liječenje nakon druge linije .....	9
Ponatinib (Iclusig®) .....	9
Toksičnost, nuspojave i komplikacije .....	10
Mogućnosti liječenja otpornih mutacija <i>BCR-ABL</i> .....	11
Liječenje KML-a u uznapredovaloj fazi .....	11
Transplantacija matičnih stanica .....	12
Kvaliteta života .....	12
Remisija bez liječenja .....	12
Trudnoća i roditeljstvo .....	13

## Predgovor radne skupine

---

**Kronična mijeloična leukemija (KML)** je rijedak rak krvi i koštane srži. KML je vrsta leukemije koja započinje u matičnim stanicama koštane srži. Matične stanice normalno sazrijevaju u bilo koju od tri glavne vrste krvnih stanica: bijele krvne stanice, crvene krvne stanice i krvne pločice. Kada matične stanice postanu abnormalne i stvara se previše bijelih krvnih stanica, tada započinje KML. S vremenom stanice KML zamjenjuju normalne stanice u koštanoj srži, što sprječava koštanu srž da stvara zdrave krvne stanice. Kako bolest napreduje, smanjuje se broj normalnih bijelih krvnih stanica.

Tri su faze KML-a:

**Kronična faza (KF)** - početna faza u kojoj tijelo proizvodi previše bijelih krvnih zrnaca. Ova faza može trajati mjesecima ili godinama. Ako se jave simptomi, vjerojatno će biti blagi i lako je moguće da neće biti zamijećeni.

**Faza akceleracije (FA)** - ako se ne liječe, stanice KML mogu proći višestruke biološke promjene i bolest bi mogla prijeći u napredniji stadij.

**Faza blastne krize (FBK)** - u ovoj fazi je 20% ili više nezrelih stanica leukemije (raka) u krvi ili koštanoj srži koje se nazivaju stanice blasta, a bolest se pogoršava i bolesnik se općenito osjeća loše.

U ljudi svaka stanica obično sadrži 22 para kromosoma i dva spolna kromosoma (XX ili XY). Svaki kromosom sadrži tisuće gena. U stanicama KML dio kromosoma 9 spaja se s dijelom kromosoma 22. To dovodi do stvaranja takozvanog Philadelphia (Ph) kromosoma. Kao rezultat toga, dio gena koji se naziva *ABL1* i koji se normalno nalazi na kromosomu 9 spaja se s dijelom gena koji se naziva *BCR* i nalazi se na kromosomu 22. Rezultat je nepravilni gen kojeg nazivamo *BCR-ABL* i nalazi se na kromosomu 22. Ovaj gen upravlja proizvodnjom proteina koji ima funkciju tirozin kinaze. U normalnim uvjetima, tirozin kinaze pomažu staničnu diobu i umnožavanje. Međutim, nepravilni gen stvara tirozin kinazu koja proizvodi previše bijelih krvnih stanica. Liječenje usmjereno na blokiranje ove abnormalne aktivnosti tirozin kinaze revolucioniralo je liječenje KML.

**European LeukemiaNet (ELN)**, javno financirana istraživačka mreža, davala je **preporuke za liječenje KML**, prvo 2006., nakon čega su objavljena ažuriranja 2009., 2013. i ponovno 2020. godine. Važeće preporuke za odrasle bolesnike s KML-om usuglasilo je 34 stručnjaka za KML iz Europe, Amerike i Azije na temelju najboljih znanstvenih podataka dostupnih u trenutku objavljivanja. ELN je pripremio preporuke za liječnike i bolesnike kako bi poboljšali razumijevanje KML-a.

Ažuriranje ELN-ovih preporuka za 2020. godinu odražava činjenicu da su dostupne nove mogućnosti liječenja. Konkretno, za KML je odobrena prva generička formulacija inhibitora tirozin kinaze (TKI). Također je uveden novi sustav procjene dugoročnog preživljenja (ELTS) i utvrđeni su novi čimbenici rizika. Dijagnostička ispitivanja sada su opisana detaljnije. Terapijski odgovor preporučuje se pratiti kvantitativnom lančanom reakcijom polimeraze (PCR) kad god je to moguće. Za prihvatljive pacijente koji imaju pristup čestom, visokokvalitetnom molekularnom nadzoru, može se smatrati da je terapijski cilj postići remisije bez liječenja (treatment-free remission - TFR). Sada su dostupne i nove preporuke za planiranje obitelji.

Zato smo pripremili sažetak ELN-ovih preporuka koje možete koristiti kako biste sa svojim liječnikom mogli razgovarati o svojoj bolesti i mogućnostima liječenja. Sažetak je pripremila sljedeća radna skupina zagovornika bolesnika:

- **Denis Costello**, (Predsjedatelj radne skupine), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / LeukaNET, Njemačka
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patients Organisation, Izrael
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Češka Republika
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italija
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Njemačka
- **Rita Christensen**, LYLE - Patient organization for Lymphoma, Leukemia and MDS, Danska
- **Jelena Cugurovic**, CML Association of Serbia, Srbija
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukaemia Care, Ujedinjena Kraljevina

Sažetak su pregledali sljedeći stručnjaci:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Njemačka
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, University of Bordeaux and Bergonié Institute, Francuska
- **Prof. Guiseppe Saglio**, University of Turin, Italija
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, SAD
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Izrael

## Uvod

---

Liječenje kronične mijeloične leukemije (KML) promijenilo se posljednjih godina. KML je evoluirao od karcinoma opasnog po život u bolest kojom se može upravljati. Većina bolesnika može imati koristi od visokoučinkovite skupine lijekova koje nazivamo inhibitorima tirozin kinaze (TKI). Danas je dostupno nekoliko inhibitora tirozin kinaze. Međutim, liječenje je skupo i može prouzročiti komplikacije. Stoga bi bolešću trebali upravljati liječnici koji su posebno obučeni za liječenje specifičnih potreba svakog bolesnika.

Mnogi bolesnici kod kojih je KML u kroničnoj fazi dobro reagiraju na liječenje i dosežu gotovo normalno očekivano trajanje života. Neki bolesnici mogu doseći stabilan duboki molekularni odgovor (DMR). Ti bolesnici također mogu ispuniti preduvjete za prestanak uzimanja TKI i nastavak života bez lijekova. To se naziva remisija bez liječenja (TFR). Moguće je da će taj cilj liječenja biti dostupan samo manjem broju bolesnika koji imaju pristup učinkovitim lijekovima i kvalitetnom praćenju. Za većinu bolesnika glavni ciljevi liječenja uključuju postizanje značajnog molekularnog odgovora (MMR) i normalno preživljenje.

## Dijagnostički postupci

---

Provodi se nekoliko testova i pregleda kako bi se potvrdilo boluje li bolesnik od KML-a. Oni se sastoje od:

- **Sistematski pregled** - liječnik vas pregledava, posebno zbog veličine slezene i jetre. Ako imate KML, tada bi vam slezena mogla biti povećana.
- **Kompletna krvna slika** - uzima se venska krv iz ruke radi procjene različitih vrsta krvnih stanica i njihovih količina.
- **Citološka i citogenetska ispitivanja** - šupljom iglom uzima se uzorak stanica koštane srži (**aspirat koštane srži**). Ovaj test omogućuje liječniku da utvrdi oblik i funkciju krvnih stanica u vašoj koštanoj srži i fazu KML-a. Liječnik može uzeti i mali komad kosti kako bi provjerio ima li blast stanica (**biopsija koštane srži**). Prisutnost blast stanica u ovom uzorku kosti ukazuje na to da bi bolesnik mogao biti izložen većoj opasnosti. Stanice koštane srži procjenjuju se citogenetskim ispitivanjem. **Analiza vezivanja kromosoma (CBA)** preporučena je u cilju otkrivanja kromosoma Philadelphia i drugih kromosomskih nepravilnosti koje ukazuju na bolesnike s većim rizikom. Potrebno je provesti još jedan test, poznat kao **fluorescentna hibridizacija in situ (FISH)** ako je uočen *BCR-ABL* (gen za KML), ali drugim citogenetskim testovima nije moguće otkriti kromosom Philadelphia te ako nije dostupan kvalitativni PCR.
- **Kvalitativna lančana reakcija polimeraze (PCR)** - ovaj vrlo osjetljiv test otkriva *BCR-ABL* u krvi ili koštanoj srži. Ovaj test se mora obaviti u vrijeme postavljanja dijagnoze KML-a. Nakon toga koristi se kvantitativni PCR test. Rezultati kvantitativnog testa služe kao referentne vrijednosti i koriste se za procjenu promjena količine *BCR-ABL* kako pomogli osigurati učinkovitost liječenja.
- **Elektrokardiogram (EKG)** - električni signali u srcu snimaju se radi utvrđivanja eventualnih srčanih bolesti i abnormalnosti u transdukciji signala u srcu.
- **Biokemijski profil krvi** - standardni testovi koji se provode na uzorku krvi uzetom iz vene. Rezultati se zatim uspoređuju sa standardnim vrijednostima koje pokazuju zdrav status.

Vaš liječnik također može zatražiti da se podvrgnete drugim dijagnostičkim postupcima. To će ovisiti o vašim vlastitim zdravstvenim karakteristikama, povijesti bolesti i eventualnih drugih bolesti koje imate.

## KML u različitim populacijama (epidemiologija)

---

Od KML-a može oboljeti bilo tko i u bilo kojoj dobnoj skupini. U zapadnim zemljama bolesnici su u prosjeku starije osobe (preko 50 godina). U Africi i Aziji se KML javlja češće u mlađim dobnim skupinama, uključujući djecu i adolescente.

Starost igra važnu ulogu u upravljanju KML-om i o njoj treba povesti računa prilikom donošenja odluka o liječenju. Kod starijih bolesnika povećana je vjerojatnost da istodobno primaju terapije za liječenje drugih bolesti. U mlađim pacijenata ključni kriteriji pri odabiru liječenja su planiranje obitelji i problemi u vezi s trudnoćom.

## Prognošički čimbenici u vrijeme postavljanja dijagnoze

U vrijeme dijagnoze KML, vaš odgovor na liječenje TKI lijekovima može ovisiti o vašoj dobi, veličini slezene i drugim ishodima drugih mjerenja, poput broja krvnih stanica. Prije nego što započnete bilo kakvo liječenje lijekovima potrebno je procijeniti stanje navedenih prognošičkih čimbenika. Prognošički čimbenici koriste se za izračunavanje mjere relativnog rizika za bolesnika. Poznavanje vaše ocjene rizika pomaže vama i vašem liječniku da odaberete najbolji način liječenja.

Za izračunavanje rizika od napredovanja bolesti i procjenu preživljenja s KML-om koriste se tri prognošička sustava: Sokal, Euro i EUTOS. Četvrti sustav, precizniji sustav procjene dugoročnog preživljenja, ELTS, razvijen je 2016. godine. ELN-ovi stručnjaci preporučuju upotrebu novog načina procjene umjesto starijih. Ocjena ELTS ne uzima u obzir smrtnu slučajevu koji nisu povezani s KML-om, već se usredotočuje na rizik od umiranja od KML-a. To je zato što većina pacijenata danas ima gotovo normalno očekivano trajanje života i ne umire od KML-a.

Ostali prognošički čimbenici prisutni u vrijeme dijagnoze KML-a također mogu utjecati na vaš ishod i treba ih pomno nadzirati. Ti čimbenici uključuju količinu fibroze u uzorku aspirata koštane srži i dodatne promjene kromosoma (takozvane dodatne kromosomske aberacije ili ACA) u stanicama s kromosomom Philadelphia.

## Definicije odgovora

Cilj liječenja inhibitorima tirozin kinaze je postići remisiju bolesti. Kod KML-a se odgovor na liječenje procjenjuje mjerenjem količine *BCR-ABL* kopija (nazivaju se i transkripti). Postoje različite razine odgovora:

- **Kompletni hematološki odgovor (CHR)** - broj krvnih stanica se normalizirao. U krvnoj slici se ne uočava nijedna nezrela bijela krvna stanica. Također, ako je u početku bila povećana, slezena se vratila u normalnu veličinu.
- **Kompletni citogenetski odgovor (CCyR)** - citogenetska analiza stanica koštane srži ne pokazuje nijednu stanicu koja nosi kromosom Philadelphia u najmanje 20 metafaza (metafaza je faza u procesu stanične diobe).
- **Značajan molekularni odgovor (MMR)** - kvantitativni PCR test još uvijek može otkriti prisutnost *BCR-ABL*, ali na nižoj razini (ispod 0,1%). Ovo se smatra izvrsnim odgovorom.
- **Duboki molekularni odgovor (MR4 ili MR4.5)** - PCR test još uvijek može otkriti *BCR-ABL*, ali na vrlo niskoj razini, blizu najniže granice otkrivanja (*BCR-ABL* ispod 0,01% za MR4 i ispod 0,0032% za MR4.5). Neki laboratoriji koji ne mogu otkriti *BCR-ABL* na ovim niskim razinama bolest opisuju kao molekularno neutvrdivu. Laboratoriji za ispitivanje trebali bi navesti osjetljivost svog PCR testa. *BCR-ABL* može se otkriti na razinama koje su niže čak i od 0,001% (vidi tablicu 1).

Molekularni odgovor mjeri se na standardizirani način prema međunarodnoj ljestvici (IS). Ispitni laboratorij procijenit će broj *BCR-ABL* kopija u odnosu na broj kopija referentnog gena kako je prikazano u tablici 1 (kao kontrolni gen koriste se *ABL1* ili druge međunarodno prihvaćene kopije kontrolnog gena, poput gena *GUSB*).

Tablica 1.

	MMR	MR <sup>4</sup>	MR <sup>4.5</sup>	MR <sup>5</sup>
Minimalni broj referentnih kopija gena u uzorku	10.000 <i>ABL1</i> ili 24.000 <i>GUSB</i>	10.000 <i>ABL1</i> ili 24.000 <i>GUSB</i>	32.000 <i>ABL1</i> ili 77.000 <i>GUSB</i>	100.000 <i>ABL1</i> ili 240.000 <i>GUSB</i>
<i>BCR-ABL</i> - referentne kopije gena na međunarodnoj ljestvici u postocima	≤ 0,1%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,001%

≤ znači manje od ili jednako

## Praćenje, odgovor na liječenje i ključne točke

Liječnik će nadzirati vaš odgovor na liječenje TKI-om provodeći testove (kao što je prikazano u tablici 2). Kod nekih bolesnika uočava se odgovor i njihovo se liječenje nastavlja. Kod drugih bolesnika optimalni odgovor na liječenje izostaje ili se razvila rezistentnost na TKI i trebaju promjenu liječenja. Konačno, nekim će pacijentima možda trebati promjena liječenja jer ne podnose svoj lijek.

U mnogim su zemljama dostupna visokokvalitetni molekularni testovi. Nakon što je postignuta potpuna citogenetska remisija, za praćenje odgovora više nije potrebno citogenetsko ispitivanje. Kvantitativni PCR treba koristiti kad god je to moguće kako bi se dobio broj kopija gena *BCR-ABL* u krvi.

Tablica 2.

<b>Krvne pretrage</b>	Svaka 2 tjedna dok se ne postigne kompletni hematološki odgovor. U određenim slučajevima mogu biti potrebna učestalija ispitivanja.
<b>Molekularni testovi</b>	<b>Kvantitativni PCR:</b> najmanje svaka 3 mjeseca, čak i nakon postizanja i potvrde MMR-a. U određenim slučajevima mogu biti potrebna učestalija ispitivanja.
<b>Citogenetsko ispitivanje</b>	<b>Analiza vezivanja kromosoma (CBA):</b> Trebalo se provoditi samo u bolesnika s neuobičajenom razmjenom genetskog materijala između kromosoma (tzv. atipične translokacije), s rijetkim ili neuobičajenim kopijama <i>BCR-ABL</i> koje se ne mogu procijeniti kvantitativnom PCR metodom kako bi se isključile dodatne kromosomske abnormalnosti kod bolesnika kod kojih nije uočen odgovor ili su se razvila rezistentnost na liječenje, te kod bolesnika koji prelaze u fazu akceleracije ili fazu blastne krize. <b>Fluorescentna hibridizacija in situ (FISH):</b> može biti potrebna u bolesnika s neuobičajenim <i>BCR-ABL</i> fuzijskim transkriptima.




Pacijenti koji su dosegli MMR postigli su izvrstan odgovor. Međutim, biti u remisiji nije isto što i izliječiti se. Čak i ako testovi ne mogu pronaći tragove KML-a u vašim stanicama, bolest se može vratiti. Zbog toga je praćenje vrlo važno. Vaše liječenje će možda trebati nastaviti ili ga čak i izmijeniti.

Sljedeće se ključne točke praćenja koriste za procjenu učinkovitosti vašeg liječenja:

- **Optimalan odgovor** znači da vaša terapija dovodi do smanjenja količine gena *BCR-ABL* kako je prikazano u tablici 3. Vaše sadašnje liječenje treba nastaviti.
- **Upozorenja** su znakovi da vaša bolest ne reagira na liječenje kako se očekivalo. Vaš liječnik će vas možda češće pregledavati kako biste odlučili trebate li promjenu liječenja.
- **Neuspjeh** znači da vaše liječenje vjerojatno neće biti učinkovito. S vašim liječnikom biste trebali razmotriti raspoložive mogućnosti zamjene liječenja.

Tablica 3 prikazuje ključne točke praćenja i razine odgovora kod KML-a.

Tablica 3.

Vrijeme	 Optimalan odgovor	 Upozorenja	 Neuspjeh
<b>Nakon dijagnoze</b>	Nije primjenjivo na ovu fazu	Visokorizične dodatne kromosomske aberacije (ACA) u stanicama s kromosomom Philadelphia Veliki rizik prema ELTS ocjeni	Nije primjenjivo na ovu fazu
<b>Nakon 3 mjeseca</b>	$BCR-ABL \leq 10\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 10\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 10\%$ u PCR testu ako se potvrdi u roku od 1 do 3 mjeseca
<b>Nakon 6 mjeseci</b>	$BCR-ABL \leq 1\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 1-10\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 10\%$ u PCR testu
<b>Nakon 12 mjeseci</b>	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 1-10\%$ u PCR testu
<b>U tom trenutku i u bilo koje vrijeme tijekom liječenja</b>	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ u PCR testu*	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ u PCR testu Gubitak od $\leq 0,1\%$ (MMR)*	$BCR-ABL > 1-10\%$ u PCR testu Mutacije rezistentnosti Visokorizične dodatne kromosomske aberacije (ACA) u stanicama s kromosomom Philadelphia

\* Gubitak MMR-a (razina  $BCR-ABL > 0,1\%$ ) također ukazuje na neuspjeh nakon TFR-a.

U bolesnika koji pokušavaju postići TFR, optimalni odgovor (u svakom trenutku) je  $BCR-ABL \leq 0,01\%$  (MR<sup>4</sup>).

Ako nakon 36 do 48 mjeseci liječenja niste postigli MMR, može se razmotriti promjena liječenja.

## Trenutačno dostupne terapije KML-a

ELN daje specifične preporuke za liječenje KML-a. Izbor liječenja temelji se na vašem osobnom stanju bolesti i ovisi o vašem KML-u prilikom dijagnoze. Vaš liječnik također procjenjuje kolika je vaša ocjena rizika, vaše cjelokupno zdravlje i ostala zdravstvena stanja. Vaši ciljevi liječenja uzimaju se u obzir pri određivanju najbolje terapije za vas, ali ona se može razlikovati od onih koje ELN preporučuje. Vaš će liječnik možda morati razmotriti jesu li neki lijekovi dostupni i jesu li njihovi troškovi prihvatljivi.

Ciljevi liječenja mogu se s vremenom mijenjati. Nekim bolesnicima ciljevi liječenja mogu biti normalno preživljenje ili dobra kvaliteta života sa samo nekolicinom nuspojava ili blagim nuspojavama. Kod drugih pacijenata moguće je da su poželjni oni ciljevi poput postizanja stabilnog dubokog molekularnog odgovora i prestanak uzimanja lijekova.

Liječenja KML-a određena su redoslijedom kojim ih liječnici obično prepisuju: prva linija (daje se kao prva linija liječenja nakon dijagnoze), druga linija, treća linija, četvrta linija i peta linija.

## Prva linija liječenja

Pacijenti sa simptomima KML-a ili visokom razinom bijelih krvnih stanica mogu se kratko liječiti hidroksiureom dok genetska ispitivanja ne potvrde dijagnozu KML-a. Hidroksiurea je kemoterapija koja se uzima na usta i koja smanjuje broj bijelih krvnih stanica. Hidroksiurea se može koristiti prije nego počne liječenje prve linije KML-a terapijom TKI.

TKI djeluju tako što onemogućuju djelovanje tirozin kinaze gena  $BCR-ABL$ .  $BCR-ABL$  je gen koji uzrokuje KML. TKI mogu smanjiti bolest na najmanju mjeru, vratiti zdravlje i dobru kvalitetu života. Neki bolesnici čak dosegnu i neutvrdivo nisku razinu  $BCR-ABL$  koja im omogućuje zaustavljanje liječenja TKI.

Nekoliko TKI terapija odobreno je za liječenje prve linije i dostupne su u većini zemalja. Izbor optimalnog TKI temelji se na zdravstvenom profilu bolesnika i ciljevima liječenja na temelju odluke koju zajednički donose bolesnik i liječnik. Tijekom trudnoće nije dopušten nijedan TKI (kontraindicirani su).

## Imatinib (Glivec®, Gleevec® ili generički imatinib)

Imatinib je prvi TKI koji se koristio za liječenje KML-a. Zbog toga se naziva TKI prve generacije. Imatinib je također terapija KML-a prve linije. Terapija imatinibom rezultira dobrim odgovorima na liječenje i normalnim očekivanim životnim vijekom kod većine oboljelih od KML-a. Nakon jedne godine liječenja, oko 20% do 60% bolesnika postiglo je MMR, a nakon 5 godina liječenja je to slučaj kod oko 60% do 80%. Otprilike 35% do 70% bolesnika vjerojatno će postići DMR (MR<sup>4</sup> ili dublje) nakon 5 godina. Sveukupno, između 90% i 95% pacijenata preživjelo je nakon 5 godina, a do 85% je bilo živo nakon 10 godina.

Standardna doza u kroničnoj fazi KML-a je 400 mg jednom dnevno, ali se može smanjiti na 300 mg ako se postigne optimalan odgovor, a bolesnik ne podnosi imatinib sasvim dobro. Kod pacijenata s dijagnozom faze akceleracije može se razmotriti prepisivanje doze od 400 mg dva puta dnevno. Pacijenti kod kojih bolest prijeđe u uznapredovalu fazu dok su na imatinibu trebaju biti prebačeni na TKI druge generacije. U bolesnika koji dosegnu MMR s imatinibom, doza se može smanjiti (vidi tablicu 4).

Kod bolesnika liječenih imatinibom nema izvještaja koji bi upućivali na njegovu kontraindiciranost, a komplikacije opasne po život su nepoznate. Međutim, bolesnike s umanjenom funkcijom srca ili bubrega treba pažljivo pratiti. Neki bolesnici koji koriste imatinib mogu patiti od grčeva u mišićima i osjećaja umora (iscrpljenosti). Također su zabilježene nakupljanje vode u tijelu, gastrointestinalni simptomi, bolovi u zglobovima i kožni osip. Ovi se simptomi mogu povući nakon nekog vremena ili nakon što pacijenti neko vrijeme prekinu uzimanje imatiniba.

## Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib je razvijen nakon imatiniba, ima drugačiji biokemijski profil i stoga se smatra da je TKI druge generacije. Dasatinib se može koristiti kao liječenje prve linije KML-a. Djeluje jače od imatiniba i može dovesti do bržeg i dubljeg odgovora dok je preživljavanje bolesnika slično. Dasatinib je učinkovit i protiv nekih mutacija otpornih na imatinib.

Odobrena doza iznosi 100 mg jednom dnevno u kroničnoj fazi KML-a i 70 mg dva puta dnevno u fazi akceleracije KML-a. Neki su bolesnici čak postigli dobar odgovor na liječenje s dozama od svega 50 mg, a s manje nuspojava.

Dasatinib može ozlijediti pluća i sluznicu pluća (pleuropulmonalna toksičnost) i ne smije se koristiti kao liječenje prve linije u bolesnika koji su oboljeli na pluća ili srce. Te se komplikacije mogu pojaviti i nakon kronične terapije dasatinibom. Ostale nuspojave kod dasatiniba uglavnom su slične onima koje se javljaju kod imatiniba.

## Nilotinib (Tasigna®)

Vaš liječnik može prepisati i nilotinib, još jedan TKI druge generacije koji se koristi kao liječenje prve linije. Poput dasatiniba, nilotinib dovodi do bržeg i dubljeg odgovora nego je to slučaj kod imatiniba, dok je preživljenje bolesnika slično. Nilotinib je učinkovit i protiv nekih mutacija otpornih na imatinib.

Nilotinib se odobrava u dozi od 300 mg dva puta dnevno za prvu liniju liječenja. U drugoj liniji i naprednijim linijama liječenja nakon otpornosti na prvu liniju liječenja, doza je 400 mg dva puta dnevno. Te veće doze dovele su do kardiovaskularnih nuspojava i treba ih pažljivo koristiti.

Ne biste trebali koristiti nilotinib kao prvu liniju liječenja ako imate bolesti srca, bilo kakve kardiovaskularne probleme ili upalu gušterače. Bolesnici s povišenim krvnim tlakom, visokom razinom kolesterola ili dijabetesom melitusom trebaju pažljivo koristiti nilotinib. Kardiovaskularne nuspojave imaju tendenciju javljati se više kod nilotiniba nego kod imatiniba.

## Bosutinib (Bosulif®)

Druga mogućnost prve linije liječenja KML-a (kronična mijeloična leukemija) s drugom generacijom TKI-a (inhibitor tirozin-kinaze) je bosutinib. Poput dasatiniba i nilotiniba, bosutinib djeluje jače i može dovesti do bržeg i dubljeg odgovora od imatiniba. Bosutinib se također može propisati u bolesnika koji imaju mutacije otporne na imatinib.

Odobrena doza bosutiniba je 400 mg jednom dnevno kao prva linija liječenja i 500 mg jednom dnevno ako se primjenjuje kao terapija druge linije liječenja. Ne preporučuju se veće doze. Mogu se koristiti niže doze ako bolesnici imaju nuspojave i ako je odgovor na liječenje optimalan.

Proljev je prisutan kod gotovo svakog trećeg bolesnika koji započinje s bosutinibom, ali obično s vremenom nestaje. Markeri upale jetre mogu biti povišeni na početku liječenja.

### Radotinib (Supect®)

TKI radotinib druge generacije dostupan je kao prva linija liječenja samo u Južnoj Koreji. Značajno veći molekularni odgovor, nego što se postiže kod imatiniba, zabilježen je kod radotiniba u dozi od 300 mg dva puta dnevno. Vrijednosti testova rada jetre često se povećavaju s radotinibom.

### Interferon alfa (IFN $\alpha$ )

Prije uvođenja imatiniba interferon alfa (IFN $\alpha$ ) bio je najbolje dostupno liječenje KML-a. Interferon alfa aktivira imunološki sustav protiv KML stanica. Danas su dostupne poboljšane formulacije interferona alfa poznate kao pegilirani interferon (PEG-IFN $\alpha$ ). Različite kombinacije PEG-IFN $\alpha$  s TKI-om procjenjuju se u bolesnika kako bi se postigao brži i dublji molekularni odgovor i povećao broj bolesnika koji ispunjavaju uvjete za prekid liječenja.

### Generički lijekovi

Generička formulacija imatiniba sada je dostupna u cijelom svijetu, a očekuje se da će generički dasatinib biti uskoro dostupan. Generički TKI-ovi jeftiniji su od originalnih TKI proizvoda i stoga su pristupačniji bolesnicima. Niži troškovi lijekova mogu poboljšati usklađenost lijekova, posebno za bolesnike koji lijekove moraju platiti.

Generički TKI-ovi prihvatljiva su alternativa izvornom TKI-u sve dok je dokazana ista kvaliteta. Doziranje generičkog lijeka trebalo bi biti isto kao i za izvorni TKI. Prelazak bolesnika s izvornog na generički lijek zahtijeva češće molekularno praćenje i procjenu nuspojava tijekom 6 mjeseci. To osigurava učinkovito i sigurno liječenje. Nakon toga, nadzor odgovora trebao bi biti isti kao i za izvorni TKI. U idealnom slučaju, bolesnici s KML-om ne bi trebali koristiti različite generičke proizvode s istom djelatnom tvari.

### Troškovi i ekonomičnost TKI-a

Većina pacijenata s KML-om nastaviti će uzimati TKI doživotno. Pri odabiru pravog TKI-a važno je razmotriti ekonomičnost liječenja. Studije su pokazale da je generički imatinib isplativo početno liječenje za kroničnu fazu KML-a.

## Druga linija liječenja

---

Druga linija liječenja je liječenje bolesti ili stanja nakon korištenja početnog liječenja (prve linije liječenja). Vi i vaš liječnik možete donijeti odluku o promjeni početnog TKI liječenja prve linije u TKI druge linije liječenja. To nije neuobičajeno i takva bi se odluka mogla donijeti iz sljedećih razloga:

- Neuspjeh ili otpornost: vaš trenutno liječenje mora se promijeniti i provjeriti prisutnost mutacija
- Netolerancija i komplikacije povezane s liječenjem: promjena liječenja može se razmotriti iz ovih razloga, a također i zbog odgovora na liječenje
- Upozorenje: nastavak ili promjenu liječenja treba razmotriti na temelju nedovoljnog odgovora, individualnih značajki bolesnika i tolerancije

Imatinib, dasatinib, nilotinib i bosutinib mogu se koristiti kao liječenja druge linije nakon netolerancije u gore opisanim dozama. Za liječenje nakon otpornosti prikladna doza može biti drugačija. Koriste se i iste definicije odgovora na liječenje. Ne postoje studije koje bi međusobno uspoređivale TKI-ove, a odabir TKI-a ovisi o bolesniku. Stoga ELN ne preporučuje upotrebu bilo kojeg određenog TKI-a druge generacije, osim ako bolesnici imaju mutaciju *BCR-ABL*. Mogućnosti liječenja u slučaju određenih mutacija prikazane su u tablici 5. Za drugu liniju liječenja, svi bi bolesnici trebali nastaviti liječenje TKI-om u akutnoj, blastnoj ili kroničnoj fazi KML-a. Bolesnici u kroničnoj fazi koji ne postignu citogenetski odgovor trebali bi nastaviti uzimati TKI ako nema drugih mogućnosti. Čini se da kontinuirano liječenje poboljšava preživljavanje u ovih bolesnika.



## Liječenje nakon druge linije

Mogućnosti liječenja i dalje mogu biti dostupne za bolesnike koji ne odgovaraju na dva ili više TKI-a. Međutim, preživljavanje možda nije optimalno u bolesnika s mutacijom *BCR-ABL* razine > 1 % ili u onih koji ne postignu potpuni citogenetski odgovor. Izbor TKI-a ovisi o bolesnikovim mutacijama *BCR-ABL*. Ponatinib je jedini TKI koji je učinkovit za jednu određenu mutaciju (T315I). Transplantacija matičnih stanica treba se razmotriti kao mogućnost liječenja KML-a u bolesnika koji ne odgovore adekvatno na dva ili više TKI-a.

### Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib je lijek s najjačim djelovanjem među svim odobrenim TKI-ima za *BCR-ABL*. Ponatinib, TKI treće generacije, možete primiti kao terapiju treće linije liječenja ako ne odgovorite na dva druga TKI-a. Možda ćete dobiti i ponatinib ako imate genetsku mutaciju koja se naziva T315I. Ova mutacija može uzrokovati otpornost na sve druge lijekove, osim na ponatinib. Međutim, ako imate bilo kakvih kardiovaskularnih problema, vaš liječnik može smatrati da ponatinib nije prikladan za vas.

Odobrena početna doza ponatiniba je 45 mg jednom dnevno. Kardiovaskularne nuspojave pojavile su se kod uporabe ponatiniba i češće se javljaju s povećanjem doze. Stoga ELN preporučuje započinjanje liječenja nižom dozom od 30 mg ili 15 mg u bolesnika s kardiovaskularnim rizicima. Doza se povećava samo ako je to hitno potrebno. I za bolesnike koji su postigli odgovor na liječenje, dnevna doza je smanjena na 15 mg.

Kratki sažetak izbora TKI-a za KML u kroničnoj fazi prikazan je u tablici 4.

**Tablica 4**

Linija liječenja	Koji bolesnici?	Koje liječenje?
1. linija*	Svi bolesnici	<b>Imatinib</b> 400 mg jednom dnevno ili manje ako se postigne MMR 300 mg jednom dnevno ako se loše podnosi <b>Dasatinib</b> 100 mg jednom dnevno ili eventualno doza od 50 mg jednom dnevno <b>Nilotinib</b> 300 mg dva puta dnevno <b>Bosutinib</b> 400 mg jednom dnevno ili niža doza ako se ne podnosi <b>Radotinib</b> 300 mg dva puta dnevno (samo u Južnoj Koreji)
2. linija	Neuspjeh liječenja ili otpornost	<b>Bilo koji TKI</b> koji se ne koristi u 1. liniji liječenja, vođen analizom mutacije <i>BCR-ABL</i> ** <sup>*</sup> : na primjer, F317L/V/I/C, T315A s <b>nilotinibom</b> u dozi od 400 mg dva puta dnevno ili <b>bosutinibom</b> 500 mg jednom dnevno
	Netolerancija i nuspojave	<b>Bilo koji TKI</b> koji se ne koristi u 1. liniji liječenja, izbor ovisi o odgovoru bolesnika i liječenja. Možda će trebati prilagoditi doze.
3. linija i kasnije linije liječenja	Neuspjeh liječenja ili otpornost	<b>Bilo koji TKI</b> koji se ne koristi u 1. liniji liječenja, vođen analizom mutacije <i>BCR-ABL</i> : na primjer, T315I s <b>ponatinibom</b> 45 mg jednom dnevno ili nižom dozom ako se loše podnosi; niža doza nakon početnog odgovora; ponatinib se preferira i kada 1. i 2. linija liječenja nisu uspjele i nisu prisutne određene mutacije.
	Loš odgovor na 2 ili više TKI-a	Razmislite o transplantaciji matičnih stanica

\*Hidroksiurea se daje simptomatskim bolesnicima do potvrde KML-a, IFN $\alpha$  u kombinaciji s TKI-ima noviji je pristup 1. linijskom liječenju KML-a

\*\*Pogledajte tablicu 5 za sve određene mutacije

## Toksičnost, nuspojave i komplikacije

---

Kao i kod svih lijekova, liječenje TKI-ima rezultira neželjenim nuspojavama i komplikacijama koje se inače nazivaju neželjenim događajima. Pri odabiru TKI-a za vas, vaš će liječnik uzeti u obzir ove nuspojave, vaše cjelokupno zdravlje i vaš KML status. Prema ELN-u, treba razmotriti sljedeće vrste štetnih događaja:

1. Hematološki neželjeni događaji poput abnormalnog smanjenja krvne slike (neutropenija, trombocitopenija i anemija). Te se promjene obično javljaju tijekom prve faze liječenja. Možda ćete na neko vrijeme morati smanjiti dozu, ali promjena TKI-a obično nije potrebna.
2. Nehematološki neželjeni događaji:
  - „Nuspojave” koje utječu na to kako podnosite liječenje i narušavaju kvalitetu vašeg života. Oko 30 % bolesnika mora promijeniti liječenje zbog ovih nuspojava.
  - Promjene koje utječu na vaše zdravlje i kvalitetu života ili čak dovode do smrti mogu se nazvati „komplikacijama”. Broju od 15 % bolesnika potrebna je promjena liječenja zbog ovih komplikacija.

Kao i kod svih lijekova, upotreba bilo kojeg TKI-a može rezultirati toksičnošću koja međutim nije usporediva s onom kemoterapije. Toksičnost uzrokuje komplikacije koje su bitne pri odabiru pravog TKI-a za svakog bolesnika. Ako imate ili ste imali određenu bolest ili stanje, to je možda razlog da vam se ne da određeni TKI.

Na primjer, bolest arterija (kardiovaskularna bolest) snažna je kontraindikacija za upotrebu nilotiniba kao prve linije liječenja i ponatiniba kao druge ili treće linije, osim ako ne postoji druga mogućnost liječenja. Loša opskrba kisikom (respiratorno zatajenje) i plućna bolest (pleura-plućna bolest) snažne su kontraindikacije za uporabu dasatiniba kao prve linije liječenja. Imatinib se ne smije davati bolesnicima sa značajnim bubrežnim problemima (bubrežno oštećenje). Trenutno nisu poznate druge snažne kontraindikacije za imatinib ili bosutinib.

Rizik od začepljenja arterija (okluzivna aterosklerotska bolest) najveći je kod ponatiniba, slijedi nilotinib, a rizik je puno manji kod ostalih TKI-ova.

Voda koja se nakuplja oko pluća (pleuralni izljev) uglavnom se javlja s dasatinibom.

Proljev ili zatvor mogu se pojaviti kod bilo kojeg TKI-a. Proljev se osobito zamjećuje kod bosutiniba, ali to obično prolazi. Problemi mogu biti manji s dozom od 400 mg bosutiniba jednom dnevno, a upotreba loperamida može pomoći u prevenciji ili liječenju simptoma.

Šećer u krvi može se povećati (hiperglikemija) uglavnom s nilotinibom i treba ga pažljivo nadzirati. Visok kolesterol u krvi također se može pojaviti s nilotinibom.

Toksičnost jetre (hepatotoksičnost) može biti uzrokovana bilo kojim TKI-om, ali uglavnom se javlja kod bosutiniba i nilotiniba. Obično se povećavaju samo markeri upale bez ozbiljnijih ozljeda jetre.

Smanjenje broja krvnih stanica (citopenija) događa se kod svih TKI-ova tijekom prvih nekoliko tjedana terapije. Ovi se učinci obično mogu podnositi uz potpurnu skrb.

Nilotinib i bosutinib mogu rezultirati povećanjem proteina koji se naziva lipaza. Ponekad to može dovesti do upale gušterače, a tada se daje prednost drugom TKI-u.

## Mogućnosti liječenja otpornih mutacija *BCR-ABL*

Iskustvo s prvom linijom liječenja u bolesnika s KML-om pokazuje da je 10 % do 15 % bolesnika otporno na imatinib, a manje od 10 % bolesnika je otporno na TKI-ove druge generacije. Otpornost znači da se ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje. Otpornost se može pojaviti jer bolesnici ne provode liječenje kako je propisano ili zato što imaju određenu mutaciju *BCR-ABL* koja ne odgovara na TKI. Mutacije su razlog otpornosti kod jednog od tri otporna bolesnika u kroničnoj fazi i kod dva od tri otporna bolesnika u fazi akceleracije ili blastnoj fazi.

Tablica 5 prikazuje preporučene TKI-ove u slučaju mutacije otpornosti *BCR-ABL* koji vrijede za bilo koju liniju liječenja:

**Tablica 5.**

Koje mutacije?	Koje liječenje?
Bolesnici koji imaju mutaciju T315I	Ponatinib
Bolesnici koji imaju mutaciju F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib* ili ponatinib
Bolesnici koji imaju mutaciju V299L	Nilotinib ili ponatinib
Bolesnici koji imaju mutaciju Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib* ili ponatinib

\*Još uvijek treba potvrditi može li bosutinib učinkovito liječiti bolesnike s mutacijama koje uključuju E255V ili E255K

## Liječenje KML-a u uznapredovaloj fazi

Vrlo mali broj bolesnika prelazi u uznapredovalu fazu KML-a. Stručnjaci ELN-a preporučuju liječnicima da slijede korake iz tablice 6 za upravljanje završnom fazom bolesti.

**Tablica 6**

Preporučena strategija za liječenje uznapredovale faze KML-a	
Prevenција napredovanja bolesti uklanjanjem mutacije <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pobrinite se da liječenje TKI dobro radi</li> </ul>
Pojava visoko rizičnih dodatnih kromosomskih aberacija (ACA) kao znak ranog napredovanja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pažljivo promatrajte, razmislite o pojačavanju liječenja uporabom ponatiniba ili transplantacijom matičnih stanica</li> </ul>
Primarna blastna faza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Započnite s imatinibom, zatim prijedite na TKI druge generacije na temelju prisutnosti određenih mutacija</li> </ul>
Otpornost na TKI druge generacije pri prvoj ili drugoj liniji liječenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koristite ponatinib ako nisu prisutni kardiovaskularni faktori rizika ili koristite lijek koji se ispituje u kliničkim studijama</li> <li>Razmislite o transplantaciji matičnih stanica</li> </ul>
Neuspjeh u primjeni ponatiniba	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preporučuje se rana transplantacija matičnih stanica jer je rizik od napredovanja bolesti velik</li> </ul>
Faza akceleracije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liječite bolesnika kao visoko rizičnog; prijedite na transplantaciju matičnih stanica ako odgovor nije optimalan</li> </ul>
Napredak do blastne faze	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pokušaj vraćanja bolesti u drugu kroničnu fazu</li> <li>Ishod s trenutno dostupnim TKI-om je loš (manje od 1 godine)</li> <li>Razmislite o dodavanju kemoterapije</li> <li>Izbor TKI-a trebao bi se temeljiti na prethodnoj terapiji i statusu mutacije <i>BCR-ABL</i></li> <li>Nakon postizanja druge kronične faze prijedite na transplantaciju matičnih stanica bez odgađanja</li> </ul>

## Transplantacija matičnih stanica

---

Ako niti jedan od lijekova koji se preporučuju za liječenje KML-a nije učinkovit ili dostupan, vaš liječnik može predložiti da primite matične stanice od zdravog donora. Taj se postupak naziva alogena transplantacija matičnih stanica (allo-SCT) i može ponuditi izlječenje.

Transplantacija matičnih stanica može biti mogućnost za bolesnike s KML-om u kroničnoj fazi koji ne odgovaraju na ili su netolerantni prema dva ili više TKI-a. U zemljama u kojima je doživotno liječenje TKI-om preskupo, transplantacija matičnih stanica može biti jeftinija mogućnost liječenja za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a. Transplantacija matičnih stanica ostaje mogućnost za pacijente u fazi akceleracije koji ne postižu optimalan odgovor i za bolesnike u blastnoj fazi. Prije transplantacije matičnih stanica, pacijenti se liječe TKI-om. U nekontroliranoj, otpornoj blastnoj fazi transplantacija matičnih stanica se ne preporučuje. Za ove bolesnike kemoterapija i/ili palijativna skrb mogu biti prikladnije.

## Kvaliteta života

---

Uspjeh liječenja TKI-om znači da mnogi bolesnici danas žive gotovo koliko i ljudi bez KML-a. Kvaliteta života postaje sve važnija, a pokazalo se da su upitnici o ishodima koje su prijavili bolesnici korisni u razumijevanju dugoročnih izazova s kojima se suočavaju bolesnici s KML-om. Potrebna su dodatna istraživanja za daljnje poboljšanje kvalitete života svih bolesnika s KML-om u budućnosti.

## Remisija bez liječenja

---

Bolesnici koji su dobro reagirali na liječenje TKI-ima i koji su dugo održavali duboki molekularni odgovor, možda više neće trebati TKI liječenje. Neki od tih bolesnika mogu ispuniti uvjete za pokušaj prekida liječenja pod medicinskim nadzorom. Prestanak liječenja na ovaj način poznat je kao remisija bez liječenja (TFR). Važno je da neki bolesnici koji ispunjavaju uvjete za TFR radije nastavljaju liječenje.

Prema preporukama ELN-a, slijedeći kriteriji **moraju** biti zadovoljeni prije prekida liječenja:

- Bolesnik je u prvoj kroničnoj fazi KML-a.
- Bolesnik je motiviran da zaustavi liječenje i dobro komunicira.
- Bolesnik ima pristup visokokvalitetnom kvantitativnom PCR-u s brzo dostupnim rezultatima testa.
- Bolesnik pristaje na češće praćenje nakon prestanka liječenja. To znači mjesečno u prvih 6 mjeseci, svaka 2 mjeseca od 6. do 12. mjeseca i svaka 3 mjeseca nakon toga.

**Nadalje**, prije prekida liječenja, moraju biti zadovoljeni slijedeći **minimalni kriteriji**:

- Bolesnik uzima trenutni TKI kao prvu ili drugu liniju liječenja ako je netolerancija bila jedini razlog promjene TKI-a.
- Bolesnik ima tipične prijepise *BCR-ABL*.
- Bolesnik je primao TKI dulje od 5 godina (ili dulje od 4 godine s TKI-om druge generacije).
- Bolesnik je imao duboki molekularni odgovor (DMR) (MR<sup>4</sup> ili bolje) dulje od 2 godine.
- Pacijent nije prethodno imao neuspjeh u liječenju.

**Dodatni kriteriji** za prekid liječenja razmatraju se **optimalno** kada:

- Pacijent je liječen TKI-om dulje od 5 godina.
- Pacijent je imao DMR dulje od 3 godine ako je MR<sup>4</sup>.
- Pacijent je imao DMR-u dulje od 2 godine ako je MR<sup>4,5</sup>.

Nisu svi bolesnici u stanju održavati TFR (remisija bez liječenja) nakon prestanka liječenja, čak i ako su zadovoljeni svi gore navedeni kriteriji. U kliničkim studijama bolest se ponovila u oko 50 % bolesnika nakon prestanka primjene TKI-a. To se uglavnom dogodilo u prvih 6 do 8 mjeseci. Zbog toga su vrlo važna česta molekularna ispitivanja tijekom prve godine prekida liječenja. Iako se bolest rijetko vraća nakon godinu dana u TFR-u, to se još uvijek može dogoditi i mnogo kasnije. Stoga bolesnike treba nadzirati svaka 3 mjeseca tijekom života kako bi se spriječilo da bolest neprimjetno napreduje. Pacijenti s molekularnim recidivom obično mogu ponovno započeti liječenje TKI-om. Većina tih bolesnika (90 % - 95 %) tada ponovno postiže neotkrivenu razinu bolesti.

Porazgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o pokušaju TFR-a. Vaš liječnik bi trebao s vama pregledati potencijalne rizike i koristi. Konačnu odluku o prekidu liječenja TKI-jem trebali biste donijeti samo vi i vaš liječnik.

## Trudnoća i roditeljstvo

---

Možda ste u fazi kada planirate imati obitelj. Možda ćete htjeti znati kako vaša bolest i liječenje mogu utjecati na te planove.

Postalo je očito da muškarci koji uzimaju TKI prve ili druge generacije nemaju veći rizik od abnormalnosti kod svoje djece. Stoga muškarci koji planiraju imati dijete ne moraju prestati uzimati imatinib, bosutinib, dasatinib ili nilotinib. Trenutno postoji malo ili nimalo podataka o učincima drugih TKI-a na spermiju ili potomstvo.

Međutim, kod žena su svi TKI-jevi kontraindicirani tijekom trudnoće i treba ih prestati primjenjivati jer TKI-jevi mogu naštetiti nerođenoj djeci. Ženama se savjetuje da sa svojim liječnikom razgovaraju o mogućnostima nastavka ili prekida liječenja te o nastavku ili prekidu trudnoće, posebno kod žena s uznapredovanom bolešću. Ako je potrebno, IFN $\alpha$  se može koristiti za kontrolu KML-a tijekom trudnoće. Žene ne bi trebale uzimati TKI tijekom dojenja, jer male količine prelaze u majčino mlijeko.

Žene koje žele zatrudnjeti i ispunjavaju uvjete za TFR mogu se prestati liječiti TKI-om. Žene koje izgube MMR tijekom trudnoće obično ne trebaju ponovno započeti liječenje prije porođaja. Žene koje izgube MMR prije nego što zatrudne trebaju ponovno započeti liječenje. Nakon što ponovno postignu trajni DMR, mogu pokušati ponovno zaustaviti liječenje i pokušati zatrudnjeti.

---

## Zahvale

Sažetak se temelji na članku *Europskih preporuka LeukemiaNet 2020 za liječenje kronične mijeloične leukemije* koja je objavljena u medicinskom časopisu *Leukemija* 2020. godine (puna referenca: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, RT i sur. Europske preporuke LeukemiaNet 2020 za liječenje kronične mijeloične leukemije. *Leukemija* **34**, 966 - 984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Izvornom članku možete pristupiti i preuzeti ga na poveznici <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Radna skupina želi zahvaliti Lidiji Pecovoj na podršci u upravljanju projektima i Marion Alzer na izradi i uređivanju ovog sažetka.

Ovaj je dokument rezultat projekta koji istinski vode bolesnici. Potpuni i konačni uređivački sadržaj u cijelosti je i u potpunosti odgovornost Mreže zagovornika KML-a (<https://www.cmladvocates.net/>), a domaćin je Zaklada zagovornika bolesnika s leukemijom, Münzgraben 6, 3000 Bern, Švicarska.

Uključujući i prijevode, projekt je financiran je putem neograničene obrazovne potpore iz Pfizera za Mrežu zagovornika KML-a.

Autorstvo i vlasništvo nad ovim dokumentom pripada isključivo Mreži zagovornika KML-a.

Ovaj je dokument dostupan na više jezika na poveznici <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.