

Препораки за лекување на луѓе кои живеат со ХМЛ

Преглед на препораките од European LeukemiaNet 2020 за лекување на хронична миелоична леукемија, прилагоден за пациенти

Објавено од



CML Advocates Network

Содржина

Предговор на Работната група	2
Вовед	3
Дијагностички постапки	3
ХМЛ кај различни групи на население (епидемиологија)	4
Прогностички фактори во време на дијагностика	4
Дефиниции на одговор кон лекување	4
Следење, одговор кон лекувањето и зацртани цели	5
Достапни терапевтски опции за ХМЛ во моментот	6
Прволиниска терапија	7
Иматиниб (анг. Imatinib, Glivec® or Gleevec®)	7
Дасатиниб (анг. Dasatinib, Sprycel®)	7
Нилотиниб (анг. Nilotinib, Tasigna®)	8
Босутиниб (анг. Bosutinib, Bosulif®)	8
Радотиниб (анг. Radotinib, Supect®)	8
Интерферон алфа (анг. Interferon alpha - IFN α)	8
Генерики	8
Трошоци и економичност на Тирозин Киназа Инхибитори (ТКИ)	9
Второлиниска терапија	9
Терапевтски опции по втората линија	9
Понатиниб (анг. Ponatinib, Iclusig®)	9
Токсичност, несакани ефекти и компликации	10
Опции за лекување при постоење на резистентни <i>BCR-ABL</i> мутации	11
Лекување на ХМЛ во напредната фаза	12
Трансплантација на хематопоеетски матични клетки	12
Квалитет на живот	13
Ремисија без лекување	13
Бременост и родителство	14

Предговор на Работната група

Хронична Миелоична Леукемија (ХМЛ) е редок канцер на крвта и коскената срцевина. ХМЛ започнува да се развива во матичните клетки од коскената срцевина. Матичните клетки созреваат по природен пат во која било од трите големи крвни клетки: белите крвни клетки, црвените крвни клетки или тромбоцитите. Кога ХМЛ започнува да се развива, матичните клетки стануваат абнормални и се создаваат премногу бели крвни клетки. Со тек на време, клетките на ХМЛ ги заменуваат нормалните клетки во коскената срцевина и го спречуваат организмот во создавање на здрави крвни клетки. Како што напредува болеста, бројот на здрави бели крвни клетки се намалува сè повеќе и повеќе.

Постојат три фази на ХМЛ:

Хронична фаза – Ова е почетната фаза, каде организмот произведува премногу бели крвни клетки. Оваа фаза може да трае од неколку месеци до неколку години. Доколку се појават, симптомите во оваа фаза најчесто се благи и потешко забележливи.

Акцелерирана фаза – Доколку не се лекуваат, клетките на ХМЛ претрпуваат сè повеќе промени, што доведува до тоа болеста да напредува побрзо. Симптомите стануваат позабележителни во оваа фаза.

Бластна фаза – Се појавуваат незрели леукемични (канцер) клетки, наречени бласти и состојбата на болеста се влошува со поголема веројатност од сериозни компликации.

Секоја клетка кај нас луѓето обично содржи 23 пара хромозоми и секој еден од овие хромозоми во себе содржи илјадници гени. Во клетките на ХМЛ пак, дел од хромозомот 9 се спојува заедно со дел од хромозомот 22. Ова доведува до формирање на таканаречен Филадельфија (Ph) - хромозом. Како резултат, генот наречен *ABL1* кој природно се наоѓа на хромозомот 9, сега е преместен и приклучен кон генот наречен *BCR*, кој пак, природно се наоѓа на хромозомот 22. Спојувањето на *BCR* и *ABL1* создава абнормален ген по име *BCR-ABL*. Овој ген го контролира произведувањето на протеинот наречен тирозин киназа. Тирозин киназата најчесто им помага на клетките да се делат и да се размножуваат. Но, сега овој абнормален ген создава погрешна форма на тирозин киназа, која произведува премногу бели крвни клетки. Се верува дека токму ова е причината за појава на ХМЛ. Лекувањето насочено кон блокирање или спречување на оваа абнормална активност на тирозин киназата направи револуција во лекувањето на ХМЛ.

Европската Мрежа за Леукемија (ЕМЛ) (анг. The European LeukemiaNet, ELN), е државно финансирана истражувачка мрежа која ни обезбеди **препораки за лекување на ХМЛ**, првите во 2006-та година, а потоа истите беа следени со ажурирања во 2009-та, 2013-та и повторно во 2020-та година. Тековните препораки за возрасни пациенти со ХМЛ се донесени во согласност со 34 ХМЛ експерти од Европа, Америка и Азиско-Пацифичкиот регион, врз основа на најдобрите достапни научни податоци во време на објавувањето. ЕМЛ ги подготви препораките за доктори и пациенти со цел подобрување на разбирањето на ХМЛ.

Ажурираните препораки на ЕМЛ од 2020-та година се во согласност со достапноста на нови опции за лекување. Поконкретно првата генеричка формулација на тирозин киназа инхибитор (ТКИ) е одобрена за ХМЛ. Воведен е и нов прогностички систем за долгорочно преживување (анг. European Long-term Survival, ELTS) и идентификувани се нови фактори на ризик. Дијагностичките тестови и испитувања сега се подетално опишани. Се препорачува следење на резултатот од лекувањето со квантитативна полимеразна верижна реакција (анг. polymerase chain reaction, PCR) секогаш кога е можно. Запирање на лекувањето и постигнување ремисија без лекување (анг. treatment-free remission TFR) може да се смета како крајна цел за одбрани пациенти кои имаат пристап до висококвалитетен молекуларен мониторинг. Новите препораки содржат и совети за планирање на семејство.

Ги сумиравме препораките од ЕМЛ за Вас, кои може да ги користите за разговор во врска со болеста и изборот на лекување со Вашиот доктор. Изборот на препораки е подготвен од работната група на застапници на пациенти во прилог:

- **Денис Костело**, (Претседател на Работната Група), Мрежа на застапници на ХМЛ
- **Јан Гајслер**, Мрежа на застапници на ХМЛ, LeukaNET, Германија
- **Гиора Шарф**, Мрежа на застапници на ХМЛ / Израелска организација на пациенти со ХМЛ, Израел
- **Јана Пелухова**, Дијагностицирање на леукемија, Чешка
- **Феличе Бомбацци**, Gruppo AIL Pazienti, Италија
- **Корнелија Боровчак**, LeukaNET, Германија
- **Рита Кристенсен**, LYLE - Организација на пациенти за Лимфом, Леукемија и МДС, Данска
- **Јелена Цугуровиќ**, Здружение за ХМЛ на Србија, Србија
- **Зак Пембертон-Вајтли**, Грижа при Леукемија, Велика Британија

Изборот на препораки беше рецензиран од следниве експерти:

- **Проф. Андреас Хохаус**, Универзитетска Клиника во Јена, Јена, Германија
- **Проф. Франсоа-Ксавиер Махон**, Универзитет во Бордо, Франција
- **Проф. Џузепе Салио**, Универзитет во Торино, Италија
- **Проф. Џералд Радич**, Центар за истражување канцер Фред Хачинсон, Сиетл, САД
- **Проф. Пиа Раанани**, Медицински центар Рабин, Петач Тиква, Израел

Вовед

Лекувањето на хроничната миелоична леукемија (ХМЛ) се промени во последниве години. ХМЛ еволуираше од еден карцином опасен по живот, во болест која може да се контролира. На повеќето пациенти може да им користи високо ефикасната класа лекови наречени тирозин киназа инхибитори (ТКИ). Има неколку ТКИ кои се достапни денес, но лекувањето е скапо и може да доведе до компликации. Затоа за оваа болест треба да се грижат доктори кои се специјално обучени за лекување на посебните потреби на секој пациент.

Многу пациенти во хронична фаза на ХМЛ добро одговараат кон лекувањето и достигнуваат речиси нормален животен век. Некои пациенти имаат можност да достигнат стабилен длабок молекуларен одговор, ДМР (анг. deep molecular response, DMR). Овие пациенти исто така можат да се сметаат за соодветни кандидати за прекин во лекувањето со ТКИ и натамошен живот без лекови. Ова се нарекува ремисија без лекување (анг. treatment-free remission, TFR). Оваа крајна цел на лекувањето може да биде достапна само за мал број пациенти кои имаат пристап до ефикасни лекови и квалитетно следење на болеста. За повеќето пациенти главните цели на лекувањето вклучуваат постигнување длабок молекуларен одговор и нормално преживување.

Дијагностички постапки

Се изведуваат неколку тестови и испитувања со цел потврдување дали пациентот има ХМЛ. Тие вклучуваат:

- **Физичко испитување** – Вашиот доктор Ве испитува, особено големината на слезината и црниот дроб. Доколку имате ХМЛ, слезината најчесто е зголемена.
- **Комплетна крвна слика** – Се зема крв од вена на рака за да се испитаат различните видови крвни клетки и бројот на сите различни крвни клетки. При ХМЛ, се зголемува бројот на посебен вид бели крвни клетки.
- **Цитолошко и цитогенетско испитување** – Се зема примерок од коскена срцевина (**аспират од коскена срцевина**) со употреба на шуплива игла. Овој тест му овозможува на докторот да ја утврди формата и функцијата на крвните клетки во Вашата коскена срцевина. Доколку има присуство на ХМЛ, тогаш болеста може да е во хронична фаза (ХФ), акцелерирана фаза (АФ) или бластна фаза (БФ). Докторот може да земе и мало парче коска за да провери дали има бластни клетки. Присуството на бластни клетки или на фиброзни нишки во овој коскен примерок укажува на тоа дека пациентот може да е со поголем ризик. Клетките на коскената срцевина потоа се испитуваат за присуство на Филадельфија хромозомот и други абнормалности кои укажуваат на поголем ризик. Ова испитување се нарекува **анализирање на хромозомски ленти** (анг. chromosome banding analysis, CBA). Друга можна анализа е **флуоресцентна in-situ хибридизација** (анг. fluorescence in-situ hybridization, FISH) која треба да се изведе ако се детектира постоење на *BCR-ABL* (генот за ХМЛ), но присуството на Филадельфија хромозомот не може да се потврди со други цитогенетски анализи.
- **Квалитативна полимеразна верижна реакција (анг. Qualitative polymerase chain reaction, PCR)** – Ова високо сензитивно испитување го открива *BCR-ABL* генот во крвта или во коскената срцевина. Ова испитување мора да се направи во времето на дијагностицирање на ХМЛ. Резултатите од испитувањето служат како референтни вредности кои се користат за процена на промените во генот и истите му помагаат на Вашиот доктор да обезбеди ефикасно лекување за Вас.
- **Електрокардиограм (анг. Electrocardiogram, ECG)** – Се бележат електрични сигнали во Вашето срце со цел проверка за срцеви заболувања.

- **Биохемиска анализа на крв** - Стандардни испитувања се изведуваат во примерок од крв земен од вена на рака. Резултатите потоа се споредуваат со стандардните вредности кои означуваат здрава состојба.

Вашиот доктор може исто така да побара да направите и некои други дијагностички испитувања. Ова ќе зависи од Вашите лични медицински карактеристики, претходните заболувања и евентуалното паралелно постоење на други заболувања.

ХМЛ кај различни групи население (епидемиологија)

Од ХМЛ може да заболи кој било човек во која било старосна група. Во западните земји пациентите се обично постари (над 50 години). Во Африка или Азија, ХМЛ почесто се јавува кај помладите старосни групи, вклучително деца и адолесценти. Оваа разлика може да се должи на разлики во возрастната структура на населението од една земја до друга.

Возраста игра важна улога во згрижувањето на пациентите со ХМЛ и истата треба да се земе предвид при донесувањето тераписки одлуки. Поголема е веројатноста дека повозрасните пациенти веќе добиваат терапија и за други болести. Кај помладите пациенти планирањето на семејството и прашањата врзани со бременост се клучни при донесувањето одлуки и изборот на опции за лекување.

Прогностички фактори во време на дијагностика

Во тек на дијагностицирање на ХМЛ, Вашата возраст, големината на слезината и други мерења, како што се нивоата на крвни клетки, можат да влијаат врз тоа како ќе одговорите на лекувањето со ТКИ. Овие прогностички фактори треба да се проценат пред да започнете лекување со било кој лек. Прогностичките фактори се користат за пресметување на релативната категорија на ризик кај пациентот. Познавањето на сопствената категорија на ризик Ви помага Вам и на Вашиот доктор при изборот на најдобрата тераписка опција.

Се користат три прогностички системи за да се пресмета ризикот за смртност од леукемија: Сокал, Еуро и ЕУТОС (анг. Sokal, Euro, и EUTOS). Четвртиот систем - оценката за долгорочно преживување (ELTS), е развиен во 2016 година. Експертите од ЕМЛ препорачуваат користење на новиот систем наместо постарите. ELTS става помал акцент на возраста како фактор на ризик. Тоа е затоа што повеќето пациенти денес имаат речиси нормално преживување и не умираат од ХМЛ.

Други прогностички фактори присутни во време на поставување на дијагнозата на ХМЛ, можат исто така да влијаат врз исходот и треба внимателно да се следат. Овие фактори вклучуваат процент на фиброза во примерокот од биопсија на коскена срцевина, како и дополнителни хромозомски промени или аберации (анг. additional chromosome aberrations, ACA) во клетките за кои е потврдено дека содржат Филадельфија хромозом.

Дефиниции на одговор кон лекување

Целта на лекувањето со ТКИ е да се постигне ремисија на болеста. Ова значи дека знаците и симптомите на болеста се намалиле или дури и исчезнале. Кај ХМЛ, одговорот кон лекувањето се дефинира според резултатите од испитувањата кои бараат присуство на леукемични клетки позитивни за BCR-ABL генот. Постојат различни нивоа на одговор:

- **Комплетен хематолошки одговор (анг. Complete hematologic response, CHR)** - Бројот на крвни клетки е вратен во нормала. При анализите на крвта не се детектираат незрели бели крвни клетки. Исто така слезината, доколку била првично зголемена, сега е вратена на нормална големина.
- **Комплетен цитогенетски одговор (анг. Complete cytogenetic response, CCyR)** - Цитогенетската анализа на клетките на коскената срцевина не потврдува присуство на клетки позитивни за Филадельфија хромозомот.
- **Значаен молекуларен одговор (анг. Major molecular response, MMR)** - PCR-тестот сè уште може да открие присуство на BCR-ABL, но на ниско ниво (BCR-ABL ниво под 0,1%). Докторите сметаат дека ова е одличен одговор од лекувањето.

- **Длабок молекуларен одговор (анг. Deep molecular response, DMR: MR4 или MR4.5)** - PCR-тестот сè уште може да открие BCR-ABL, но на многу ниско ниво, близу до најниската граница на детекција (BCR-ABL под 0,01% за MR4 и под 0,0032% за MR4.5)
- **Неможност на молекуларно ниво да се потврди болест** - PCR-тестот не може да открие BCR-ABL во крвта или коскената срцевина. Сепак, многу пациенти може да имаат мали количини на BCR-ABL кои технички не можат да се детектираат.

Молекуларниот одговор се мери на стандардизиран начин според Меѓународната скала (анг. International Scale, IS). Лабораторијата која ги изведува испитувањата ќе го дефинира бројот на копии на BCR-ABL генот (исто така наречени транскрипти) во однос на бројот на копии на референтен ген, како што е прикажано во Табела 1. (ABL1 или други меѓународно прифатени копии на контролни гени, како што се т.н. GUSB).

Табела 1.

	MMR	MR ⁴	MR ^{4.5}	MR ⁵
Минимален број референтни генски копии во примерокот	10,000 ABL1 или 24,000 GUSB	10,000 ABL1 или 24,000 GUSB	32,000 ABL1 или 77,000 GUSB	100,000 ABL1 или 240,000 GUSB
BCR-ABL генски копии според Меѓународната скала	≤ 0.1%	≤ 0.01%	≤ 0.0032%	≤ 0.001%

≤ означува помалку или еднакво на

Следење, одговор кон лекувањето и зацртани цели

Вашиот доктор ќе го следи одговорот кон лекувањето со ТКИ со тестови и испитувања (како што е прикажано во Табела 2). Некои пациенти имаат поволен одговор кон лекувањето и истото продолжува натаму. Други пациенти може да не постигнат оптимален одговор кон лекувањето, или може да станат отпорни кон нивниот ТКИ, што налага потреба од промена во пристапот. На трети пациенти пак, може да им треба промена во лекувањето затоа што не го поднесуваат добро лекот, или поради појава на мутација во BCR-ABL генот.

Во многу земји е достапно висококвалитетно молекуларно тестирање. Цитогенетското тестирање повеќе не е потребно за следење на одговорот кон лекувањето. Квантитативната полимеразна верижна реакција треба да се користи секогаш кога е тоа можно за да се одреди нивото на присуство на BCR-ABL во крвта.

Табела 2.

Испитувања на крвта	На секои 2 недели додека не се постигне комплетен хематолошки одговор. Во некои случаи може да има потреба од почести испитувања.
Молекуларни испитувања	Квантитативен PCR: Најмалку на секои 3 месеци, дури и по постигнување и повторно потврдување на MMR. Во некои случаи може да има потреба од почести испитувања.
Цитогенетски испитувања	Анализирање на хромозомски ленти: Само за пациенти со невообичаена размена на генетски материјал помеѓу хромозомите (т.н. атипични транслокации), при ретки или невообичаени генски копии на BCR-ABL кои не можат да се проценат со квантитативен PCR, за исклучување на дополнителни хромозомски абнормалности кај пациенти кои не одговараат кон, или пак се отпорни на лекувањето, како и за пациенти кои развиваат акцелерирана или бластна фаза. Флуоресцентна in-situ хибридизација: Може да биде потребна кај пациенти со необични генски копии.

Пациентите кои постигнале значаен молекуларен одговор (MMR), имаат одличен одговор кон третманот. Сепак, да се биде во ремисија не е исто што и да се биде излекуван. Дури и ако тестовите



не можат да најдат трага од ХМЛ во Вашите клетки, болеста сепак може да се врати. Ова е една од причините зошто следењето е многу важно. Вашето лекување можеби ќе треба да се продолжи, или евентуално да се промени.

Следниве очекувани цели при следењето се користат за процена на ефикасноста од Вашето лекување:

- **Оптимален одговор** значи дека Вашето очекувано преживување е во рангот на она кај општата популација. Вашето тековно лекување треба да продолжи.
- **Предупредувањата** се значи дека Вашата болест не одговара кон лекувањето како што се очекува. Вашиот доктор може почесто да Ве проверува за да одлучи дали Ви е потребна промена во начинот на лекување.
- **Неуспех** укажува на тоа дека Вашето лекување веројатно нема да биде ефикасно. Вие и Вашиот доктор треба да разговарате за можните опции за промена на лекувањето.

Табела 3 ги прикажува очекуваните цели при следењето и нивоата на одговор кај ХМЛ.

Табела 3.

Време	 Оптимален одговор	 Предупредувања	 Неуспех
При дијагностицирање	Не е применливо за оваа фаза	Високо ризични дополнителни хромозомски аберации во клетките со Филадельфија хромозом. Висок ризик според ELTS системот	Не е применливо за оваа фаза
На крајот од 3-от месец	$BCR-ABL \leq 10\%$ во PCR тест	$BCR-ABL > 10\%$ во PCR тест	$BCR-ABL > 10\%$ во PCR тест доколку се потврдува во трите месеци
На крајот од 6-от месец	$BCR-ABL \leq 1\%$ во PCR тест	$BCR-ABL > 1-10\%$ во PCR тест	$BCR-ABL > 10\%$ во PCR тест
На крајот од 12-от месец	$BCR-ABL \leq 0.1\%$ во PCR тест	$BCR-ABL > 0.1-1\%$ во PCR тест	$BCR-ABL > 1\%$ во PCR тест
Понатаму, и во кое било време од лекувањето	$BCR-ABL \leq 0.1\%$ во PCR тест*	$BCR-ABL > 0.1-1\%$ во PCR тест Загуба на нивото $\leq 0.1\%$ (MMR)*	$BCR-ABL > 1\%$ во PCR тест Резистентни мутации Високо ризични дополнителни хромозомски аберации во клетки со Филадельфија хромозом

* Загуба на MMR ($BCR-ABL$ ниво $> 0.1\%$) индицира неуспех по ремисија без лекување, TFR

Посакуваниот одговор (во кое било време) кај пациенти кои се обидуваат со TFR е $BCR-ABL \leq 0.01\%$ (MR⁴).

Промена во лекувањето може да се земе предвид доколку не сте постигнале MMR по 36-48 месеци лекување.

Достапни терапевтски опции за ХМЛ во моментот

ЕМЛ дава јасни препораки за лекување на ХМЛ. Изборот на лекувањето се заснова на состојбата на Вашата болест и зависи од фазата на болеста при дијагностицирањето. Вашиот доктор исто така ја проценува Вашата категорија на ризик, целокупната здравствена состојба, како и евентуалното постоење на други медицински состојби. Вашата цел со лекувањето го одредува изборот на најдобрата терапија за Вас, но таа секако може да се разликува од препораките на ЕМЛ. Вашиот доктор може исто така да ја земе предвид достапноста и цената на некои од лековите.

Целите од лекувањето може да се менуваат со текот на времето. За некои пациенти, цели на лекувањето може да се достигнување на нормален животен век или добриот квалитет на живот со

ретки или благи несакани ефекти. Кај други пациенти пак, посакуваната цел може да биде постигнување стабилен, длабок молекуларен одговор и прекин на терапијата.

Тераписките опции за ХМЛ се дефинираат според редоследот по кој вообичаено се пропишуваат: прволиниска терапија (дадена како прва опција по дијагностицирањето), второлиниска, третолиниска, четвртолиниска и петолиниска.

Прволиниска терапија

Пациентите со симптоми на ХМЛ може да се третираат извесен период со хидроксиуреа, додека не се потврди дијагнозата на ХМЛ. Хидроксиуреа е хемотерапија која се зема преку уста и го намалува бројот на бели крвни клетки. Хидроксиуреата може да се користи пред да се започне со прволиниската терапија за ХМЛ со ТКИ.

ТКИ дејствуваат блокирајќи ја активноста на тирозин киназата на BCR-ABL. BCR-ABL е ген кој мутирал и предизвикува ХМЛ. ТКИ можат да ги намалат манифестациите на болеста на минимум и да го вратат здравјето и добриот квалитет на живот. Некои пациенти достигнуваат дури и нивоа на BCR-ABL кои не може да се детектираат, што им овозможува и прекин на лекувањето со ТКИ.

Неколку ТКИ се одобрени како прволиниска терапија и се достапни во повеќето земји. Оптималниот избор на ТКИ е заснован врз здравствениот профил на пациентот и евентуалното присуство на специфични мутации во BCR-ABL генот. Сите ТКИ се контраиндицирани во тек на бременост.

Иматиниб (анг. Imatinib, Glivec® or Gleevec®)

Иматинибот е првиот ТКИ користен за лекување на ХМЛ. Ова е и причината зошто се нарекува прва генерација на ТКИ. Иматинибот стана прволиниска опција за лекување на ХМЛ. Терапијата со иматиниб кај најголемиот број пациенти со ХМЛ резултира со добри одговори и со очекување нормален животен век. По 1 година од лекувањето, помеѓу 20% и 59% од пациентите постигнале MMR, а по 5 години лекување MMR постигнале помеѓу 60% и 80% од пациентите. Помеѓу 35% и 68% од пациентите најверојатно ќе постигнат DMR (MR⁴ или подлабоко) по 5 години. Генерално, помеѓу 90% и 95% од пациентите преживеале 5 години и повеќе, а 82% до 85% се живи и подолго од 10 години.

Стандардната доза кај ХМЛ во хронична фаза е 400 мг еднаш на ден, но може да се намали и на 300 мг доколку лекот не се толерира добро, а веќе е постигнат посакуваниот одговор. Во акцелерираната фаза може да се препорача доза од 400 мг двапати на ден. Пациентите кои прогредираат до понапредна фаза имаат потреба за промена на терапијата кон ТКИ од втората генерација. Кај пациенти кои достигнуваат MMR со иматиниб, дозата може и да се намали.

Нема пријави за пациенти лекувани со иматиниб кои би претставувале контраиндикација за негова употреба, додека компликации кои би биле опасни по живот не се опишани. Сепак, пациентите кои имаат ослабена функција на срцето или бубрезите треба внимателно да се следат. Некои од пациентите кои користат иматиниб може да имаат мускулни грчеви и чувство на замор (малаксаност). Исто така, може да се појават и отоци поради задршка на течности, гастроинтестинални симптоми, болки во зглобовите, како и осип на кожата. Овие симптоми може да исчезнат по некое време или откако пациентот ќе прекине да зема иматиниб одредено време.

Дасатиниб (анг. Dasatinib, Sprycel®)

Дасатинибот е развиен по иматинибот, па затоа и се нарекува втора генерација ТКИ. Дасатиниб се користи како прволиниски третман за ХМЛ. Има помоќно дејство од иматинибот и може да доведе до побрз и подлабок одговор, остварувајќи споредливо преживување. Дасатинибот е исто така ефикасен против одредени мутации кои се отпорни на иматиниб.

Препорачаната доза е 100 мг еднаш дневно кај пациенти во хронична фаза на ХМЛ, додека 70 мг двапати на ден е за напредна фаза на ХМЛ. Некои пациенти достигнуваат дури и добар одговор кон лекувањето со мали дози од по 50 мг, со помалку несакани ефекти.

Дасатинибот може да ги оштети белите дробови и обвивката на белите дробови (плевро-пулмонална токсичност), поради што не треба да се користи како прволиниски третман кај пациенти кои имаат белодробни или срцеви заболувања. Вакви компликации може да се појават и по хронична терапија со дасатиниб. Останатите несакани ефекти од дасатинибот се генерално слични на оние од иматинибот.

Нилотиниб (анг. Nilotinib, Tassigna®)

Вашиот доктор може да препише и нилотиниб, уште еден лек од втората генерација ТКИ, кој се користи како прволиниска терапија. Исто како дасатинибот, и нилотинибот води до побрз и подлабок одговор од иматинибот, а прогнозите за преживување се слични. Нилотинибот е исто така многу ефикасен против некои мутации кои се отпорни на иматиниб.

Нилотинибот се препорачува во доза од 300 мг двапати на ден како прволиниска терапија. Во втора, како и во натамошните линии на лекување се даваат по 400 мг двапати на ден. Повисоки дози од ова водат до несакани кардиоваскуларни ефекти, така што треба да се користат со должно внимание.

Нилотинибот не треба да се користи како прволиниска терапија доколку имате срцеви заболувања, какви било кардиоваскуларни проблеми или воспаление на панкреасот. Пациентите со висок крвен притисок, висок холестерол во крвта или дијабетес треба да посветат должно внимание при користењето нилотиниб. Кардиоваскуларните несакани ефекти имаат тенденција да се јавуваат почесто при употреба на нилотиниб отколку кај иматиниб.

Босутиниб (анг. Bosutinib, Bosulif®)

Друга опција за прволиниско лекување на ХМЛ со втора генерација на ТКИ е босутинибот. Како дасатинибот и нилотинибот, така и босутинибот има посилено дејство и може да доведе до побрз и подлабок одговор од иматинибот. Босутинибот може исто така да се препише кај пациенти кои имаат мутации отпорни на иматиниб.

Препорачаната доза босутиниб е 400 мг еднаш дневно како прволиниска терапија и 500 мг еднаш дневно доколку се користи како второлиниска терапија. Повисоки дози не се препорачуваат. Пониски дози може да се користат доколку пациентот се соочи со несакани ефекти на лекот, а веќе има постигнат оптимален одговор од лекувањето.

Дијареа се манифестира речиси кај еден од три пациенти, но истата обично престанува со тек на време. Индикаторите за воспаление на црниот дроб може да се покачат во почетната фаза на лекувањето.

Радотиниб (анг. Radotinib, Supect®)

Овој ТКИ од втората генерација, како прволиниска терапија е достапен само во Јужна Кореја. Значително подлабок молекуларен одговор е забележан со доза од 300 мг радотиниб двапати на ден, отколку со иматиниб. Црнодробните параметри често се покачуваат со радотиниб.

Интерферон алфа (анг. Interferon alpha - IFN α)

Пред да се воведат иматинибот, интерферон алфа (IFN α) беше најдобрата достапна опција за лекување на ХМЛ. Интерферон алфа ги убива клетките на ХМЛ. Денес е достапна и подобрената формулација на интерферон алфа, позната како пегилиран интерферон (PEG-IFN α). Се проучуваат различни комбинации на PEG-IFN α со ТКИ кај пациентите, со цел постигнување побрз и подлабок молекуларен одговор, со што би се зголемил бројот на пациенти кои се подобни за прекин на лекувањето.

Генерики

Генеричка формулација на иматинибот е денес достапна низ целиот свет, а генеричкиот дасатиниб се очекува да биде достапен наскоро. Генеричките ТКИ се поевтини од оригинаторните ТКИ, поради што пациентите може полесно да си ги дозволат. Пониските трошоци за лековите може да ја подобрат редовноста во примањето на лековите, особено кај пациентите кои сами плаќаат за истите.

Генеричките ТКИ се прифатлива алтернатива за оригинаторните ТКИ, сè додека докажано поседуваат ист квалитет. Дозирањето на генериката треба да биде исто како кај оригинаторните ТКИ. Промената на лекувањето кај еден пациент од оригинатор кон генерика бара почесто молекуларно следење и препознавање на несаканите ефекти, во траење дури до 6 месеци. Ова се прави со цел да се обезбеди ефикасност и безбедност со лекување-то. Потоа, следењето на одговорот треба да биде исто како при

терапија со оригинален ТКИ. Идеално сценарио би било пациентите со ХМЛ да не менуваат меѓу различните генерички производи со иста активна супстанца.

Трошоци и економичност на Тирозин Киназа Инхибитори (ТКИ)

Најголемиот број пациенти со ХМЛ ќе продолжат да земаат ТКИ доживотно. Економичноста на лекувањето е важен фактор при изборот на најдобриот ТКИ. Истражувањата покажаа дека генеричкиот иматиниб е најекономичниот избор за отпочнување со лекување на ХМЛ во хронична фаза.

Второлиниска терапија

Второлиниска терапија е лекувањето на една болест или состојба по користењето на првиот начин на лекување (прволиниска терапија). Вие, заедно со Вашиот доктор можете да донесете одлука за промена на еден ТКИ, применет како терапија во прва линија, во друг, второлиниски ТКИ. Оваа одлука не е невообичаена и истата може да се донесе од следниве причини:

- Неуспех или отпорност: вашата тековна терапија мора да се промени; мора да се направи проверка за евентуално присуството на мутации
- Нетолеранција и компликации поврзани со лекувањето: од овие причини може да се размисли за промена на лекувањето, како и поради евентуалното непостигнување на оптимален одговор кон лекувањето
- Предупредување: треба внимателно да се размисли за продолжување или промена на Вашето тековно лекување во зависност од индивидуалните карактеристики на пациентот, други болести што може да ги имате, како и оцената за толеранција на терапијата

Иматиниб, дасатиниб, нилотиниб или босутиниб може да се користат како второлиниски опции за лекување, во дозите опишани погоре за прволиниска терапија. Истите дефиниции за одговор кон третман се користат и при второлиниски третман. Нема истражувања што ги споредуваат ТКИ еден со друг, така што изборот на ТКИ е условен од состојбата на секој пациент поединечно. Затоа, ЕМЛ не препорачува употреба на било кој еден ТКИ од втора генерација, освен во случај пациентот да има мутација на BCR-ABL генот. Опциите за лекување во случај на присуство на одредени мутации се прикажани во Табела 5. Како второлиниска терапија, сите пациенти треба да го продолжат лекувањето со ТКИ во акутната, бластната или хроничната фаза на ХМЛ. Пациентите во хронична фаза кои не постигнале цитогенетски одговор треба да продолжат да го земаат својот ТКИ доколку не постојат други достапни опции. Потврдено е дека продолженото лекување го подобрува животниот век кај овие пациенти.

Тераписки опции по втората линија

За пациентите кои не постигнуваат одговор кон два или повеќе ТКИ сепак се достапни други тераписки опции. Меѓутоа, за пациентите со ниво на BCR-ABL >1% или пак оние кои нема да постигнат комплетен цитогенетски одговор, преживувањето може да биде пониско од очекувањата. Изборот на ТКИ зависи од евентуалното присуство на мутации на BCR-ABL генот кај пациентот. Понатинибот е единствениот ТКИ кој е ефикасен кај една специфична мутација. Кај пациенти со ХМЛ кои не одговараат соодветно кон терапија со два или повеќе ТКИ, како тераписка опција треба да се земе предвид трансплантацијата на хематопоетски матични клетки.

Понатиниб (анг. Ponatinib, Iclusig®)

Понатинибот е лекот со најмоќно дејство од сите одобрени BCR-ABL ТКИ. Може да земате понатиниб, третогенерациски ТКИ, како третолиниска терапија, доколку не сте постигнале одговор кон други два ТКИ. Доколку имате генетска мутација означена како T315i може исто да Ви се препише понатиниб. Оваа мутација може да предизвика отпорност кон сите други лекови освен кон понатиниб. Сепак, доколку имате некаков кардиоваскуларен проблем, Вашиот доктор може да одлучи дека понатинибот не е соодветен за Ваше лекување.

Препорачаната почетна доза на понатиниб е 45 мг еднаш дневно. Кардиоваскуларни несакани ефекти може да се појават со понатиниб и тие стануваат почести со зголемување на дозата. Затоа ЕМЛ препорачува отпочнување на лекувањето со пониска доза од 30 мг или 15 мг кај пациенти со кардиоваскуларни ризици. Дозата се зголемува само ако е тоа неопходно.

Табелата 4 содржи кус преглед на опциите за избор на ТКИ за хронична фаза на ХМЛ

Табела 4.

Линија на третман	Кои пациенти?	Кој вид на лекување?
1 ^{ва} линија*	Сите пациенти	Иматиниб 400мг еднаш дневно или 300 мг еднаш дневно при слаба толеранција Дасатиниб 100 мг еднаш дневно или евентуално ниска доза дури до 50 мг еднаш дневно Нилотиниб 300 мг двапати дневно Босутиниб 400 мг еднаш дневно или пониска доза при интолеранција Радотиниб 300 мг двапати дневно (само во Јужна Кореја)
2 ^{ра} линија	Неуспех од лекување или отпорност	Секој ТКИ кој не е користен во прва линија, а во согласност со резултатите од мутационите анализи** на <i>BCR-ABL</i> генот. На пр. при детектирање на F317L/V/I/C, T315A, со 400 мг нилотиниб двапати дневно, или 500 мг босутиниб еднаш дневно
	Нетолеранција и несакани ефекти	Секој ТКИ кој не е користен во прва линија, при што изборот зависи од пациентот и постигнатиот одговор кон третманот. Може да е потребна адаптација на дозите.
3 ^{та} линија и следни линии	Неуспех од лекувањето или отпорност	Секој ТКИ кој не е користен во прва линија, а во согласност со резултатите од мутационите анализи на <i>BCR-ABL</i> генот: на пример, при детектирање на T315i, со 45 мг понатиниб еднаш дневно или со пониска доза при слаба толеранција. Понатинибот се претпочита и кога се констатира неуспех од прволинискиот и второлинискиот третман, дури и кога нема присутни специфични мутации
	Слаб одговор кон 2 или повеќе ТКИ	Да се разгледа опцијата за трансплантација на хематопоетски матични клетки

*Хидроксиуреа се дава кај симптоматски пациенти кои чекаат потврда на дијагнозата на ХМЛ; IFN α во комбинација со ТКИ е понов пристап како прволиниска терапија за ХМЛ

**Види Табела 5 за сите специфични мутации

Токсичност, несакани ефекти и компликации

Како и сите други лекови, лекувањето со ТКИ доведува до пропратни ефекти и компликации, заеднички наречени несакани ефекти. Вашиот доктор ќе ги земе предвид овие несакани ефекти, Вашата целокупна здравствена состојба и Вашиот статус на ХМЛ при изборот на ТКИ за Вас. Според ЕМЛ, следниве видови на несакани настани треба да се имаат предвид:

- Хематолошки несакани настани како што се абнормално намалување на нивоата на параметрите од крвната слика (неутропенија, тромбоцитопенија и анемија). Овие промени обично се јавуваат во текот на прелиминарната фаза од лекувањето. Можеби ќе треба да ја намалите дозата извесен период, но обично не е потребна промена на ТКИ.
- Нехематолошки несакани настани:
 - Несакани ефекти кои влијаат на тоа колку ја толерирате терапијата и го нарушуваат квалитетот на Вашиот живот. Околу 30% од пациентите треба да го променат лекувањето поради овие несакани ефекти.
 - Промените што влијаат на вашето здравје и квалитетот на живот или доведуваат дури и до смрт, може да се наречат компликации. Дури на 15% од пациентите им е потребна промена во лекувањето, токму поради овие компликации.

Како и со сите други лекови, употребата на кој било ТКИ може да резултира со токсичност, која сепак не може да се спореди со онаа од хемотерапија. Токсичностите предизвикуваат компликации кои се релевантни при изборот на оптималниот ТКИ за секој пациент. Доколку имате или сте имале одредена болест или состојба, тоа може да биде причина да не добиете одреден ТКИ.

На пример, болест на артериите (артериоваскуларна болест) е силна контраиндикација за употреба на нилотиниб во прва линија, како и на понатиниб во втора или трета линија на лекување, освен ако не постои друга терапевска опција. Слабо снабдување со кислород (респираторна инсуфициенција) и белодробно заболување (плевро-пулмонална болест) се силни контраиндикации за прволиниски третман со дасатиниб. Иматинобот не треба да се дава на пациенти со сериозни бубрежни заболувања (оштетување на бубрезите). Во моментот не се познати други силни контраиндикации за иматиниб или босутиниб.

Ризикот од запушување на артериите (артериска оклузивна болест) е највисок со понатиниб, па помал со нилотиниб, а е многу понизок со другите ТКИ.

Најчест проблем при употребата на дасатиниб е задршката на течности околу белите дробови (плеврален излив).

Дијареа или запек може да настанат поради било кој ТКИ. Дијареата се забележува особено со босутиниб, но ова обично спонтано се повлекува. Проблемите може да се намалат со доза од 400 мг босутиниб еднаш дневно, а и употребата на лоперамид може да помогне во спречување или лекување на симптомите.

Шеќерот во крвта може да се зголеми (хипергликемија) главно со нилотиниб, поради што треба често да се контролира. Висок холестерол во крвта може исто така да се појави со нилотиниб.

Токсичност кон црниот дроб (хепатотоксичност) може да биде предизвикана од кој било ТКИ, но главно се јавува со босутиниб и нилотиниб. Обично, само параметрите за воспаление се покачени, без сериозно оштетување на црниот дроб.

Намалување на нивоата на крвни клетки (цитопенија) се јавува кај сите ТКИ во текот на првите неколку недели од лекувањето. Овие последици обично можат да се поправаат со супортивна терапија.

Нилотиниб и босутиниб може да го покачат нивото на протеинот наречен липаза. Понекогаш ова може да доведе и до воспаление на панкреасот, ситуација во која се претпочита ординирање друг ТКИ.

Опции за лекување при постоење на резистентни *BCR-ABL* мутации

Искуствата со прволиниско лекување на пациенти со ХМЛ покажува дека 10% до 15% од пациентите се отпорни кон иматиниб, а помалку од 10% од пациентите се отпорни кон ТКИ од втора генерација. Отпорноста значи дека не се постигнува задоволителен одговор кон лекувањето. Отпорност може да се појави поради тоа што пациентите не ја земаат терапијата како што е пропишано или пак имаат специфична мутација на *BCR-ABL* генот која не реагира на ТКИ. Мутациите се причина за отпорност кај еден од три отпорни пациенти во хронична фаза, како и кај два од три отпорни пациенти во акцелерирана фаза или во бластна фаза.

Табела 5 ги прикажува препорачаните ТКИ во случај на резистентна *BCR-ABL* мутација, применливи во било која линија на лекување:

Табела 5.

Кои мутации?	Кое лекување?
Пациенти кој имаат мутација T315i	Понатиниб
Пациенти кои имаат мутации PF317L/V/I/C, T315A	Нилотиниб, босутиниб* или понатиниб
Пациенти кои имаат мутација V299L	Нилотиниб или понатиниб
Пациенти кои имаат мутации Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Дасатиниб, босутиниб* или понатиниб

* Сјуште е потребна потврда за тоа дали со босутиниб може ефикасно да се лекуваат пациенти со мутацијата E255V или E255K

Мутациските анализи се изведуваат со Сангер методата или со секвенционирање од следната генерација (анг. next-generation sequencing, NGS), посебни техники за детектирање на мутации. Овие анализи се препорачуваат кај пациенти кои не одговараат соодветно кон ТКИ (неуспех или отпорност) или во случај на напредување на болеста.

Лекување на ХМЛ во напредната фаза

Кај многу мал број пациенти со ХМЛ болеста еволуира до напредна фаза. Експертите од ЕМЛ препорачуваат докторите да се придржуваат до чекорите опишани во Табела 6 при згрижувањето на пациенти со терминална фаза на болеста.

Табела 6.

Препорачана стратегија за лекување на ХМЛ во напредна фаза	
Спречување болеста да напредне со елиминација на <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> Потврдете дека лекувањето со ТКИ дава резултат
Присуство на високо ризични дополнителни хромозомски аберации (ACA) како знак за ран напредок	<ul style="list-style-type: none"> Будно следете, земете предвид интензивирање на лекувањето со ординирање понатиниб или со трансплантација на хематопоетски матични клетки
Примарна бластна фаза	<ul style="list-style-type: none"> Започнете со иматиниб, променете во втора генерација ТКИ доколку детектирате присуство на специфични мутации
Отпорност кон ТКИ од втора генерација во прва или втора линија на лекување	<ul style="list-style-type: none"> Користете понатиниб доколку нема присутни кардиоваскуларни ризик фактори или препарат кој се наоѓа во фаза на клиничко испитување Размислете за трансплантација на хематопоетски матични клетки како тераписка опција
Неуспех со понатиниб	<ul style="list-style-type: none"> Се препорачува рана трансплантација на хематопоетски матични клетки бидејќи ризикот од напредување на болеста е висок
Акцелерирана фаза	<ul style="list-style-type: none"> Лекувајте го пациентот како високо ризичен; продолжете со трансплантација на хематопоетски матични клетки доколку одговорот кон лекувањето не е оптимален
Напредување на болеста во бластна фаза	<ul style="list-style-type: none"> Направете напори болеста да ја вратите во втора хронична фаза Исходот од лекувањето со достапните ТКИ е слаб (преживувањето е покосо од 1 година) Размислете за хемотерапија како дополнителна опција Изборот на ТКИ треба да ја земе предвид претходната терапија, како и мутациониот статус на <i>BCR-ABL</i> генот По евентуалното достигнување на втора хронична фаза продолжете со трансплантација на хематопоетски матични клетки без одолговлекување

Трансплантација на хематопоетски матични клетки

Ако ниту еден од лековите препорачани за ХМЛ не е достапен или ефикасен, Вашиот доктор може да Ви предложи примање на здрави матични клетки од дарител. Оваа постапка се нарекува алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки (анг. allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT) и може да ја излечи болеста.

Трансплантацијата на матични клетки може да се земе предвид како опција за пациенти со ХМЛ во хронична фаза кои не одговараат или се нетолерантни кон најмалку еден второгенерациски ТКИ, или пак кои не постигнуваат одговор по 3-месечно примање понатиниб. Во земји каде што доживотното

лекување со ТКИ е прескапо, трансплантацијата на матични клетки може да биде поевтина опција за лекување на пациенти во хронична фаза на ХМЛ.

Трансплантацијата на матични клетки е можна опција за пациенти во акцелерирана фаза кои не постигнуваат оптимален одговор од лекувањето, како и за пациенти во бластна фаза. Пред да се изврши трансплантација на матични клетки, пациентите се лекуваат со ТКИ. Во состојба на резистентна бластна фаза на болеста, која не може да се стави под контрола, не се препорачува изведување на трансплантација на матични клетки. За овие пациенти, хемотерапија и/или палијативна грижа веројатно се посоодветна опција.

Квалитет на живот

Поради успехот на лекувањето со ТКИ многу пациенти сега преживуваат речиси еднакво долго како и луѓето без ХМЛ. Квалитетот на животот станува сè поважен и се покажа дека прашалниците за исходот доставени од пациентите се навистина корисни за разбирање на долгорочните предизвици со кои се соочуваат пациентите со ХМЛ.

Ремисија без лекување

За пациентите кои добро одговориле кон лекувањето со ТКИ и кои биле во длабока молекуларна ремисија подолг временски период, постои можност да немаат повеќе потреба од лекување со ТКИ. Некои од овие пациенти може да исполнуваат критериуми за обид да го прекинат лекувањето под медицински надзор. Прекинувањето на лекувањето на овој начин е познато како ремисија без лекување (анг. treatment-free remission, TFR). Важно е да се напомене дека некои пациенти кои исполнуваат критериуми за TFR, претпочитаат да продолжат со лекување.

Според препораките на ЕМЛ, следниве критериуми **мора** да бидат исполнети пред да се прекине лекувањето:

- Пациентот е во прва хронична фаза на ХМЛ.
- Пациентот е мотивиран да го прекине лекувањето и поседува задоволително ниво на комуникација.
- Пациентот има пристап до висококвалитетно квантитативно PCR тестирање со брзо достапни резултати.
- Пациентот се согласува на почесто контролирање по прекилот на лекувањето. Ова значи месечни контроли во првите 6 месеци, на секои 2 месеци од 6-тиот до 12-тиот месец, како и на секои 3 месеци после тоа.

Покрај тоа, пред да се прекине лекувањето, мора да се исполнат **најмалку** следниве критериуми:

- Пациентот ја зема тековната терапија со ТКИ како прволиниска, или пак како второлиниска доколку единствена причина за промена на ТКИ била нетолеранцијата.
- Пациентот има типични BCR-ABL копии.
- Пациентот примал ТКИ подолго од 5 години (или втора генерација ТКИ подолго од 4 години).
- Пациентот бил во ДМР (MR⁴ или подлабока) подолго од 2 години.
- Пациентот не манифестирал неуспех во дотогашното лекување.

Дополнителните критериуми за прекин со лекувањето се сметаат за **оптимални** доколку:

- Пациентот примал терапија со ТКИ подолго од 5 години.
- Пациентот бил во ДМР подолго од 3 години доколку нивото е MR⁴.
- Пациентот бил во ДМР подолго од 2 години доколку нивото е MR^{4,5}.

Не сите пациенти се во можност да одржуваат TFR по прекин на лекувањето, дури и ако се исполнети сите горенаведени критериуми. Во клиничките испитувања болеста се вратила кај околу 50% од пациентите кои го прекинале лекувањето со ТКИ. Ова најчесто се случувало во првите 6-8 месеци. Ова е причината зошто честото молекуларно тестирање е многу важно во текот на првата година по прекилот во лекувањето. Иако болеста ретко се враќа по една година во TFR, ова сепак може да се случи дури и многу подоцна. Пациентите треба да се контролираат секои 3 месеци во текот на целиот живот за да се спречи болеста да напредува незабележително. Пациентите кај кои ќе се констатира

слабевање на молекуларниот одговор можат повторно да започнат лекување со ТКИ. Најголемиот број од овие пациенти (90% –95%) потоа повторно постигнуваат недетектабилни нивоа на болеста.

Разговарајте со Вашиот доктор ако размислувате да се обидете со TFR. Вашиот доктор треба да ги разгледа потенцијалните ризици и придобивки заедно со Вас. Конечната одлука за запирање на лекувањето со ТКИ треба да ја донесете заеднички Вие и Вашиот доктор.

Бременост и родителство

Можеби сте во фаза на планирање семејство и сакате да знаете како Вашата болест и лекување може да влијаат врз овие Ваши планови.

Стана јасно дека мажите кои примаат ТКИ од прва или втора генерација не се под зголемен ризик за појава на абнормалности кај своите деца. Затоа, мажите кои планираат татковство немаат потреба од прекин во примањето иматиниб, босутиниб, дасатиниб или нилотиниб. Моментално има многу малку или нема воопшто податоци за ефектите врз спермата или потомството за другите ТКИ.

Кај жените пак, сите ТКИ се контраиндицирани во тек на бременост и треба да се прекинат бидејќи може да му наштетат на плодот. На жените им се советува да ги разгледаат со својот доктор опциите за продолжување или прекин на лекувањето и за продолжување или прекин на бременоста, особено кај жени со напреднат стадиум на болеста. Доколку е потребно, IFN α може да се користи за контрола на ХМЛ во тек на бременост. Жените не треба да земаат ТКИ додека дојат бидејќи мали количини сепак минуваат и во мајчиното млеко.

Жените кои сакаат да забременат и ги исполнуваат критериумите за TFR може да го прекинат лекувањето со ТКИ. Жените кои ќе ја загубат MMR во тек на бременоста обично немаат потреба од повторно отпочнување со лекување пред породувањето. Жените кои ќе ја загубат MMR пред да забременат, треба повторно да отпочнат со лекување. Откако ќе постигнат повторна трајна ДМР, може повторно да се обидат со втор прекин во лекувањето и потоа може да се обидат повторно да забременат.

Благодарност

Прегледот е заснован на статијата *Препораки на Европската Мрежа за Леукемија од 2020 година за лекување на хронична миелоична леукемија*, објавена во медицинското списание *Leukemia* во 2020 година (целосна референца: Hochhaus, A., Vuccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Можете да пристапите и да ја преземете оригиналната статија на <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Работната група изразува благодарност на Лидија Пецова за поддршката при спроведување на проектот, како и на Марион Алцер за изготвувањето и уредувањето на овој преглед.

Овој документ е резултат на проект кој е вистински предводен од пациентите. Целосната и конечната уредувачка содржина паѓа под комплетна одговорност на Мрежата на застапници за ХМЛ (<https://www.cmladvocates.net/>), чиј домаќин е Фондацијата на застапници на пациенти со леукемија (англиски: Leukemia Patient Advocates Foundation), Münzgraben 6, 3000 Bern, Швајцарија. Проектот, вклучувајќи ги и преводите, е финансиран со едукативен грант без ограничувања од Pfizer кон Мрежата на застапници за ХМЛ.

Авторството и сопственоста на овој документ се единствено на Мрежата на застапници за ХМЛ.

Овој документ е достапен на повеќе јазици на <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.