

Rekomandime për trajtimin e personave që jetojnë me LMK

Permbledhje e tër i rekomandimeve European LeukemiaNet 2020 për trajtimin e pacientëve me leukemi mieloide kronike

Publikuar nga



Përmbajtja

Parathënie nga grupi punues.....	2
Parathënie.....	3
Procedurat diagnostike	3
LMK-ja tek grupet e ndryshme të popullsisë (epidemiologjia)	4
Faktorët prognostikë gjatë diagnostikimit	4
Definicionet e reagimit të trajtimit.....	4
Monitorimi, reagimi ndaj trajtimit dhe fazat e trajtimit.....	5
Trajtimet e LMK-së që janë aktualisht të disponueshme.....	6
Faza primare e mjekimit.....	6
Imatinib (Glivec® ose Gleevec®).....	7
Dasatinib (Sprycel®)	7
Nilotinib (Tasigna®)	7
Bosutinib (Bosulif®)	7
Radotinib(Supect®).....	8
Interferon allfa (IFN α).....	8
Barnat gjenerike	8
Shpenzimet për Inhibitorët Tirozin Kinaza (ITK) dhe ekonomizimi	8
Linja e dyte e trajtimit.....	8
Trajtimi pas linjes se dyte.....	9
Ponatinib (Iclusig®).....	9
Toksiciteti, efektet anësore dhe ndërlikimet.....	10
Opsionet e trajtimit për mutacionet rezistente BCR-ABL.....	10
Mjekimi i LMK-së në fazë të avancuar	11
Transplantimi i qelizave amë	12
Kualiteti i jetës	12
Remisioni pa trajtim	12
Shtatzënia dhe prindëria	13

Parathënie nga grupi punues

Leukemia Mieloide Kronike (LMK) është një kancer i rrallë i gjakut dhe palcës së kockave. LMK fillon të qelizat burimore në palcën e kockave. Qelizat staminale maturojnë (piqen) në mënyrë natyrore nga tre qelizat kryesore të gjakut: qelizat e bardha të gjakut, qelizat e kuqe të gjakut ose trombocitet. Kur fillon LMK-ja, qelizat staminale bëhen abnormale dhe prodhohen shumë qeliza të bardha të gjakut. Me kalimin e kohës, qelizat LMK zëvendësojnë qelizat normale në palcën e kockave dhe parandalojnë që trupi të prodhojë qeliza të shëndosha të gjakut. Përderisa sëmundja zhvillohet, numri i qelizave të bardha të shëndosha të gjakut ulet gjithnjë e më shumë.

Ekzistojnë tri faza të LMK-së:

Faza kronike – Kjo është faza fillestare ku trupi prodhon shumë qeliza të bardha të gjakut. Kjo fazë mund të zgjasë me muaj dhe vite. Nëse shfaqen simptoma, ato me siguri do të jenë të lehta dhe më të vështira pët t'u zbuluar.

Faza e përshpejtuar – Nëse nuk trajtohen, qelizat LMK pësojnë më shumë ndryshime dhe sëmundja do të zhvillohet më shpejt. Simptomat do të bëhen më të dukshme.

Faza e shpërthimit – Shfaqen qeliza të papjekura të leukemisë (kancer) të quajtura blaste (ang. *Blasts*) dhe në këtë fazë sëmundja përkeqësohet, me probabilitet të madh për ndërlikime serioze.

Tek njerëzit, secila qelizë përmban zakonisht 23 palë kromozome dhe secili prej këtyre kromozomeve përmban mijëra gjene. Në qelizat e LMK-së, një pjesë e kromozomit 9 bashkohet me një pjesë të kromozomit 22. Kjo çon në formimin e të ashtuquajturit kromozom Philadelphia (Ph). Për pasojë, një gjen i quajtur ABL1 që natyrisht gjendet në kromozomin 9 lëviz për t'u bashkuar me gjenin e quajtur BCR që natyrisht gjendet në kromozomin 22. BCR dhe ABL1 bashkohen dhe krijojnë një gjen abnormal, BCR-ABL. Ky gjen kontrollon prodhimin e një proteine të quajtur tirozinë kinaze. Tirozina kinaza natyrisht ndihmon qelizat të ndahen dhe të shumohen. Sidoqoftë, gjeni abnormal bën një formë të gabuar të tirozin kinazës e cila prodhon shumë qeliza të bardha të gjakut. Ky besohet të jetë shkaku i paraqitjes së LMK-së. Trajtimi që synon bllokimin e këtij aktiviteti abnormal të tirozin kinazës ka revolucionarizuar trajtimin e LMK-së.

Rrjeti i Leukemisë Europiane – RLE (ang. The European LeukemiaNet, ELN), një rrjet kërkimor i financuar nga shteti ofroi **rekomandime trajtimi për trajtimin e LMK-së** në vitin 2006, pasuar nga perditesimet në 2009, 2013, dhe përsëri në 2020. Rekomandimet aktuale për pacientët e rritur me LMK u ra dakord nga 34 ekspertë të LMK-së nga Evropa, Amerika dhe Azia-Paqës, bazuar në të dhënat më të mira shkencore në kohën e botimit. RLE-ja përgatiti rekomandimet për mjekët dhe pacientët për të përmirësuar kuptimin e LMK-së.

Rekomandimet e perditesuara të RLE-së në vitin 2020 tregojnë për qasje në opsionet e reja të trajtimit. Më konkretisht, formulimi i parë gjenerik i inhibitorit të tirozin kinazës (ITK) është aprovuar për LMK-në. Gjithashtu është prezantuar një vlerësim i ri i mbijetesës afatgjatë – VMA (ang. Euglobulin lysis time score, ELTS) dhe janë identifikuar faktorë të rinj të rrezikut. Testet diagnostike tani përshkruhen më në detaje. Rekomandohet monitorimi i reagimit ndaj trajtimit nga reaksioni kuantitativ zinxhiror i polimerazës (ang. polymerase chain reaction, PCR) gjithmonë kur është e mundur. Ndërprerja e mjekimit dhe arritja e remisionit pa trajtim (ang. treatment-free remission TFR) mund të konsiderohet si qëllimi kryesor për pacientët me të drejta dhe qasje në monitorimin molekular me cilësi të lartë. Tani ekziston qasja edhe deri te këshillat e reja për planifikimin e familjes.

Ne kemi përmbledhur për rekomandimet e RLE-së, të cilat mund t'i shfrytëzoni për të diskutuar në lidhje me sëmundjen dhe përzgjedhjen e trajtimit me mjekun Tuaj. Përmbledhja është përgatitur nga grupi i punës i përfaqësuesve të pacientëve në vijim:

- **Denis Kostello**, (Kryetar i Grupit të Punës), Rrjeti i Përfaqësuesve të LMK-së
- **Jan Gajsler**, Rrjeti i Përfaqësuesve të LMK-së, Gjermani
- **Giora Sharf**, Rrjeti i Përfaqësuesve të LMK-së / Organizata izraelite e pacientëve me LMK, Izrael
- **Jana Pelluçova**, Diagnostifikimi i leukemisë, Republika Çeke
- **Felice Bombaci**, Grupi i Pacientëve me LMK, Itali
- **Kornelia Borouçak**, LeukaNET, Gjermani
- **Rita Christensen**, LYLE – Organizata e Pacientëve për Limfomë, Leukemi, MDS Danimarkë
- **Jelena Cugurovic**, Shoqata për LMK e Serbisë, Serbi
- **Zaek Pemberton-Uajtli**, Kujdesi për Lukeminë, Mbretëria e Bashkuar

Përmbledhja u shqyrtua nga ekspertët e mëposhtëm:

- **Prof. Andreas Hohaus**, Spitali Universitar Jena, Jena, Gjermani
- **Prof. Fransoa-Ksavier Mahon**, Universiteti i Bordosë, Francë
- **Prof. Xhuzepe Salio**, Universiteti i Torinos, Itali
- **Prof. Xherald Radiç**, Qendra për Hulumtim të Kancerit Fred Haçinson, Sietëll, SHBA
- **Prof. Pia Ranani**, Qendra Shëndetsore Rabin, Petaç Tikva, Izrael

Parathënie

Trajtimi i leukemisë mieloide kronike (LMK) ka ndryshuar vitet e fundit. LMK-ja ka evoluar nga njëkancer i rrezikshëm për jetën në një sëmundje të kontrollueshme. Shumica e pacientëve mund të përfitojnë nga një klasë mjaft efektive e ilaçeve të quajtur inhibitore të tirozinë kinazës (ITK). Ekzistojnë disa ITK që sot janë në dispozicion, megjithatë trajtimi është i shtrenjtë dhe mund të çojë në një numër të madh të komplikimeve. Prandaj, sëmundja duhet të menaxhohet nga mjekë të cilët janë të trajnuar për trajtim të nevojave specifike të secilit pacient.

Shumë pacientë me fazë kronike të LMK-së i përgjigjen mirë trajtimit dhe arrijnë jetëgjatësinë thuajse normale. Disa pacientë janë në madje edhe gjendje të arrijnë një reaktion më të thellë molekular, RTM (ang. deep molecular response, DMR). Këta pacientë gjithashtu kanë mundësi të jenë kandidatë adekuatë për ndërprerjen e marrjes së ITK-ve dhe të vazhdojnë jetën e tyre pa ilaçe. Kjo quhet remisio pa trajtim RPT (ang. treatment-free remission, TFR). Këto qëllime të trajtimit mund të jenë në dispozicion vetëm për disa pacientë që kanë qasje në barna efektive dhe monitorim cilësor të sëmundjes. Për shumicën e pacientëve, qëllimet kryesore të trajtimit përfshijnë arritjen e perigjegjes komplete molekulare, RMM (ang. major molecular response, MMR) dhe gjithsesi një jetëgjatësi normale.

Procedurat diagnostike

Janë bërë disa teste dhe ekzaminime për të konfirmuar nëse një pacient ka LMK. Këto përfshijnë:

- **Ekzaminim fizik**– Mjeku juaj ju ekzaminon, sidomos për madhësinë e shpretkës dhe mëlçisë. Nëse keni LMK, atëherë shpretka juaj zakonisht rritet.
- **Pasqyra e plotë e gjakut** – Merret gjak nga venat e krahut për të ekzaminuar llojet e ndryshme të qelizave të gjakut dhe sasinë e secilës qelizë të gjakut. Në LMK, rritet numri i një lloji specifik të qelizave të bardha të gjakut.
- **Ekzaminimi citologjik dhe citogjenetik** – Merret një mostër e qelizave të palcës së kockave (**aspirati i palcës së kockave**) duke përdorur një gjilpërë për funksionin e qelizave të gjakut në palcën tuaj të kockave. Nëse ka prani të LMK, atëherë sëmundja mund të jetë në fazë kronike (FK), fazë të përshpejtuar (FP), ose në fazën e shpërthimi (FSH). Mjeku mund të marrë një copëzë ashti për të kontrolluar nëse ka qeliza shpërthyes. Prania e qelizave shpërthyes ose përmbajtja e fibrave në këtë mostër kockash, tregon se pacienti mund të jetë në rrezik më të lartë. Qelizat e palcës së kockave më pas vlerësohen me qëllim që të detektohet kromozomi Filadelfia dhe anomalitë e tjera që çojnë tek pacientët me rrezik më të lartë. Ky ekzaminim quhet **analiza e lidhshmërisë së kromozomeve (ALK)**; (ang. chromosome banding analysis, CBA). Një test tjetër i njohur si **hibridizimi i fluoreshencës in situ**, (ang. fluorescence in-situ hybridization, FISH) duhet të kryhet nëse është identifikuar BCR-ABL (gjeni për LMK) por kromozomi i Filadelfias nuk mund të detektohet përmes testeve të tjera citogjenetike.
- **Reaksion cilësor zinxhiror i polimerazës RZP (ang. Qualitative polymerase chain reaction, PCR)** – Ky testim është shumë i ndjeshëm zbulon BCR-ABL në gjakun ose në palcën e kockave. Ky test duhet të bëhet në kohën e diagnostikimit të LMK-së. Rezultatet nga ekzaminimi shërbejnë si vlera referimi që përdoren për të vlerësuar ndryshimet në një gjen dhe të njëjtat ndihmojnë mjekun tuaj të sigurohet në efikasitetin e trajtimit tuaj.
- **Electrodiagram (ang. Electrocardiogram, ECG)** –Regjistron sinjalet elektrike në zemër për të kontrolluar sëmundjet e zemrës.
- **Analizat biokimike të gjakut** – Testet standarde kryhen në një mostër gjaku të marrë nga venat e dorës. Rezultatet pastaj krahasohen me vlerat standarde të cilat tregojnë një status të shëndetshëm.

Mjeku juaj mund t'ju kërkojë gjithashtu që t'i nënshtroheni procedurave të tjera diagnostikuese. Kjo do të varet nga karakteristikat tuaja personale mjekësore, historia juaj mjekësore dhe çdo sëmundje tjetër që mund të keni.

LMK-ja tek grupet e ndryshme të popullsisë (epidemiologjia)

LMK-ja mund të prekë këdo në cilëndo grupmoshë. Në vendet perëndimore, pacientët janë zakonisht më të moshuar (mbi 50 vjeç). Në Afrikë ose Azi, LMK-ja më shpesh haset në grupmoshat më të reja, përfshirë fëmijët dhe adoleshentët. Ky ndryshim mund të jetë rezultat i strukturës së moshës së popullsisë kur krahasohet një vend me një vend tjetër.

Mosha luan një rol të rëndësishëm në ballafaqimin me LMK-në dhe duhet të merret parasysh kur merren vendime për trajtim. Pacientët e moshuar kanë më shumë gjasa të marrin trajtim për sëmundje tjera. Tek pacientët më të rinj, planifikimi i familjes dhe çështjet që lidhen me shtatzëninë janë kyçe për trajtimin.

Faktorët prognostikë gjatë diagnostikimit

Gjatë diagnostikimit të LMK-së, mosha juaj, madhësia e shpretkës tuaj dhe matjet e tjera të tilla si numri i qelizave të gjakut mund të ndikojnë në mënyrën se si mund të reagoni ndaj trajtimit me TKI. Këta faktorë prognostikë duhet të vlerësohen para se të filloni me çfarëdo trajtimi dhe terapie. Faktorët parashikues shfrytëzohen për të llogaritur vlerën relative të rrezikut tek pacienti. Njohja e nivelit të vlerësimit të rrezikut ju ndihmon juve dhe mjekun tuaj të zgjidhni trajtimin më të mirë.

Përdoren tre sisteme parashikuese për të llogaritur rrezikun e vdekjes nga leukemia: Sokal, Euro dhe EUTOS. Sistemi i katërt, vlerësimi i mbijetesës afatgjatë ELTS (ang. long-time survival score), u zhvillua në vitin 2016. Ekspertët e RLE-së rekomandojnë shfrytëzimin e vlerave të reja në vend të të vjetrave. ELTS vendos më pak theks në moshën si një masë rreziku. Kjo sepse shumica e pacientëve sot kanë një jetëgjatësi gati normale dhe nuk vdesin nga KML-ja.

Faktorë të tjerë prognostikë të pranishëm gjatë diagnostikimit të KML-së gjithashtu mund të ndikojnë në epilogun dhe duhet të ndiqen me kujdes. Këta faktorë përfshijnë përmbajtjen e fibrave në mostrën e aspiratit të palcës së kockave, si dhe çrregullime -aberracione shtesë të kromozomeve (ang. additional chromosome aberrations, ACA) në qelizat për të cilat është treguar se e kanë kromozomin Filadelfia.

Definicionet e reagimit të trajtimit

Qëllimi i trajtimit me ITK është arritja e remisionit të sëmundjes. Kjo do të thotë që shenjat dhe simptomat e sëmundjes janë zvogëluar ose madje janë zhdukur. Në LMK, reagimi i trajtimit është përcaktuar nga rezultatet e testimeve që kërkojnë praninë e qelizave leukemike BCR-ABL. Ekzistojnë nivele të ndryshme të reagonit:

- **Pergjigje e plotë hematologjike PPH (eng. Complete hematologic response, CHR)** - Numri i qelizave të gjakut është kthyer në normale. Testet e gjakut nuk arrijnë të tregojnë ndonjë qelizë të bardhë të gjakut të pazhvilluar. Gjithashtu shpretkë, nëse fillimisht ka qenë e zmadhuar, tani është kthyer në një madhësi normale.
- **Pergjigje e plotë citogjenetike PPGJ (eng. Complete cytogenetic response, CCyR)** Analiza citogjenetike e qelizave të palcës së kockave nuk tregon ndonjë qelizë me kromozomin Filadelfia.
- **Reaksion madhor molekular RMM (ang. Major molecular response MMR)** — Testi PCR akoma mund të zbulojë praninë e BCR-ABL, por në një nivel të ulët (nivelet e BCR-ABL nën 0,1%). Mjekët e konsiderojnë këtë si një reagim të shkëlqyeshëm ndaj sëmundjes.
- **Përgjigje e thellë molekulare (MP4apo MP4.5)** - Testi PCR akoma mund të zbulojë BCR-ABL, por në një nivel shumë të ulët, afër limitit më të ulët të detektimit (BCR-ABL nën 0.01% për MP⁴ dhe nën 0.0032% për MP^{4.5})
- **Sëmundje molekulare të padetektueshme** — Testi PCR nuk mund të zbulojë BCR-ABL në gjak ose në palcën e kockave. Megjithatë, shumë pacientë mund të kenë sasi të vogla të BCR-ABL gjë që është prani teknikisht e padetektuar.

Përgjigja molekulare matet në një mënyrë të standardizuar sipas Shkallës Ndërkombëtare (SHN). Laboratori i testimit do të ekzaminojë numrin e kopjeve të BCR-ABL (të quajtura edhe transkripte) në lidhje me numrin e kopjeve të gjeneve referuese të paraqitura në Tabelën 1 (ABL1 ose kopje të gjeneve të tjera të kontrollit të pranuar ndërkombëtarisht siç është e ashtuquajtura GUSB).

Tabela 1.

	PMM	PTHM ⁴	PTHM ^{4,5}	PTHM ⁵
Numri minimal i kopjeve të gjeneve referuese në mostër	10,000 ABL1 ose 24,000 GUSB	10,000 ABL1 ose 24,000 GUSB	32,000 ABL1 ose 77,000 GUSB	100,000 ABL1 ose 240,000 GUSB
Kopjet e BCR-ABL në Shkallën Ndërkombëtare	≤ 0.1%	≤ 0.01%	≤ 0.0032%	≤ 0.001%

≤ nënkupton më pak ose barazi me

Monitorimi, reagimi ndaj trajtimit dhe fazat e trajtimit

Mjeku juaj do ta monitoroj reaksionin tuaj ndaj trajtimit me ITK duke bërë teste dhe analiza (siç tregohet në Tabelën 2). Disa pacientë reagojnë ndaj sëmundjes dhe trajtimi i tyre vazhdon. Pacientët e tjerë nuk reagojnë në mënyrë optimale ndaj trajtimit ose mund të bëhen rezistent ndaj ITK të tyre dhe atëherë kanë nevojë për ndryshim të trajtimit. Një pjesë tjetër e pacientëve mund të kenë nevojë për një ndryshim të mjekimit sepse nuk kanë tolerancë në ilaçin ose mund të kenë mutacion të BCR-ABL.

Në shumë vende, është i disponueshëm testimi molekular me cilësi të lartë. Testimi citogjenetik më nuk është i nevojshëm për të percjellur reagimin nga trajtimi. Reaksioni kuantitativ zinxhiror i polimerazës duhet të përdoret gjithmonë kur është e mundur për të numëruar sasitë e sakta të BCR-ABL në gjak.

Tabela 2.

Testi i gjakut	Çdo 2 javë derisa të arrihet një reagim i plotë hematologjike. Testimi më i shpeshtë mund të jetë i nevojshëm në raste të caktuara.
Testim molekular	PCR Kuantitativ: Të paktën çdo 3 muaj edhe pasi të arrihet dhe konfirmohet PPM. Testim më i shpeshtë mund të jetë i nevojshëm në raste të caktuara.
Testim Citogjenik	Analiza elidhjes se kromozomeve (CBA): Vetëm në pacientët me një shkëmbim të pazakontë të materialit gjenetik midis kromozomeve (të ashtuquajturat zhvendosje atipike), kopje të rralla ose të pazakonta BCR-ABL që nuk mund të vlerësohen me PCR kuantitativ, për të përjashtuar anomalitë shtesë të kromozomeve në pacientët që nuk reagojnë ose janë rezistentë në trajtim, ose në pacientët që kalojnë në fazën e përsheptuar ose të shpërthimit. Hibridizimi i fluoreshencës in situ , (ang. Fluorescence in-situ hybridization, FISH): Mund të jetë i nevojshëm tek pacientët me kopje të pazakontë të gjeneve.




Pacientët që kanë arritur një pergjigje te plote molekulare (PPM) kanë arritur reaksion të shkëlqyer. Megjithatë, të qenit në remision nuk është e njëjtë si të jesh shëruar. Madje edhe nëse testet nuk mund të gjejnë ndonjë gjurmë të LMK-së në qelizat tuaja, sëmundja mund prapëseprapë të kthehet. Kjo është arsyeja pse monitorimi është shumë i rëndësishëm. Trajtimi juaj ndoshta do të duhet të vazhdojë, madje edhe të ndryshohet

Fazat trajtimit si më poshtë për monitorim, përdoren me qëllim të vlerësimit të efektivitetit nga trajtimi juaj:

- **Reagimi optimal ose i dëshirueshëm** do të thotë që shansi juaj për të mbijetuar është i ngjashëm me atë tek popullata e përgjithshme. Trajtimi juaj aktual duhet të vazhdojë.
- **Paralajmërimet** janë shenja që sëmundja juaj nuk reagon në trajtimin siç është pritur. Mjeku juaj mund t'ju kontrollojë më shpesh për të vendosur nëse keni nevojë për një ndryshim në trajtim.
- **Dështimi** do të thotë që trajtimi juaj nuk ka gjasa të jetë efikas. Ju dhe mjeku juaj duhet të bisedoni për mundësitë e opsioneve të ndërrimit të trajtimit.

Tabela 3 tregon monitorimin e fazave të trajtimit dhe nivelet e reagimit në LMK.

Tabela 3.

Koha	 Reaksionet optimale	 Paralajmërimet	 Dështimet
Gjatë diagnozës	Nuk zbatohet në këtë fazë	Aberacione shtesë të kromozomeve me rrezik të lartë (ASHK) në qelizat me kromozom Filadelfia. Rrezik i lartë sipas vlerave të reja për mbijetesë afatgjatë, ELTS	Nuk zbatohet në këtë fazë
Në muajin e 3-të	<i>BCR-ABL</i> ≤10% në PCR test	<i>BCR-ABL</i> >10% në PCR test	<i>BCR-ABL</i> >10% në PCR test nëse vërtetohet brenda 1–3 muaj
Në muajin e 6-të	<i>BCR-ABL</i> ≤1% në PCR test	<i>BCR-ABL</i> >1–10% në testin PCR	<i>BCR-ABL</i> >10% në PCR test
Në muajin e 12-të	<i>BCR-ABL</i> ≤0.1% në PCR test	<i>BCR-ABL</i> >0.1–1% në testin PCR	<i>BCR-ABL</i> >1% në PCR test
Më tej, dhe në çdo kohë gjatë trajtimit	<i>BCR-ABL</i> ≤0.1% në PCR test*	<i>BCR-ABL</i> >0.1–1% në testin PCR Humbje prej ≤0.1% (PMM)*	<i>BCR-ABL</i> >1% në PCR test Mutacione rezistente Aberacione shtesë të kromozomeve me rrezik të lartë (ASHK) në qeliza me kromozome Filadelfia

* Humbja e PMM (*BCR-ABL* niveli >0.1%) tregon dështim pas remisimit pa trajtim, DRS.

Reagimi i dëshiruar (në çdo kohë) tek pacientët të cilët përpiqen me DRS *BCR-ABL* .00.01% (MP⁴).

Ndryshimi i trajtimit mund të merret parasysh nëse nuk keni arritur PMM pas 36-48 muaj të trajtimit.

Trajtimet e LMK-së që janë aktualisht të disponueshme

RLE jep rekomandime specifike për trajtimin e LMK-së. Zgjedhja e trajtimit bazohet në statusin personal deri ku ka arritur sëmundja juaj dhe varet nga LMK-ja juaj gjatë diagnozës. Mjeku juaj gjithashtu e vlerëson rezultatin tuaj personal të rrezikut, shëndetin e përgjithshëm dhe gjendjet e tjera mjekësore. Qëllimet tuaja të trajtimit merren parasysh në përcaktimin e terapisë më të mirë për ju, por kjo mund të ndryshojë nga rekomandimet e RLE-së. Mjeku juaj gjithashtu duhet të marrë parasysh qasjen dhe çmimin e disa ilaçeve.

Qëllimet nga trajtimi mund të ndryshojnë me kalimin e kohës. Për disa pacientë, për shembull, qëllimet e trajtimit mund të jenë jetesa normale ose cilësia e mirë e jetës me vetëm disa efekte të padëshirueshme të lehta. Tek pacientët të tjerë, qëllimi i fundit i caktuar mund të jetë arritja e përgjigjes së thellë stabile molekulare dhe ndërprerja e plotë e mjekimit.

Mjekimet e LMK-së përcaktohen sipas renditjes që zakonisht përshkruhet: faza primare (e dhënë si trajtimi primar pas diagnostikimit), faza sekondare, faza terciare, faza kuartare dhe faza kuintale.

Faza primare e mjekimit

Pacientët me simptoma të LMK-së mundën që në një periudhë të caktuar të trajtohen me hidroksiurea përderisa të vërtetohet diagnoza e LMK-së. Hidroksiurea është kimioterapi që merret përmes gojës dhe e zvogëlon numrin e qelizave të bardha të gjakut. Hidroksiurea mund të përdoret përpara se të fillojë faza primare e trajtimit të LMK-së me ITK.

ITK-të funksionojnë duke bllokuar aktivitetin e tirozin kinazës të *BCR-ABL*. *BCR-ABL* është një gjen që ka bërë mutacion dhe shkakton LMK-në. ITK mund ta ulin sëmundjen në minimum dhe ta kthejnë shëndetin dhe cilësinë e mirë të jetës. Disa pacientë madje arrijnë nivele të pazbulueshme të *BCR-ABL* që u lejon të ndërpresin mjekimin me ITK..

Disa ITK janë aprovuar si linja primare e trajtimit dhe janë të disponueshme në shumicën e vendeve. Zgjedhja optimale e ITK udhëhiqet nga profili shëndetësor i pacientit dhe prania e mutacioneve specifike BCR-ABL. Të gjitha ITK-të janë të kontraindikuara gjatë shtatëzansisë.

Imatinib (Glivec® ose Gleevec®)

Imatinib ishte ITK-ja e parë që u përdor për të trajtuar LMK-në. Kjo është edhe arsyeja pse quhet gjenerata e parë e ITK-së. Imatinib u bë një opsion për trajtimin e fazës primare të LMK-së. Terapia me imatinib rezultoi në përgjigje të mira trajtimi dhe jetëgjatësi normale në shumicën e pacientëve me LMK. Pas 1 vit trajtimi, midis 20% dhe 59% e pacientëve kanë arritur PMM dhe pas 5 viteve të trajtimit midis 60% dhe 80% kanë arritur PMM. Midis 35% dhe 68% të pacientëve ka të ngjarë të arrijnë një DMR (MP⁴ ose më thellë) pas 5 viteve. Në përgjithësi, midis 90% dhe 95% e pacientëve jetojnë nga 5 vjet, dhe midis 82% dhe 85% janë të gjallë pas 10 vitesh .

Doza standarde në fazën kronike të LMK-ja është 400 mg një herë në ditë, por mund të reduktohet në 300 mg nëse arrihet rezultati i dëshiruar dhe imatinibi nuk tolerohet më së miri. Në fazën e përsheptuar mund të mendohet për një dozë prej 400 mg dy herë në ditë. Ndërkaq, pacientët që kalojnë në një fazë më të përparuar duhet të kalojnë në një gjeneratë të dytë të TKI-ve. Tek pacientët që arrijnë PMM me imatinib, doza mund të ulet.

Nuk ka raste të raportuara tek pacientët e trajtuar me imatinib tek të cilët janë shfaqur kundëriindikacione nga përdorimi i tij ose kanë pasur komplikime të rrezikshme për jetën. Sidoqoftë, pacientët me funksion të dobët të zemrës ose veshkave duhet të monitorohen me shpesh . Ngërçe të muskujve dhe ndjenjë të lodhjes (raskapitje) mund të ndjenjë disa pacientë që përdorin imatinib. Gjithashtu mund të vërehen edhe shtresime të ujit në trup, simptoma gastrointestinale, dhimbje kyçesh, si dhe skuqje e lëkurës. Këto simptoma mund të zhduken pas një kohe ose pasi pacientët e ndërpresin marrjen e imatinib për një kohë të caktuar.

Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib është zbuluar pas imatinibit dhe për këtë arsye quhet gjenerata e dytë e TKI-së. Dasatinib përdoret si mjekim i fazës primare për LMK-në. Ka një veprim më të fortë se imatinib dhe mund të çojë në një reaktion më të shpejtë dhe më të thellë, por jetëgjatësi të ngjashme. Dasatinibi është gjithashtu efikas te mutacione të caktuara që janë rezistente ndaj imatinibit.

Doza e lejuar është 100 mg një herë në ditë tek pacientët në fazën kronike të LMK-së, ndërsa 70 mg dy herë në ditë në fazën e avancuar të LMK-së. Disa pacientë madje arrijnë reaktion të mirë të trajtimit me doza të ulëta deri 50 mg me shumë më pak efekte të padëshiruara.

Dasatinib mund të dëmtojë mushkëritë dhe indin e mushkërive (toksiteti pleuro-pulmonare) dhe nuk duhet të përdoret si fazë primare e trajtim tek pacientët që kanë sëmundje të mushkërive ose zemrës. Këto ndërlikime mund të ndodhin edhe pas terapisë afatgjate me dasatinib. Efektet e tjera të padëshiruara me dasatinib janë përgjithësisht të ngjashme me imatinibin.

Nilotinib (Tasigna®)

Mjeku juaj ka gjasa t'ju pershkruaj gjithashtu nilotinib, që është edhe një tjetër ilaç i gjeneratës së dytë TKI, që përdoret në fazën primare të trajtimit. Ashtu si dasatinibi, nilotinibi çon në një reagim më të shpejtë dhe më të thellë se sa imatinib, ndërsa jetesëgjatësia e pacientit është e ngjashme. Nilotinibi është gjithashtu mjaft efikas kundër disa mutacioneve që janë rezistente ndaj imatinibit.

Nilotinib lejohet në dozë prej 300 mg dy herë në ditë për fazën e parë të terapisë. Në linjen e dytë njëlloj si në fazat pasuese të trajtimit, jepen nga 400 mg dy herë në ditë. Doza më të larta kanë sjell efekte anësore kardiovaskulare dhe duhet të përdoren me kujdes.

Nuk duhet të përdorni nilotinib si fazë primare e trajtimit nëse keni sëmundje të zemrës, ndonjë problem kardiovaskular ose inflamacion të pankreasit. Pacientët me shtypje të lartë të gjakut, kolesterol të lartë në gjak ose diabet, nilotabinin duhet ta përdorin me kujdes. Efektet anësore kardiovaskulare kanë tendencë të ndodhin më shumë me nilotinib sesa me imatinib.

Bosutinib (Bosulif®)

Një tjetër opsion për trajtimin në linjen e parë të LMK-së me gjeneratën e dytë të TKI-së është bosutinibi. Ashtu si dasatinib dhe nilotinib, ashtu edhe bosutinibi shkakton reaktion më të fortë dhe mund të çojë në një

reagim më të shpejtë dhe më të thellë sesa imatinibi. Bosutinibi mund tu caktohet edhe pacientëve që kanë mutacione rezistente ndaj imatinibit.

Doza e lejuar e bosutinibit është 400 mg një herë në ditë si fazë primare e trajtimit dhe 500 mg një herë në ditë nëse përdoret si terapi sekondare. Doza më të larta nuk rekomandohen. Doza më të ulëta mund të përdoren nëse pacientët përjetojnë efekte anësore dhe përgjigja ndaj trajtimit është optimale.

Diarrea prek gati një në tre pacientë, por zakonisht ajo zhduket me kalimin e kohës. Markerët për inflamacion të mëlçisë mund të jenë të rritura në fillim të mjekimit.

Radotinib(Supect®)

Radotinibi i gjeneratës së dytë të TKI-së është në dispozicion si fazë primare e trajtim vetëm në Korenë e Jugut. Një reaksion molekular dukshëm më i lartë është vërejtur me një dozë prej 300 mg radotinib dy herë në ditë, sesa me imatinib. Vlerat e mëlçisë shpesh rriten me radotinib.

Interferon alfa (IFN α)

Para se të paraqitet imatinibi, interferon alfa (IFN α) ishte opsioni më i mirë i mundshëm për mjekim të LMK-në. Alfa interferon i vret qelizat LMK. Sot, është në dispozicion edhe formulimi i përmirësuar i interferonit alfa të njohur si interferon pegilat (PEG-IFN α). Vlerësohen kombinime të ndryshme të PEG-IFN α me ITK tek pacientët me qëllim të arritjes së një reaksioni më të shpejtë dhe më të thellë molekular dhe rritje të numrit të pacientëve të cilët janë të përshtatshëm për ndërprerjen e trajtimit.

Barnat gjenerike

Egziston një formulim gjenerik i imatinibit i disponueshëm në të gjithë botën, ndërsa dasatinibi gjenerik pritet të bëhet i disponueshëm së shpejti. TKI-të gjenerike janë më pak të kushtueshme se produktet origjinale TKI dhe, për këtë arsye, më lehtë të përballueshme për pacientët. Kostot më të ulëta të ilaçeve mund të përmirësojnë furnizimin me ilaçe, veçanërisht për pacientët që duhet t'i paguajnë ato.

TKI-të gjenerike janë një alternativë e pranueshme për TKI-të origjinale për sa kohë që demonstroi cilësi të njëjtë. Dozimi i barit gjenerik duhet të jetë i njëjtë si edhe te TKI-të origjinale. Kalimi i mjekimit të pacientit nga origjinali në gjenerik kërkon monitorim dhe vlerësim më të shpeshtë molekular të efekteve anësore deri në 6 muaj. Kjo bëhet për të siguruar trajtimin efikas dhe të sigurt. Pas kësaj, monitorimi i reaksioneve duhet të jetë i njëjtë me atë të TKI-ve origjinale. Skenar ideal do të ishte pacientët me LMK të mos duhen ta ndryshojnë mjekimin me produkte të ndryshme gjenerike, ndërsa me të njëjtën substancë aktive.

Shpenzimet për Inhibitorët Tirozin Kinaza (ITK) dhe ekonomizimi

Shumica e pacientëve me LMK do të vazhdojnë të marrin ITK për tërë jetën. ekonomizimi i mjekimit është një faktor i rëndësishëm që merret parasysh gjatë përzgjedhjes së ITK-ve të mirëfillta. Studimet kanë treguar se imatinib gjenerik është lloji më ekonomik fillestar i mjekimit të LMK-së në fazën kronike.

Linja e dyte e trajtimit

I qasemi linjes dyte të mjekimit të sëmundjes pas shfrytëzimit të llojit fillestar të mjekimit (mjekimi i linjes se dyte). Ju dhe mjeku juaj mund të merrni një vendim për zëvendësim të linjes se pare me linjen e dyte të ITK-së. Kjo nuk është e pazakontë dhe një vendim i tillë mund të merret për arsyet e mëposhtme:

- Mossukses ose rezistence: trajtimi juaj aktual patjetër të ndryshohet dhe të kontrollohet prania e mutacioneve
- Intolerancë dhe komplikime që lidhen me mjekimin: për këto arsye mund të mendohet për ndryshim të trajtimit, si dhe për shkak të reaksioni të mjekimit
- Paralajmërim: duhet të mendohet me kujdes për vazhdimin ose ndryshimin e mjekimit tuaj aktual, në varësi nga sëmundjet tjera që mund t'i keni, toleranca, si dhe veçorive individuale

Imatinib, dasatinib, nilotinib dhe bosutinib të mund të përdoren si opsione të fazës sekondare të mjekimit në dozat e përshkruara më sipër në kuadër të mjekimit linjes se dyte . Të njëjtat përkufizime për përgjigje të mjekimit përdoren edhe në këtë fazë. Nuk ka hulumtime që i krahasojnë ITK-të me njëri-tjetrin, ashtu që përzgjedhja e ITK-ve lidhet personalisht me pacientin. Prandaj, RLE nuk rekomandon përdorimin e çfarëdo

gjenerate të dytë të IKT-ve, përveç në rast se pacientët kanë një mutacion BCR-ABL. Opsionet për mjekim në rast të mutacioneve specifike janë të pasqyruara në Tabelën 5. Për fazën sekondare të trajtimit, të gjithë pacientët duhet të vazhdojnë trajtimin me një ITK në fazë akute, shpërthyes ose kronike të LMK-së. Pacientët në fazën kronike që nuk arrijnë reaksion citogjenetik duhet të vazhdojnë të marrin ITK, po që se nuk ka opsione të tjera. Trajtimi i zgjatur doli se e përmirëson jetesgjatësinë tek këta pacientë.

Trajtimi pas linjes se dyte

Ka edhe opsione për mjekim të disponueshme për ata që nuk reagojnë në dy ose më shumë ITK Megjithatë, pacientët me BCR-ABL të nivelit > 1% ose që nuk do të arrijnë një reaksion komplet citogjenetik, ka shanse të mos mbijetojnë. Zgjedhja e ITK varet nga mutacionet BCR-ABL tek pacienti. Ponatinibi është i vetmi ITK që është efikas për një mutacion të posaqëm. Te pacientët që nuk reagojnë ndaj sëmundjes në mënyrë adekuate ndaj dy ose më shumë ITK., duhet të merret parasysh transplantimi i qelizave staminale si një opsion trajtimi për LMK-në.

Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinibi është ilaçi me veprimin më të fortë midis të gjithë BCR-ABL TKI-ve të aprovuara. Ju mund të merrni ponatinib, gjeneratën e tretë IKT, si mjekim i fazës terciare nëse nuk ka reaksion të dy ITK-ve tjera. Nëse keni mutacion gjenetik të quajtur T315I mundet gjithashtu t'ju caktohet ponatinib. Ky mutacion mund të shkaktojë rezistencë ndaj të gjitha barnave të tjera përveç ponatinibit. Nëse keni ndonjë problem kardiovaskular, mjeku juaj mund të vendosë që ponatinib nuk është i përshtatshëm për mjekimin tuaj.

Doza fillestare e lejuar e ponatinib është 45 mg një herë në ditë. Efektet anësore kardiovaskulare mund të shfaqen me ponatinib, dhe nese rritet doza ato shfaqen më shpesh. Prandaj, RLE rekomandon fillimin e trajtimit në një dozë më të ulët prej 30 mg ose 15 mg tek pacientët me rreziqe kardiovaskulare. Doza mund të rritet më vonë nëse është e nevojshme.

Në Tabelën 4 është dhënë zgjedhja ITK-së për fazën kronike të LMK-së.

Tabela 4.

Tipet e mjekimit	Cilët pacientë?	Cili lloj i mjekimit?
Linja e parë*	Te gjithë pacientët	Imatinib 400 mg një herë në ditë 300 mg një herë në ditë në rast të tolerancës së dobët Dasatinib 100 mg një herë në ditë ose mundësisht një dozë e ulët prej 50 mg një herë në ditë Nilitonib 300 mg dy herë në ditë Bosutinib 400 mg një herë në ditë ose dozë më e ulët në rast të tolerancës së dobët Radotinib 300 mg dy herë në ditë (vetëm në Korenë e Jugut)
Linja e dytë	Dështim i trajtimit apo rezistenca	Cilido ITK linjes se pare i paperdorur , e udhëhequr nga <i>BCR-ABL</i> analizës së mutacionit**:për shembull,F317L/V/I/C, T315A me nilitonib 400 mg dy herë në ditë bosutinib 500 mg një herë në ditë
	Intoleranca dhe efektet anësore	Cilido ITK që nuk përdoret në dorën e parë, zgjedhja varet nga pacienti dhe reagimi ndaj trajtimit. Mund të ketë nevojë për adaptim në dozim.
Linja e tretë dhe fazat e mëvonshme	Dështim i trajtimit apo rezistenca	Çdo ITK që nuk përdoret në linjen e e parë, e udhëhequr nga analiza e mutacionit BCR-ABL: për shembull, T315I me ponatinib 45 mg një herë në ditë ose dozë më e ulët nëse nuk tolerohet, ponatinib gjithashtu preferohet kur linja e parë dhe e dytë kanë dështuar dhe nuk ekzistojnë mutacione specifike
	Pergjigje e dobët ndaj 2 ose më shumë ITK-ve	Merrni parasysh transplantimin e qelizave staminale

* Hidroksiurea u jepet pacientëve simptomatikë në pritje të konfirmimit të LMK-së, IFNα në kombinim me IKT është një qasje e fundit për trajtimin në fazën e parë të LMK-së

** Shikoni Tabelën 5 për të gjitha mutacionet specifike

Toksiciteti, efektet anësore dhe ndërlikimet

Si të gjitha barnat tjera, mjekimi me ITK shkakton komplikime, të njohura ndryshe si efekte anësore (të padëshirueshme). Mjeku juaj do të marrë parasysh këto gjëra të padëshirueshme, shëndetin tuaj të përgjithshëm dhe statusin tuaj të LMK-së gjatë përzgjedhjes së ITK për ju. Sipas RLE, llojet e mëposhtme të efekteve të padëshirueshme duhet të merren parasysh:

1. Efekte anësore hematologjike, siç janë uljet jonormale të pasqyrës të gjakut (neutropenia, trombocitopenia dhe anemia). Këto ndryshime ndodhin zakonisht gjatë fazës së parë të mjekimit. Mund të duhet të zvogëloni dozën tuaj për një kohë, por ndryshimi i ITK-së tuaj zakonisht nuk është i nevojshëm.
2. Efektet e padëshiruara jo-hematologjike:
 - "Efektet anësore" që ndikojnë në atë se si e toleroni trajtimin dhe sa e dëmtojnë cilësinë e jetës suaj. Rreth 30% e pacientëve duhet të ndryshojnë mjekimin për shkak të këtyre efekteve anësore.
 - Ndryshimet që ndikojnë në shëndetin dhe cilësinë e jetës tuaj ose madje çojnë edhe në vdekje mund të quhen "komplikime". Madje deri në 15% të pacientëve u duhet ndryshim i trajtimit për shkak të këtyre ndërlikimeve.

Ashtu si me të gjitha barnat tjera, përdorimi i çdo ITK-je mund të rezultojë me toksicitet që nuk mund të krahasohet me atë të kimioterapisë. Toksikimet shkaktojnë ndërlikime të cilat janë relevante gjatë zgjedhjes së IKT-së për secilin pacient. Nëse keni ose keni pasur një sëmundje ose gjendje të caktuar, atëherë kjo mund të jetë arsyeja që të mos ju jepet ndonjëri prej ITK-ve.

Për shembull, sëmundja e arterieve (sëmundja arterio vaskulare) është një kundërintikacion i fortë për përdorimin e nilotinibit në fazën primare ose ponatinibit në fazën sekondare ose terciare, përveç nëse nuk ekziston ndonjë mundësi tjetër trajtimi. Dobësia respiratore gjatë marrjes së oksigjenit (insuficiencia respiratore) dhe sëmundjet e mushkërive (sëmundja pleuro-pulmonare) janë kundërintikacione të forta për dasatinibin në fazën primare. Imatinibi nuk duhet t'u jepet pacientëve me probleme të rënda të veshkave (dëmtime të veshkave). Aktualisht nuk dihet ndonjë kundërintikacion tjetër i fortë për imatinibin ose bosutinibin

Reeziku i bllokimit të arterieve (sëmundjet okluzive arterieve) është me lartë të përdorimi i ponatinib, me pas nilotinib dhe me pak të TKI tjere.

Me përdorimin e dasatinibit, kryesisht paraqitet ujë që mblidhet rreth mushkërive (derdhje pleurale).

Diarreja ose kapsllëku mund të shfaqet tek secila ITK. Diarrea vërehet veçanërisht me bosutinib, por kjo zakonisht tërhiqet. Problemet mund të jenë më të pakta me një dozë prej 400 mg bosutinib një herë në ditë dhe përdorimi i loperamidit mund të ndihmojë në parandalimin ose trajtimin e simptomave.

Sheqeri në gjak mund të rritet (hiperglicemia) kryesisht me nilotinib dhe duhet të monitorohet nga afër. Kolesterolit i lartë i gjakut mund të ndodhë edhe me nilotinib.

Toksiciteti i mëlçisë (hepatotoksiciteti) mund të shkaktohet nga çdo IKT, por kryesisht ndodh me bosutinib dhe nilotinib. Zakonisht, vetëm markerët e inflamacioneve rriten pa ndonjë dëmtim serioz të mëlçisë.

Zvogëlimi i numrit të qelizave të gjakut (citopenia) paraqitet tek të gjithë ITK-të në javët e para të terapisë. Këto reaksione zakonisht mund të menaxhohen me kujdes përkatës.

Nilotinib dhe bosutinib mund ta rritin proteinen e quajtur lipaze. Ndonjëherë, kjo mund të çojë edhe në inflamacion të pankreasit, dhe nëse kjo ndodh, menjëherë merret IKT tjetër.

Opsionet e trajtimit për mutacionet rezistente BCR-ABL

Përvoja me mjekimin e linjes primare të pacientët me LMK tregon se 10% deri 15% të pacientëve janë rezistentë ndaj imatinib dhe më pak se 10% e pacientëve janë rezistentë ndaj një ITK të gjeneratës së dytë. Rezistencë do të thotë se nuk arrihet reaksion i kënaqshëm nga trajtimi. Kjo mund të ndodhë nëse pacientët nuk e marrin trajtimin e tyre siç është caktuar ose kanë një mutacion specifik të BCR-ABL që nuk reagon në ITK. Mutacionet janë arsyeja e rezistencës tek një në tre pacientë rezistentë në fazën kronike dhe tek dy në tre pacientë rezistentë në fazën e përshpejtuar ose në fazën e shpërthimit.

Tabela 5 tregon ITK-të e rekomanduara në rastin e mutacionit rezistent në BCR-ABL e vlefshme për çdo fazë trajtimi:

Tabela 5.

Cilat mutacione?	Cili trajtim?
Pacientët të cilët kanë mutacion T315I	Ponatinib
Pacientët të cilët kanë mutacion F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib*, ose ponatinib
Pacientët të cilët kanë mutacion V299L	Nilotinib or ponatinib
Pacientët të cilët kanë mutacion Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib*, ose ponatinib

* Mutacionet duhet të vërtetohen pavarësisht nëse bosutinibi mund të shërojë në mënyrë efektive pacientët me E255V ose E255K

Analizimi i mutacioneve nga Sanger ose sekuencimi i gjeneratës së ardhshme NGS (ang. next-generation sequencing) janë teknika specifike për detektimin e mutacioneve. Këto analiza rekomandohen për pacientët që nuk reagojnë në mënyrë adekuate ndaj ITK (tregon dështim ose rezistencë) ose në rast se ka përparim të sëmundjes.

Mjekimi i LMK-së në fazë të avancuar

Shumë pak pacientë kalojnë në fazën e avancuar të LMK-së. Ekspertët e RLE rekomandojnë që mjekët të ndjekin hapat në Tabelën 6 për të menaxhuar sëmundjen në fazën përfundimtare.

Tabela 6.

Strategji e rekomanduar për trajtimin e fazës së përparuar të LMK	
Parandalimi i avancimit të sëmundjes duke eliminuar BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> • Sigurohuni që trajtimi TKI të funksionojë mirë
Shfaqja e aberacioneve kromozomale shtesë me rrezik të lartë (ACA) si shenjë e progresionit të hershëm	<ul style="list-style-type: none"> • Shikoni nga afër, merrni parasysh intensifikimin e trajtimit duke përdorur ponatinib ose transplantim të qelizave staminale
Faza e shpërthimit primar	<ul style="list-style-type: none"> • Filloni me imatinib, kaloni në gjenerat të dytë të TKI-së bazuar në praninë e mutacioneve specifike
Rezistenca ndaj gjeneratës të dytë të TKI-së në fazën e parë ose fazën e dytë	<ul style="list-style-type: none"> • Përdorni ponatinib nëse faktorët e rrezikut kardiovaskular nuk janë të pranishëm ose përdorni një ilaç që po testohet në studimet klinike • Konsideroni transplantimin e qelizave staminale
Dështimi në ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> • Transplanti i hershëm i qelizave staminale rekomandohet pasi rreziku i progresionit të sëmundjes është i lartë
Faza e avancuar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienti konsiderohet me rrezikshmëri të lartë; vazhdoni me transplantimin e qelizave staminale nëse reagimi ndaj sëmundjes nuk është optimal
Progresi në fazën e shpërthimit	<ul style="list-style-type: none"> • Përpjekje për ta kthyer sëmundjen në një fazë të dytë kronike • Rezultati i trajtimit në dispozicion me TKI është i ulët (më pak se 1 vit) • Konsideroni të shtoni kimioterapi • Zgjedhja e TKI-së duhet të bazohet në terapinë e mëparshme dhe statusin e mutacionit BCR-ABL • Pasi të keni arritur fazën e dytë kronike, vazhdoni me transplantimin e qelizave staminale pa vonesë

Transplantimi i qelizave amë

Nëse asnjë nga ilaçet e rekomanduara për LMK nuk është në dispozicion ose efektiv, mjeku juaj mund të sugjerojë që të merrni qeliza të shëndetshmeamë nga një donator. Kjo procedurë quhet transplantim i qelizave staminale alogjene (allo-SCT) dhe mund ta shërojë sëmundjen.

Transplantimi i qelizave amë mund të merret parasysh si opsion për pacientët me LMK në fazën kronike të cilët nuk reagojnë ose janë intolerantë të paktën në një ITK të gjeneratës së dytë, ose që nuk i reagojnë terapisë 3-mujore me ponatinib. Në vendet ku trajtimi i përjetshëm me ITK është shumë i shtrenjtë, transplantimi i qelizave amë mund të jetë një mundësi trajtimi më pak e kushtueshme për pacientët në fazën kronike të LMK-së.

Transplantimi i qelizave amë mbetet një mundësi për pacientët në fazë të avancuar që nuk arrijnë të kenë reagim optimal dhe për pacientët në fazën e shpërthimit. Para se të bëhet transplantimi i qelizave amë, pacientët trajtohen me ITK. Në fazën e pakontrolluar, rezistente të shpërthimit, nuk rekomandohet transplantimi i qelizaveamë. Për këta pacientë, kimioterapia dhe/ose kujdesi paliativ mund të korrespondojnë më shumë.

Kualiteti i jetës

Gjatë mjekimit të suksesshëm me ITK shumë pacientë tani jetojnë pothuajse për aq kohë sa njerëzit pa LMK. Cilësia e jetës është bërë gjithnjë e më e rëndësishme dhe u dëshmuua se pyetësorët për epilogun të dorëzuara nga pacientët janë treguar të dobishme për të kuptuar sfidat afatgjata me të cilat përballen pacientët me LMK.

Remisioni pa trajtim

Pacientët që i kanë reagu mirë ndaj trajtimit me ITK dhe që kanë qenë në remision të thellë molekular për një periudhë të gjatë kohore mund të mos kenë më nevojë për trajtim me ITK. Disa nga këta pacientë mund të kenë të drejtë të përpiqen të ndërpresin trajtimin nën mbikëqyrjen mjekësore. Ndërprerja e trajtimit në këtë mënyrë njihet si remision pa trajtim RPT (ang. treatment-free remission, TFR). Vlen të përmendet se disa pacientë që kanë të drejtë për TFR preferojnë të vazhdojnë trajtimin.

Sipas rekomandimeve të RLE, para se të ndërpritni trajtimin duhet të plotësohen kriteret e mëposhtme:

- Pacienti është në fazën e parë kronike të LMK-së.
- Pacienti është i motivuar të ndalojë trajtimin dhe mirë komunikon.
- Pacienti ka qasje në teste PCR të kualitetit dhe kuantitetit të lartë, me rezultate të arritshme shpejt.
- Pacienti bie dakord për një monitorim më të shpeshtë pas ndërprerjes së trajtimit. Kjo do të thotë çdo muaj për 6 muajt e parë, çdo 2 muaj për 6–12 muaj, e pas kësaj çdo 3 muaj.

Përveç kësaj, para se të ndërpritet trajtimi, doemos të plotësohen **kriteret minimale** me sa vijon:

- Pacienti i cili po merr IKT-në aktuale në fazën e parë ose të dytë të intolerancës, nëse arsyeja e vetme për ndryshimin e IKT-së ka qenë intoleranca.
- Pacienti ka kopje tipike të BCR-ABL.
- Pacienti ka marrë IKT për më shumë se 5 vjet (ose më shumë se 4 vjet gjeneratën e dytë të IKT-së).
- Pacienti ka qenë në DMR (MP⁴ ose më e mirë se kjo) për më shumë se 2 vite.
- Pacienti nuk ka pasur paraprakisht mossakses në trajtim

Kriteret shtesë për ndërprerjen e trajtimit konsiderohen optimale kur:

- Pacienti ka marrë trajtim me ITK për më shumë se 5 vjet.
- Pacienti ka qenë në DMR për më shumë se 3 vjet nëse është MP⁴.
- Pacienti ka qenë në DMR për më shumë se 2 vjet nëse është MP^{4.5}

Jo të gjithë pacientët janë në gjendje të mbajnë TFR-në pas ndërprerjes së mjekimit, edhe nëse të gjitha kriteret e lartpërmendura janë përmbushur. Në studimet klinike, sëmundja përsëritet në rreth 50% të pacientëve pas ndërprerjes së ITK-së. Kjo më së shumti ka gjasa të ndodh brenda 6-8 muajve të parë. Kjo

është arsyeja pse testimi i shpeshtë molekular është shumë i rëndësishëm gjatë vitit të parë të ndërprerjes së trajtimit. Megjithëse sëmundja rrallë kthehet pas një viti në TFR, megjithatë kjo mund të ndodhë edhe shumë më vonë. Prandaj pacientët duhet të monitorohen çdo 3 muaj për gjithë jetën për të parandaluar sëmundjen të përparojë pa u vënë re. Pacientët me rikthim molekular zakonisht mund të rifillojnë trajtimin me ITK.. Shumica e këtyre pacientëve (90% –95%) arrijnë përsëri nivele të pazbuluara të sëmundjes.

Flisni me mjekun tuaj nëse mendoni të provoni TFR. Mjeku juaj duhet të rishikojë rreziqet dhe përfitimet e mundshme me ju. Vendimi përfundimtar për të ndaluar trajtimin e TKI duhet të bëhet vetëm bashkë me ju dhe mjekun tuaj.

Shtatzënia dhe prindëria

Ju mund të jeni në një fazë ku po planifikoni të krijoni familje. Dhe mund të dëshironi të dini se si sëmundja dhe trajtimi juaj mund të ndikojnë në këto plane.

Është bërë e qartë se burrat që marrin gjeneratën e parë ose të dytë të ITK-së nuk kanë rrezik më të lartë të anomalive tek fëmijët e tyre. Prandaj, burrat që planifikojnë të kenë fëmijë nuk kanë nevojë të ndërpresin marrjen e imatinibit, bosutinibit, dasatinibit ose nilotinibit. Aktualisht ka pak ose aspak të dhëna për efektet e IKT-ve të tjera mbi spermatozoidët ose pasardhësit.

Ndërkaq te gratë, të gjitha ITK-të janë të kontraindikuara gjatë shtatzënësisë dhe duhet të pengohen pasi ITK-të mund ta dëmtojnë frytin. Gratë këshillohen të bisedojnë me mjekun e tyre rreth mundësive për vazhdimin ose ndërprerjen e trajtimit dhe për vazhdimin ose ndërprerjen e shtatzënisë, veçanërisht te gratë me sëmundje më të avancuar. Nëse është e nevojshme, IFN α mund të përdoret për të kontrolluar LMK-në gjatë shtatzënësisë. Gratë nuk duhet të marrin ITK gjatë gjdhënies sepse sasi të vogla prapëseprapë kalojnë në qumështin e nënës.

Gratë që dëshirojnë të mbeten shtatzënë dhe janë të përshtatshme për TFR mund ta ndërpresin mjekimin me TKI. Gratë që humbin PMM-në gjatë shtatzënësisë zakonisht nuk kanë nevojë të rifillojnë trajtimin para se të lindin. Gratë që humbin PMM-në para se të mbeten shtatzënë duhet të fillojnë me mjekimin. Pasi të kenë arritur përsëri DMR të qëndrueshme, munden sërish të përpiqen ta ndërpresin mjekimin dhe pas ndërprerjes mund të përpiqen të mbeten shtatzënë.

Mirënjohje

Ky permbledhje e shkurtër është i përpunuar në bazë të artikullit Rrjeti i Leukemisë Europiane – RLE, (ang. EuropeanLeukemiaNet 2020) *rekomandime për trajtimin e leukemisë mieloide kronike*, të publikuara në revistën medicinale Leukemi në vitin 2020 (rekmandim të plotë: Hohaus, A. Bakarani, M. Silver, RT et al. European LeukemiaNet 2020 rekomandime për trajtimin e leukemisë mieloide kronike *Leukemia* 34, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>) Ju mund t'i qaseni dhe ta shkarkoni artikullin origjinal në <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Grupi i punës dëshiron të falënderojë Lidija Pecovën për mbështetjen e Menaxhimit të projektit, si dhe Marion Alcer për hartimin dhe redaktimin e kesaj permbledhje .

Ky dokument është rezultat i një projekti vertetë të drejtuar nga pacientët. Përmbajtja e plotë dhe e fundit e edituar është nën përgjegjësi të plotë të Rrjetit të Përfaqësuesve për LMK (<https://www.cmladvocates.net/>), e udhëhequr nga Fondacioni për Përfaqësuesit e Pacientëve me Leukemi, Münzgraben 6, 3000 Bern, Zvicër. Projekti, përfshirë edhe përkthimet, u financua përmes një granti edukativ të pakufizuar nga Pfizer për Rrjetin e Përfaqësuesve të LMK-së.

Të drejtat autoriale dhe pronësore të këtij dokumenti janë vetëm të Rrjetit të Përfaqësuesve për LMK (ang. CML Advocates Network).

Ky dokument është në dispozicion në disa gjuhë në <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.