

Vodič za lečenje odraslih bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML)

SGHML, Srpska grupa za hroničnu mijeloidnu leukemiju

SGHML Srpska grupa za hroničnu mijeloidnu leukemiju (abecednim redom)

Doc dr Nebojša Anđelković, Klinički centar Kragujevac
Dr Ana Bekić, NS, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Doc dr Andrija Bogdanović, Klinički centar Srbije, Beograd
Prof dr Darinka Bošković, Klinički centar Srbije, Beograd
Mr Vesna Đorđević, Klinički centar Srbije, Beograd
Prof. dr Zvonko Magić, Vojnomedicinska akademija, Beograd
Doc. dr Slobodan Marijanović, Vojnomedicinska akademija, Beograd
Doc. dr Dragomir Marisavljević, KBC Bežanijska Kosa, Beograd
Dr Nenad Milanović, NS, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Prof. dr Stevan Popović, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Dr Siniša Radulović, VNS, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Dr Zoran Tomašević, NS, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
As dr Ivana Urošević, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Prim. dr Toma Vukićević, Klinički centar Niš

Ovaj vodič za lečenje bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom predstavlja konsenzus svih članova SGHML, zasnovan je na do sadašnjim međunarodnim preporukama kao i mogućnostima njihovog ostvarivanja u Srbiji. Cilj vodiča je na nacionalnom nivou uskladi sve metode ispitivanja i lečenja bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom.

Vodič obuhvata inicijalnu procenu bolesnika pri dijagnozi kao i osnovne kriterijume dijagnostike CML prema ESMO kriterijumima (2005). Sadrži terapijske mogućnosti kao i principe odluka u lečenju bolesnika sa CML u zavisnosti od faze bolesti, a na osnovu nekoliko preporuka (European Leukemia Net CML Panel 2006 i NCCN preporuka 2007).

Svi stavovi u ovom Vodiču dati su na osnovu podataka iz publikovanih velikih kliničkih studija (tip dokaza A), analiza velikih kohortnih studija (tip dokaza B), kao i stavova nadnacionalnih grupa i panela koji se bave CML.

Sadržaj Vodiča:

- definicije CML (kriterijumi dijagnoze, definicije faza bolesti, indeksi rizika)
- citogenetska procena
- molekularna procena
- terapijske mogućnosti
- procena terapijskog odgovora
- algoritam lečenja bolesnika imatinibom
- alogena transplantacija matičnih ćelija
- druge terapijske opcije
- toksičnost terapije i modifikacije doze lekova
- pitanja fertilitnosti, koncepcije i trudnoće

Karakteristike CML

Hronična mijeloidna leukemija je retka bolest, čija je incidenca 1-2/100.000 stanovnika, po podacima SEER registra 1.38/100.000 i Evropskog registra 2007 *-100.000. Srednja starost pri dijagnozi bolesti je oko 60 godina, ali je oko 15% bolesnika mlađe od 45 godina

Osnovni kriterijum za dijagnozu bolesti:

- splenomegalija
- značajna leukocitoza sa/bez skretanja u levo do mijelocita, promijelocita i blasta, eozinofilija, bazofilija;
- blaga anemija, sa/bez trombocitoze
- izrazita granulocitna (mijeloidna) hiperplazija u kostnoj srži, bez izraženog prekida u sazrevanju (kriterijumi za hroničnu fazu odnosno akceleraciju)
- prisustvo Filadelfija (Philadelphia) hromozoma u najmanje 2 mitoze (ICCN kriterijum) u kostnoj srži ili perifernoj krvi konvencionalnom citogenetikom, optimalni broj za dijagnozu 10 mitoza
- Fluorescentna *in situ* hibridizacija, FISH, na perifernoj krvi/kostnoj srži u slučajevima odustva mitoza primenom dvojnih proba za bcr i abl.
- prisustvo *bcr-abl* fuzionog gena primenom RT-PCR tehnike pri dijagnozi u situacijama kada Philadelphia hromozom nije prisutan, ili postoje sumnje u njegov integritet

Hronična mijeloidna leukemija je dvo ili trofazična bolest. Osnovne dve faze bolesti su hronična, stabilna faza i faza transformacije, akutna faza, između kojih može postojati i prelazna faza, faza akceleracije. Definicije ovih faza bolesti su još uvek predmet stručnih diskusija i zavise od postojećih klasifikacija kao i uticaja mogućnosti lečenja na dalju prognozu bolesti. U postojećim publikacijama postoje dve preporuke koje definišu faze bolesti pri čemu je najvažnije definisati fazu akceleracije bolesti jer po njenom dijagnostifikovanju lečenje postaje znatno kompleksnije sa neizvesnijim rezultatom.

Ove dve preporuke su klasifikacija hematološki maligniteta Svetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2000 i modifikovani predlog European Leukemia Net (ELN) panela iz 2006 godine. Predlog ELN je nešto liberalniji u odnosu na WHO predlog u pogledu procenta blasta i odgovara ranijim klasifikacijama CML (FAB predlog 1979, 1982), i prilagođena je ranijim i trenutnim kliničkim istraživanjima efikasnosti terapije, jer je savremenom terapijom moguće uticati na tok bolesti i pri biološki lošijim pokazateljima bolesti (procenat blasta u odnosu na WHO preporuku).

Na Tabeli 1 dat je uporedni pregled ove dve klasifikacije faze akceleracije. Predlog panela SGHML je da se u redovnom kliničkom radu koristi predlog ELN panela iz 2006 godine, imajući u vidu našu vezanost za Evropske centre kao i činjenicu da je European Leukemia Network organizacija u čijem radu neposredno učestvujemo.

U sklopu sa tim smatramo da je bitan procenat blasta od 15-29% u perifernoj krvi ili u kostnoj srži, pri čemu zbir blasta i promijelocita može biti >30% uz blaste <30% (blasti >30% su kriterijum za blastnu krizu).

Predlozi ELN panela 2006 nisu obuhvatili neke odlike bolesti koje ukazuju na njenu nestabilnost, kao što su značajna ili progresivna splenomegalija (>10cm pod LRL), ili progresivna leukocitoza koje su rezistentne na terapiju i koje su definisane u WHO preporukama, za koje smatramo da predstavljaju bar negativne prognostičke parametre ako nisu deo slike faze akceleracije. Sličan značaj imaju i dodatne citogenetske aberacije, čiji je prognostički značaj nedovoljno jasan, ali je izvesno da pojava aberacija koje se nalaze u major ili minor putu citogenetske evolucije CML predstavljaju znake transformacije bolesti (dodatna Ph, izo17, +8, -7, -19) te ih tako i treba posmatrati.

Kriterijumi za fazu jasne transformacije bolesti, blastna kriza su mnogo jednostavniji i dati su na Tabeli 2. Na prvom mestu, bitan je ukupni procenat blasta (>30%), pojava hloroma kao i citogenetski nalazi koji ukazuju na neki od puteva transformacije CML. Dalja procena blastne populacije mora biti urađena u skladu sa protokolima za procenu bolesnika sa akutnom leukemijom (procena kostne srži, citohemijska bojenja, imunofenotipizacija protočnom citometrijom, imunofenotipizacija imunohistohemijom ukoliko je potrebna, citogenetika u cilju praćenja eventualnog terapijskog odgovora).

Inicijalna hematološka procena bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze

Prilikom inicijalne kliničke procene bolesnika neophodna je pažljiva procena svih bitnih parametara te je posebno potrebno obratiti pažnju i dokumentovati sledeće elemente bitne za dijagnozu i prognozu bolesnika:

- fizički pregled (hepato i splenomegalija u cm pod RL)
- krvna slika uz leukocitnu formulu na 200 ćelija,
- procenti blasta, promijelocita, eozinofila i bazofila u periferiji
- analize kostne srži: citologija, najmanje 200 (opt. 500) ćelija sa jedrom
 - konvencionalna citogenetika iz kostne srži (citogenetski protokol)
 - patohistološki pregled kostne srži, procena fibroze, blasta
- ultrazvučni pregled abdomena, procena hepatosplenomegalije
- molekularni uzorci za dokazivanje *bcr-abl* fuzionog gena (RNA) ili uzorci DNA za kasnije testiranje (molekularni protokol)
- molekularni uzorci za kvantifikaciju *bcr-abl/abl* odnosa (RQ-PCR test)*
- dodatni pregledi: standardne biohemijske analize (funkcija bubrega, jetre, urati), HBsAg, HCV i HIV test
- Izračunavanje faktora rizika (faza bolesti, WHO/ELN) i Sokal/Hasford risk skor
- Procena postojanja donora matičnih ćelija hematopoeze i planiranje HLA tipizacije, procena rizika transplantacije prema EBMT skor
- Dostavljanje podataka Nacionalnom registru bolesnika sa CML

U cilju procene rizika nastanka evolucije bolesti, u poslednjih 30 godina razvijeni su prognostički skorin sistemi sa ciljem da se omogući planiranje i individualizacija lečenja bolesnika sa CML. Ovi scoring sistemi su i danas potpuno validni što govori o njihovoj visokoj vrednosti u posmatranju biologije bolesti. Oni podrazumevaju isključivo parametre koji se dobijaju prilikom dijagnoze bolesti iz kliničkog pregleda i nalaza u perifernoj krvi (ručna diferencijalna formula je obavezna), i pre započinjanja bilo kakve terapije. U kasnijem toku bolesti ovi parametri nisu više od koristi. Danas su oni dostupni preko više internet adresa (tabela 3).

Bolesnici sa visokim Sokal ili Hasford skorom predstavljaju poseban problem jer se često nalaze na granici akceleracije tako da ponekad prilikom dijagnoze bolesti nije moguće definitivno razdvojiti ranu akceleraciju ili bolesnike sa lošim, visokim Sokal skorom.

Drugi bitan parametar za procenu i terapijsku odluku u sklopu lečenja bolesnika je i postojanje davaoca za transplantaciju matičnih ćelija (kostne srži) kao i rizik od takve intervencije. Za procenu tog rizika Evropska grupa za transplantaciju; EBMT, dala je svoj prognostički scoring sistem koji omogućava procenu komplikacija i smrtnosti u toku transplantacije kao i šanse za preživljavanje bolesnika posle transplantacije (tabela 4).

Protokol citogenetske procene bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze

Kako je CML jasno definisana postojanjem hromozomskog markera, Filadelfija hromozoma, citogenetska ispitivanja su neophodna u postavljanju dijagnoze bolesti i daljem praćenju lečenja, i nezamenljiva su u proceni postojanja drugih hromozomskih anomalija koje ukazuju na promene biologije bolesti.

Konvencionalna citogenetika:

- direktna preparacija materijala iz kostne srži bez stimulacije; standardna metoda Giemsa traka ili druga odgovarajuća citogenetska metoda
- dokazivanje prisustva Philadelphia hromozoma u najmanje 2 mitoze (ICCN kriterijumi 2005) u kostnoj srži za strukturne aberacije i trizomiju, odnosno u najmanje 3 mitoze u slučaju monozomije. Optimalni broj mitozu pri dijagnozi CML je najmanje 10 mitozu
- dokazivanje Philadelphia hromozoma u perifernoj krvi konvencionalnom citogenetikom, kao gore u slučaju nemogućnosti dobijanja materijala iz kostne srži
- provera konstitucionog kariotipa iz PHA stimulisanih limfocita periferne krvi u slučajevima dodatnih aberacija koje ukazuju na konstitutivne citogenetske promene
- rezultati se izdaju nakon složenog kariotipa i fotodokumentacije shodno ICCN kriterijumima

Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH):

- na perifernoj krvi/kostnoj srži u slučajevima odustva mitozu primenom dvojnih proba za *bcr* i *abl*.
- procena na 200 interfaznih jedara shodno publikovanim kriterijumima

Protokol citogenetske procene bolesnika u fazi praćenja terapije

U sklopu lečenja bolesnika sa CML, od velike je važnosti pratiti citogenetski odgovor na primenjenu terapiju, kao i pratiti pojavu rezistencije ili relapsa na lečenje ili pojavu novih hromozomskih aberacija. Zbog toga konvencionalna citogenetika predstavlja osnovnu metodu ispitivanja i praćenja i time ima prednost nad FISH metodom.

- Za bolesnike koji se leče imatinib mesilatom obavezna je citogenetska procena na 6 i 12 meseci lečenja (bitne tačke u proceni terapijskog odgovora i u donošenju odgovarajuće terapijske odluke), kao i procena na 9 i 18 meseci lečenja u slučaju neodgovarajućeg odgovora na terapiju pri procenama za 6/12 meseci lečenja, odnosno pri promeni/povećanju doze imatiniba.
- Dalje citogenetsko praćenje bolesnika na imatinibu je obavezno jednom godišnje kao i pri pojavi znakova hematološkog recidiva bolesti ili jasnog molekularnog recidiva
- Za bolesnike koji se leče alogenom transplantacijom kostne srži citogenetska procena je potrebna posle transplantacije u zavisnosti od transplantacionog protokola u smislu procene prihvatanja kalema i citogenetskog himerizma odnosno oko 3 meseca (D100) i oko 6 meseci (D180) od transplantacije. Dalje citogenetske procene zavise od znakova aktivnosti bolesti posle alogene transplantacije i prvenstveno su zasnovane na molekularnim a ne citogenetskim analizama.

Metodologija citogenetskog ispitivanja je već data ranije. Za konvencionalnu citogenetiku bitan je optimalni broj mitozu za procenu odgovora od najmanje 20 mitozu (posebno u proceni 6/12 meseci), dok je 10 mitozu isključivi tehnički minimum. Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH): na perifernoj krvi/kostnoj srži u slučajevima odustva mitozu primenom dvojnih proba za *bcr* i *abl*, i procenu na 200 interfaznih jedara.

Protokol molekularne procene u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti i kasnije u toku faze praćenja terapije

Inicijalna molekularna procena:

- kvalitativni RT-PCR RNA periferne krvi na *bcr-abl* u svim situacijama kada prisustvo Philadelphia hromozoma nije jasno dokazano
- uzmanje uzoraka za kvantitativni RQ-PCR na *bcr-abl/abl* RNA iz krvi shodno međunarodno usaglašenim kriterijumima (inicijalni procenat, "baseline")
- uzmanje uzoraka DNA za dodatna ispitivanja (mutacioni status...), posebno u bolesnika kod kojih je dijagnoza postavljena u fazi akceleracije*

Molekularna procena za bolesnike lečene imatinibom:

- kvantitativni RQ-PCR na *bcr-abl/abl* prema međunarodno usaglašenim kriterijumima posle postizanja kompletne citogenetske remisije na svaka 3 meseca. Izražavanje rezultata RQ-PCR u procentima shodno međunarodnim preporukama
- kao kriterijum molekularnog odgovora uzima se *bcr-abl/abl* odnos od $\leq 0.1\%$
- u slučaju porasta indeksa *bcr-abl/abl* za više od 1 log (10x) neophodna je procena trenda posle mesec dana i dalje mesečno do definitivne terapijske odluke,
- određivanje postojanja mutacija *bcr-abl* domena u slučaju hematološkog ili citogenetskog recidiva bolest; kod bolesnika sa akceleracijom praćenje na 3m.

Molekularna procena za bolesnike lečene transplantacijom:

- kvantitativni RQ-PCR na *bcr-abl/abl* kao što je već ranije rečeno, prema protokolu transplantacionog centra odmah posle transplantacije i dalje na 6 meseci u toku prve dve godine od transplantacije i dalje godišnje, odnosno u zavisnosti od dalje kinetike odnosa *bcr-abl/abl*

Terapijske mogućnosti za bolesnike sa CML

Napredak istraživanja biologije CML u poslednjih 20 godina doveo je do značajnog terapijskog napretka i do promena u stavovima u lečenju bolesnika. Današnje mogućnosti lečenja zavise na prvom mestu od faze bolesti u trenutku dijagnoze, prognostičkih faktora rizika, mogućnosti i rizika transplantacije matičnih ćelija hematopoeze i moraju se procenjivati za svakog bolesnika pojedinačno. Te mogućnosti su:

- inhibitori tirozin kinaze (imatinib mesilat...)
- alogena transplantacija matičnih ćelija
- primena terapije sa IFN- α ±AraC
- hemioterapija sa hidrokortisonom...

Dalje preporuke u ovom Vodiču se odnose samo na bolesnike koji se nalaze u hroničnoj fazi bolesti ili u fazi rane akceleracije.

Bolesnici u blastnoj transformaciji ili u fazi akceleracije sa tendencijom ka transformaciji bolesti (blasti >15%) treba da budu posebno sagledani u sklopu bolesti i opšteg stanja, stabilizovani tokom 2-3 meseca, pa ponovo procenjeni te shodno toj proceni dalje lečeni u smislu akutne leukemije ili CML u fazi akceleracije.

Na tabeli 5 dati su kriterijumi za procenu terapijskog odgovora shodno preporukama ELN panela i NCCN 2007 godine. Cilj terapije je postizanje kompletnog hematološkog odgovora kao i postizanje najmanje velikog, major odgovora posle 12 meseci lečenja i kompletnog citogenetskog odgovora na 18 meseci lečenja (tabela 6).

ELN panel je 2006 godine definisao pojam supoptimalnog odgovora na Imatinib (LeukemiaNet 2006, tabela 6) i time otvorio mogućnosti da se u tom slučaju može razmotriti promena doze imatiniba, odnosno eskalacija doze sa ciljem postizanja optimalnog odgovora u kritičnim vremenima procene (12 i 18 meseci). U slučaju neuspeha terapije postavlja se pitanje da li terapija imatinibom treba da se nastavi ili treba tražiti bolje načine lečenja (transplantacija na prvom mestu). Dosadašnje studije su pokazale da se u okviru ovakvog odgovora mora razmotriti i postizanje major citogenetskog odgovora na 12 meseci kao kriterijuma povoljnog terapijskog odgovora jer je pokazano da ti bolesnici imaju znatno bolje preživljavanje koje je komparabilno sa preživljavanjem bolesnika u potpunom citogenetskom odgovoru.

Predlog European LeukemiaNet iz 2006 godine je takođe ostavio otvoreno pitanje postizanja dodatnih hromozomskih abnormalnosti pri dijagnozi i u toku praćenja u okviru samog Ph⁺ klona kao i u Ph negativnim ćelijama (posebno promene u smislu delecije 9q) označavajući to kao „upozorenje“ do definitivnog razjašnjenja statusa bolesnika sa tim karakteristikama. Posebna pažnja je takođe stavljena na pitanje optimalnog odgovora na lečenje bolesnika sa „high risk“ parametrima (Sokal i Hasford). Neke dosadašnje studije su pokazale da kod ovih bolesnika odgovor na inhibitore tirozin kinaze, kao što je to imatinib, može biti sporen („slow responder“) te u nekih bolesnika ima smisla razmotriti mogućost eskalacije doze imatiniba.

Pitanje molekularnog odgovora je još uvek otvoreno. Naime, iskustvo sa velikim brojem studija i sa dugogodišnjom primenom transplantacije pokazalo je da potpuni gubitak bcr-abl transkripta nije čest događaj, zbog postojanja pula leukemijskih matičnih ćelija ali da je tokom vremena moguće postići značajan stepen depresije leukemijskog klona pa čak i njegov gubitak na nivou detekcije „nested“ PCR reakcije odnosno na nivou od 10⁻⁶.

U sličajevima kada dođe do gubitka hematološkog odgovora, gubitka citogenetskog odgovora ili značajnog porasta koncentracije transkripta *bcr-abl/abl*, kod bolesnika je neophodno uraditi kompletno citogenetsko ispitivanje kao i ispitivanja postojanja mutacija u *abl* kinaznom domenu.

Metode za procenu odgovora (LeukemiaNet 2006)

U cilju optimalnog lečenja bolesnika u svakom trenutku procene neophodno je naliniti odgovarajuće procene odgovora koje su preporučene od više studijskih grupa i koje su objedinjene u predloge ELN (LeukemiaNet 2006)

Hematološki odgovor (HR)

Procenjuje se na osnovu kliničkih kriterijuma i na osnovu nalaza krvne slike sa obavezni manualnom diferencijalnom formulom. Standardno, CHR se mora potvrditi 2 puta uzastopno. Praćenje bolesnika je obilno na 2 nedelje, do postizanja kompletne hematološke remisije a potom dalje u skladu sa drugim kontrolama.

Molekularni odgovor (MoIR)

Metoda je kvantitativni PCR primenom reverzne transkriptaze (RQ-PCR) na RNA periferne krvi. Prikazivanje rezultata kao standardizovana IS (Internacionalna skala) odnosno odnos bcr-abl/abl kao housekeeper gena (NIH Konsenzus). Inicijalno je 100%, a 3-ća vrednost skale je 0.1% odnosno -3 log. Praćenje lokalarnog odgovora na 3 meseca.

Citogenetski odgovor (CgR)

Metoda izbora morfološka citogenetika na >20 metafaza. FISH periferne krvi (>200N) samo ako ne može da se dobije srž. Praćenje bolesnika je u početku na 6 meseci do postizanja kompletnog citogenetskog odgovora, CCgR, a potom dalje jednom godišnje u smislu praćenja dodatnih hromozomskih aberacija.

Kriterijumi za inicijalnu primenu imatiniba u bolesnika sa CML

Uspešnost primene imatiniba u bolesnika sa CML zahtevaju odgovarajuću inicijalnu procenu koja je prikazana na algoritmu na shemi 1. U celini, pored osnovnih bioloških varijabli vezanih za samu CML i pridružene bolesti od značaja je i postojanje mogućnosti za transplantaciju kostne srži. Ukratko, kriterijumi pri proceni su:

- bolesnici moraju da budu u hroničnoj fazi ili fazi rane akceleracije bez značajnog ekscesa blasta
- bolesnici, <40g života, sa high risk oblikom CML (Sokal/Hasford) i sa niskim rizikom u transplantaciji (EBMT 0-1), kandidati su za alogenu transplantaciju ukoliko imaju HLA podudarnog porodičnog davaoca
- bolesnici ne smeju da imaju prethodna maligna oboljenja, posebno ne lečena hemio i radioterapijom sem ukoliko je reč o tumorima kože, PVU, ili ako je remisija >5 godina
- bolesnici ne smeju da imaju znake aktivne lezije jetre odnosno znake hroničnog hepatitisa bilo koje geneze a trebalo bi da budu i HBsAg i HCV negativni zbog mogućnosti hepatotoksičnosti
- bolesnici moraju da imaju u celini dobar performans status (WHO SP0-2), bez značajnih kardiovaskularnih problema, posebno bez znakova srčane insuficijencije (NYHA \leq 2)
- bolesnici ne mogu da primaju aktivnu terapiju za TBC, HIV, teže glivične infekcije... zbog mogućih interakcija sa imatinibom

Protokol za procenu primene alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze od HLA podudarnog srodnog ili dobrovoljnog davaoca

Transplantaciona procena:

- pri dijagnozi, kandidati za transplantaciju kao ranu opciju lečenja su bolesnici sa visokim rizikom (Sokal/Hasford), <40 godina života, sa HLA podudarnim srodnim davaocem, čiji je EBMT skor rizika transplantacije nizak, uz druge uslove za BMT;
- u kasnijem lečenju svi bolesnici <40 (45) godina, bez hematološkog odgovora (na 3m), bez citogenetskog odgovora na 6 ili 12 meseci lečenja imatinibom, bez odgovora ili sa lošim citogenetskim odgovorom (Ph hromozom >35% mitozu), ili slikom recidiva bolesti, kandidati su za alogenu transplantaciju matičnih ćelija od HLA srodnika ili dobrovoljnog davaoca iz baze, posebno kada je EBMT skor nizak ili umeren (od 0-3).

Transplantacioni protokol:

- zavisi od stava i prakse centra u kome se obavlja transplantacija
- preporučuje se klasična transplantacija sa kalemom kostne srži i primenu klasične terapije kondicioniranja (BuCy, CyTBI...), bez manipulacije graftom, uz uobičajenu profilaksu GvHD bolesti
- drugi transplantacioni modaliteti (RIC, haplo, PBSCT...) rezervisani su za posebne slučajeve u zavisnosti od stava tima centra za transplantaciju
- Praćenje bolesnika posle transplantacije:
 - citogenetsko praćenje u smislu procene himerizma, kao i kinetike gubitka Ph
 - kvantitativni RQ-PCR na *bcr-abl/abl* kao što je to već navedeno, prema protokolu transplantacionog centra odmah posle transplantacije i dalje na 6 meseci u toku prve dve godine od transplantacije odnosno u zavisnosti od dalje kinetike odnosa *bcr-abl/abl* a prema protokolu centra za transplantaciju

Druge terapijske opcije u bolesnika sa CML

Hidroksiurea

- hidroksiurea u dozi od 2 gr/d može se primeniti inicijalno u cilju redukcije leukocitne mase u bolesnika sa $Le > 20 \times 10^9/L$, a pre započinjanja terapije sa imatinibom.
- bolesnike koji nisu kandidati za lečenje imatinibom (loš performans, pridružena oboljenja...) kao i bolesnike kod kojih se javila značajna toksičnost imatiniba treba lečiti primenom hidroksiuree

Interferon 2 α

- interferon kao terapijska opcija primenjuje se kod bolesnika i bolesnica kod kojih postoji želja za koncepcijom odnosno trudnoćom, kod kojih je primena imatiniba stoga kontraindikovana
- u nekih, posebno odabranih bolesnika koji su morali da obustave imatinib zbog toksičnosti, treba razmotriti primenu eskalacionih doza Interferona 2 α do maksimalne doze of 5 MU/m² dnevno uz AraC (20mg/m²/d 10 d. mesečno odnosno aproksimativno 100mg nedeljno)

Preporučene doze Imatiniba, način primene i neželjeni efekti

Shodno preporukama proizvođača firmi „Novartis“ i preporukama ELN LeukemiaNet inicijalne doze imatiniba su za hroničnu fazu CML 400 mg/dnevno i za fazu akceleracije 600 mg/dnevno. U slučajevima neuspeha prethodne terapije doza leka se može povećati do registrovanih 600/800 mg/dnevno (eskalacija doze, sheme 2 i 3).

Doze do 400mg uzimaju se jednokratno, uz dosta tečnosti (>2 dl), dok se doze od 600/800mg u dve pojedinačne doze sa time da se večernja doza treba da uzme najmanje 1 sat pre spavanja zbog digestivnih problema koji mogu nastati posle primene leka.

Kako primenjivati imatinib. Najčešće je primena imatiniba odmah po dijagnozi uz inicijalnu leukoredukciju hidrokisureom tokom nekoliko nedelja. Neophodno je obratiti pažnju na mogućnost hiperurikemije i pojave sindroma lize tumora, što je češće u bolesnika sa akceleracijom. Brzina delovanja imatiniba nije velika i obilno se dešava postepeni pad broja leukocita tokom bar 2 nedelje, 4-6 nedelja terapije je porebno za normalizaciju nalaza; pad broja trombocita se javlja nešto kasnije, oko 3-4 nedelje od početka lečenja, a normalizacija oko 4-8 nedelja. Kod bolesnika, posebno sa većim rizikom, moguća je hipoplazija kostne srži i pojava jatrogene pancitopenije u sklopu terapijskih efekata tokom 2.-4. meseca lečenja pa i kasnije.

Najčešći neželjeni efekti Imatiniba

bolesnici u ranoj hroničnoj fazi bolesti

Problem	% bolesnika	% SAE (CTC 3-4)
Retencija tečnosti (posebno edemi)	64-71	2-5
Mučnina	60-70	2-5
Povraćanje	32-56	1-3
Dijareja	42-55	2-4
Bolovi i grčevi mišića	27-55	0.4-1
Osip po koži	35-42	3-5
Artralgije	25-36	1-6
Bol u stomaku	29-33	0.6-5
Prolazno povećanje transaminaza	21-24	1-2

Hematološki efekti su terapijski

neutropenija, anemija, trombocitopenija efekti leka

Modifikacija doze Imatiniba

Imajući u vidu ukupne hematološke efekte primene imatiniba kod većine bolesnika sa mogu javiti elementi hematološke toksičnosti koji se gradiraju shodno uobičajenim predlozima (CTC/NIH skala toksičnost). Pored toga, imatinib u svome delovanju inhibira i druge tirozin kinaze kao i normalnu aktivnost *abl* i *c-kit* u organizmu što dovodi do nehematološke toksičnosti koja zahteva modifikaciju doze leka. Najozbiljniji problem je hepatotoksičnost imatiniba koja je delom posledica i hepatičnog metabolizma leka, i predstavlja čest razlog za obustavljanje daljeg lečenja. Ukupna procena toksičnosti je data na tabelama 7 i 8.

Generalna shema primene imatiniba u slučajevima toksičnosti zavisi od stepena oštećenja i ozbiljnosti promena. U slučajevima HEMATOLOŠKE TOKSIČNOSTI, ukoliko se jave dva ataka u trajanju do 2 nedelje u Gradusu 3&4 (ANC<1.0 i/ili Tr<50) obustavlja se primena leka do rezolucije promena u gradus ≤ 2 (ANC>1.0 ili Tr>50) i dalje se lečenje nastavlja bez redukcije doze. U slučaju pojave jednog ataka toksičnosti u trajanju >2 nedelje u Gradusu 3&4 (ANC<1.0 i/ili Tr<50) ili ukoliko se javi treći atak slične toksičnosti, Gradus 3&4. u trajanju kraćem od 2 nedelje, dozu leka treba redukovati na 300 odnosno 400 (600mg) po popravljaju nalaza na gradus ≤ 2 . Za anemiju u toku lečenja bolesnika (CTC Gr 3 Hb<80 (65-80 g/L) i Gr 4 Hb <65 g/L) nema modifikacije doze, niti se kod bolesnika savetuje prekid terapije, ali je moguće primeniti ili Eritropoetin ili transfuziju koncentrovanih eritrocita. Principi lečenja leukopenije su u principu isti sa time da je kod bolesnika moguć "rescue" sa G-CSF do oporavka neutrofila na ANC >1.0 sem u slučaju jasne akceleracije bolesti.

U slučajevima NEHEMATOLOŠKE TOKSIČNOSTI, princip je sličan, ali je granica za prekid leka toksičnost gradus 2 (tabela 8). Pojava jednog ataka toksičnosti Gr 2 koji ne traje duže od 2 nedelje zahteva obustavu leka do rezolucije promena (na Gradus ≤ 1), i ponovo nastavljanje terapije u istoj dozi. Ukoliko se javi atak sa toksičnošću Gr 3&4, to zahteva obustavu leka do rezolucije promena (Gradus ≤ 1) i dalju redukciju doza. U slučaju recidiva toksičnosti manjeg stepena (Gr 2) ili dužeg trajanja toksičnosti u Gradusu 2 odnosno preko 2 nedelje, potrebno je redukovati dozu imatiniba u daljem nastavku lečenja. Ukoliko dođe do dalje progresije toksičnosti i pored prekida leka, bitan je maksimalni intenzitet toksičnosti u proceni intenziteta promena i terapijske odluke.

Simptomatska terapija neželjenih efekata

Većina neželjenih efekata imatiniba su u principu prolazini mada postoje tegobe koje zahtevaju primenu odgovarajuće simptomatske terapije. U celini, ta terapija se uklapa u postojeće terapijske sheme pa se predlaže sledeće:

edemi: smanjenje soli u ishrani, diuretici (furosemid, tiazidi)

mučnina i povraćanje: promena načina uzimanja leka, umereniji tip dijetete; metoklopramid ili setroni

dijareja: umereniji tip ishrane, izbegavanje "jake" hrane; loperamid po shemi, do 12-16mg/d, druge suportivne i simptomatske mere u težim slučajevima

grčevi i bolovi u mišićima, skeletu: unošenje Ca i Mg, za grčeve kinin, benzodiazepini, NSAID, za bolove: NSAID, Cox-2 inhibitori, NE PARACETAMOL

osip po koži: antihistaminici, kortikoidne masti, jednokratno sistemski kortikoidi

hepatotoksičnost: "transaminazitis", eliminacija drugih hepatotoksina (alkohol, interakcije sa lekovima), korekcija doze leka. Najčešći razlog za prekid

Reproduktivne funkcije i CML

Sva dosadašnja istraživanja su pokazala da je imatinib u principu teratogen zbog efekata koje ima na različite tirozin kinaze neophodne za rast i razvoj ploda. Sa druge strane, pokazano je da imatinib u celini ne deluje na fertilitet i da nema kumulativne germinativne toksičnosti što znači da se može primenjivati kod bolesnika posle odgovarajuće pauze.

Kod svih bolesnika sa CML u generativnom periodu, neophodno je obaviti razgovor i bolesnike obavestiti o neželjenim efektima različite terapije CML na pitanja koncepcije, plodnosti i trudnoće. Kod muškaraca treba razmotriti mogućnost krioprezervacije sperme, a obavezno to učiniti pre sprovođenja postupaka alogene transplantacije posle čega je sterilnost apsolutna. Kod žena, treba razmotriti pitanje koncepcije u sklopu razgovora o transplantaciji ali i pre primene terapije imatinibom, i razmotriti neophodnost kontracepcije u slučaju terapije imatinibom (svi vidovi fizičke kontracepcije kao i hormonska kontracepcija).

Ukoliko je pitanje koncepcije i trudnoće izuzetno aktuelno, lečenje treba sporovesti primenom interferona do koncepcije a potom ukoliko je u pitanju bolesnica, daljom primenom interferona tokom cele trudnoće a uvođenje imatiniba započeti posle porođaja.

Kod bolesnika na terapiji imatinibom, u fazi indukcije citogenetskog odgovora treba insistirati na nastavku primene imatiniba do kraja bar prve godine terapije. Ukoliko se postigne stabilan CCgR kao i molekularni odgovor koji perzistiraju bar godinu dana, bolesnici i bolesnice koje žele decu mogu obustaviti primenu imatiniba ali uz primenu održavanja ovoga odgovora Interferonom 2 α . Kod muškaraca treba napraviti pauzu od oko 2-3 meseca, a potom nastavljaju imatinib posle uspešne koncepcije, dok žene ne smeju da stanu u drugom stanju do 3m od prekida imatiniba; imatinib ne sme da se primenjuje tokom trudnoće i laktacije. Kod žena, terapija imatinibom se vraća posle porođaja (1-2 meseca od porođaja) sem u slučaju dojenja. Kod žena koje su napravile prekid terapije imatinibom, potrebna je puna hematološka procena stanja bolesti pre započinjanja ponovnog lečenja

Interakcije Imatiniba i drugih lekova

Imajući u vidu metabolizam imatiniba preko citohroma 450 u jetri, moguće su brojne interakcije imatiniba i drugih lekova. Zbog tih interakcija, neki lekovi su kontraindikovani u bolesnika na terapiji imatinibom, ili se jednostavno kod tih bolesnika imatinib i ne započinje. Prema mehanizmima delovanja, interakcije između imatiniba i drugih lekova dovode do povećanja toksičnosti imatiniba, smanjuju efikasnost imatiniba ili imaju još uvek nedovoljno procenjene efekte.

inhibicija CYP450 i povećanje doze i toksičnosti imatiniba

amiodaron, verapamil, cimetidin, ranitidin (slabo), klaritromicin, ciklosporin, danazol, eritromicin, sok od grejpfruta, lekovi u sklopu HAART, konazoli, norfloksacin, izonijazid, etinil estradiol valproat

aktivacija CYP450 i smanjenje efikasnosti imatiniba

barbiturati i karbamazepin, fenitoin, primidon, kortikoidi, griseofulvin, progesteron, rifampicin, nafcilin, kumadini, kantarion

Interakcije Imatiniba i drugih lekova

kompeticija na nivou CYP450 i nepoznato delovanje na efekte imatiniba

spisak lekova je vrlo veliki (supstrati za CYP450), iz svih grupa lekova

- acetaminofen, fentanil, morfin i metadon,
- blokatori Ca kanala, digitoksin, enalapril, antiaritmici, kinin/din, neki β blokatori, lidokain, neki statini
- varfarin, neki citostatici kao doksorubicin, vinblastin, ciklofosfamid, tamoksifen
- kafein, kanabis, kokain, kodein, hlorpromazin, amitriptilin, cinarizin, bromazepam, klonazepam,
- klindamicin i klaritromicin, tetraciklini, eritromicin, konazoli,
- estradiol i etinil estradiol, oralni kontraceptivi, kortizol i deksametazon
- setroni, metoklopramid, cisaprid, protonski blokatori

Reference i skraćenice

1. NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.2.2007, www.clinicaltrials.gov
2. Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloidleukemia. recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood prepublished May 18, 2006; DOI 10.1182/blood-2006-02-005686
3. Novak A, Kruškić M, Pantić M, Jurukovski V. Rapid method for obtaining high-quality chromosome banding in the study of hematopoietic neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;74:109-14
4. Lisa G. Shaffer, Niels Tommerup, Editors. *ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S. Karger, 2005
5. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-799.
6. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 850-858.
7. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol.* 2004;125: 613-620.
8. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1031-1037.
9. Peggs K, Mackinnon S. Imatinib mesylate-the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:1048-1050.
10. Goldman J, Mahon F, Reiffers J. Imatinib for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2003; 40 (Suppl 2): 1-113.
11. Stone RM. Optimizing Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: A Rational Approach. *Oncologist* 2004; 9: 259-270.
12. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002; 346: 645-652.
13. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003; 348:994-1004.
14. ICSG on CML and GITMO. Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. *Clin Oncol.* 1999; 17: 1858-1868.
15. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998; 352: 1087-1092.
16. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1421-1432.
17. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer.* 2003; 98: 2636-42.
18. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenousleukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 3425-3432.

19. Hughes TP, Branford S, Reynolds J, et al. Maintenance of Imatinib dose intensity in the first six months of therapy for newly diagnosed patients with CML is predictive of molecular response, independent of the ability to increase dose at a later point. *Blood*. 2005; 106: 51a, abstract 164.
20. Goldman JM, Hughes T, Radich J, et al. Continuing reduction in level of residual disease after 4 years in patients with CML in chronic phase responding to first line Imatinib in the IRIS study. *Blood*. 2005; 106: 51a, abstract 163.
21. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood*. 2004; 104: 2204-2205.
22. Rousselot P, Huguet F, Cayuela JM, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia in complete molecular remission for more than two years. *Blood*. 2005; 106: 321a, abstract 1101.
23. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2003; 101: 473-475.
24. Cortes J, Giles F, O'Brien S, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood*. 2003; 102: 83-86.
25. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004; 103: 2873-2878.
26. Hughes T, Branford S, Reynolds J, et al. Higher-dose Imatinib (600 mg/day) with selective intensification in newly diagnosed CML patients in chronic phase; cytogenetic response rates at 12 months are superior to IRIS. *Blood*. 2004; 104: 286a, abstract 1001.
27. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*. 2002; 16: 2190-2196.
28. O'Dwyer M, Mauro MJ, Blasdel C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood*. 2004; 103: 451
29. ESMO Minimum Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of chronic myelogenous leukemia (CML) *Annals of Oncology* 16 2005, (Supplement 1): i52-i53