

Recomandări de tratament pentru persoanele cu leucemie mieloidă cronică (LMC)

Un rezumat pentru pacienți al recomandărilor organizației europene LeukemiaNet (2013) pentru managementul leucemiei mieloide cronice

Publicat de  CML Advocates Network

Cuprins

Cuvânt înainte din partea Grupului de Lucru	2
Tratamente pentru LMC disponibile în prezent	3
Obiectivele tratamentului în LMC	5
Scorurile de risc la momentul diagnosticului	5
Etape în tratamentul LMC	5
Definițiile tipurilor de răspuns	5
Nivelurile de răspuns și semnele de avertisment din timpul tratamentului de linia întâi	7
Nivelurile de răspuns și semnele de avertisment din timpul tratamentului de linia a doua	8
Alegerea tratamentelor pentru faza cronică	9
Alegerea tratamentelor pentru faza accelerată	10
Întreruperea tratamentului	10
Tipuri de reacții adverse	11
Fiți un pacient activ	11
Câteva informații și sfaturi	11
Încercați să găsiți un grup de suport pentru pacienți cu LMC?	12
Mulțumiri	12

Cuvânt înainte din partea Grupului de Lucru

Leucemia Mieloidă Cronică (LMC) este o afecțiune cronică a sângelui și a măduvei osoase care apare din cauza transformării unei celule stem. Celulele stem au rolul unor semințe la nivelul măduvei osoase, unde se maturizează și se transformă în oricare dintre cele trei tipuri principale de celule sanguine: celule albe, celule roșii sau trombocite. În LMC, celulele stem sunt anormale și determină o sinteză exagerată de celule albe care pătrund în circulația sanguină și ajung astfel în întregul organism. De obicei, dar nu întotdeauna, splina crește în dimensiuni. În cele din urmă, celulele leucemice înlocuiesc celulele normale din măduva osoasă și împiedică producerea celulelor sanguine normale. Pe măsură ce boala avansează, numărul de celule albe sănătoase, normale, va fi redus. În plus, se poate înregistra o producție exagerată de celule leucemice imature, numite blaști. În celulele LMC, un fragment dintr-un cromozom (numărul 9) este înlocuit cu o parte din alt cromozom (numărul 22), formându-se astfel așa-numitul cromozom Philadelphia. Din această cauză, o genă numită ABL care se găsește în mod normal pe cromozomul 9 se cuplează cu o genă numită BCR care se găsește de regulă pe cromozomul 22. Fuziunea genelor ABL și BCR duce la apariția unei gene anormale cu activitate tirozin-kinazică crescută, care nu poate fi controlată în totalitate. Prin acest mecanism crește numărul de celule albe sanguine și acesta este considerat a fi cauza LMC. Tratamentul țintit care blochează activitatea tirozin-kinazică a BCR-ABL a revoluționat tratamentul LMC în ultimii 15 ani.

European LeukemiaNet (ELN), o rețea de excelență în cercetare fondată de Uniunea Europeană, a formulat recomandări de tratament în 2006, 2009 și apoi în 2013. Aceste recomandări au la bază consensul dintre 32 de experți în LMC din Europa, America și regiunea Asia-Pacific, precum și cele mai bune date științifice disponibile la momentul publicării. Aceste recomandări au fost redactate de către doctori pentru a-i ajuta pe pacienții ca dumneavoastră să primească cea mai bună îngrijire și trebuie să fie recunoscute drept standardul de practică clinică de către toți medicii care tratează LMC.

Recomandările managementului LMC pot fi dificil de înțeles pentru pacienți. Am dezvoltat acest document, scris în limbaj accesibil, pentru a oferi pacienților cu LMC un rezumat simplificat al informațiilor incluse în recomandările ELN.

Versiunea din 2013 a Recomandărilor ELN reflectă disponibilitatea unor noi medicamente pentru tratamentul LMC. Au fost definite criterii importante pentru monitorizarea eficacității terapiei, precum și rolul testelor diagnostice pentru optimizarea monitorizării pacienților. Acest document se concentrează numai asupra publicației din 2013 și rămâne valabil până când ELN va redacta o versiune nouă/ actualizată a Recomandărilor de Tratament al LMC.

Sperăm ca acest rezumat să reprezinte un instrument util care să vă ajute să discutați cu medicul dumneavoastră despre managementul LMC și opțiunile terapeutice pe care le aveți. Puteți lua cu dumneavoastră acest document la următoarea vizită la medic.

Acest rezumat a fost redactat de către următorul grup de lucru din partea asociațiilor de susținere a drepturilor pacienților:

- **Jan Geissler** (Președintele grupului de lucru), CML Advocates Network / LeukaNET, Germania
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italia
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, Franța
- **Euzebiusz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Polonia
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Marea Britanie
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Cehia
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, Israel
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Olanda

Rezumatul a fost revizuit de către următorii experți:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, St Orsola University Hospital, Bologna, Italia
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, University of Bordeaux, Franța
- **Prof. Guiseppe Saglio**, University of Turin, Italia
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, VU University Medical Center Amsterdam, Olanda
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

Acest document este rezultatul unui proiect inițiat și condus de către pacienți. Calitatea de autor și de proprietar al acestui document aparține CML Advocates Network. Acest document este disponibil în mai multe limbi la <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Tratamente pentru LMC disponibile în prezent

Leucemia Mieloidă Cronică (LMC) s-a transformat dintr-o boală care pune în pericol viața într-o boală care poate fi ținută sub control la majoritatea pacienților. Pentru pacienții care sunt corect tratați și care răspund bine la tratament, LMC nu mai reprezintă amenințarea care era cândva. După aprobarea imatinib în anul 2001, medicii au făcut progrese remarcabile în tratamentul LMC. Mulți pacienți supraviețuiesc pe termen lung și se bucură în plus și de o calitate bună a vieții.

În consecință, organizația European LeukemiaNet (ELN) a formulat recomandări de tratament în 2006, în 2009 și apoi în 2013. Trebuie să precizăm că fiecare pacient poate identifica diferențe între tratamentul pe care îl primește și recomandările din acest document. Aceste diferențe ar putea fi explicate de particularitățile bolii sau de starea generală de sănătate. Puteți folosi acest rezumat ca punct de plecare pentru discuțiile cu medicul dumneavoastră. Puteți solicita o explicație dacă medicul dumneavoastră nu urmează recomandările ELN.

Tratamentele sunt prescrise într-o anumită succesiune și, din această perspectivă, pot fi terapii de linia întâi, de a doua sau a treia linie. Un pacient va primi probabil un inhibitor BCR-ABL. Inhibitorii BCR-ABL se mai numesc și inhibitori de tirozin-kinază sau TKI. Aceste medicamente își exercită acțiunea prin blocarea activității BCR-ABL, gena care cauzează LMC. Medicamentele pot reduce boala la un nivel minim și pot reface starea de sănătate, dar nu putem fi siguri dacă au capacitatea de a vindeca LMC.

În ultimii ani, pacienții cu LMC au beneficiat de tratamente superioare, inclusiv de medicamente precum:

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

Medicamentele disponibile pentru tratamentul LMC sunt descrise mai jos:

1. Imatinib și combinațiile sale

Imatinib este primul inhibitor de tirozin-kinază BCR-ABL care a fost folosit pentru tratamentul LMC. De regulă, induce răspunsuri bune la tratament la majoritatea pacienților cu LMC. S-a raportat că supraviețuirea generală a pacienților a fost cuprinsă între 92% și 97% după 5 ani. Totuși, anumiți pacienți nu răspund deloc sau nu răspund suficient de bine la tratament. Acești pacienți sunt considerați rezistenți la tratament. Alți pacienți nu pot tolera medicamentul. Majoritatea pacienților cu rezistență sau intoleranță la imatinib sunt trecuți la un tratament cu un alt inhibitor de tirozin-kinază. De asemenea, imatinib a fost folosit în combinație cu citarabina și cu interferonul alfa, dar aceste combinații nu au oferit o supraviețuire superioară față de imatinib în monoterapie. În general, imatinib este folosit ca terapie de linia întâi, dar în cazuri specifice a fost folosit chiar și în terapia de liniile a doua și a treia. Doza clasică este de 400 mg pe zi, dar au fost folosite și alte doze, cu succes.

2. Dasatinib sau nilotinib

Medicul dumneavoastră ar putea să vă prescrie un alt inhibitor de tirozin-kinază BCR-ABL – dasatinib sau nilotinib, agenți care aparțin generației a doua de inhibitori de tirozin-kinază. Antecedentele dumneavoastră medicale ar putea fi un motiv pentru această decizie, sau transformarea celulelor dumneavoastră leucemice. Celulele leucemice își pot modifica proprietățile biologice prin mutații care le conferă rezistență la tratamentul curent. Anumite celule rezistente pot să nu răspundă bine la dasatinib, la nilotinib sau la ambii agenți. De asemenea, dasatinib sau nilotinib pot fi utilizați ca terapie de linia întâi, în locul imatinib. Primele rezultate ale studiilor clinice cu terapie de linia întâi au sugerat că aceste medicamente pot oferi un răspuns mai rapid și mai important decât imatinib. Alegerea celui mai potrivit medicament pentru boala dumneavoastră poate fi ghidată de profilul de siguranță al medicamentului sau de celelalte medicamente pe care le luați în paralel, de prezența rezistenței

cauzate de mutații specifice și de alte afecțiuni de care este posibil să suferiți. Dasatinib sau nilotinib pot fi utilizați ca terapie de linia a doua în prezența rezistenței sau intoleranței la imatinib, sau ca terapie de linia întâi. În cazuri specifice, acești agenți pot fi utilizați și ca terapie de linia a treia.

3. Bosutinib

Dacă ați fost tratat cu unul sau cu mai mulți inhibitori de tirozin-kinază BCL-ABL fără să obțineți un răspuns, dacă ați dezvoltat rezistență sau dacă nu ați tolerat terapie dumneavoastră anterioară, este posibil să primiți bosutinib (un inhibitor de tirozin-kinază de generația a doua). Bosutinib poate fi prescris ca terapie de linia a doua la pacienții la care imatinib, nilotinib și dasatinib nu sunt considerate a fi opțiuni adecvate de tratament.

4. Ponatinib

Pentru anumiți pacienți, inhibitorul de tirozin-kinază BCR-ABL ponatinib (un inhibitor de tirozin-kinază de generația a doua) reprezintă o altă opțiune de tratament. Este posibil să primiți ponatinib ca terapie de linia a doua dacă nu răspundeți la terapia de linia întâi cu imatinib, dasatinib sau nilotinib. De asemenea, este posibil să primiți ponatinib ca terapie de linia a treia dacă nu răspundeți sau dacă dezvoltați intoleranță la alți doi inhibitori de tirozin-kinază. În particular, prezența unei mutații genetice numite T315I poate determina apariția rezistenței la toate celelalte medicamente, cu excepția ponatinib. Totuși, dacă ați suferit în trecut de boli de inimă sau de orice probleme cardiovasculare, medicul dumneavoastră va cântări cu atenție dacă tratamentul cu ponatinib este adecvat pentru dumneavoastră.

5. Transplantul de celule stem

Dacă niciunul dintre aceste medicamente nu funcționează adecvat, transplantul de celule stem poate reprezenta o opțiune de tratament pentru pacienții cu LMC în fază cronică, care au prezentat rezistență sau intoleranță la cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază din generația a doua. Pentru pacienții cu LMC în fază accelerată, transplantul de celule stem reprezintă o opțiune dacă nu s-a obținut un răspuns optim la tratament. Pacienții în fază blastică trebuie să primească un transplant de celule stem numai dacă se poate induce a doua fază cronică cu chimioterapie intensivă asociată sau nu cu un inhibitor de tirozin-kinază.

Transplantul de celule stem presupune primirea unor celule stem sănătoase de la un donator și se numește transplant alogen de celule stem. Noile celule stem vă pot ajuta organismul să producă suficiente celule roșii, celule albe și trombocite sănătoase. Dacă transplantul are succes, este posibil să fiți vindecat. Totuși, transplantul poate duce și la complicații serioase sau chiar la deces. Din acest motiv, în majoritatea cazurilor transplantul nu reprezintă prima opțiune.

Nu există încă suficiente date despre utilizarea inhibitorilor de tirozin-kinază înainte și/sau după transplantul de măduvă osoasă la pacienții cu LMC. Totuși, nu au fost raportate probleme specifice de siguranță. Pacienții pot primi aceste medicamente înainte și/sau după transplantul medular dacă se consideră că riscul de recidivă a bolii este înalt.

6. Interferonul alfa și combinațiile sale

Înainte de introducerea imatinib la începutul anilor 2000, interferonul alfa a reprezentat tratamentul de elecție dacă transplantul de celule stem nu era realizabil. Interferonul alfa determină moartea celulelor LMC. Administrat în monoterapie și în doze mari, induce răspunsuri terapeutice bune doar la un număr redus de pacienți. În plus, reacțiile adverse sunt frecvente în cazul dozelor înalte necesare pentru monoterapie. În zilele noastre, interferonul alfa este testat în studii clinice în asociere cu inhibitori de tirozin-kinază BCR-ABL, pentru a induce efecte imunologice suplimentare împotriva celulelor LMC. Inhibitorii de tirozin-kinază nu trebuie să fie folosiți în timpul sarcinii deoarece pot leza fătul. De aceea, interferonul alfa poate fi util pentru controlul bolii până la naștere.

7. Hidroxiuree

Hidroxiureea este un agent chimioterapic cu administrare orală care poate fi utilizat o perioadă scurtă, înainte de inițierea unei terapii cu inhibitori de tirozin-kinază, de exemplu până la confirmarea diagnosticului de LMC, sau când numărul celulelor sanguine este foarte mare la momentul diagnosticării. Reduce numărul de celule albe sanguine.

Obiectivele tratamentului în LMC

Persoanele care suferă de LMC răspund diferit la tratament, dar există câteva obiective generale care pot fi stabilite, precum și etape importante care, odată atinse, vă vor demonstra dumneavoastră și medicului dumneavoastră că tratamentul funcționează. Acestea pot include:

- revenirea la normal a numărului de celule sanguine (răspuns hematologic)
- eliminarea sau reducerea numărului de celule leucemice, evidențiată prin dispariția cromozomului Philadelphia (răspuns citogenetic complet) și prin scăderea nivelului de BCR-ABL (diverse grade de răspuns molecular)

Următoarele secțiuni și tabele reprezintă un rezumat al celor mai recente recomandări de tratament pentru managementul Leucemiei Mieloide Cronice publicate de 32 de experți în LMC conectați prin intermediul European LeukemiaNet (ELN).

Acestea sunt recomandări generale. Obiectivele terapiei în cazul dumneavoastră se pot modifica în timp în funcție de statusul LMC la momentul diagnosticului, de vârsta dumneavoastră, de reacțiile adverse pe care le suferiți și de starea dumneavoastră generală de sănătate. Pe tot parcursul tratamentului, medicul dumneavoastră va monitoriza boala cu ajutorul unor teste sanguine și medulare. Aceste teste îi vor permite medicului dumneavoastră să evalueze dacă sunt atinse obiectivele terapeutice. Tabelele de mai jos vă vor ajuta să înțelegeți rezultatele testelor dumneavoastră și opțiunea terapeutică luată în ceea ce vă privește.

Scorurile de risc la momentul diagnosticului

Mai mulți factori, printre care vârsta dumneavoastră, dimensiunea splinei dumneavoastră sau numărul specific de celule sanguine, pot influența răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu inhibitori de tirozin-kinază și rezultatele tratamentului. Acești factori trebuie să fie evaluați înainte de inițierea tratamentului și se numesc factori inițiali de prognostic. Valorile acestora sunt folosite pentru a vă calcula scorul de risc relativ, pe baza căruia se va stabili dacă aveți o boală cu risc redus sau cu risc înalt, după stabilirea diagnosticului de LMC. Cunoașterea gradului de risc vă va ajuta pe dumneavoastră și pe medicul dumneavoastră să alegeți cel mai adecvat tratament pentru dumneavoastră.

Sunt disponibile trei sisteme de prognostic pe baza cărora se poate calcula scorul dumneavoastră de risc: Sokal, Hasford și EUTOS. Se consideră că cele trei sisteme au o valoare egală.

Există și alți factori care, dacă sunt prezenți la momentul diagnosticului, indică un prognostic mai puțin favorabil. Aceștia includ unele modificări cromozomiale suplimentare specifice în celulele cu cromozom Philadelphia, cum ar fi trisomiile 18 și 19, și sunt denumite modificări cromozomiale de "cale principală".

Etape în tratamentul LMC

Definițiile tipurilor de răspuns

Cuvântul "răspuns" descrie modul în care LMC de care suferiți reacționează la tratament.

Răspuns optim

Înseamnă că răspunsul la tratament probabil va permite o supraviețuire similară cu cea observată în populația generală. Nu există niciun indiciu care să impună modificarea tratamentului.

Eșec

Înseamnă că un anumit tratament nu va funcționa probabil pe termen lung. De aceea, tratamentul trebuie să fie schimbat. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să discutați opțiunile alternative de tratament care vă stau la dispoziție.

Semne de avertisment

Sunt semnele care sugerează că boala dumneavoastră nu răspunde la tratament așa cum se dorește. Medicul dumneavoastră vă poate evalua mai frecvent și poate folosi aceste avertismente pentru a decide dacă aveți nevoie de o schimbare de tratament.

Scopul tratamentului LMC este reprezentat de obținerea remisiunii bolii. În cazul LMC, remisiunea este definită astfel:

- **Răspuns hematologic complet (RHC)** – Numărul celulelor sanguine a revenit la normal, iar testele nu evidențiază leucocite imature în sânge. De asemenea, splina a revenit la dimensiuni normale, dacă fusese anterior mărită.
- **Răspuns citogenetic complet (RCyC)** – Nu pot fi identificate celule cu cromozom Philadelphia după analiza citogenetică a celulelor prelevate din măduva osoasă.
- **Răspuns molecular major (RMM)** – PCR (un test sanguin care permite detectarea și cuantificarea unor cantități foarte mici dintr-un fragment specific al unei gene) poate detecta BCR-ABL, dar la un nivel redus (BCR-ABL sub 0,1%). Medicii consideră că acesta este un răspuns excelent.
- **Răspuns molecular profund (RM4 sau RM4.5)** – testul PCR poate detecta în continuare LMC, dar la un nivel foarte redus, apropiat de limita tehnică de detecție (niveluri BCR-ABL sub 0,01% pentru RM4 și sub 0,0032% pentru RM4.5).
- **Boală moleculară nedecelabilă** – testul PCR nu poate detecta BCR-ABL în sânge sau în măduva osoasă. Totuși, majoritatea persoanelor cu LMC vor păstra în continuare o cantitate foarte mică de BCR-ABL, care nu poate fi detectată prin mijloacele tehnice disponibile.

Spre deosebire de alte persoane afectate de cancer, pacienții cu LMC aflați în remisiune nu sunt vindecați și nu se poate recomanda oprirea tratamentului pe baza cunoștințelor actuale, în afara studiilor clinice controlate, cu excepția anumitor pacienți care pot beneficia de o monitorizare lunară adecvată, de calitate înaltă. Chiar dacă testele nu pot identifica nicio urmă de LMC în celulele dumneavoastră, boala poate reapărea și se poate instala o recidivă.

Medicul dumneavoastră va dori să fiți supus unor teste la intervale diferite pentru a monitoriza răspunsul organismului dumneavoastră la boală și la tratament. În Tabelul 1 vă prezentăm cum vor arăta rezultatele testelor dumneavoastră dacă sunteți în remisiune și cât de des va trebui să repetați aceste teste. Monitorizarea se poate realiza cu ajutorul unui test molecular, al unui test citogenetic sau al ambelor tipuri de teste.

Tabelul 1.

	Remisiune	Testare
Hematologic Complet (RHC)	<ul style="list-style-type: none"> • Număr de trombocite < 450000/μl • Număr de leucocite < 10000/μl • Frotiu sanguin fără granulocite imature și < 5% bazofile • Splină nepalpabilă 	<p>Test sanguin la momentul diagnosticului. Ulterior, o dată la 15 zile până la obținerea și confirmarea unui răspuns hematologic complet.</p> <p>Ulterior, se repetă cel puțin o dată la 3 luni, sau când este necesar.</p>
Citogenetic		Testarea citogenetică a măduvei osoase la momentul diagnosticului, la 3, 6 și 12 luni până la obținerea și confirmarea răspunsului citogenetic complet. După 12 luni, dacă s-a demonstrat un RMM prin teste moleculare, testarea citogenetică a măduvei este necesară doar dacă testele moleculare standardizate nu sunt disponibile.
Absent	> 95% dintre celule au cromozom Philadelphia	<p>În prezența semnelor de avertisment, repetați toate testele citogenetice și moleculare lunar.</p> <p>În caz de eșec terapeutic sau de progresie către faza accelerată, se recomandă efectuarea testelor citogenetice medulare, a testelor moleculare (PCR) și a analizelor mutaționale.</p>
Minim	66-95% dintre celule au cromozom Philadelphia	
Minor	36-65% dintre celule au cromozom Philadelphia	
Parțial (RCyP)	1-35% dintre celule au cromozom Philadelphia	
Complet (RCyC)*	Nicio celulă nu prezintă cromozom Philadelphia (din cel puțin 20 de celule)	

Molecular Major (RMM) Remisiune moleculară profundă RM 4.0 RM 4.5 Nedecelabil	$\leq 0,1\%$ BCR-ABL pe scala internațională (IS) Boală decelabilă cu BCR-ABL $< 0,01\%$ (IS) sau boală nedecelabilă cu > 10000 de copii ale genei ABL în proba analizată Boală decelabilă cu BCR-ABL $< 0,0032\%$ (IS) sau boală nedecelabilă cu > 32000 de copii ale genei ABL în proba analizată Testul PCR nu poate decela niciuna dintre genele BCR-ABL din sânge	Testarea moleculară (PCR): O dată la 3 luni, până la obținerea și confirmarea RMM (BCR-ABL $\leq 0,1\%$). Apoi cel puțin o dată la 3-6 luni.
Analiza mutațiilor	Mutații absente	Analiza mutațiilor prin secvențiere Sanger (o tehnică specifică de identificare a mutațiilor) se recomandă numai în cazul progresiei, eșecului terapeutic sau în prezența semnelor de avertizare

\leq înseamnă mai mic sau egal cu; $>$ înseamnă mai mare decât.

* Acesta poate fi măsurat și prin hibridizare prin fluorescență in situ (FISH) – o altă metodă de identificare a cromozomului Philadelphia în celulele sanguine.

Nivelurile de răspuns și semnele de avertisment din timpul tratamentului de linia întâi

Vă aflați în faza cronică a LMC și luați 400 de mg de imatinib pe zi sau 100 mg de dasatinib pe zi sau 300 mg de nilotinib de două ori pe zi, ca tratament cu inhibitor de tirozin-kinază de linia întâi după stabilirea diagnosticului?

Citiți Tabelul 2 pentru a vedea care sunt definițiile obiectivelor terapeutice.

Tabelul 2.

Reper temporal	Răspuns optim	Semne de avertisment	Eșec
La momentul diagnosticului	(Nu se aplică în acest stadiu)	Risc înalt calculat prin scorul Sokal/EUTOS/Hasford, sau modificări cromozomiale majore adiționale în celule cu cromozom Philadelphia*	(Nu se aplică în acest stadiu)
După 3 luni	BCR-ABL $\leq 10\%$ la testul PCR, și/sau celule cu cromozom Philadelphia $\leq 35\%$ la testul citogenetic	BCR-ABL $> 10\%$ la testul PCR, și/sau celule cu cromozom Philadelphia 36 - 95% la testul citogenetic	Lipsa unui răspuns hematologic complet, și/sau celule cu cromozom Philadelphia $> 95\%$ la testul citogenetic
După 6 luni	BCR-ABL $< 1\%$ la testul PCR, și/sau lipsa celulelor cu cromozom Philadelphia la testul citogenetic	BCR-ABL 1- 10% la testul PCR, și/sau celule cu cromozom Philadelphia 1 - 35% la testul citogenetic	BCR-ABL $> 10\%$ la testul PCR, și/sau celule cu cromozom Philadelphia $> 35\%$ la testul citogenetic
După 12 luni	BCR-ABL $\leq 0,1\%$ la testul PCR	BCR-ABL 0,1- 1% la testul PCR	BCR-ABL $> 1\%$ la testul PCR, și/sau cel puțin 1 celulă cu cromozom Philadelphia la testul citogenetic

Ulterior și în orice moment în timpul tratamentului	BCR-ABL ≤ 0,1% la testul PCR	Modificări cromozomiale majore adiționale în celule fără cromozom Philadelphia (ex. anomalii ale cromozomului 7 fără prezența transformărilor în cromozomii 9 și 22)	<ul style="list-style-type: none"> • pierderea răspunsului hematologic complet, a răspunsului citogenetic complet sau a RMM** • mutații • modificări cromozomiale majore adiționale în celule cu cromozom Philadelphia
--	------------------------------	--	---

*Celulele cu cromozom Philadelphia se mai numesc și celule Ph- pozitive sau celule Ph+; celulele fără cromozom Philadelphia se mai numesc celule Ph-negative sau celule Ph-;

**Pierderea RMM trebuie să fie confirmată prin două teste moleculare efectuate unul după celălalt, iar nivelul BCR-ABL trebuie să fie ≥ 1% la cel puțin unul din aceste teste.

Nivelurile de răspuns și semnele de avertisment din timpul tratamentului de linia a doua

Luați tratament cu dasatinib, nilotinib, bosutinib sau ponatinib după un alt inhibitor de tirozin-kinază? Citiți Tabelul 3 pentru a vedea care sunt definițiile obiectivelor terapeutice. Aceste definiții se bazează în principal pe date raportate pentru nilotinib și dasatinib, iar până la obținerea mai multor date, se aplică în mod provizoriu și pentru bosutinib și ponatinib. Aceste definiții nu pot fi utilizate pentru tratamentul administrat după eșecul altor doi inhibitori de tirozin-kinază!

Tabelul 3.

Reper temporal	Răspuns optim	Semne de avertisment	Eșec
Inițial (= chiar înainte de inițierea terapiei de linia a doua)	(Nu se aplică în acest stadiu)	Lipsa sau dispariția răspunsului hematologic complet sau lipsa răspunsului citogenetic complet la inhibitorii de tirozin-kinază de linia întâi, sau risc înalt calculat pe baza scorului Sokal/EUTOS/Hasford	(Nu se aplică în acest stadiu)
După 3 luni	BCR-ABL ≤ 10% la testul PCR, și/sau celule cu cromozom Philadelphia ≤ 65% la testul citogenetic	BCR-ABL > 10% la testul PCR, și/sau celule cu cromozom Philadelphia 66 - 95% la testul citogenetic	Lipsa unui răspuns hematologic complet, și/sau celule cu cromozom Philadelphia > 95% la testul citogenetic, sau mutații noi
După 6 luni	BCR-ABL < 10% la testul PCR, și/sau lipsa celulelor cu cromozom Philadelphia < 35% la testul citogenetic	Celule cu cromozom Philadelphia 35 - 65% la testul citogenetic	BCR-ABL > 10% la testul PCR, și/sau celule cu cromozom Philadelphia > 65% la testul citogenetic și/sau mutații noi
După 12 luni	BCR-ABL < 1% la testul PCR, și/sau lipsa celulelor cu cromozom Philadelphia la testul citogenetic	BCR-ABL 1 - 10% la testul PCR și/sau celule cu cromozom Philadelphia 1 - 35% la testul citogenetic	BCR-ABL > 10% la testul PCR, și/sau celule cu cromozom Philadelphia > 35% la testul citogenetic și/sau mutații noi

Ulterior și în orice moment în timpul tratamentului	BCR-ABL ≤ 0,1% la testul PCR	Modificări cromozomiale majore adiționale în celule fără cromozom Philadelphia (ex. anomalii ale cromozomului 7), sau BCR-ABL > 0,1% la testul PCR	<ul style="list-style-type: none"> • pierderea răspunsului hematologic complet • pierderea răspunsului hematologic complet/parțial • mutații noi • pierderea RMM* • modificări cromozomiale majore adiționale în celule cu cromozom Philadelphia
--	------------------------------	--	---

* Pierderea RMM trebuie să fie confirmată prin două teste moleculare efectuate unul după celălalt, iar nivelul BCR-ABL trebuie să fie ≥ 1% la cel puțin unul din aceste teste.

Alegerea tratamentelor pentru faza cronică

Vă aflați în faza cronică a LMC? Citiți Tabelul 4 pentru a afla opțiunile pentru tratamentul de linia întâi, a doua și a treia, inclusiv transplantul de celule stem. Alegerea medicamentului depinde de caracteristicile bolii, de starea dumneavoastră generală, de diversele reacții adverse tipice ale fiecărui medicament și de alți factori.

Tabelul 4.

Linia de tratament	Care pacienți?	Ce tratament?
Linia întâi	Toți pacienții	Imatinib 400 mg o dată pe zi, nilotinib 300 mg de două ori pe zi sau dasatinib 100 mg o dată pe zi. Stabilirea tipului HLA* al pacientului și al rudelor sale se va realiza doar în prezența semnelor de avertisment (risc înalt, modificări cromozomiale majore adiționale în celule cu cromozom Philadelphia).
Linia a doua (după imatinib, nilotinib sau dasatinib)	Pacienții la care apar fenomene de toxicitate și intoleranță	<p><i>La pacienții cu intoleranță:</i> Treceți la oricare dintre ceilalți inhibitori de tirozin-kinază aprobați pentru tratamentul de linia întâi, în doză standard.</p> <p><i>La pacienții cu rezistență:</i> O doză mai mare (imatinib 400 mg de două ori pe zi, nilotinib 400 mg de două ori pe zi, dasatinib 70 mg de două ori pe zi sau 140 mg o dată pe zi), ținându-se cont de posibilele mutații, de efectele adverse ale tratamentelor anterioare și de bolile secundare care pot pune probleme. Se preferă schimbarea medicamentului în locul creșterii dozei de imatinib.</p>
Linia a doua (după imatinib)	Pacienții cu eșec terapeutic	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg o dată pe zi) sau ponatinib (45 mg o dată pe zi). Stabiliți tipul HLA al pacientului și al rudelor sale.
Linia a doua (după nilotinib)	Pacienții cu eșec terapeutic	Dasatinib, bosutinib sau ponatinib. Stabiliți tipul HLA al pacientului și al rudelor sale. Luați în considerare transplantul de celule stem
Linia a doua (după dasatinib)	Pacienții cu eșec terapeutic	Nilotinib, bosutinib sau ponatinib. Stabiliți tipul HLA al pacientului și al rudelor sale. Luați în considerare transplantul de celule stem.

Linia a treia (după doi inhibitori de tirozin-kinază)	Pacienții care nu răspund și/sau care nu tolerează doi inhibitori de tirozinkinază Toți pacienții eligibili	Oricare dintre inhibitorii de tirozin-kinază rămași. Transplantul cu celule stem, dacă este posibil, ar putea fi recomandat.
Orice linie	Pacienți purtători ai mutației T315I	Ponatinib. Stabiliți tipul HLA al pacientului și al rudelor sale. Luați în considerare transplantul de de celule stem.

*Antigenele leucocitare umane (HLA) sunt markeri specifici care să găsească pe majoritatea celulelor din corpul dumneavoastră. Sistemul dumneavoastră imunitar utilizează acești markeri pentru a ști care celule aparțin organismului și care nu. Tiparea HLA stabilește cât de asemănători sunt markerii pacientului cu markerii donatorului de celule stem. Cu cât asemănarea este mai mare, cu atât este mai mică probabilitatea ca celulele imunitare donate să atace celulele pacientului.

Alegerea tratamentului în faza accelerată

Dacă vă aflați în faza accelerată sau blastică a bolii, citiți Tabelul 5 pentru a afla opțiunile terapeutice care vă stau la dispoziție.

Tabelul 5.

Fază accelerată și fază blastică	Care pacienți?	Ce tratament?
Faza accelerată și faza blastică, nou diagnosticate	Pacienții care nu au utilizat niciodată un inhibitor BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib 400 mg de două ori pe zi, dasatinib 70 mg de două ori pe zi sau 140 mg o dată pe zi • Transplant de celule stem pentru toți pacienții în fază blastică, și pentru pacienții în fază accelerată care nu obțin un răspuns optim • Chimioterapia poate fi necesară înaintea transplantului de celule stem
Faza accelerată și faza blastică, apărute prin progresia fazei cronice	Pacienții care au utilizat în trecut un inhibitor BCR-ABL și au suferit progresia bolii	<ul style="list-style-type: none"> • Oricare dintre inhibitorii de tirozin-kinază care nu au fost folosiți înainte de progresie (ponatinib în prezența mutației T315I), asociat sau nu cu chimioterapie concomitentă, urmat de un transplant de celule stem la toți pacienții eligibili • La pacienții cu fază blastică necontrolată, rezistentă, nu se recomandă transplantul de celule stem. La acești pacienți, ar putea fi mai adecvată chimioterapia și/sau terapia paliativă

Întreruperea tratamentului

Experții ELN recomandă ca pacienții cu LMC care obțin un răspuns optim la tratament să continue să ia doza lor standard recomandată pe termen nedefinit. Au existat studii clinice în care imatinib a fost oprit la anumiți pacienți cu răspuns molecular profund menținut cel puțin doi ani. Aproximativ 40% dintre acești pacienți și-au menținut același tip de răspuns. Acest fenomen se numește în prezent Remisiune în Lipsa Tratatamentului. Acești pacienți au fost monitorizați timp de până la 4 ani. Totuși, în prezent, nu există suficiente date pentru a recomanda ca pacienții să-și întrerupă tratamentul în afara studiilor clinice controlate, cu un design corespunzător. Astfel de studii sunt în curs de desfășurare și, în același timp, se află în curs de evaluare alternative la întreruperea completă a tratamentului, cum ar fi utilizarea intermitentă a imatinib.

Întreruperea tratamentului trebuie să se ia în considerare la pacienți selecționați și în afara studiilor clinice, dacă se poate asigura accesul la o monitorizare moleculară certificată și de calitate înaltă, la intervale lunare.

Această abordare poate fi extrem de importantă pentru femeile care doresc să rămână însărcinate, deoarece sarcina este puternic descurajată în timpul tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază.

Tipuri de reacții adverse

Medicamente diferite au profiluri de siguranță diferite. Acest fapt este valabil și pentru diverșii inhibitori de tirozin-kinază.

Medicul dumneavoastră va lua aceste argumente în considerare atunci când va alege medicamentul cu care să vă trateze, alături de caracteristicile LMC în cazul dumneavoastră și de alte probleme de sănătate, nelegate de LMC.

Reacțiile adverse ale inhibitorilor de tirozin-kinază pot fi împărțite în trei clase generale:

1. Prima categorie include reacțiile adverse majore care apar de regulă în prima fază a tratamentului. Aceste reacții adverse pot fi ținute sub control, dar este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul sau să reduceți doza temporar. Aproximativ unul din zece pacienți trebuie să întrerupă definitiv tratamentul din acest motiv.
2. A doua clasă include reacțiile adverse minore care încep precoce în timpul tratamentului și pot persista, devenind cronice. Și acestea pot fi ținute sub control și sunt tolerabile, dar au un impact negativ asupra calității vieții. De regulă, din cauza lor pacienții nu își iau medicamentul conform prescripției medicale și aceste reacții adverse devin o cauză majoră de eșec terapeutic. Multe dintre aceste reacții adverse sunt comune pentru toți inhibitorii de tirozin-kinază, dar există diferențe între frecvențele cu care apar și severitatea lor; de aceea, anumiți pacienți pot obține efecte benefice prin înlocuirea inhibitorului de tirozinkinază.
3. Cea de-a treia clasă include complicațiile tardive (de exemplu cele care nu sunt direct legate de efectul medicamentului) care, pe termen lung, vă pot afecta inima și vasele de sânge, sistemul respirator, organe cum sunt ficatul sau pancreasul, sistemul dumneavoastră imunitar sau metabolismul.

Toți inhibitorii de tirozin-kinază vă pot afecta inima și trebuie să fie utilizați cu mare prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă. De aceea, ar trebui să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut în trecut probleme cardiace.

Nilotinib în special a fost asociat cu boli ale arterelor. Dasatinib s-a asociat mai ales cu complicații pulmonare și pleurale (pleura este o foiță subțire care căptușește exteriorul plămânilor și suprafața interioară a cavității dumneavoastră toracice). În anul 2013, atunci când ELN a actualizat recomandările de tratament al LMC, existau puține date despre reacțiile adverse ale bosutinib și ponatinib; între timp, au fost publicate date concrete despre reacțiile adverse și managementul acestor medicamente.

Efectele adverse tardive sau pe termen lung și complicațiile inhibitorilor de tirozin-kinază de generația a doua nu sunt încă complet înțelese. Toți pacienții trebuie să fie permanent monitorizați.

Fiți un pacient activ

Câteva informații și sfaturi

Aceste recomandări nu își propun să înlocuiască sfatul medicului, ci să vă ajute să înțelegeți mai bine tratamentul LMC, testele efectuate în această afecțiune și rezultatele acestora. Pentru rezultate mai bune, este recomandat să deveniți un pacient activ. Iată câteva sfaturi:

1. **Găsiți un medic care cunoaște foarte bine boala de care suferiți** și care a tratat mulți pacienți cu LMC. Acest lucru este cu atât mai important cu cât boala dumneavoastră este mai avansată, dacă rezultatele testelor dumneavoastră nu sunt clare sau dacă ați suferit reacții adverse severe sau neobișnuite din cauza tratamentului. Experiența este importantă.

- 2. Păstrați contactul cu medicul dumneavoastră și discutați în orice stadiu al bolii**, în special înainte de a opri sau de a schimba tratamentul. Repetați întrebările până primiți răspunsuri pe care le înțelegeți.
- 3. Cunoașteți obiectivele tratamentului în cazul dumneavoastră.** Gândiți-vă să păstrați o evidență a terapiilor pe care le-ați primit și rezultatele testelor pe care le-ați făcut.
- 4. Asigurați-vă că medicul dumneavoastră urmărește eficacitatea tratamentului pe care îl primiți.** Nu lipsiți la vizitele medicale regulate de control, deoarece LMC vă poate pune în pericol viața dacă nu este controlată.
- 5. Ați observat reacții adverse?** Notați-le și discutați cu medicul dumneavoastră la următoarea vizită. Medicul vă poate ajuta să le țineți sub control, dar numai dacă îl informați în legătură cu ele.
- 6. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă vă puteți înscrie într-un studiu clinic.** În anumite situații, astfel de studii vă pot aduce beneficii potențiale, dumneavoastră dar și pacienților viitori cu LMC.
- 7. Acordați timp medicamentelor să acționeze.** Opțiunea de a trece la un tratament nou trebuie să aibă la bază argumente întemeiate. Dacă rezultatele testelor dumneavoastră nu sunt clare, ar putea fi recomandabil să repetați testul.
- 8. Tratamentul poate fi eficient doar dacă îl urmați corect.** Trebuie să luați medicamentele conform prescripției medicale. Există dovezi conform cărora nerespectarea regimului recomandat în cazul tratamentului LMC poate pune în pericol succesul terapeutic. Discutați îngrijorările dumneavoastră cu medicul înainte de a vă decide să opriți parțial sau complet tratamentul.
- 9. Căutați suport și împărtășiți-vă experiențele.** Luați legătura cu alte persoane care suferă de aceeași boală și cu grupuri de suport pentru pacienții cu LMC – există astfel de grupuri în peste 70 de țări. Puteți vizita site-ul CML Advocates Network pentru o listă cu grupuri de suport pentru pacienți cu LMC de pe tot globul, la următoarea adresă: <http://www.cmladvocates.net/members>.
- 10. Spuneți-le rudelor și prietenilor dumneavoastră cum vă pot ajuta.** Gândiți-vă să aduceți un membru al familiei sau un prieten cu dumneavoastră la întâlnirea cu medicul, pentru a vă ajuta să ascultați și pentru a lua notițe. Țineți minte – nu trebuie să înfrunțați această boală de unul singur.

Încercați să găsiți un grup de suport pentru pacienți cu LMC?

Grupurile de suport pentru pacienți vă pot ajuta să luați legătura cu alți pacienți cu LMC, să aflați mai multe informații despre boala dumneavoastră, să identificați informațiile utile sau să găsiți un medic cu experiență pentru a doua opinie. Pentru a găsi un astfel de grup în țara dumneavoastră, accesați lista de grupuri de pe site-ul CML Advocates Network, la următoarea adresă: <http://www.cmladvocates.net/members>.

Mulțumiri

Acest rezumat al CML Advocates Network are la bază articolul *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013*. Acest articol a fost publicat în revista medicală Blood în 2013 (Baccarani, M et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84). Medicul dumneavoastră, biblioteca universitară sau grupul de pacienți din care faceți parte pot obține pentru dumneavoastră o copie a articolului original.

Grupul de lucru dorește să-i mulțumească lui Marion Alzer pentru redactarea și editarea acestui manuscris.

Conținutul editorial complet și final reprezintă în totalitate responsabilitatea CML Advocates Network (<http://www.cmladvocates.net/>), găzduit de către Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Berna, Elveția. Managementul de proiect, costurile traducerii și ale tipăririi au fost finanțate printr-o subvenție educațională nerestricționată, acordată de Bristol-Myers Squibb către CML Advocates Network.

Versiunea: 19 Sept 2014 (v3.4/2014)