

Recomandări pentru tratarea persoanelor ce suferă de LMC

Un rezumat pe înțelesul pacienților al recomandărilor organizației europene LeucemiaNet 2020 pentru tratamentul leucemiei mieloide cronice (LMC).

Publicat de



Cuprins

Prefața din partea grupului de lucru.....	2
Introducere	3
Proceduri de Diagnosticare.....	3
LMC la diferite tipuri de populații (epidemiologie).....	3
Prognosticul bolii la momentul diagnosticării	4
Definiții ale răspunsului	4
Monitorizare, răspuns la tratament și repere	5
Tratamente LMC disponibile în prezent.....	6
Tratament de primă linie	6
Imatinib (Glivec® sau Gleevec® sau imatinib generic)	7
Dasatinib (Sprycel®).....	7
Nilotinib (Tasigna®)	7
Bosutinib (Bosulif®)	7
Radotinib (Supect®).....	8
Interferon alfa (IFNα).....	8
Medicamente generice.....	8
Costurile TKI și rentabilitate	8
Tratamentul de a doua linie	8
Tratamentul ce urmează tratamentului de a doua linie.....	9
Ponatinib (Iclusig®).....	9
Toxicitate, efecte secundare și complicații	10
Opțiuni de tratament pentru mutațiile rezistente <i>BCR-ABL</i>	11
Tratamentul LMC în fază avansată.....	11
Transplantul de celule stem	12
Calitatea vieții.....	12
Remisie fără tratament.....	12
Sarcina și creșterea copilului	13

Prefața din partea grupului de lucru

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este un cancer rar al sângelui și al măduvei osoase. LMC este un tip de leucemie care începe în celulele stem ale măduvei osoase. În mod normal celulele stem se maturizează în oricare dintre cele trei linii majore de celule sanguine: globule albe, globule roșii sau trombocite. Când celulele stem devin anormale și se produc prea multe celule albe, atunci începe LMC. În timp, celulele CML înlocuiesc celulele normale din măduva osoasă, ceea ce împiedică măduva osoasă să producă celule sanguine sănătoase. Pe măsură ce boala progresează, numărul de celule albe normale din sânge scade.

Există trei etape ale LMC:

Faza cronică (FC) - Aceasta este etapa inițială în care corpul produce prea multe celule albe. Această fază poate dura luni sau chiar ani. Dacă apar simptome, este posibil ca acestea să fie ușoare și să nu fie observate cu ușurință.

Faza accelerată (FA) - Dacă sunt lăsate netratate, celulele CML ar putea suferi mai multe modificări biologice și boala ar putea progresa într-un stadiu mai avansat.

Faza explozivă (FE) - În această fază, există 20% sau mai multe celule leucemice imature (cancer) numite explozii în sânge sau în măduva osoasă, boala se înrăutățește și pacientul se simte în general rău.

La om, fiecare celulă conține în mod normal 22 de perechi de cromozomi și doi cromozomi sexuali (XX sau XY). Fiecare cromozom conține mii de gene. În celulele CML, o parte a cromozomului 9 se unește împreună cu o parte a cromozomului 22. Acest lucru duce la formarea așa-numitului cromozom Philadelphia (Ph). Ca rezultat, o parte dintr-o genă numită ABL1 care se găsește în mod normal pe cromozomul 9 se alătură unei părți din gena numită BCR situată pe cromozomul 22. Rezultatul este o genă anormală numită BCR-ABL pe cromozomul 22. Această genă controlează producerea unei proteine care are funcția de tirozin-kinază. Tirozin kinazele ajută în mod normal celulele să se dividă și să se înmulțească. Cu toate acestea, gena anormală produce o tirozin kinază care produce, la rândul său, prea multe celule albe din sânge. Tratamentul care vizează blocarea acestei activități anormale a tirozin kinazei a revoluționat tratamentul LMC.

Organizația **Europeană LeukemiaNet (ELN)**, o rețea de cercetare finanțată din fonduri publice, a furnizat **recomandări de tratament pentru LMC** mai întâi în 2006, urmate de actualizări în 2009, 2013 și din nou în 2020. Recomandările actuale pentru pacienții adulți cu LMC au fost agreate de 34 de experți în LMC din Europa, America și Asia-Pacific, pe baza celor mai bune date științifice disponibile în momentul publicării. ELN a pregătit recomandările pentru medici și pacienți pentru o mai bună înțelegere a LMC.

Actualizarea din 2020 a recomandărilor ELN reflectă faptul că sunt disponibile noi opțiuni de tratament. În special, prima formulare generică a unui inhibitor al tirozin kinazei (TKI) a fost aprobată pentru LMC. De asemenea, a fost introdus un nou scor de supraviețuire pe termen lung (ELTS) și au fost identificați noi factori de risc. Testele de diagnostic sunt acum descrise mai detaliat. Se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament prin reacția în lanț a polimerazei cantitative (PCR), ori de câte ori acest lucru este posibil. Întreruperea tratamentului și realizarea remisiunii fără tratament (TFR) pot fi considerate drept obiectiv pentru pacienții eligibili care au acces la monitorizare moleculară frecventă și de înaltă calitate. Noi recomandări sunt disponibile acum pentru planificarea familială.

Am rezumat pentru dvs. recomandările ELN pe care le puteți folosi pentru a discuta despre boala dumneavoastră și despre alegerile de tratament cu medicul dumneavoastră. Rezumatul a fost pregătit de următorul grup de lucru din partea grupurilor de susținere a pacienților:

- **Denis Costello**, (președintele grupului de lucru), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / LeukaNET, Germania
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patients Organization, Israel
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Republica Cehă
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italia
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Germania
- **Rita Christensen**, LYLE - Organizația pacienților pentru limfomă, leucemie și SMD, Danemarca
- **Jelena Cugurovic**, Asociația CML din Serbia, Serbia
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leucemia Care, Regatul Unit

Rezumatul a fost revizuit de către următorii experți:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitatea din Jena, Germania
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Universitatea din Bordeaux și Institutul Bergonié, Franța

- **Prof. Giuseppe Saglio**, Universitatea din Torino, Italia
- **Prof. Jerald Radich**, Centrul de Cercetări a Cancerului Fred Hutchinson, Seattle, SUA
- **Prof. Pia Raanani**, Centrul Medical Rabin, Petach Tikva, Israel

Introducere

Tratamentul leucemiei mieloide cronice (LMC) s-a schimbat în ultimii ani. LMC a evoluat de la un cancer care pune viața în pericol la o boală gestionabilă. Majoritatea pacienților pot beneficia de o clasă extrem de eficientă de medicamente numite inhibitori ai tirozin kinazei (TKI). Câteva medicamente TKI sunt disponibile astăzi. Cu toate acestea, tratamentul este costisitor și poate duce la complicații. Prin urmare, boala trebuie gestionată de medici special instruiți pentru a trata nevoile specifice ale fiecărui pacient.

Mulți pacienți cu LMC în fază cronică răspund bine la tratament și ating o speranță de viață aproape normală. Unii pacienți sunt capabili să atingă un răspuns molecular profund stabil (DMR). Acești pacienți pot fi, de asemenea, eligibili să înceteze să ia TKI și să-și continue viața fără medicamente. Aceasta se numește remisie fără tratament (TFR). Acest obiectiv de tratament poate fi disponibil doar pentru câțiva pacienți care au acces la medicamente eficiente și la monitorizare de calitate. Pentru majoritatea pacienților, principalele obiective ale tratamentului includ obținerea unui răspuns molecular major (MMR) și supraviețuirea normală.

Proceduri de Diagnosticare

Pentru a confirma dacă un pacient are LMC se efectuează mai multe teste și examinări. Acestea includ:

- **Examen fizic** - Medicul dumneavoastră vă examinează, urmărind în special mărimea splinei și a ficatului. Dacă aveți LMC, splina ar putea fi mărită.
- **Număr complet al celulelor sanguine** - Sângele este prelevat din vena brațului pentru a evalua diferitele tipuri de celule sanguine și cantitățile acestora.
- **Testare citologică și citogenetică** - O probă de celule de măduva osoasă (**aspirat de măduvă osoasă**) este îndepărtată folosind un ac gol. Acest test permite medicului să determine forma și funcția celulelor sanguine din măduva osoasă și stadiul LMC. O mică bucată de os poate fi luată de asemenea de către medicul dumneavoastră pentru a verifica existența celulelor de explozie (**biopsia măduvei osoase**). Prezența celulelor de explozie în această probă osoasă indică faptul că pacientul ar putea prezenta un risc mai mare. Celulele măduvei osoase sunt evaluate utilizând teste citogenetice. **Analiza bandelor cromozomiale (CBA)** este recomandată pentru a detecta cromozomul Philadelphia și alte anomalii ale cromozomilor care indică pacienți cu risc mai mare. Un alt test cunoscut sub numele de hibridizare fluorescentă in situ (FISH) ar trebui efectuat dacă BCR-ABL (gena pentru LMC) a fost identificată, dar cromozomul Philadelphia nu poate fi detectat prin alte teste citogenetice și dacă reacția în lanț a polimerazei cantitative PCR calitativă nu este disponibilă.
- **Reacție în lanț a polimerazei calitative (PCR)** - Acest test foarte sensibil detectează BCR-ABL în sânge sau în măduva osoasă. Acest test trebuie făcut în momentul diagnosticării LMC. Ulterior, se utilizează testul PCR cantitativ. Rezultatele testelor cantitative servesc drept valori de referință și sunt utilizate pentru a evalua modificările cantității de BCR-ABL pentru a asigura că tratamentul dumneavoastră este eficient.
- **Electrocardiogramă (ECG)** - Semnalele electrice din inima dvs. sunt înregistrate pentru a verifica boli de inimă și anomalii în transducția semnalului în inimă.
- **Profilul biochimic al sângelui** - Testele standard sunt efectuate pe o probă de sânge prelevată din venă. Rezultatele sunt apoi comparate cu valorile standard care arată o stare sănătoasă.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate cere să efectuați alte proceduri de diagnostic. Acest lucru va depinde de propriile caracteristici medicale, de istoricul medical și orice alte boli pe care le-ați putea avea.

LMC la diferite tipuri de populații (epidemiologie)

LMC poate afecta orice persoană din orice grup de vârstă. În țările occidentale, pacienții sunt în medie mai în vârstă (peste 50 de ani). În Africa sau Asia, LMC este mai frecventă la grupele de vârstă mai tinere, inclusiv la copii și adolescenți.

Vârsta joacă un rol important în gestionarea LMC și ar trebui luată în considerare atunci când se iau decizii de tratament. Pacienții mai în vârstă de obicei primesc tratament și pentru alte boli. La pacienții mai tineri, planificarea familială și problemele legate de sarcină sunt considerente cheie ale tratamentului.

Prognosticul bolii la momentul diagnosticării

În momentul diagnosticării LMC, anumiți factori cum ar fi vârsta dvs., dimensiunea splinei și alte măsurători, cum ar fi numărul de celule sanguine, pot influența modul în care puteți răspunde la tratamentul cu TKI. Acești factori de prognostic trebuie evaluați înainte de a începe orice tratament medicamentos. Factorii de prognostic sunt utilizați pentru a calcula scorul de risc relativ al unui pacient. Cunoașterea scorului dvs. de risc vă ajută pe dvs. și pe medicul dumneavoastră să alegeți cel mai bun tratament.

Trei sisteme de prognostic sunt utilizate pentru a calcula riscul progresiei bolii și pentru a evalua supraviețuirea cu LMC: Sokal, Euro și EUTOS. Un al patrulea sistem, scorul ELTS de supraviețuire pe timp îndelungat, a fost dezvoltat în 2016. Experții ELN recomandă utilizarea noului scor în locul celor mai vechi. Scorul ELTS nu ia în considerare decesele care nu au legătură cu LMC, ci mai degrabă se concentrează pe riscul de a muri din cauza LMC. Acest lucru se datorează faptului că astăzi majoritatea pacienților au o speranță de viață aproape normală și nu mor din cauza LMC.

Alți factori de prognostic prezenți în momentul diagnosticării LMC pot influența, de asemenea, rezultatul și ar trebui monitorizați cu atenție. Acești factori includ conținutul de fibroză din eșantionul de aspirat de măduvă osoasă și modificări suplimentare ale cromozomului (așa-numitele aberații suplimentare ale cromozomilor sau ACA) în celulele cu cromozomul Philadelphia.

Definiții ale răspunsului

Scopul tratamentului TKI este de a realiza remisia bolii. În LMC, răspunsul la tratament este evaluat prin măsurarea cantităților de copii ale BCR-ABL (numite și transcrieri). Există diferite niveluri de răspuns:

- **Răspuns hematologic complet (CHR)** - Numărul de celule sanguine a revenit la normal. Testele de sânge nu prezintă celule albe imature din sânge. De asemenea, dacă a fost mărită inițial, splina a revenit la o dimensiune normală.
- **Răspuns citogenetic complet (CCyR)** - Analiza citogenetică a celulelor măduvei osoase nu arată nici o celulă care poartă cromozomul Philadelphia în cel puțin 20 de metafaze (metafaza este o etapă în procesul de diviziune celulară).
- **Răspuns molecular major (MMR)** - Testul PCR cantitativ poate detecta în continuare prezența BCR-ABL, dar la un nivel inferior (sub 0,1%). Acesta este considerat un răspuns excelent.
- **Răspuns molecular profund (MR4 sau MR4.5)** - Testul PCR poate detecta în continuare BCR-ABL, dar la un nivel foarte scăzut, aproape de limita minimă de detectare (BCR-ABL sub 0,01% pentru MR4 și sub 0,0032% pentru MR4.5). Unele laboratoare care nu pot detecta BCR-ABL la aceste niveluri scăzute descriu boala ca fiind nedetectabilă molecular. Laboratoarele de testare ar trebui să precizeze sensibilitatea testului PCR. Pot fi detectate niveluri BCR-ABL de până la $\leq 0,001\%$ (vezi Tabelul 1).

Răspunsul molecular este măsurat într-un mod standardizat în conformitate cu scala internațională (IS). Laboratorul de testare va evalua numărul de copii BCR-ABL în raport cu numărul de copii ale unei gene de referință, așa cum se arată în Tabelul 1 (ABL1 ca genă de control sau alte copii ale genei de control acceptate la nivel internațional, cum ar fi gena GUSB).

Tabelul 1.

	MMR	MR ⁴	MR ^{4.5}	MR ⁵
Numărul minim de copii ale genei de referință în eșantion	10.000 ABL1 sau 24.000 GUSB	10.000 ABL1 sau 24.000 GUSB	32.000 ABL1 sau 77.000 GUSB	100.000 ABL1 sau 240.000 GUSB
Copia genei de referință BCR-ABL pe scala internațională ca procent	$\leq 0,1\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,001\%$

\leq înseamnă mai mic decât sau egal cu

Monitorizare, răspuns la tratament și repere

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza răspunsul la tratamentul cu TKI făcând teste (așa cum se arată în Tabelul 2). Unii pacienți răspund și tratamentul lor este continuat. Alți pacienți nu răspund optim la tratament sau pot deveni rezistenți la TKI și au nevoie de o modificare a tratamentului. Într-un final, unii pacienți pot avea nevoie de o schimbare de tratament, deoarece nu tolerează medicamentul.

În multe țări, sunt disponibile teste moleculare de înaltă calitate. Testarea citogenetică nu mai este necesară pentru a monitoriza răspunsul după ce a fost atinsă remisia completă citogenetică. PCR cantitativă trebuie utilizată ori de câte ori este posibil pentru a număra cantitățile de BCR-ABL din sânge.

Tabelul 2.

Analize de sânge	La fiecare 2 săptămâni până la obținerea răspunsului hematologic complet. Testarea mai frecventă poate fi necesară în anumite cazuri.
Testare moleculară	PCR cantitativă:
Testarea citogenetică	<p>Analiza benzilor cromozomiale (CBA): Ar trebui efectuată numai la pacienții cu un schimb neobișnuit de material genetic între cromozomi (așa-numitele translocații atipice), cu copii rare sau neobișnuite ale BCR-ABL care nu pot fi evaluate prin PCR cantitativă, pentru a exclude anomalii cromozomiale suplimentare la pacienții care nu răspund sau sunt rezistenți la tratament sau la pacienții care progresează spre faza accelerată sau de explozie.</p> <p>Hibridizarea in situ a fluorescenței (FISH): Poate fi necesar la pacienții cu transcrieri de fuziune BCR-ABL neobișnuite.</p>





Pacienții care au atins MMR au obținut un răspuns excelent. Cu toate acestea, a fi în remisie nu este același lucru cu a fi vindecat. Chiar dacă testele nu pot găsi nici o urmă de LMC în celulele dumneavoastră, boala poate reveni. Acesta este motivul pentru care monitorizarea este foarte importantă. Tratamentul dumneavoastră ar putea să fie continuat sau chiar modificat.

Următoarele etape de monitorizare sunt utilizate pentru a evalua eficacitatea tratamentului dumneavoastră:

- **Răspunsul optim** înseamnă că tratamentul dumneavoastră duce la o reducere a cantității de BCR-ABL așa cum se arată în Tabelul 3. Tratamentul curent trebuie continuat.
- **Avertismentele** sunt semne că boala dumneavoastră nu răspunde la tratament așa cum era de așteptat. Medicul dumneavoastră vă poate verifica mai frecvent pentru a decide dacă aveți nevoie de o modificare de tratament.
- **Eșecul** înseamnă că este puțin probabil ca tratamentul dumneavoastră să fie eficient. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră ar trebui să discutați despre posibilele opțiuni de schimbare a tratamentului.

Tabelul 3 prezintă etapele de monitorizare și nivelurile de răspuns în LMC.

Tabelul 3.

 Țimpul	 Răspuns optim	 Avertismente	 Eșec
La diagnostic	Nu se aplică în această etapă	Aberații suplimentare cu cromozom suplimentar (ACA) cu risc ridicat în celulele cu cromozom Philadelphia Risc ridicat prin scor ELTS	Nu se aplică în această etapă
La 3 luni	BCR-ABL ≤10% în testul PCR	BCR-ABL > 10% în testul PCR	BCR-ABL > 10% în testul PCR dacă este confirmat în termen de 1-3 luni
La 6 luni	BCR-ABL ≤1% în testul PCR	BCR-ABL > 1-10% în testul PCR	BCR-ABL > 10% în testul PCR
La 12 luni	BCR-ABL ≤0,1% în testul PCR	BCR-ABL > 0,1-1% în testul PCR	BCR-ABL > 1% în testul PCR
După aceea și în orice moment din timpul tratamentului	BCR-ABL ≤0,1% în testul PCR *	BCR-ABL > 0,1-1% în testul PCR Pierdere de ≤0,1% (MMR)*	BCR-ABL > 1% în testul PCR Mutații de rezistență Aberații suplimentare ale cromozomilor cu risc crescut (ACA) în celulele cu cromozomul Philadelphia

*Pierdere MMR (nivel BCR-ABL > 0,1%) indică, de asemenea, eșec după TFR.

La pacienții care încearcă TFR, răspunsul optim (în orice moment) este BCR-ABL ≤0,01% (MR4).

O schimbare de tratament poate fi luată în considerare dacă nu ați realizat MMR după 36 până la 48 de luni de tratament

Tratamente LMC disponibile în prezent

ELN face recomandări specifice pentru tratamentul LMC. Alegerea tratamentului se bazează pe starea dumneavoastră de boală și depinde de LMC la momentul diagnosticului. Medicul dumneavoastră evaluează, de asemenea, scorul dvs. de risc, starea generală de sănătate și alte afecțiuni medicale. Obiectivele dumneavoastră de tratament sunt luate în considerare la stabilirea celei mai bune terapii pentru dvs., dar aceasta ar putea fi diferite de recomandările ELN. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să ia în considerare dacă unele medicamente sunt disponibile și dacă medicamentele sunt accesibile.

Obiectivele tratamentului se pot schimba în timp. Pentru unii pacienți, supraviețuirea normală sau o bună calitate a vieții, cu doar câteva efecte secundare sau cu efecte ușoare ar putea fi obiectivele tratamentului. La alți pacienți, obținerea unui răspuns molecular profund stabil și oprirea medicației ar putea fi obiectivele dorite.

Tratamentele LMC sunt definite în conformitate cu ordinea în care sunt prescrise de obicei: prima linie (prescrise ca prima linie de tratament după diagnostic), a doua linie, a treia linie, a patra linie și a cincea linie.

Tratament de primă linie

Pacienții cu simptome de LMC sau niveluri ridicate de celule albe din sânge pot fi tratați cu hidroxiuree pentru o perioadă scurtă de timp până când diagnosticul de LMC este confirmat prin teste genetice. Hidroxiureea este o chimioterapie administrată pe cale orală care reduce numărul de celule albe din sânge. Hidroxiureea poate fi utilizată înainte de a începe tratamentul de primă linie pentru LMC cu un TKI.

TKI funcționează prin blocarea activității tirozin kinazei BCR-ABL. BCR-ABL este gena care provoacă LMC. TKI pot reduce boala la minimum, pot restabili sănătatea și o bună calitate a vieții. Unii pacienți ating chiar niveluri nedetectabile de BCR-ABL care le permit să oprească tratamentul cu TKI.

Mai multe TKI au fost aprobate pentru tratamentul de primă linie și sunt disponibile în majoritatea țărilor. Alegerea optimă a unui TKI este ghidată de profilul de sănătate al pacientului și de obiectivele tratamentului pe baza luării de decizii comune între pacient și medic. TKI nu sunt permise (sunt contraindicate) în timpul sarcinii.

Imatinib (Glivec® sau Gleevec® sau imatinib generic)

Imatinib a fost primul TKI utilizat pentru tratamentul LMC. Acesta este motivul pentru care se numește TKI de primă generație. Imatinib este, de asemenea, un tratament de primă linie pentru LMC. Terapia cu imatinib dă răspunsuri bune la tratament și speranță de viață normală la majoritatea pacienților cu LMC. După 1 an de tratament, aproximativ 20% până la 60% dintre pacienți au ajuns la un MMR și după 5 ani de tratament în jur de 60% la 80% au ajuns la un MMR. Este probabil ca aproximativ 35% până la 70% dintre pacienți să obțină un DMR (MR4 sau mai profund) după 5 ani. Per total, între 90% și 95% dintre pacienți au supraviețuit după 5 ani și până la 85% erau în viață după 10 ani.

Doza standard în LMC în fază cronică este de 400 mg o dată pe zi, dar poate fi redusă la 300 mg dacă se obține un răspuns optim și imatinibul nu este bine tolerat. La pacienții diagnosticați cu fază accelerată poate fi luată în considerare o doză de 400 mg de două ori pe zi. Pacienții care progresează într-o fază mai avansată în timpul tratamentului cu imatinib trebuie trecuți la o a doua generație de TKI. La pacienții care ating un MMR cu imatinib, doza poate fi redusă (vezi Tabelul 4).

Nu au existat rapoarte referitoare la pacienții tratați cu imatinib care contraindică utilizarea acestuia și nu se cunosc complicații care pun viața în pericol. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală trebuie monitorizați îndeaproape. Crampele musculare și senzația de oboseală (fatigabilitate) pot afecta unii pacienți care utilizează imatinib. De asemenea, au fost raportate simptome precum retenție de apă în corp, simptome gastro-intestinale, dureri articulare și erupții cutanate. Aceste simptome se pot remedia după o perioadă de timp sau după ce pacienții întrerup administrarea imatinibului o perioadă de timp.

Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinibul a fost dezvoltat după imatinib, are un profil biochimic diferit și, prin urmare, este numit TKI de a doua generație. Dasatinib poate fi utilizat ca tratament de primă linie pentru LMC. Are o acțiune mai puternică decât imatinibul și poate duce la un răspuns mai rapid și mai profund, în timp ce rata de supraviețuire a pacienților este similară. Dasatinib este, de asemenea, eficient împotriva anumitor mutații care sunt rezistente la imatinib.

Doza aprobată este de 100 mg o dată pe zi în faza cronică a LMC și de 70 mg de două ori pe zi în LMC în faza avansată. Unii pacienți au ajuns chiar la un răspuns bun la tratament cu doze de până la 50 mg, cu mai puține efecte secundare.

Dasatinib poate face rău plămânilor și căptușelii plămânilor (toxicitate pleuro-pulmonară) și nu trebuie utilizat ca tratament de primă linie la pacienții cu boli pulmonare sau cardiace. Aceste complicații pot apărea și după terapia cronică cu dasatinib. Alte reacții adverse ale tratamentului cu dasatinib sunt, în general, similare cu cele cauzate de tratamentul cu imatinib.

Nilotinib (Tasigna®)

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie nilotinib, un alt TKI de a doua generație utilizat ca tratament de primă linie. La fel ca dasatinib, nilotinibul duce la un răspuns mai rapid și mai profund decât imatinibul, în timp ce rata de supraviețuire a pacienților este similară. Nilotinib este, de asemenea, eficient împotriva unor mutații rezistente la imatinib.

Nilotinib este aprobat în doză de 300 mg de două ori pe zi pentru terapia de primă linie. În tratamentul de linia a doua și în liniile de tratament mai avansate după rezistența la terapia de prima linie, doza este de 400 mg de două ori pe zi. Aceste doze mai mari au condus la efecte secundare cardiovasculare și trebuie utilizate cu atenție.

Nu trebuie să utilizați nilotinib ca tratament de primă linie dacă aveți boli de inimă, orice probleme cardiovasculare sau inflamații ale pancreasului. Pacienții cu tensiune arterială crescută, niveluri ridicate de colesterol sau diabet zaharat trebuie să utilizeze nilotinib cu atenție. Efectele secundare cardiovasculare tind să apară mai mult la tratamentul cu nilotinib decât cu imatinib.

Bosutinib (Bosulif®)

O altă opțiune pentru tratamentul LMC de primă linie cu TKI de a doua generație este bosutinib. La fel ca și dasatinib și nilotinib, bosutinib are o acțiune mai puternică și poate duce la un răspuns mai rapid și mai profund decât imatinib. Bosutinib poate fi, de asemenea, prescris la pacienții cu mutații rezistente la imatinib.

Doza aprobată de bosutinib este de 400 mg o dată pe zi ca tratament de primă linie și 500 mg o dată pe zi dacă este utilizată ca terapie de linia a doua. Nu sunt recomandate doze mai mari. Se pot utiliza doze mai mici dacă pacienții prezintă efecte secundare și răspunsul la tratament este optim.

Diareea afectează aproape unul din trei pacienți care încep tratamentul cu bosutinib, dar de obicei acest efect dispare în timp. Markerii inflamației hepatice pot fi crescuți la începutul tratamentului.

Radotinib (Supect®)

Radotinib este un alt TKI de a doua generație. Este disponibil ca tratament de primă linie numai în Coreea de Sud. S-a observat un răspuns molecular semnificativ mai mare cu radotinib la o doză de 300 mg de două ori pe zi decât se obține cu imatinib. Valorile testelor funcției hepatice sunt adesea crescute în tratamentul cu radotinib.

Interferon alfa (IFN α)

Înainte de introducerea imatinibului, interferonul alfa (IFN α) a fost cel mai bun tratament disponibil pentru LMC. Interferonul alfa activează sistemul imunitar împotriva celulelor CML. Astăzi sunt disponibile formule îmbunătățite de interferon alfa cunoscute sub numele de interferon pegilat (PEG-IFN α). Diverse combinații de PEG-IFN α cu un TKI sunt evaluate la pacienți pentru a ajunge la un răspuns molecular mai rapid și mai profund și pentru a mări numărul de pacienți eligibili pentru întreruperea tratamentului.

Medicamente generice

O formulă generică de imatinib este acum disponibilă în întreaga lume și se așteaptă ca dasatinibul generic să devină disponibil în curând. TKI generice sunt mai puțin costisitoare decât produsele TKI originale și, prin urmare, sunt mai accesibile pentru pacienți. Costurile mai mici ale medicamentelor pot îmbunătăți respectarea tratamentului cu aceste medicamente, în special în ceea ce privește pacienții care trebuie să plătească pentru medicamentele lor.

TKI generice sunt o alternativă acceptabilă față de TKI original, atâta timp cât a fost demonstrată aceeași calitate. Doza de generic ar trebui să fie aceeași ca și pentru TKI original. Trecerea unui pacient de la medicamentul original la medicamentul generic necesită o monitorizare moleculară mai frecventă și o evaluare a efectelor secundare pe o perioadă de până la 6 luni. Și aceasta pentru a se asigura că tratamentul este eficient și sigur. Ulterior, monitorizarea răspunsului ar trebui să fie aceeași ca și pentru TKI original. În mod ideal, pacienții cu LMC nu ar trebui să alterneze între diferite produse generice cu aceeași substanță activă.

Costurile TKI și rentabilitate

Majoritatea pacienților cu LMC vor continua să ia un TKI pe viață. Rentabilitatea tratamentului este un aspect important atunci când alegeți TKI potrivit. Studiile au arătat că imatinibul generic este un tratament inițial rentabil pentru LMC în fază cronică.

Tratamentul de a doua linie

Tratamentul de a doua linie este tratamentul unei boli sau afecțiuni după utilizarea tratamentului inițial (tratamentul de primă linie). Dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți lua decizia de a schimba TKI inițial de primă linie cu un alt TKI de linia a doua. Acest lucru nu este neobișnuit și o astfel de decizie ar putea fi luată din următoarele motive:

- Eșec sau rezistență: tratamentul curent trebuie modificat și trebuie verificată prezența mutațiilor
- Intoleranță și complicații legate de tratament: o modificare a tratamentului poate fi luată în considerare din aceste motive și, de asemenea, în ceea ce privește răspunsul la tratament
- Avertisment: continuarea sau schimbarea tratamentului dumneavoastră trebuie luată în considerare pe baza unui răspuns insuficient, a caracteristicilor individuale ale pacientului și a toleranței

Imatinib, dasatinib, nilotinib și bosutinib pot toate fi utilizate ca opțiuni de tratament de a doua linie după intoleranță la dozele descrise mai sus. Pentru tratamentul după rezistență, doza adecvată poate fi diferită. Se utilizează, de asemenea, aceleași definiții de răspuns la tratament. Nu există studii care să compare TKI între ele și alegerea TKI este legată de pacient. Prin urmare, ELN nu recomandă utilizarea niciunui TKI specific de a doua generație, cu excepția cazului în care pacienții au o mutație BCR-ABL. Opțiunile de tratament în caz de mutații specifice sunt prezentate în Tabelul 5. Pentru tratamentul de linia a doua, toți pacienții trebuie să

continue tratamentul cu un TKI în fazele acute, de explozie sau cronice ale LMC. Pacienții în fază cronică care nu ating un răspuns citogenetic ar trebui să continue administrarea de TKI dacă nu sunt disponibile alte opțiuni. Tratamentul continuu pare să îmbunătățească supraviețuirea la acești pacienți.

Tratamentul ce urmează tratamentului de a doua linie

Există și alte opțiuni de tratament pentru pacienții care nu răspund la două sau mai multe TKI. Cu toate acestea, supraviețuirea nu poate fi optimă la pacienții cu un nivel BCR-ABL > 1% sau la cei care nu ating un răspuns citogenetic complet. Alegerea unui TKI depinde de mutațiile BCR-ABL ale pacientului. Ponatinib este singurul TKI care este eficient pentru o singură mutație specifică (T315I). Transplantul de celule stem trebuie considerat ca o opțiune de tratament pentru LMC la pacienții care nu răspund în mod adecvat la două sau mai multe TKI.

Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinibul este medicamentul cu cea mai puternică acțiune dintre toate TKI- BCR-ABL aprobate. Este posibil să primiți ponatinib, un TKI de a treia generație, ca terapie de linia a treia, dacă nu răspundeți la ceilalți doi TKI. De asemenea, vi se poate administra ponatinib dacă aveți mutația genetică numită T315I. Această mutație poate provoca rezistență la toate celelalte medicamente, cu excepția ponatinibului. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea considera că ponatinibul nu este potrivit pentru dumneavoastră dacă aveți probleme cardiovasculare.

Doza inițială aprobată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi. Efecte secundare cardiovasculare au apărut în tratamentul cu ponatinib și acestea apar mai frecvent pe măsură ce doza este crescută. Prin urmare, ELN recomandă începerea tratamentului la o doză mai mică de 30 mg sau 15 mg la pacienții cu risc cardiovascular. Doza este crescută numai dacă este urgent nevoie. Pentru pacienții care au obținut un răspuns la tratament, doza zilnică a fost, de asemenea, redusă la 15 mg.

Un scurt rezumat al alegerii TKI pentru LMC în faza cronică este prezentat în Tabelul 4.

Tabelul 4

Linia de tratament	Care pacienți?	Care tratament?
Prima linie *	Toți pacienții	Imatinib 400 mg o dată pe zi sau mai puțin, dacă s-a atins MMR 300 mg o dată pe zi dacă este slab tolerat Dasatinib 100 mg o dată pe zi sau, eventual, o doză mai mică de 50 mg o dată pe zi Nilotinib 300 mg de două ori pe zi Bosutinib 400 mg o dată pe zi sau doză mai mică dacă nu este tolerat Radotinib 300 mg de două ori pe zi (numai în Coreea de Sud)
A doua linie	Eșecul sau rezistența la tratament	Orice TKI neutilizat în prima linie, ghidată de analiza mutației BCR-ABL **: de exemplu, F317L/V/I/C, T315A cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi sau bosutinib 500 mg o dată pe zi
	Intoleranță și efecte secundare	Orice TKI neutilizat prima linie, alegerea depinde de pacient și de răspunsul la tratament. Este posibil să fie necesară adaptarea dozelor.
Linia a treia și liniile ulterioare	Eșecul sau rezistența la tratament	Orice TKI neutilizat în linia întâi, ghidată de analiza mutației BCR-ABL: de exemplu, T315I cu ponatinib 45 mg o dată pe zi sau doză mai mică dacă este puțin tolerată; doză mai mică după răspunsul inițial; ponatinibul e preferat, de asemenea, când prima și a doua linie au eșuat și nu sunt prezente mutații specifice.
	Răspuns slab la 2 sau mai multe tipuri de TKI	Luați în considerare transplantul de celule stem

* Hidroxiureea se administrează pacienților simptomatici în așteptarea confirmării LMC, IFNα în combinație cu TKI este o abordare recentă în tratamentul de linia întâi a LMC.

** Vezi Tabelul 5 pentru toate mutațiile specifice

Toxicitate, efecte secundare și complicații

La fel ca toate medicamentele, tratamentul cu TKI are ca rezultat efecte secundare nedorite și complicații cunoscute sub denumirea de evenimente adverse. Medicul dumneavoastră va lua în considerare aceste evenimente adverse, starea generală de sănătate a dumneavoastră și starea LMC atunci când va alege un TKI pentru dumneavoastră. Potrivit ELN, ar trebui luate în considerare următoarele tipuri de evenimente adverse:

1. Evenimente adverse hematologice, cum ar fi scăderi anormale ale numărului celulelor sanguine (neutropenie, trombocitopenie și anemie). Aceste modificări apar de obicei în timpul primei faze a tratamentului. Este posibil să trebuiască să reduceți doza pentru o vreme, dar schimbarea TKI nu este de obicei necesară.
2. Evenimente adverse non-hematologice:
 - „Efecte secundare” care afectează modul în care tolerați tratamentul și vă afectează calitatea vieții. Aproximativ 30% dintre pacienți trebuie să își schimbe tratamentul din cauza acestor reacții adverse.
 - Modificările care vă afectează sănătatea și calitatea vieții sau chiar duc la moarte pot fi numite „complicații”. Până la 15% dintre pacienți necesită o modificare a tratamentului din cauza acestor complicații.

Ca și în cazul tuturor medicamentelor, utilizarea oricărui TKI poate cauza toxicitate, însă nu este comparabilă cu cea a chimioterapiei. Toxicitățile provoacă complicații relevante la alegerea TKI potrivit pentru fiecare pacient. Dacă aveți sau ați avut o anumită boală sau afecțiune, atunci acesta poate fi un motiv pentru a nu vă oferi un anumit tip de TKI.

De exemplu, existența unor boli ale arterelor (boli cardiovasculare) este o contraindicație puternică pentru utilizarea nilotinibului în prima linie și a ponatinibului a doua sau a treia linie, cu excepția cazului în care nu există altă opțiune de tratament. Alimentarea deficitară cu oxigen (insuficiență respiratorie) și boala pulmonară (boala pleuro-pulmonară) sunt contraindicații puternice pentru tratamentul cu dasatinibul în prima linie. Imatinib nu trebuie administrat pacienților cu probleme renale semnificative (insuficiență renală). Nu se cunosc în prezent alte contraindicații puternice pentru imatinib sau bosutinib.

Riscul de blocare a arterelor (boala ocluzivă arterială) este cel mai mare la ponatinib, urmat de nilotinib și mult mai mic în cazul altor TKI.

Retenția de apă în jurul plămânilor (revărsat pleural) apare în principal în tratamentul cu dasatinib.

Diareea sau constipația pot apărea la orice TKI. Diareea apare mai ales la bosutinib, dar acest lucru se rezolvă de obicei. Pot fi cauzate mai puține probleme la o doză de 400 mg de bosutinib o dată pe zi, iar utilizarea loperamidei poate ajuta la prevenirea sau tratarea simptomelor.

Glicemia poate fi crescută (hiperglicemie) în principal în tratamentul cu nilotinib și trebuie monitorizată îndeaproape. Deasemenea tratamentul cu nilotinib poate cauza creșterea colesterolului în sânge.

Toxicitatea ficatului (hepatotoxicitate) poate fi cauzată de orice TKI, dar apare în principal în tratamentul cu bosutinib și nilotinib. De obicei, numai markerii inflamației sunt crescuți fără vătămări hepatice grave.

Reducerea numărului de celule din sânge (citopenie) are loc în tratamentul cu oricare TKI în primele câteva săptămâni de tratament. Aceste efecte pot fi de obicei gestionate cu îngrijire și susținere.

Nilotinibul și bosutinibul pot duce la creșterea unei proteine numite lipază. Uneori, acest lucru poate duce la inflamația pancreasului și atunci se preferă folosirea unui alt TKI.

Opțiuni de tratament pentru mutațiile rezistente BCR-ABL

Experiența folosirii tratamentului de primă linie la pacienții cu LMC arată că aproximativ 10%- 15% dintre pacienți sunt rezistenți la imatinib și mai puțin de 10% dintre pacienți sunt rezistenți la o a doua generație de TKI. Rezistența înseamnă că nu se obține un răspuns satisfăcător la tratament. Rezistența poate apărea deoarece pacienții nu iau tratamentul așa cum este prescris sau dacă au o mutație specifică BCR-ABL care nu răspunde la TKI. Mutațiile sunt motivul rezistenței la unul din trei pacienți rezistenți în faza cronică și la doi din trei pacienți rezistenți în fazele accelerate sau explozive.

Tabelul 5 prezintă TKI recomandate în cazul mutației de rezistență BCR-ABL valabilă pentru orice linie de tratament:

Tabelul 5

Ce mutații?	Care tratament?
Pacienții care au mutația T315I	Ponatinib
Pacienții care au mutațiile F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib* sau ponatinib
Pacienții care au mutația V299L	Nilotinib sau ponatinib
Pacienții care au mutația Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib* sau ponatinib

* Încă nu a fost confirmat dacă bosutinibul poate trata în mod eficient pacienții cu mutații, inclusiv E255V sau E255K.

Tratamentul LMC în fază avansată

Foarte puțini pacienți ajung la LMC în fază avansată. Experții ELN recomandă ca medicii să urmeze pașii din Tabelul 6 pentru a trata boala în fază finală.

Tabelul 6.

Strategia recomandată pentru tratarea LMC în fază avansată	
Prevenirea progresiei bolii prin eliminarea BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> Asigurați-vă că tratamentul cu TKI funcționează bine
Apariția unor aberații cromozomiale suplimentare cu risc ridicat (ACA) ca semn al progresiei timpurii	<ul style="list-style-type: none"> Urmăriți cu atenție, luați în considerare intensificarea tratamentului prin utilizarea ponatinibului sau a transplantului de celule stem
Faza primară de explozie	<ul style="list-style-type: none"> Începeți cu imatinib, treceți la o a doua generație de TKI pe baza prezenței mutațiilor specifice
Rezistența la o a doua generație de TKI în prima sau a doua linie	<ul style="list-style-type: none"> Utilizați ponatinib, cu excepția cazului în care sunt prezenți factori de risc cardiovascular sau utilizați un medicament care este testat în studiile clinice Luați în considerare transplantul de celule stem
Eșecul tratamentului cu ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă transplantul precoce de celule stem, deoarece riscul progresiei bolii este ridicat
Faza accelerată	<ul style="list-style-type: none"> Tratați pacientul ca fiind cu risc ridicat; procedați la transplantul de celule stem dacă răspunsul nu este optim
Progresia către faza explozivă	<ul style="list-style-type: none"> Încercați să readuceți boala într-o a doua fază cronică Rezultatul cu TKI disponibil în prezent este slab (mai puțin de 1 an) Luați în considerare adăugarea chimioterapiei Alegerea TKI ar trebui să se bazeze pe terapia anterioară și starea mutației BCR-ABL După atingerea celei de-a doua faze cronice, procedați fără întârziere la transplantul de celule stem

Transplantul de celule stem

Dacă niciunul dintre medicamentele recomandate pentru LMC nu este eficient sau disponibil, medicul dumneavoastră vă poate sugera să primiți celule stem de la un donator sănătos. Această procedură se numește transplant alogen de celule stem (allo-SCT) și poate asigura tratarea bolii.

Transplantul de celule stem poate fi o posibilitate pentru pacienții cu LMC în faza cronică care nu răspund sau nu tolerează tratamentul la două sau mai multe TKI. În țările în care tratamentul TKI pe viață este prea costisitor, transplantul de celule stem poate fi o opțiune de tratament mai puțin costisitoare pentru pacienții cu LMC în fază cronică. Transplantul de celule stem rămâne o posibilitate pentru pacienții cu fază accelerată care nu obțin un răspuns optim și pentru pacienții în faza de explozie. Înainte de a primi un transplant de celule stem, pacienții sunt tratați cu TKI. În faza de explozie necontrolată și rezistentă, transplantul de celule stem nu este recomandat. Pentru acești pacienți, chimioterapia și/sau îngrijirea paliativă pot fi mai potrivite.

Calitatea vieții

Succesul tratamentului cu TKI înseamnă că mulți pacienți trăiesc acum aproape la fel de mult ca și oamenii fără LMC. Calitatea vieții a devenit din ce în ce mai importantă, iar chestionarele de rezultate raportate de pacienți s-au dovedit a fi utile în înțelegerea provocărilor pe termen lung cu care se confruntă pacienții cu LMC. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a îmbunătăți în continuare calitatea vieții pentru toți pacienții cu LMC în viitor.

Remisie fără tratament

Pacienții care au răspuns bine la tratamentul cu TKI și care au menținut un răspuns molecular profund pe o perioadă lungă de timp s-ar putea să nu mai aibă nevoie de tratament cu TKI. Unii dintre acești pacienți pot fi eligibili pentru a încerca întreruperea tratamentului sub supraveghere medicală. Oprirea tratamentului în acest mod este cunoscută sub numele de remisie fără tratament (TFR). Ce este important de notat, unii pacienți care sunt eligibili pentru TFR preferă să continue tratamentul.

Conform recomandărilor ELN, următoarele criterii trebuie îndeplinite înainte de întreruperea tratamentului:

- Pacientul se află în prima fază cronică a LMC.
- Pacientul este motivat să oprească tratamentul și comunică bine.
- Pacientul are acces la PCR cantitativă de înaltă calitate, cu rezultatele testelor disponibile rapid.
- Pacientul este de acord cu o monitorizare mai frecventă după oprirea tratamentului. Aceasta înseamnă lunar pentru primele 6 luni, la fiecare 2 luni pentru lunile 6-12, și la fiecare 3 luni după aceea.

În plus, înainte de întreruperea tratamentului, trebuie îndeplinite următoarele criterii minime:

- Pacientul ia actualul TKI în prima sau a doua linie dacă intoleranța a fost singurul motivul pentru schimbarea TKI.
- Pacientul are transcrieri tipice BCR-ABL.
- Pacientul a primit TKI mai mult de 5 ani (sau mai mult de 4 ani cu o a doua generație de TKI).
- Pacientul a fost în DMR (MR4 sau mai bine) de mai bine de 2 ani.
- Pacientul nu a avut vreun tratament anterior eșuat.

Criteriile suplimentare pentru întreruperea tratamentului sunt considerate **optime** atunci când:

- Pacientul a primit tratament TKI mai mult de 5 ani.
- Pacientul a fost în DMR de mai mult de 3 ani, dacă MR4.
- Pacientul a fost în DMR de mai bine de 2 ani, dacă MR4.5

Nu toți pacienții sunt capabili să mențină TFR după oprirea tratamentului, chiar dacă toate criteriile menționate mai sus au fost îndeplinite. În studiile clinice, boala a recidivat la aproximativ 50% dintre pacienți după oprirea TKI. Acest lucru s-a întâmplat mai ales în primele 6-8 luni. Acesta este motivul pentru care testarea moleculară frecventă este foarte importantă în primul an de oprire a tratamentului. Deși boala revine rar după un an în TFR, acest lucru se poate întâmpla chiar și mult mai târziu. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pe parcursul întregii vieți la fiecare 3 luni pentru a preveni evoluția neobservată a bolii. Pacienții cu recurență

moleculară pot reporni de obicei tratamentul cu TKI. Majoritatea acestor pacienți (90% -95%) ating apoi din nou niveluri nedetectabile de boală.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă gândiți să încercați TFR. Medicul dumneavoastră ar trebui să analizeze împreună cu dvs riscurile și beneficiile potențiale. Decizia finală de a opri tratamentul cu TKI trebuie luată numai de dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și creșterea copilului

Este posibil să fiți într-o etapă în care intenționați să aveți o familie. Și poate doriți să știți cum boala dvs. și tratamentul acesteia pot afecta aceste planuri.

A devenit evident că bărbații care iau TKI de prima sau a doua generație nu prezintă un risc mai mare de anomalii la copiii lor. Prin urmare, bărbații care intenționează să facă copii nu trebuie să înceteze să ia imatinib, bosutinib, dasatinib sau nilotinib. În prezent există foarte puține date referitoare la efectele altor tipuri de TKI asupra spermei sau a copiilor.

Cu toate acestea, la femei, toate TKI sunt contraindicate în timpul sarcinii și trebuie întrerupte, deoarece TKI pot dăuna fătului. Femeilor li se recomandă să discute cu medicul lor care sunt opțiunile de a continua sau întrerupe tratamentul sau sarcina, în special la femeile cu boala în stadiu mai avansat. Dacă este necesar, IFN α poate fi utilizat pentru controlul LMC în timpul sarcinii. Femeile nu trebuie să ia TKI în timpul alăptării, deoarece cantități mici trec în laptele matern.

Femeile care doresc să rămână însărcinate și sunt eligibile pentru TFR pot opri tratamentul TKI. Femeile care pierd MMR în timpul sarcinii, de obicei, nu trebuie să reînceapă tratamentul înainte de a naște. Femeile care pierd MMR înainte de a rămâne gravidă ar trebui să reia tratamentul. Odată ce au ajuns din nou la DMR durabil, pot încerca o a doua oprire a tratamentului și apoi pot încerca să rămână gravide.

Referință

Rezumatul de față se bazează pe articolul Recomandările Organizației Europene LeukemiaNet 2020 pentru tratarea leucemiei mieloide cronice, care a fost publicat în revista medicală Leucemia în 2020 (referință completă: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. și colab. Recomandările organizației europene LeukemiaNet 2020 pentru tratarea leucemiei mieloide cronice. Leucemia 34, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>).

Puteți accesa și descărca articolul original la <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Grupul de lucru dorește să mulțumească Dnei Lidija Pecova pentru sprijinul gestionării proiectelor și Dnei Marion Alzer pentru elaborarea și editarea acestui rezumat.

Acest document este rezultatul unui adevărat proiect condus de către pacienți. Responsabilitatea în ceea ce privește conținutul editorial, complet și final, aparține CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), găzduită de către Fundația Leucemia Patient Advocates, Münzgraben 6, 3000 Berna, Elveția.

Proiectul, inclusiv traducerile, a fost finanțat printr-o subvenție educațională nerestricționată de la Pfizer către CML Advocates Network.

Drepturile de autor și de proprietate asupra acestui document revin exclusiv rețelei CML Advocates Network.

Acest document este disponibil în mai multe limbi la <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.