

Preporuke za lečenje bolesnika sa HML-om

Kratak pregled preporuka Evropske grupe za leukemije iz 2020. za lečenje hronične mijeloidne leukemije prilagođen pacijentima

Objavio



CML Advocates Network

Sadržaj

Predgovor radne grupe	2
Uvod	3
Dijagnostički postupci	3
HML kod različitih populacija (epidemiologija).....	3
Prognostički faktori u vreme postavljanja dijagnoze	4
Definicije odgovora	4
Praćenje, odgovor na lečenje i značajne tačke	5
Trenutno dostupni načini lečenja HML-e	6
Lečenje u prvoj liniji.....	6
Imatinib (Glivec® ili Gleevec® ili generički imatinib).....	7
Dasatinib (Sprycel®)	7
Nilotinib (Tasigna®)	7
Bosutinib (Bosulif®)	7
Radotinib (Supect®).....	8
Interferon alfa (IFN α).....	8
Generički lekovi.....	8
Cene TKI i isplativost	8
Druga linija lečenja.....	8
Lečenje nakon druge linije	9
Ponatinib (Iclusig®).....	9
Toksičnost, neželjena dejstva i komplikacije	10
Opcije u lečenju kod rezistentnih <i>BCR-ABL</i> mutacija	11
Lečenje faze akceleracije HML-e	11
Transplantacija matičnih ćelija	12
Kvalitet života	12
Remisija bez terapije.....	12
Trudnoća i roditeljstvo	13

Predgovor radne grupe

Hronična mijeloidna leukemija (HML) je redak oblik raka krvi i koštane srži. HML je vrsta leukemije koja se prvo javlja u matičnim ćelijama koštane srži. Matične ćelije normalno sazrevaju u bilo koji od tri glavna tipa krvnih ćelija: bela krvna zrnca, crvena krvna zrnca ili krvne pločice. Kada matične ćelije ne sazrevaju normalno, to dovodi do toga da se proizvodi previše belih krvnih zrnaca, tada se javlja HML. Vremenom, ćelije HML-e zamenjuju normalne ćelije u koštanoj srži što sprečavaju da koštana srž stvara zdrave krvne ćelije. Kako bolest napreduje, broj normalnih belih krvnih zrnaca se smanjuje.

Postoje tri faze HML-a:

Hronična faza (CP) – to je početna faza u kojoj telo proizvodi previše belih krvnih zrnaca. Ova faza može da traje od nekoliko meseci do nekoliko godina. Ako se simptomi pojave, obično su blagi i mogu da se ne primete lako.

Faza akceleracije (AP) – ako se ne primenjuje biološki efikasna terapija, ćelije HML-e mogu pretrpeti više novih bioloških promena i bolest prelazi u stadijum akceleracije (ubrzanja).

Faza blastne krize (BP) – u ovoj fazi u krvi ili koštanoj srži nagomilavaju se nezrele ćelije, prisutno je više od 20% nezrelih ćelija leukemije koje se nazivaju blasti, bolest se pogoršava i opšte stanje pacijenta je loše.

Kod ljudi svaka ćelija sadrži 22 para hromozoma i 2 polna hromozoma (XX ili XY). Svaki hromozom sadrži na hiljade gena. U ćelijama HML deo hromozoma 9 se prebacuje na deo hromozoma 22. To dovodi do stvaranja tzv. Filadelfija (Ph) hromozoma. Kao rezultat toga, deo gena pod nazivom *ABL1*, koji se normalno nalazi na hromozomu 9, povezuje se sa genom pod nazivom *BCR* koji se nalazi na hromozomu 22. Rezultat toga je nenormalan gen pod nazivom *BCR-ABL* na hromozomu 22. Ovaj gen kontroliše proizvodnju proteina koji ima funkciju tirozinske kinaze. Tirozinske kinaze učestvuju u deobi (umnožavanju) ćelijama. Međutim, novonastali nenormalni gen stvara tirozinsku kinazu sa poremećenom funkcijom koja proizvodi previše belih krvnih zrnaca. Lečenje koje je usmereno na blokiranje ove nenormalno aktivne tirozin kinaze dovelo je do revolucije u lečenju HML-a.

Evropska grupa za leukemije (ELN), javno finansirana istraživačka mreža, sačinila je **preporuke za lečenje HML-a** prvi put 2006, a zatim ih je ažurirala 2009, 2013. i ponovo 2020. godine. Sa trenutnim preporukama za odrasle pacijente sa HML-om saglasilo se 34 stručnjaka za HML iz Evrope, Amerike i Azijsko-pacifičkog regiona, a na osnovu najboljih, dostupnih naučnih podataka u vreme objavljivanja. ELN je pripremila preporuke za lekare i pacijente u cilju boljeg razumevanja HML-a.

Ažuriranje ELN preporuka 2020. godine je posledica činjenice da su dostupne nove mogućnosti lečenja. Preciznije, odobrene su prve generičke formulacije inhibitora tirozinske kinaze (TKI) za HML. U procenu bolesnika uveden je i novi skoring indeks za procenu stope dugoročnog preživljavanja (ELTS), a identifikovani su i novi faktori rizika. Dijagnostički testovi sada su detaljnije opisani. Preporučuje se praćenje odgovora na lečenje putem kvantitativne lančane reakcije polimerizacije (PCR) kad god je to moguće. Prestanak lečenja i postizanje emisije bez terapije (TFR) mogu se smatrati ciljem za kvalifikovane pacijente koji imaju pristup čestom i visokokvalitetnom molekularnom praćenju. Sada su dostupne i nove preporuke za planiranje porodice.

Za Vas smo sačinili kratak pregled preporuka ELN-a koje možete koristiti u razgovoru o svojoj bolesti i izboru lečenja sa svojim lekarom. Kratak pregled preporuka sačinila je radna grupa koju čine sledeći predstavnici pacijenata:

- **Denis Costello**, (predsednik radne grupe), „CML Advocates Network“
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / „LeukaNET“, Nemačka
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / „Israeli CML Patients Organisation“, Izrael
- **Jana Pelouchová**, „Diagnóza leukemie“, Republika Češka
- **Felice Bombaci**, „Gruppo AIL Pazienti LMC“, Italija
- **Cornelia Borowczak**, „LeukaNET“, Nemačka
- **Rita Christensen**, „LYLE - Patient organization for Lymphoma, Leukemia and MDS“, Danska
- **Jelena Čugurović**, „CML udruženje Srbije“, Srbija
- **Zack Pemberton-Whiteley**, „Leukaemia Care“, Ujedinjeno Kraljevstvo

Kratak pregled su pregledali sledeći stručnjaci:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Univerzitetska klinika Jena, Nemačka
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Univerzitet u Bordou i „Bergonié Institute“, Francuska
- **Prof. Guiseppe Saglio**, Univerzitet u Torinu, Italija
- **Prof. Jerald Radich**, Istraživački centar za rak „Fred Hačinson“, Sijetl, SAD
- **Prof. Pia Raanani**, Zdravstveni centar „Rabin“ Petah Tikva, Izrael

Uvod

Lečenje hronične mijeloidne leukemije (HML) promenilo se poslednjih nekoliko godina. HML je evoluirala od raka opasnog po život do bolesti koja se može kontrolisati. Većina pacijenata ima koristi od izuzetno efikasne klase lekova pod nazivom inhibitori tirozinske kinaze (TKI). Danas je dostupno nekoliko lekova iz TKI grupe. Međutim, lečenje ovim lekovima je skupo i može da dovede i do nekih komplikacija. Stoga bi terapijom trebalo da upravljaju lekari koji su posebno obučeni za lečenje specifičnih potreba svakog pacijenta.

Mnogi pacijenti sa hroničnom fazom HML-e dobro reaguju na lečenje i imaju gotovo normalan životni vek. Neki pacijenti uspevaju da postignu stabilan duboki molekularni odgovor (DMR). Ti pacijenti, takođe, time ispunjavaju uslove da prestanu da uzimaju TKI lekove i da nastave život bez lekova. To se naziva remisija bez terapije (TFR). Ovaj cilj lečenja može biti dostupan samo malom broju pacijenata koji imaju pristup efikasnim lekovima i kvalitetnom praćenju. Za većinu pacijenata glavni ciljevi lečenja obuhvataju postizanje velikog molekularnog odgovora (MMR) i normalno preživljavanje.

Dijagnostički postupci

Da bi se utvrdilo da li pacijent boluje od HML-e sprovodi se nekoliko testova i pregleda. To su:

- **Fizički pregled** – lekar Vas neposredno pregleda, posebno zbog procene veličine slezine i jetre. Ako imate HML, može Vam biti uvećana slezina, ređe jetra.
- **Kompletna krvna slika** – uzima se krv iz vene kako bi se ispitao tip i broj različitih vrsta krvnih ćelija.
- **Citološko i citogenetsko ispitivanje** – uzima se uzorak ćelija koštane srži (**aspirat koštane srži**) pomoću šuplje igle. Ovaj test omogućava lekaru da utvrdi izgled i broj ćelija krvi u koštanoj srži gde one nastaju i da proceni procenat nezrelih ćelija, blasta, a time i stadijum HML. Pored toga, može Vam se iglom uzeti i mali komad kosti (veličine palidrvca) kako bi se dodatno proverio procenat blasta u srži (**biopsija koštane srži**). Prisustvo povećanog procenta ćelija blasta u uzorku srži ukazuje na to da kod pacijenta postoji veći stepen rizika. Ćelije koštane srži se ispituju i pomoću citogenetskog ispitivanja. **Analiza hromozomskih traka (CBA)** se koristi za otkrivanje Filadelfija hromozoma, ali i drugih abnormalnosti hromozoma koji kod pacijenata ukazuju na veći stepen rizika od pogoršanja bolesti. Drugi test poznat kao **fluorescentna in-situ hibridizacija (FISH)** služi za identifikaciju *BCR-ABL* gena (gen bitan za nastanak HML-e) u slučajevima kada se Filadelfija hromozom ne može otkriti klasičnim citogenetskim ispitivanjima i ako kvalitativni PCR test nije dostupan.
- **Kvalitativna lančana reakcija polimerizacije (PCR)** – ovaj izuzetno osetljiv test otkriva postojanje *BCR-ABL* gena u ćelijama krvi ili koštane srži. Ovaj test se mora uraditi u vreme postavljanja dijagnoze HML-e. Nakon toga se koristi kvantitativni PCR test. Rezultati kvantitativnog testa služe kao referentne vrednosti i koriste se za procenu promena u količini *BCR-ABL* gena kako bi se utvrdila efikasnost lečenja.
- **Elektrokardiogram (EKG)** – snimaju se električni signali u srcu kako bi se proverilo postojanje nekih bolesti srca i poremećaji u sprovođenju signala u srcu.
- **Biohemijski profil krvi** – iz uzorka krvi iz vene sprovode se standardni biohemijski testovi čiji je cilj da se ustanovi stanje organizma kao i funkcije nekih organskih sistema.

Vaš lekar može da zatraži da se podvrgnete i drugim dijagnostičkim postupcima. To će zavisi od vaših zdravstvenih problema, istorije bolesti i drugih bolesti koje možda imate.

HML kod različitih populacija (epidemiologija)

HML može da se javi kod bilo koga, u bilo kojoj starosnoj grupi. U zapadnim zemljama, pacijenti su u proseku stariji (preko 50 godina). U Africi ili Aziji HML se češće javlja u mlađim starosnim grupama uključujući decu i adolescente.

Starosna dob pacijenta igra važnu ulogu u lečenju HML-e i trebalo bi je uzeti u obzir prilikom odlučivanja o načinu lečenja. Stariji pacijenti se češće leče od drugih, pridruženih, bolesti. Kod mlađih pacijenata, planiranje porodice i problemi u vezi sa trudnoćom su ključni u izboru načina lečenja.

Prognošički faktori u vreme postavljanja dijagnoze

U vreme postavljanja dijagnoze HML-e starosna dob, veličina slezine i drugi parametri kao što je krvna slika mogu uticati na to kakav će biti odgovor na lečenje pomoću TKI lekova. Te prognošičke faktore treba proceniti pre nešto što se započne bilo kakvo lečenje. Prognošički faktori se koriste za izračunavanje relativnog stepena rizika kod pacijenta. Poznavanje stepena rizika pomaže Vama i Vašem lekaru da se izabere najbolji način lečenja.

Koriste se tri prognošička sistema za izračunavanje rizika od progresije bolesti i za procenu preživljavanja kod HML-e: Sokal, Euro i EUTOS. Četvrti sistem, specifičniji ELTS sistem, procenjuje mogućnost dugotrajnog preživljavanja i razvijen je 2016. godine. Stručnjaci ELN-a preporučuju korišćenje novog ELTS sistema umesto starijih. Sistem ELTS procenjuje individualni rizik smrti od HML-e i isključuje smrtno ishode zbog drugih oboljenja. To je moguće, zato što većina pacijenata danas ima približno normalan životni vek i ne umiru od pogršanja same HML-e.

Ostali prognošički faktori koji su prisutni u vreme postavljanja dijagnoze HML-e, takođe, mogu da utiču na rezultat lečenja i trebalo bi ih pažljivo pratiti. To su pojava fibroze odnosno višak vezivnog tkiva u uzorku biopsije koštane srži i dodatne promene na hromozomima (tzv. dodatne hromozomske aberacije ili ACA) u ćelijama sa prisutnim Filadelfija hromozomom.

Definicije odgovora

Cilj lečenja TKI lekovima je da se postigne remisija bolesti. Kod HML-e odgovor na lečenje procenjuje se merenjem količine preostalih kopija *BCR-ABL* (koji se još nazivaju transkripti). Postoje različiti nivoi odgovora:

- **Kompletan hematološki odgovor (CHR)** – broj ćelija krvi u krvnoj slici se normalizovao. Testovi krvi ne pokazuju prisustvo nezrelih ćelija bele krvne loze. Takođe, ako je prvobitno bila uvećana, slezina se vratila na normalnu veličinu.
- **Kompletan citogenetski odgovor (CCgR)** – citogenetska analiza ćelija koštane srži ne pokazuje nijednu ćeliju koja nosi u sebi Filadelfija hromozom u najmanje 20 analiziranih metafaza (metafaza je stadijum u procesu deobe ćelija gde se najbolje vide hromozomi).
- **Veliki molekularni odgovor (MMR)** – kvantitativni PCR test još uvek može da otkrije prisustvo *BCR-ABL gena*, ali na nižem nivou (<0,1%). To se smatra odličnim odgovorom.
- **Duboki molekularni odgovor (MR4 ili MR4.5)** – vrlo osetljivi kvantitativni PCR test još uvek može da otkrije *BCR-ABL gen*, ali na vrlo niskom nivou, blizu najniže granice otkrivanja (*BCR-ABL* <0,01% za MR4 i <0,0032% za MR4.5). Takođe, kod nekih bolesnika se ne može otkriti *BCR-ABL gen*, mada je on verovatno u tako malim količinama da je nedektabilan. Laboratorije za ispitivanje bi trebalo da navedu osetljivost svog PCR testa u rezultatu. Mogu se otkriti niski nivoi *BCR-ABL* od čak $\leq 0.001\%$ (vidi Tabelu 1).

Molekularni odgovor se meri na standardizovan način prema Međunarodnoj skali (IS). Laboratorija za ispitivanje će proceniti broj kopija *BCR-ABL* u odnosu na broj kopija referentnog gena kao što je prikazano u Tabeli 1 (kopije ABL1 kao kontrolnog gena ili drugog međunarodno prihvaćenog gena kao što je gen GUSB).

Tabela 1

	MMR	MR ⁴	MR ^{4.5}	MR ⁵
Minimalan broj kopija referentnog gena u uzorku	10.000 ABL1 ili 24.000 GUSB	10.000 ABL1 ili 24.000 GUSB	32.000 ABL1 ili 77.000 GUSB	100.000 ABL1 ili 240.000 GUSB
Kopije referentnog gena <i>BCR-ABL</i> na Međunarodnoj skali u procentima	$\leq 0,1\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,001\%$

\leq znači manje ili jednako

Praćenje, odgovor na lečenje i značajne tačke

Lekar će pratiti odgovor na lečenje TKI lekom sprovođenjem testova (kako je prikazano u Tabeli 2). Neki pacijenti reaguju i njihovo lečenje se nastavlja. Ostali pacijenti ne reaguju optimalno na lečenje ili mogu da postanu rezistentni na TKI lek pa je potrebna promena načina lečenja. Najzad, nekim pacijentima će možda biti potrebna promena lečenja jer ne podnose taj lek.

U mnogim zemljama dostupna su visokokvalitetna molekularna ispitivanja. Citogenetsko ispitivanje više nije potrebno da bi se pratio odgovor nakon što se postigne potpuna citogenetska remisija. Kvantitativni PCR treba koristiti kad god je to moguće za određivanje količine *BCR-ABL* u krvi.

Tabela 2

Testovi krvi	Na svake 2 nedelje dok se ne postigne kompletan hematološki odgovor. U određenim slučajevima mogu biti potrebna i češća ispitivanja.
Molekularno ispitivanje	Kvantitativni PCR: Najmanje na svaka 3 meseca čak i nakon što se postigne i potvrdi MMR. U određenim slučajevima mogu biti potrebna češća ispitivanja.
Citogenetsko ispitivanje	Analiza hromozomskih traka (CBA): Trebalo je sprovoditi samo kod pacijenata sa neobičnim hromozomskim nalazima (tzv. atipične translokacije), sa retkim ili neobičnim kopijama <i>BCR-ABL</i> gena (vrlo retko) koje se ne mogu proceniti kvantitativnim PCR-om kako bi se isključile dodatne hromozomske abnormalnosti kod pacijenata koji ne reaguju ili su rezistentni na lečenje, ili kod pacijenata koji prelaze u fazu akceleracije ili fazu blastne krize. Fluorescentna in-situ hibridizacija (FISH): Može biti neophodna kod pacijenata sa neobičnim transkriptima <i>BCR-ABL</i> fuzije.




Pacijenti koji su dostigli MMR postigli su odličan odgovor. Međutim, biti u remisiji nije isto što i biti izlečen. Čak i ako testovi ne mogu da pronađu tragove leukemije, bolest se može vratiti. Zbog toga je veoma važno praćenje. Vaše lečenje će možda morati da se nastavi ili čak izmeni.

Kako bi se procenila efikasnost lečenja koriste sledeće značajne tačke praćenja i definicije:

- **Optimalni odgovor** znači da Vaše lečenje dovodi do smanjenja količine *BCR-ABL* gena kako je prikazano u Tabeli 3. Vaše trenutno lečenje treba nastaviti.
- **Upozorenja** su znaci da Vaša bolest ne odgovara na lečenje kako se očekivalo. Lekar će Vas možda češće pregledati kako bi odlučio da li Vam je potrebna promena u lečenju.
- **Neuspeh** znači da je malo verovatno da će Vaše lečenje trenutnim lekom biti efikasno. Vi i Vaš lekar trebalo bi da razgovarate o mogućim opcijama promene terapije.

Tabela 3 prikazuje značajne tačke praćenja i nivo odgovora kod HML.

Tabela 3

Vreme	 Optimalni odgovor	 Upozorenja	 Neuspeh
Prilikom dijagnoze	Ne primenjuje se u ovom stadijumu	Visokorizične dodatne hromozomske aberacije (ACA) u ćelijama sa Filadelfija hromozomom Visok rizik prema ELTS scoring sistemu	Ne primenjuje se u ovom stadijumu
Na 3 meseca	$BCR-ABL \leq 10\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 10\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 10\%$ u PCR testu ako se potvrdi u periodu 1–3 meseca
Na 6 meseci	$BCR-ABL \leq 1\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 1-10\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 10\%$ u PCR testu
Na 12 meseci	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ u PCR testu	$BCR-ABL > 1\%$ u PCR testu
Nakon toga, u bilo kom trenutku tokom lečenja	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ u PCR testu*	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ u PCR testu Gubitak MMR odgovora ($BCR-ABL > 0,1\%$)*	$BCR-ABL > 1\%$ u PCR testu Rezistentne mutacije Visokorizične dodatne hromozomske aberacije (ACA) u ćelijama sa Filadelfija hromozomom

* Gubitak MMR-a (nivo $BCR-ABL$ od $>0,1\%$) takođe ukazuje na neuspeh nakon TFR.

Kod pacijenata koji pokušavaju da dostignu TFR optimalni odgovor (u bilo kom trenutku) je $BCR-ABL \leq 0,01\%$ (MR⁴).

Može se razmotriti izmena lečenja ako ne postignete MMR nakon 36 do 48 meseci lečenja.

Trenutno dostupni načini lečenja HML-e

ELN daje specifične preporuke za lečenje HML-e. Izbor načina lečenja zasniva se na individualnom statusu bolesti i zavisi od stanja HML-e prilikom postavljanja dijagnoze. Takođe, u tom trenutku Vaš lekar procenjuje rizike za pogoršanje bolesti, ali i Vaše ukupno zdravstveno stanje i druge bolesti. Prilikom određivanja najbolje terapije za Vas uzimaju se u obzir specifični Vaši ciljevi lečenja, ali to se može razlikovati od preporuka ELN-a. Vaš lekar će možda morati da razmotri da li su neki lekovi dostupni i da li imaju pristupačnu cenu.

Ciljevi lečenja se mogu promeniti tokom vremena. Nekim pacijentima ciljevi lečenja mogu biti normalno preživljavanje ili kvalitetan život sa samo blagim neželjenim dejstvima terapije. Kod drugih pacijenata, željeni ciljevi mogli bi biti postizanje stabilnog dubokog molekularnog odgovora i prestanak primene lekova.

Način lečenja HML-e definiše se na osnovu redosleda kojim se primenjuju: prva linija (daje se nakon postavljanja dijagnoze), druga, treća, četvrta i peta linija terapije.

Lečenje u prvoj liniji

Pacijenti sa simptomima HML-e ili sa visokim brojem belih krvnih zrnaca mogu se kratko lečiti hidroksiureom dok se čeka da se dijagnoza HML-e potvrdi genetičkim ispitivanjem. Hidroksiurea je blaga hemoterapija koja se uzima oralno i koja efikasno smanjuje broj belih krvnih zrnaca. Hidroksiurea se može koristiti pre započinjanja prve linije lečenja HML TKI lekovima.

TKI lekovi deluju tako što blokiraju aktivnost $BCR-ABL$ tirozinske kinaze. $BCR-ABL$ je gen koji izaziva HML. TKI lekovi mogu da svedu bolest na minimum, da povrate zdrav i kvalitetan život. Neki pacijenti mogu da dosegnu nivo $BCR-ABL$ gena koji se ne može otkriti, što im omogućava da prestanu sa primenom TKI lekova.

Odobreno je nekoliko TKI za lečenje u prvoj liniji i dostupni su u većini zemalja. Optimalan izbor TKI leka zasniva se na zdravstvenom profilu pacijenta i ciljevima lečenja, a na osnovu zajedničke odluke pacijenta i lekara. Svi TKI lekovi su zabranjeni (kontraindikovani) tokom trudnoće.

Imatinib (Glivec® ili Gleevec® ili generički imatinib)

Imatinib je bio prvi TKI lek koji se koristio za lečenje HML-e. Zbog toga se naziva TKI prve generacije. Imatinib se stoga vrlo često primenjuje u prvoj liniji lečenja HML-e. Terapija imatinibom dovodi do dobrog odgovora na lečenje i normalnog životnog veka kod većine pacijenata sa HML-om. Nakon prve godine lečenja, oko 20% do 60% pacijenata postiglo je MMR, a dok je nakon 5 godina oko 60% do 80% postiglo isti odgovor, MMR. Nekih 35% do 70% pacijenata će verovatno postići DMR (MR⁴ ili dublji) nakon 5 godina. Na osnovu studija, ukupno posmatrano, između 90% i 95% pacijenata preživelo je duže od 5 godina, a do 85% njih je preživelo više od 10 godina.

Standardna doza imatiniba u hroničnoj fazi HML-e je 400 mg jednom dnevno, ali se može smanjiti na 300 mg ako se postigne optimalan odgovor ili ako se imatinib ne podnosi dobro. Doza od 400 mg dva puta dnevno može se primeniti kod pacijenata kojima je dijagnostikovana faza akceleracije. Pacijenti koji pređu u fazu akceleracije tokom lečenja imatinibom trebalo bi da pređu na neki TKI druge generacije (neuspeh lečenja). Kod pacijenata koji postignu MMR primenom imatiniba doza se može smanjiti (vidi Tabelu 4).

Nema izveštaja koji navode da kod pacijenata lečenih imatinibom postoje kontraindikacije za njegovu upotrebu, a komplikacije opasne po život nisu poznate. Međutim, pacijente sa oslabljenom funkcijom srca i bubrega treba pažljivo pratiti. Kod nekih pacijenata koji koriste imatinib mogu se javiti grčevi u mišićima i osećaj umora. Takođe, prijavljeni su i slučajevi nagomilavanja vode u telu, gastrointestinalni simptomi, bolovi u zglobovima i osip na koži. Nakon nekog vremena ili nakon što pacijenti prestanu da uzimaju imatinib neko vreme, ovi simptomi se mogu povući.

Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib je razvijen nakon imatiniba, ima drugačiji biohemijski profil i stoga se naziva TKI druge generacije. Dasatinib se, takođe, može koristiti kao prva linija lečenja HML. Deluje jače od imatiniba i može dovesti do bržeg i dubljeg odgovora dok je preživljavanje pacijenta slično. Dasatinib je efikasan i protiv određenih mutacija koje dovode do rezistencije na imatinib.

Odobrena doza dasatiniba je 100 mg jednom dnevno u hroničnoj fazi HML-e i 70 mg dva puta dnevno u fazi akceleracije. Neki pacijenti su čak postigli dobar odgovor na lečenje dozama od samo 50 mg sa manje neželjenih efekata.

Dasatinib može da ošteti pluća i plućnu maramicu (pleuro-pulmonalna toksičnost) i ne bi ga trebalo koristiti u prvoj liniji lečenja kod pacijenata koji imaju bolesti pluća ili srca. Ove komplikacije se mogu javiti nakon terapije dasatinibom u hroničnoj fazi. Ostali neželjeni efekti kod dasatiniba su obično slični onima kod imatiniba.

Nilotinib (Tasigna®)

Nilotinib je drugi TKI lek druge generacije koji se često koristi kao prva linija lečenja. Kao i dasatinib, nilotinib dovodi do bržeg i dubljeg odgovora od imatiniba dok je preživljavanje pacijenata slično. Takođe, nilotinib je efikasan protiv nekih mutacija koje dovode do rezistencije na imatinib.

Nilotinib se primenjuje u dozi od 300 mg dva puta dnevno za prvu liniju terapije. U drugoj liniji i kasnijim fazama lečenja nakon rezistencije na terapiju prvom linijom, doza je 400 mg dva puta dnevno. Ove veće doze dovele su do kardiovaskularnih neželjenih dejstava i treba ih pažljivo koristiti.

Ne bi trebalo da koristite nilotinib kao prvu liniju lečenja ako imate srčana oboljenja, bilo kakve kardiovaskularne probleme ili upalu pankreasa. Pacijenti sa visokim krvnim pritiskom, visokim nivoom holesterola ili sa šećernom bolesti trebalo bi da pažljivo koriste nilotinib. Kardiovaskularna neželjena dejstva se više javljaju kod nilotiniba nego kod imatiniba.

Bosutinib (Bosulif®)

Treća opcija za prvu liniju lečenja HML-e TKI lekovima druge generacije je bosutinib. Kao i dasatinib i nilotinib, bosutinib ima jače dejstvo i može dovesti do bržeg i dubljeg odgovora nego imatinib. Takođe, bosutinib se može primeniti kod pacijenata koji imaju mutacije rezistentne na imatinib.

Odobrena doza bosutiniba je 400 mg jednom dnevno kao prva linija lečenja i 500 mg jednom dnevno ako se koristi kao druga linija terapije. Ne preporučuju se veće doze. Niže doze se mogu koristiti ako pacijenti imaju neželjena dejstva, a pri tome je odgovor na lečenje optimalan.

Proliv se javlja kod gotovo svakog trećeg pacijenta koji započinje primenu bosutiniba, ali obično nestaje vremenom. U početnoj fazi lečenja mogu se povećati markeri upale jetre .

Radotinib (Supect®)

Radotinib, TKI druge generacije, dostupan je kao prva linija lečenja samo u Južnoj Koreji. Značajno veći molekularni odgovor primećen je kod primene radotiniba u dozi od 300 mg dva puta dnevno nego što se postiže imatinibom. Testovi funkcije jetre često su izmenjeni kod primene radotiniba.

Interferon alfa (IFN α)

Pre uvođenja imatiniba, interferon alfa (IFN α) je bio najbolji dostupni lek za HML-u. Interferon alfa aktivira imuni sistem protiv ćelija HML-e. Danas su dostupne unapređene formulacije interferona alfa poznate kao pegilirani interferon (PEG-IFN α). Različite kombinacije PEG-IFN α sa TKI se ispituju kod pacijenata kako bi se postigao brži i dublji molekularni odgovor i povećao broj pacijenata koji ispunjavaju uslove za prestanak lečenja.

Generički lekovi

Generička formulacija imatiniba je sada dostupna širom sveta, a očekuje se da uskoro postane dostupan i generički dasatinib. Generički TKI su jeftiniji od originalnih TKI proizvoda i stoga su po ceni pristupačniji pacijentima. Niže cene lekova mogu poboljšati pravilno korišćenje leka, naročito kod pacijenata koji svoje lekove moraju da plate.

Generički TKI su prihvatljiva alternativa originalnom TKI pod uslovom da imaju isti kvalitet. Doziranje generičkog leka bi trebalo da bude isto kao i kod originalnog TKI. Prelazak pacijenta sa originalnog na generički lek zahteva češće molekularno praćenje i procenu neželjenih dejstava u periodu do 6 meseci od prelaska. Na ovaj način se utvrđuje da li je lečenje efikasno i bezbedno. Nakon toga, praćenje odgovora bi trebalo da bude isto kao i kod originalnog TKI. U idealnom slučaju, pacijenti sa HML-om ne bi trebalo da primenju različite generičke proizvode koji imaju istu aktivnu supstancu (treba da koriste isti generički lek, prim. prev).

Cene TKI i isplativost

Većina pacijenata sa HML-om će nastaviti da uzima TKI celog života. Isplativost lečenja je važan faktor prilikom odabira pravog TKI. Studije su pokazale da je generički imatinib isplativ za početno lečenje hronične faze HML.

Druga linija lečenja

Druga linija lečenja je lečenje bolesti nakon sprovedenog početnog lečenja (prve linije). Vi i Vaš lekar možete odlučiti da promenite početni TKI iz prve linije lečenja drugim TKI namenjenim za drugu liniju lečenja. To nije neobično i takva odluka bi se mogla doneti iz sledećih razloga:

- Neuspeh ili rezistencija: Vaš trenutni način lečenja se mora promeniti i mora se proveriti prisustvo mutacija.
- Nepodnošenje leka ili komplikacije povezane sa lečenjem: iz ovih razloga se može razmotriti promena načina lečenja.
- Upozorenje: nastavak ili promena lečenja treba pažljivo razmotriti na osnovu neodgovarajućeg odgovora, individualnih karakteristika pacijenta i tolerancije terapije.

Bilo koji od navedenih lekova , imatinib, dasatinib, nilotinib ili bosutinib, mogu se koristiti kao terapije za drugu liniju lečenja nakon nepodnošenja drugih lekova, a u gore navedenim dozama. Za lečenje nakon rezistencije (neuspeha prethodne terapije), odgovarajuća doza možda će biti drugačija. Takođe, primenjuju se iste definicije odgovora na lečenje. Ne postoje studije koje upoređuju pojedinačne TKI lekove međusobno pa se izbor TKI leka pravi u odnosu na pacijenta. Stoga, ELN konkretno ne ističe korišćenje bilo kog konkretnog TKI leka druge generacije u te svrhe, sem ako pacijenti imaju neku specifičnu mutaciju *BCR-ABL* gena. Opcije lečenja u slučaju prisustva specifičnih mutacija prikazane su u Tabeli 5. Kada se kod bolesnika primenjuje druga linija lečenja, svi pacijenti bi trebalo da nastave doživotno lečenje TKI lekom nezavisno od faze bolesti

(pored hronične faze, i u fazi akceleracije ili fazi blastne krize). Pacijenti u hroničnoj fazi HML, koji ne postignu citogenetski odgovor trebalo bi da nastave da primenjuju svoj TKI ako ne postoje druge opcije lečenja. Postoje podaci da se time poboljšava preživljavanje ovih pacijenata. Nastavak terapije poboljšava preživljavanje kod ovih pacijenata.

Lečenje nakon druge linije

Postoje opcije lečenja koje mogu biti dostupne za pacijente koji ne reaguju na dva ili više TKI. Međutim, preživljavanje može biti neodgovarajuće kod pacijenata kod kojih postoji nivo *BCR-ABL* gena > 1% ili kod onih koji ne postignu kompletan citogenetski odgovor. Izbor TKI u tom slučaju zavisi od *BCR-ABL* mutacija koje su otkrivene u ćelijama HML kod pacijenta. Ponatinib je jedini TKI koji je efikasan za jednu specifičnu vrlo lošu mutaciju (T315I). Transplantaciju matičnih ćelija treba razmotriti kao opciju lečenja kod pacijenata sa HML koji ne reaguju adekvatno na dva ili više TKI leka.

Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib je lek sa najjačim delovanjem od svih odobrenih *BCR-ABL* TKI lekova. Ponatinib, TKI treće generacije, primenjuje se kao terapija treće linije ako bolesnik ne reaguje na druga dva TKI leka. Ponatinib se primenjuje i kada se kod bolesnika otkrije mutaciju *BCR-ABL* gena koja je označena kao T315I. Ova mutacija dovodi do rezistencije na sve druge TKI lekove, osim na ponatinib. Međutim, Vaš lekar bi mogao da smatra da ponatinib nije pogodan za Vas ako imate bilo kakvih kardiovaskularnih problema.

Odobrena početna doza ponatiniba je 45 mg jednom dnevno. Kardiovaskularna neželjena dejstva javljala su se tokom primene ponatiniba i to se dešava češće kako se doza povećava. ELN stoga preporučuje da se lečenje započne sa nižom dozom od 30 mg ili 15 mg kod pacijenata sa kardiovaskularnim faktorima rizika. Doza se povećava samo ako je to neophodno. Pacijentima koji su postigli optimalni odgovor na lečenje dnevna doza se, takođe, smanjuje na 15 mg.

Kratak pregled izbora TKI za HML-e u hroničnoj fazi prikazan je u Tabeli 4.

Tabela 4

Linija lečenja	Koji pacijenti?	Koji način lečenja?
Prva linija*	Svi pacijenti	Imatinib 400 mg jednom dnevno ili manje ako je postignut MMR 300 mg jednom dnevno ako se loše podnosi Dasatinib 100 mg jednom dnevno ili možda u dozi od samo 50 mg jednom dnevno Nilotinib 300 mg dva puta dnevno Bosutinib 400 mg jednom dnevno ili u manjoj dozi ako se ne podnosi Radotinib 300 mg dva puta dnevno (samo u Južnoj Koreji)
Druga linija	Neuspeh u lečenju ili rezistencija	Bilo koji TKI koji se ne koristi u prvoj liniji, na osnovu analize <i>BCR-ABL</i> mutacije**: na primer, za F317L/V/I/C, T315A nilotinib 400 mg dva puta dnevno ili bosutinib 500 mg jednom dnevno
	Netolerancija i neželjena dejstva	Bilo koji TKI koji se ne koristi u prvoj liniji, izbor zavisi od pacijenta i odgovora na lečenje. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu.
Treća linija i kasnije linije	Neuspeh u lečenju ili rezistencija	Bilo koji TKI koji se ne koristi u prvoj liniji, na osnovu analize <i>BCR-ABL</i> mutacije: na primer, za T315I primena ponatiniba 45 mg jednom dnevno ili u manjim dozama ako se loše podnosi; niže doze nakon početnog odgovora; ponatinib je, takođe, čest izbor kada lečenje u prvoj i drugoj liniji ne uspe i ne postoje određene mutacije.
	Loš odgovor na 2 ili više TKI leka	Razmislite o transplantaciji matičnih ćelija

* Hidroksiurea se daje simptomatskim pacijentima dok se ne potvrdi HML, IFN α u kombinaciji sa TKI lekovima je noviji priručnik lečenju HML-e u prvoj liniji

** Vidi Tabelu 5 za sve specifične mutacije

Toksičnost, neželjena dejstva i komplikacije

Kao i u slučaju svih lekova, lečenje TKI lekovima dovodi do neželjenih dejstava i komplikacija poznatih i kao neželjene pojave. Vaš lekar će uzeti u obzir ove neželjene pojave, ukupno zdravstveno stanje i stanje Vaše HML-e kada bira TKI za Vas. Prema ELN, u obzir treba uzeti sledeće tipove neželjenih pojava:

1. Hematološke neželjene pojave kao što je nenormalno smanjenje broja krvnih zrnaca (neutropenija, trombocitopenija i anemija). Ove promene se obično javljaju tokom prve faze lečenja. Možda ćete morati da smanjite dozu leka neko vreme, ali obično nije potrebna promena.
2. Nehematološke neželjene pojave:
 - „Neželjena dejstva“ koja utiču na to kako podnosite lečenje i narušavaju Vaš kvalitet života. Oko 30% pacijenata mora da promeni lek zbog ovih neželjenih dejstava.
 - Promene koje utiču na Vaše zdravlje i kvalitet života ili čak dovode do smrti mogu se nazvati „komplikacijama“. Čak 15% pacijenata zahteva promenu leka zbog ovih komplikacija.

Kao i kod svih lekova, upotreba bilo kog TKI može da dovede do toksičnosti. Međutim, ona se ne može porediti sa onom koju izaziva hemoterapija. Toksičnost uzrokuje komplikacije koje su bitne pri izboru pravog TKI za pojedinačnog pacijenta. Ako imate ili ste imali neku određenu bolest ili stanje, to može biti razlog da Vam se ne prepíše određeni TKI.

Na primer, bolest arterija (kardiovaskularna bolest) je snažna kontraindikacija korišćenju nilotiniba u prvoj liniji i ponatiniba u drugoj ili trećoj liniji, osim ako ne postoji nijedna druga opcija za lečenje. Slab dotok kiseonika (respiratorna insuficijencija) i plućne bolesti (pleuro-pulmonalna bolest) su snažne kontraindikacije za primenu dasatiniba u prvoj liniji. Imatinib ne bi trebalo davati pacijentima sa ozbiljnim problemima sa bubrezima (oštećenje bubrega). Trenutno nisu poznate druge snažne kontraindikacije imatinibu ili bosutinibu.

Rizik od zakrečenja arterija (arterijska okluzivna bolest) je najviši kod ponatiniba, zatim kod nilotiniba, dok je znatno niži kod ostalih TKI lekova.

Nagomilavanje vode oko pluća (pleuralni izliv) se obično javlja kod primene dasatiniba.

Proliv ili zatvor se mogu javiti kod bilo kog TKI. Proliv se naročito javlja kod primene bosutiniba, ali se obično reguliše. Problemi mogu biti manji sa dozom od 400 mg bosutiniba jednom dnevno, a korišćenje loperamida može da pomogne u sprečavanju ili lečenju simptoma.

Može se povećati nivo šećera u krvi (hiperglikemija) uglavnom kod primene nilotiniba i treba ga pažljivo pratiti. Sa nilotinibom se može javiti i porast holesterola u krvi.

Toksičnost jetre (hepatotoksičnost) može biti izazvana bilo kojim TKI lekom, ali se uglavnom javlja sa bosutinibom i nilotinibom. Obično se povećavaju samo markeri upale bez ozbiljnijih oštećenja jetre.

Smanjenje broja krvnih zrnaca (citopenija) se javlja kod svih TKI lekova tokom prvih nekoliko nedelja terapije. Ove pojave se često mogu regulisati dodatnom potpornom negom.

Nilotinib i bosutinib mogu dovesti do porasta enzima pankreasa koji se naziva lipaza. Ponekad to može dovesti i do upale pankreasa i tada se daje prednost nekom drugom TKI.

Opcije u lečenju kod rezistentnih *BCR-ABL* mutacija

Iskustvo u lečenju u prvoj liniji kod pacijenata sa HML pokazalo je da je 10% do 15% pacijenata rezistentno na imatinib, a da je manje od 10% pacijenata rezistentno na TKI druge generacije. Rezistencija znači da se ne postiže zadovoljavajući odgovor na lečenje. Rezistencija se može javiti ako pacijenti ne uzimaju lekove kako je propisano ili imaju specifičnu *BCR-ABL* mutaciju koja ne reaguje na TKI. Mutacije su razlog rezistencije kod jednog od tri rezistentna pacijenta u hroničnoj fazi i kod dva od tri rezistentna pacijenta u fazi akceleracije ili blastnoj krizi.

Tabela 5 prikazuje preporučene TKI lekove u slučaju rezistentne *BCR-ABL* mutacije koja važi za bilo koju liniju lečenja:

Tabela 5

Koje mutacije?	Koji način lečenja?
Pacijenti koji imaju T315I mutaciju	Ponatinib
Pacijenti koji imaju F317L/V/I/C, T315A mutaciju	Nilotinib, bosutinib* ili ponatinib
Pacijenti koji imaju V299L mutaciju	Nilotinib ili ponatinib
Pacijenti koji imaju Y253H, E255V/K, F359V/I/C mutaciju	Dasatinib, bosutinib* ili ponatinib

* Da li bosutinib može efikasno da leči pacijente sa mutacijama, uključujući E255V or E255K, još uvek nije potvrđeno

Lečenje faze akceleracije HML-e

Veoma mali broj pacijenata prelazi u fazu akceleracije HML-e. Stručnjaci iz ELN-a preporučuju lekarima da prate korake u Tabeli 6 za lečenje bolesti u završnoj fazi.

Tabela 6.

Preporučena strategija lečenja u fazi akceleracije HML-a	
Prevenција progresije bolesti eliminacijom <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Proverite da li lečenje TKI lekovima dobro funkcioniše
Pojava visokorizičnih dodatnih hromozomskih aberacija (ACA) kao znak rane progresije	<ul style="list-style-type: none"> • Pažljivo pratite, razmislite o intenziviranju lečenja primenom ponatiniba ili o transplantaciji matičnih ćelija
Primarna faza blastne krize	<ul style="list-style-type: none"> • Počnite sa imatinibom, pređite na TKI druge generacije na osnovu prisustva specifičnih mutacija
Rezistencija na TKI druge generacije u prvoj ili drugoj liniji	<ul style="list-style-type: none"> • Koristite ponatinib osim ako postoje kardiovaskularni faktori rizika ili koristite lek koji se ispituje u kliničkim studijama • Razmislite o transplantaciji matičnih ćelija
Neuspeh u primeni ponatiniba	<ul style="list-style-type: none"> • Preporučuje se rana transplantacija matičnih ćelija jer je rizik od progresije bolesti visok
Faza akceleracije	<ul style="list-style-type: none"> • Lečite pacijente kao visokorizične; pređite na transplantaciju matičnih ćelija ako odgovor nije optimalan
Progresija u fazu blastne krize	<ul style="list-style-type: none"> • Pokušajte da vratite bolest u drugu hroničnu fazu • Ishod sa trenutno dostupnim TKI je loš (manje od 1 godine) • Razmislite o uvođenju hemoterapije • Izbor TKI trebalo bi da se zasniva na prethodnoj terapiji i statusu <i>BCR-ABL</i> mutacije • Nakon postizanja druge hronične faze, bez odlaganja pređite na transplantaciju matičnih ćelija

Transplantacija matičnih ćelija

Ako nijedan od lekova koji se preporučuju za HML nije efikasan ili nije dostupan, lekar će Vam možda predložiti da primite matične ćelije od zdravog davaoca. Ovaj postupak naziva se alogena transplantacija matičnih ćelija (allo-CST) i može ponuditi izlečenje.

Transplantacija matičnih ćelija može predstavljati mogućnost za pacijente sa HML-om u hroničnoj fazi koji ne reaguju ili ne podnose dva ili više TKI. U zemljama gde je doživotno lečenje TKI lekovima previše skupo, transplantacija matičnih ćelija može biti jeftinija opcija lečenja za pacijente u hroničnoj fazi HML-e. Transplantacija matičnih ćelija ostaje kao mogućnost za pacijente koji ne postignu optimalni odgovor i za pacijente u fazi blastne krize. Pre transplantacije matičnih ćelija pacijenti se leče TKI lekovima. U nekontrolisanoj, rezistentnoj fazi blastne krize, transplantacija matičnih ćelija se ne preporučuje. Za ove pacijente, hemoterapija i/ili palijativna nega mogu biti pogodnije.

Kvalitet života

Uspeh lečenja TKI lekovima znači da mnogi pacijenti sada žive gotovo isto toliko dugo kao i pacijenti koji ne boluju od HML-e. Kvalitet života postao je sve važniji i rezultati koje su pacijenti naveli u upitnicima su se pokazali kao korisni u razumevanju dugoročnih izazova sa kojima se suočavaju pacijenti sa HML-om. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se još više unapredio kvalitet života svih pacijenata sa HML-om u budućnosti.

Remisija bez terapije

Pacijentima koji su dobro reagovali na lečenje TKI lekovima i koji su održali duboki molekularni odgovor tokom dužeg vremenskog perioda možda više neće biti potrebno lečenje TKI lekovima. Neki od tih pacijenata će možda ispuniti uslove da se pokuša prekid lečenja pod medicinskim nadzorom. Prestanak lečenja na ovaj način poznat je kao remisija bez terapije („treatment free remission“, TFR). Važno je navesti da neki pacijenti koji ispunjavaju uslove za TFR radije nastavljaju lečenje.

Prema preporukama ELN, pre prestanka lečenja **moraju** se zadovoljiti sledeći kriterijumi:

- Pacijent je u prvoj hroničnoj fazi HML.
- Pacijent je motivisan da prekine lečenje i održava dobru komunikaciju.
- Pacijent ima pristup visokokvalitetnom kvantitativnom PCR testiranju sa rezultatima koji su brzo dostupni.
- Pacijent pristaje na češće praćenje nakon prestanka lečenja. To znači učestalost PCR testiranja jednom mesečno u prvih 6 meseci, svaka 2 meseca u periodu 6–12 meseci i svaka 3 meseca nakon toga.

Osim toga, pre prekida lečenja moraju se zadovoljiti sledeći **minimalni kriterijumi**:

- Pacijent uzima trenutni TKI u prvoj ili drugoj liniji ako netolerancija nije bila jedini razlog za promenu TKI.
- Pacijent ima tipične *BCR-ABL* transkripte.
- Pacijent je primao TKI više od 5 godina (ili više od 4 godine kod primene TKI druge generacije).
- Pacijent je u DMR (MR⁴ ili bolje) više od 2 godine.
- Pacijent nije prethodno imao neuspeh u lečenju.

Dodatni kriterijumi za prestanak lečenja smatraju se **optimalnim** kada važi sledeće:

- Pacijent se lečio TKI lekovima više od 5 godina.
- Pacijent je u DMR više od 3 godine ako je MR⁴.
- Pacijent je u DMR više od 2 godine ako je MR^{4,5}.

Čak i ako su zadovoljeni svi gore navedeni kriterijumi, nisu svi pacijenti u stanju da održe TFR nakon prestanka lečenja. U kliničkim studijama bolest se ponovo javila kod oko 50% pacijenata nakon prestanka uzimanja TKI. To se uglavnom dogodilo u prvih 6–8 meseci. Zbog toga su tokom prve godine prekida lečenja veoma važna česta molekularna ispitivanja. Iako se bolest retko vraća nakon godinu dana u periodu TFR-a, to se ipak može dogoditi i mnogo kasnije. Stoga pacijente treba pratiti svaka 3 meseca doživotno kako bi se

sprečilo da se bolest neprimetno vrati. Pacijenti sa molekularnim recidivom obično mogu ponovo da započnu lečenje TKI lekovima. Većina ovih pacijenata (90% – 95%) ponovo postiže odlične odgovore (DMR).

Razgovarajte sa svojim lekarom ako razmišljate o tome da pokušate da primenite TFR. Lekar bi sa Vama trebalo da razmotri potencijalne rizike i koristi. Konačnu odluku o prekidu lečenja TKI lekovima trebalo bi da donesete Vi i Vaš lekar zajedno.

Trudnoća i roditeljstvo

Možda ste u fazi kada planirate da imate porodicu. Možda ćete želeći da znate kako Vaša bolest i lečenje mogu da utiču na te planove.

Postalo je očigledno da muškarci koji uzimaju TKI prve ili druge generacije nemaju veći rizik od abnormalnosti kod svoje dece. Stoga muškarci koji planiraju da postanu očevi ne moraju da prestanu da uzimaju imatinib, bosutinib, dasatinib ili nilotinib. Trenutno postoji malo ili nimalo podataka o uticajima drugih TKI lekova na spermiju i potomstvo.

Međutim, kod žena, svi TKI lekovi su kontraindikovani tokom trudnoće i mora se prekinuti njihovo uzimanje jer TKI lekovi mogu da naškoda nerođenoj deci. Ženama se savetuje da sa svojim lekarom razgovaraju o opcijama za nastavak ili prekid lečenja i nastavak ili prekid trudnoće, naročito kod žena sa uznapredovalom bolešću. Ako je potrebno, može se koristiti IFN α radi kontrole HML tokom trudnoće. Žene ne bi smele da uzimaju TKI tokom dojenja jer male količine leka prelaze u majčino mleko.

Žene koje žele da zatrudne, a ispunjavaju uslove za TFR, mogu da prekinu lečenje TKI lekovima. Žene koje izgube MMR tokom trudnoće obično ne moraju da ponovo započnu lečenje pre porođaja. Žene koje izgube MMR pre nego što zatrudne trebalo bi ponovo da započnu lečenje. Kada ponovo postignu dugotrajni DMR, mogu ponovo da pokušaju da prekinu lečenje, a zatim da probaju da zatrudne.

Zahvalnost

Ovaj kratak pregled zasnovan je na članku *Preporuke Evropske grupe za leukemije iz 2020 za lečenje hronične mijeloidne leukemije* koji je objavljen u medicinskom časopisu *Leukemija* 2020. godine (puna referenca: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Originalnom članku možete pristupiti i preuzeti ga na <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Radna grupa želi da izrazi svoju zahvalnost Lidiji Pecovoj na podršci u upravljanju projektima i Marion Alzer na izradi i uređivanju ovog kratkog pregleda.

Ovaj dokument je rezultat projekta koji se zaista sprovodi sa pacijentima. Potpuni i konačni uređivački sadržaj je u potpunosti i celosti odgovornost Mreže zaštitnika pacijenata sa HML (CML Advocates Network), (<https://www.cmladvocates.net/>), koju vodi Fondacija zaštitnika pacijenata sa leukemijom, Münzgraben 6, 3000 Bern, Švajcarska.

Ovaj projekat, uključujući i prevode, finansiran je kroz neograničen fond bespovratnih sredstava za obrazovanje, a koji kompanija Pfizer dodelila Mreži zaštitnika pacijenata sa HML.

Sva autorska i vlasnička prava nad ovim dokumentom pripadaju Mreži zaštitnika pacijenata sa HML.

Ovaj dokument je dostupan na više jezika na <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.