

Препораки за водење на лица со хронична миелоидна леукемија (ХМЛ)

Преглед на препораките на European Leukemia Net за 2025 година за управување со хронична миелоидна леукемија, прилагоден за пациенти

Објавено од



CML Advocates Network

Содржина

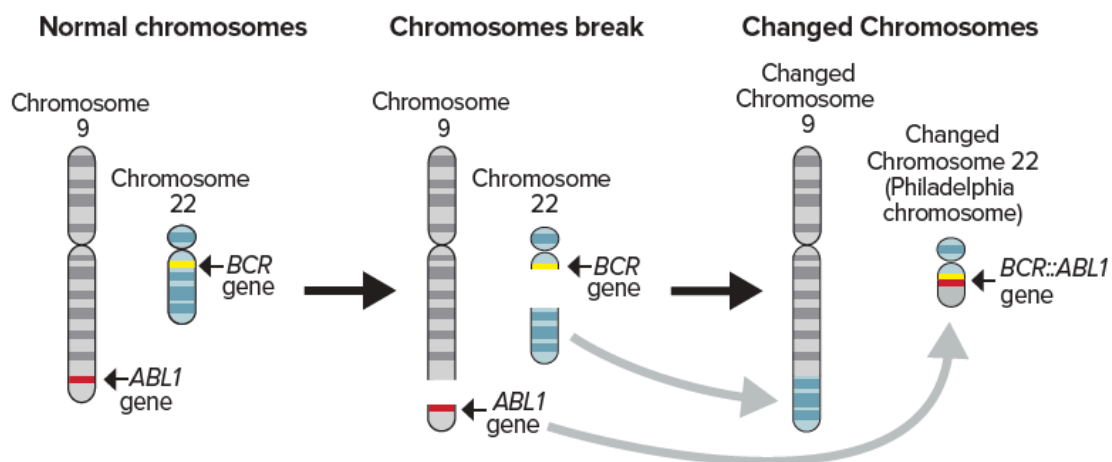
Список на кратенки	2
Предговор од Работната група	3
Вовед	4
Дијагноза	5
Класификација на болести	6
Прогноза	6
Дефиниции на одговор	7
Следење на одговорот на третманот	8
Клучни моменти на одговор	9
Тековни третмани за ХМЛ	10
Прва линија на третман	10
Вторлиниски третман	11
Третман по втора линија	12
Резистенција и <i>BCR::ABL1</i> мутации	14
Третман на напредната фаза на ХМЛ	14
Трансплантација на матични клетки	14
Ремисија без третман	15
Родителство	16
Несакани ефекти	17
Глосариум	18
Благодарници	21

Список на кратенки

АКА	дополнителни хромозомски абнормалности
ало-ТХМК	алогена трансплантација на хематопоеетски матични клетки
АФ	акцелерирана фаза
<i>ABL1</i>	<i>ген</i>
<i>BCR::ABL1</i>	<i>ген</i>
<i>BCR</i>	<i>ген</i>
БФ	бластна фаза
СВА	анализа на боење хромозоми (chromosome banding analysis)
CCyR	комплетен цитогенетски одговор или комплетна цитогенетска ремисија
CHR	комплетен хематолошки одговор или комплетна хематолошка ремисија
ХМЛ	хронична миелоидна леукемија
ХФ	хронична фаза
DMR	длабок молекуларен одговор или длабока молекуларна ремисија
ELN	European leukemia net
ELTS	EUTOS резултат за долгорочно преживување
FISH	флуоресцентна ин-ситу хибридизација (fluorescent in situ hybridization)
<i>GUSB</i>	<i>ген</i>
IFN	интерферон
IS	Меѓународна скала
mg	милиграм
MMR	мајорен молекуларен одговор или мајорна молекуларна ремисија (major molecular response)
MR	молекуларен одговор или молекуларна ремисија (molecular response)
MRD	минимална резидуална болест (minimal residual disease)
NGS	секвенционирање од следна генерација (next generation sequencing)
PcyR	делумен цитогенетски одговор или делумна цитогенетска ремисија
Ph	Philadelphia хромозом
PCR	полимеразна верижна реакција (polymerase chain reaction)
ТХМК	трансплантација на хематопоеетски матични клетки
TFR	ремисија без третман (treatment free remission)
ТКИ	тирозин киназен инхибитор

Предговор од работната група

Хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) е миелопролиферативно заболување кое настанува како резултат на малигна трансформација на хематопоетските стем клетки. Се одликува со зголемена пролиферација на клетки од миелоидната лоза без губење на нивната способност за диференцијација (зреење) и појава на зрели гранулоцити и нивните понезрели прекурзори клетки вклучително и најнезрелите форми т.н бласти во периферната крв. Настанува како резултат на реципрочна транслокација на генетски материјал помеѓу 9 и 22 хромозом и формирање на таканаречениот Philadelphia (Ph) хромозом присутен кај сите пациенти со ХМЛ. Имено, дел од генот наречен *ABL1*, кој вообичаено се наоѓа на хромозомот 9, се спојува со дел од генот наречен *BCR*, кој се наоѓа на хромозомот 22. Резултатот е формирање абнормален ген наречен *BCR::ABL1* на хромозомот 22 (види Слика 1).



Слика 1. Транслокација на хромозомите 9 и 22

Сликата е искористена со дозвола од Blood Cancer United, поранешно Здружение за леукемија и лимфом (Хронична миелоидна леукемија: Детално, 2025).

Генот *BCR::ABL1* ја контролира продукцијата на протеин кој има функција на ензим наречен тирозин киназа. Тирозин киназите вообичаено им помагаат на клетките да се делат и размножуваат. Абнормалниот BCR-ABL1 протеин е конститутивно активен и води до неконтролирана пролиферација на клетки од миелоидна/гранулоцитна лоза. Истовремено, ја инхибира способноста на клетките да се диференцираат и ја инхибира клеточната апоптоза (смрт).

Револуција во третманот на ХМЛ настана со воведувањето на таргетираната терапија со тирозин киназни инхибитори (ТКИ) кои делуваат на тој начин што ја инхибираат активноста на протеин киназата продуцирана од BCR-ABL1 онкогенот и најчесто спречуваат прогресија на болеста.

Европската мрежа за леукемија (European Leukemia Net-ELN), е меѓународна непрофитна истражувачка организација, која првпат во 2006 година даде препораки за третман на хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) кај возрасни пациенти. Потоа препораките беа неколку пати обновени. Во оваа 5-та верзија, 38 експерти за ХМЛ од Европа, Северна Америка, Азија и Австралија се осврнуваат на важни промени во третманот на пациентите со ХМЛ. Промените се засноваат на научни податоци достапни од претходните препораки од 2020 година. ELN ги подготвува овие препораки за лекарите и пациентите со цел подобрување на разбирањето и лекувањето на оваа болест. Последните препораки овозможуваат индивидуализиран пристап

кон пациентите се со цел подобрување на прогнозата на болеста и квалитетот на живот.

Што е ново во препораките за 2025 година?

- Светската здравствена организација (СЗО) сега смета дека ХМЛ има две фази наместо три.
- Поранешните термини за опишување на фазите на одговор како "оптимален", "предупредувачки" и "неуспешен" сега се нарекуваат "поволен", "предупредувачки" и "неповолен" за подобро да се адресира ризикот од развој на отпорност на третманот.
- Достапноста на повеќе ТКИ овозможува поголема флексибилност при изборот на лек кој најмногу одговара на потребите на секој пациент посебно.
- Намалувањето на дозата, наместо префрлување на друг лек, може да биде поповолно за справување со несаканите ефекти.
- Напредокот во медицината ги направи трансплантациите на матични клетки побезбедни и достапни за повеќе пациенти кај кои не е постигната долгорочна контрола на болеста со терапија со ТКИ.
- Прифатени се ажурирани упатства за пациенти кои ги исполнуваат условите и сакаат да се обидат со прекин на третманот.
- Конечно, за жените и мажите кои планираат да имаат деца, стана достапно поопширно советување.

Работна група на застапници на пациенти изработи **резиме на препораките на ELN за 2025 година за третман на хронична миелоидна леукемија**, наменето за вас. Можете да го користите ова резиме за да разговарате за вашата болест и потреби со вашиот лекар и заеднички да ги донесете најдобрите одлуки за третман.

Членови на работната група беа:

- **Денис Костело**, претседател на работната група, Мрежа на застапници за ХМЛ
- **Ѓора Шарф**, Мрежа на застапници за ХМЛ / Израелска организација на пациенти со ХМЛ, Израел
- **Јана Пелучова**, Diagnóza leukémia-организација за поддршка на пациенти, Република Чешка
- **Феличе Бомбачи**, Групо АИЛ Пациенти ЛМЦ, Италија
- **Најџел Дикс**, CML UK, Обединето Кралство

Оригиналната верзија на овие препораки се прегледани и одобрени од страна на

- **Проф. Џејн Ф. Аперли**, Imperial College, Лондон, Обединето Кралство

Вовед

Повеќе од 20 години, ELN заедно со други групи од целиот свет соработува на поставување стандарди за лекување на лица со ХМЛ. Досега, акцентот беше ставен на спречување на влошување на болеста и помагање на луѓето да живеат подолго. Ова им овозможи на повеќето пациенти со хронична фаза на ХМЛ добро да одговорат на третманот и да достигнат нормален животен век. Некои пациенти постигнуваат толку длабока ремисија што можат да го прекинат третманот и да продолжат со животот без лекови. Ова се нарекува ремисија без третман (TFR). Иако TFR е посакувана цел само за одредена група на пациенти кои ќе постигнат длабок молекуларен одговор и имаат пристап до високо квалитетно следење на терапискиот одговор, сепак повеќето пациенти со ХМЛ и понатаму ќе имаат потреба од доживотен третман. За тие пациенти е важно да имаат пристап до ефикасен третман кој истовремено обезбедува добар квалитет на живот.



Во ова ажурирање, ELN ги споделува најновите наоди кои се најважни за грижата за пациентите и се движат кон поперсонализирано лекување. Овие препораки се наменети само за возрасни и се фокусираат на нови податоци кои станаа достапни по последната верзија.

Дијагноза

Дијагнозата се поставува во неколку чекори:

- **Физикален преглед** – при физикалниот преглед по системи, Вашиот лекар посебно внимание ќе обрне на големината на слезината и црниот дроб. Кај ХМЛ слезината може да биде зголемена (спленомегалија)
- **Лабораториски анализи на крв**
 - **Комплетна крвна слика** – Се зема примерок крв од вена од вашата рака за да се процени бројот и видот на крвните клетки. Кај ХМЛ, бројот на одреден вид бели крвни зрнца (миелоидни) е зголемен.
 - **Биохемиски панел на крвта** – Се вршат стандардни тестови на примерок од крв за да се процени функцијата на вашите органи.
- **Анализа на коскена срцевина** – примерок од коскена срцевина (**аспират од коскена срцевина**) се добива од внатрешноста на коската. Овој тест му овозможува на лекарот проценка на процентот на незрели клетки во вашата коскена срцевина со цел одредување на фазата на болеста. Вашиот лекар може да земе и мал дел од коската (**биопсија на коскена срцевина**). Присуството на прекумерен број бластни клетки во коскена срцевина укажува дека болеста е во напредната фаза.

Клетките од коскената срцевина се проценуваат со следниве **цитогенетски тестови**:

- **Анализата на хромозомско боење (АХБ)** на коскената срцевина се препорачува со цел детекција на карактеристичниот Philadelphia хромозом и дополнителни хромозомски абнормалности (ДХА) кои укажуваат на повисок ризик.
- Може да се изврши **флуоресцентна ин-ситу хибридизација (FISH)** (обично од периферна крв) тест со кој се идентификува *BCR::ABL1* (ген за ХМЛ) со помош на флуоресцентни проби, кај пациенти кај кои не може да се детектира Philadelphia хромозом со стандардната цитогенетска анализа и/или ако не е достапна полимеразната верижна реакција (PCR) (видете подолу).
- **Молекуларно тестирање**
 - **PCR (полимераза верижна реакција)** – Овој високосензитивен тест ја открива присутноста на *BCR::ABL1* *транскриптот* во вашата крв или коскена срцевина и е неопходна алатка со која се потврдува дијагнозата на ХМЛ. Понатаму, резултатите од квантитативниот PCR-тест служат како референтни вредности и се користат за проценка на промените во количината на присутните *BCR::ABL1* *транскрипти* со цел следење на терапискиот одговор.

Вашиот лекар може да побара и да се подложите на други дијагностички процедури. Ова ќе зависи од вашите карактеристики како пациент, вашата медицинска историја, стадиумот на болеста или присуството на други генетски промени (мутации) при дијагнозата, како и од сите други болести (коморбидитети) што можеби ги имате.

Тестирањето за мутации на *BCR::ABL1* или генетски промени што не се наследени (т.н. соматски мутации) не се препорачува рутински при дијагноза во хронична фаза (видете подолу). Спротивно на тоа, мутациите на *BCR::ABL1* и генетските промени треба да се проверат кај пациенти кои се во бластна фаза или не постигнале оптимален тераписки одговор. Идеално, треба да се користи тестот наречен секвенционирање од следна генерација (NGS).

Класификација на болеста

ELN обично ја опишува CML како болест во три фази:

- **Хронична фаза (ХФ)** – Ова е почетната фаза во која коскената срцевина произведува премногу бели крвни зрнца. Оваа фаза може да трае од месеци до години. Ако се појават симптоми, тие обично се благи и лесно се пропуштаат.
- **Акцелерирана фаза (АФ)** – Ако болеста не се лекува, клетките кај ХМЛ може да претрпат повеќе генетски промени и болеста може да напредува во понапредната фаза.
- **Бластна фаза (БФ)** – Во оваа фаза, во крвта или во коскената срцевина има 30% или повеќе незрели канцерогени клетки наречени бласти, болеста се влошува и пациентот генерално се чувствува лошо.

Сепак, во 2022 година, СЗО ја рекласифицираше ХМЛ во две фази: **хронична фаза** со помалку од 20% бласти и **бластна фаза** со 20% или повеќе бласти во крвта или коскената срцевина. Според оваа класификација, акцелерирана фаза повеќе не постои.

Класификациите на ELN и СЗО постојат паралелно. И двете признаваат дека кај некои пациенти може да се појават знаци на понапредната болест. Тие исто така се согласуваат дека ако состојбата на пациентот се промени или влоши со текот на времето, тоа е знак дека болеста напредува.

Прогноза

Веројатниот исход или текот на болеста кај пациентот се нарекува прогноза. Прогнозата обично се заснова на многу фактори кои треба да се проценат во моментот на поставување дијагноза и пред да започнете со терапија. Вашата возраст, големината на слезината и други анализи како што се бројот на леукоцити и бластни клетки може да влијаат на тоа како ќе одговорите на третманот со ТКИ. Овие фактори ќе се користат за пресметување на вашиот ризик-скор и ќе помогнат во изборот на најдобриот третман.

Денес,ELTS (EUTOS) скалата за долгорочно преживување е преферирана скала за предвидување на ризикот од прогресија и веројатноста за смрт од ХМЛ.ELTS скалата се пресметува со користење на возраста, големината на слезината, процентот на бластни клетки и бројот на тромбоцити при дијагноза.Добиениот резултат укажува дали пациентот има низок, среден или висок ризик од прогресија на болеста во бластна фаза.Во денешно време, новодијагностицираните пациенти со ХМЛ кои се лекуваат со ТКИ имаат нормален животен век, споредлив со оној на општата популација, и најчесто умираат од причини кои не се асоцирани со ХМЛ.Сепак, кај лицата со висок ризик од прогресија при дијагнозата, помала е веројатноста да го достигнат нормалниот животен век.Важно е да се идентификуваат пациентите кои може да имаат полоша прогноза, бидејќи кај нив може да се примени поинаков третман.Постарите системи за проценка на ризик, како што еELTS, повеќе не треба да се користат.

Други прогностички фактори кои се присутни во моментот на поставување дијагноза исто така може да влијаат на вашиот исход и треба внимателно да се следат.Овие фактори вклучуваат дополнителни хромозомски абнормалности (исто така наречени аберации или АКА) во клетките со Philadelphia хромозомот.Некои пациенти може да имаат и мутации во гени освен *BCR::ABL1*, особено во напредната фаза на ХМЛ.Овие генетски промени може да бидат поврзани со прогресија на болеста и полош одговор на третманот, но не е докажано дека влијаат на вкупното преживување.

Дефиниции на одговор

Целта на третманот со ТКИ е да се постигне ремисија на болеста. Кај ХМЛ, лекарите често ги користат термините "ремисија" и "одговор" имајќи исто значење. Одговорот на третманот, или ремисијата, се проценува со мерење на бројот на копии од генот *BCR::ABL1* (наречени и транскрипти). Постојат различни нивоа на одговор:

- **Комплетен хематолошки одговор (CHR)** — Нормализација на бројот на леукоцити (бели крвни зрнца). Крвните анализи не покажуваат незрели бели крвни зрнца. Исто така, ако првично била зголемена, слезината се вратила на нормална големина.
- **Комплетен цитогенетски одговор (CCyR)** — Цитогенетската анализа на клетките од коскената срцевина не покажува присуство на клетки што го носат Филадельфискиот хромозом кога ќе се визуелизираат најмалку 20 клетки во метафаза (метафаза е фаза на клеточна делба). Ова соодветствува на вредност на *BCR::ABL1* од 1% или помалку со квантитативниот PCR-тест.
- **Мајорен молекуларен одговор (MMR)** — Квантитативниот PCR-тест сè уште може да го открие присуството на *BCR::ABL1*, но на пониско ниво (под 0,1 %). Ова се смета за одличен одговор кон дадената терапија. ГМР често се нарекува MR^3 .
- **Длабок молекуларен одговор (DMR) = MR^4 , $MR^{4.5}$ или MR^5** — PCR-тестот сè уште може да го детектира *BCR::ABL1*, но на многу ниско ниво (*BCR::ABL1* под 0,01% за MR^4 и под 0,0032% за $MR^{4.5}$). Некои лаборатории кои не можат да го детектираат *BCR::ABL1* на овие ниски нивоа ја опишуваат болеста како молекуларно недетектибилна. Лабораториите за тестирање треба да ја наведат чувствителноста на нивниот PCR тест. Може да се детектираат нивоа на *BCR::ABL1* до $\leq 0,001\%$ (види Табела 1).

Молекуларниот одговор се одредува со помош на PCR-тест за да се утврди колку *BCR::ABL1* транскриптот е присутен во крвта. Резултатите треба да се изразува на Меѓународната скала (IS) за да може да се споредат резултатите од различни лаборатории. За да се утврдат длабоките нивоа на одговор, примерокот од крвта мора да биде со висок квалитет. Квалитетот се проценува според бројот на копии од референтниот ген (како што се *ABL1* или *GUSB*). За секое ниво на одговор, во примерокот е потребен минимален број на копии од референтниот ген, како што е прикажано во Табела 1.

Табела 1.

Термини и скратеници	<i>BCR::ABL1</i> ^{IS}	Минимален број на копии од референтниот ген во примерокот
Комплетна цитогенетска ремисија (CCyR)	$\leq 1\%$	10.000 <i>ABL1</i> или 24.000 <i>GUSB</i>
Мајорен молекуларен одговор (MMR)	$\leq 0,1\%$	10.000 <i>ABL1</i> или 24.000 <i>GUSB</i>
MR^4	$\leq 0,01\%$	10.000 <i>ABL1</i> или 24.000 <i>GUSB</i>
$MR^{4.5}$	$\leq 0,0032\%$	32.000 <i>ABL1</i> или 77.000 <i>GUSB</i>
MR^5	$\leq 0,001\%$	100,000 <i>ABL1</i> или 240,000 <i>GUSB</i>

$\leq$ значи помалку или еднакво

Следење на одговорот на третманот

Вашиот лекар ќе го следи одговорот на третманот со ТКИ преку изведување на тестовите прикажани во Табела 2. Некои пациенти реагираат и третманот им се продолжува. Други пациенти не реагираат соодветно на третманот или може да станат резистентни, што значи дека повеќе не реагираат на нивниот ТКИ. Може да им биде потребно прилагодување на дозата или промена на ТКИ. Конечно, на некои пациенти може да им биде потребно менување на третманот бидејќи не го поднесуваат лекот.

Во многу земји е достапно висококвалитетно молекуларно PCR-тестирање. Цитогенетското тестирање повеќе не е потребно за следење на одговорот откако ќе се постигне комплетна цитогенетска ремисија и/или ниво на PCR <1%. Квантитативниот PCR тест треба да се користи секогаш кога е можно со цел одредување на нивото на *BCR::ABL1* транскрипти во крвта.

Табела 2.

Крвна слика	Секои 2 недели додека не се постигне комплетна хематолошка ремисија. Во одредени случаи може да биде потребно почесто тестирање. Крвни слики се прават за време на прволинискиот третман и по замена на ТКИ.
Молекуларно тестирање	Квантитативен PCR: Најмалку на секои 3 месеци, дури и откако ќе се постигне и потврди ММР. Тестирањето на секои 4 до 6 месеци може да биде доволно ако пациентите останат на стабилно ниво на ММР или на подлабоки нивоа на одговор. Во одредени случаи може да биде потребно почесто тестирање или персонализирани PCR-тестови.
Цитогенетско тестирање	Анализа на боење на хромозоми (СВА): Се препорачува само - за следење на пациенти со ретки форми на <i>BCR::ABL1</i> кои не можат да се измерат со квантитативен PCR, - за да се исклучат дополнителни хромозомски абнормалности и прогресија на болеста кај пациенти кои се резистентни на третман, - за следење на пациенти кои напредуваат до бластна фаза. Флуоресцентна ин ситу хибридизација (FISH): - Може да биде потребно кај пациенти со ретки или невообичаени форми на гените <i>BCR::ABL1</i>.

Постигнувањето на Мајорен молекуларен одговор (MMR) е од големо значење за ХМЛ пациентите. Сепак, постигнувањето ремисија не значи дека пациентот е излекуван. Дури и во случаи кога молекуларните анализи не можат да детектираат присуство на *BCR-ABL1* транскрипт, болеста сеуште е присутна и во даден момент може да прогредира. Поради тоа, континуираната терапија и редовното следење се многу важни.

Видови одговор кон терапија

Следниве контролни точки се користат за да се процени дали вашиот третман е ефикасен или може да се препорача промена на лекот со цел постигнување подобар одговор:

- **Поволен одговор** значи дека вашиот третман води до намалување на нивото на *BCR::ABL1* транскриптот, како што е прикажано во Табела 3. Нивото на *BCR::ABL1* е $\leq 0,1\%$ во рамките на првата година од третманот. Развојот на резистенција е малку веројатен. Вашиот тековен третман треба да продолжи.
- **Предупредувањата** се знак дека вашата болест не одговара на третманот толку добро како кај пациент во поволна категорија, но со текот на времето сè уште може да се постигне посакуваниот степен на одговор. Можен е развој на отпорност. Потребни се почести контроли кај Вашиот лекар со цел одлука дали треба да го промените вашиот ТКИ.
- **Неповолен одговор** значи дека е малку веројатно вашиот третман да биде ефикасен. Многу е веројатно да се развие отпорност. Вие и вашиот лекар треба да разговарате за промена на вашиот ТКИ.

Претходните термини "оптимален", "предупредување" и "неуспех" се заменети, но дефиницијата за клучни точки на терапискиот одговор остануваат исти.

Табела 3 ги прикажува клучните прекретници во одговорот при хронична миелоидна леукемија (CML), измерени со PCR тестови. Клучните прекретници се исти за прва, втора и трета линија на третман.

Табела 3.

Време	 Поволен одговор (не е потребно менување на третманот)	 Предупредување (може да стане неопходна промена на третманот)	 Неповолен одговор (препорачливо е промена на третманот)
При дијагноза	Не се применува во оваа фаза	Дополнителни хромозомски аномалии со висок ризик во клетките со Филадельфискиот хромозом, висок ризик според ELTS-скор	Не се применува во оваа фаза
На 3 месеци	$BCR::ABL1^{IS} \leq 10\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 10\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 10\%$ ако е потврдено во рок од 1–3 месеци
На 6 месеци	$BCR::ABL1^{IS} \leq 1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 1-10\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 10\%$
На 12 месеци	$BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 0,1-1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 1\%$ (1–10%, видете подолу за други размислувања)
Во секое време	$BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 0,1-1\%$ Губење на MMR ($> 0,1\%$)	Губење на одговорот или претходен одговор, резистентен на <i>BCR::ABL1</i> мутации, високорисични дополнителни хромозомски аномалии во клетки со Филадельфискиот хромозом

Претходната препорака за промена на третманот при неисполнување на овие молекуларни цели е променета. Одлуката за промена сега треба да биде приспособена на секој пациент во зависност од индивидуалните околности.

- Промената на третманот не треба да се заснова само на еден PCR резултат. Наместо тоа, резултатите треба да се разгледуваат заедно со претходните резултати и индивидуалните фактори на пациентот. На пример, PCR-резултатите може да бидат неповолни бидејќи пациентите не ја примаат соодветно терапијата (на пример, пропуштаат дози од лекот)
- Некои пациенти може да имаат забавен одговор бидејќи се нетолерантни или им била намалена дозата поради несакани ефекти.
- Некои пациенти со резултати на *BCR::ABL1^{IS}* транскриптот во категоријата "неповолни" се постари и/или имаат други болести. За нив, префрлувањето на поефикасен лек со повеќе несакани ефекти може да направи повеќе штета отколку корист. Префрлувањето е препорачливо кај пациенти кои, без оглед на возраста, можат да поднесат поефикасен ТКИ.
- Промената кај пациент со неповолен одговор не треба да биде мотивирана од желбата да се постигне длабока молекуларна ремисија (MR⁴ или подобра) и да се обиде со прекин на терапијата (TFR). Пациентите кои не ги достигнуваат целите за поволен одговор во првите 12 месеци имаат помала веројатност за постигнување ниво на прекин на терапијата (TFR).

Може да биде потребно понатамошно молекуларно следење доколку резултатите од тестовите се нејасни или доколку пациентите не можат да ја земаат терапијата како што е препишано поради несакани ефекти или нетолеранција. Пациентите со неповолен одговор или предупредување по еден или повеќе ТКИ треба да се тестираат за мутации. Лошото придржување кон терапијата исто така може да биде причина зошто пациентите не постигнуваат поволен одговор.

Тековни третмани за ХМЛ

Третманот на ХМЛ главно се заснова на ТКИ, кои комплетно ја променија прогнозата на ХМЛ од малигно животоzagрозувачко заболување во болест што може да се контролира, со животен век кој е компарабилен со оној на општата популација. Од последната верзија на овие препораки, станаа достапни повеќе ТКИ, а неколку други се тестираат во клинички студии. Изборот меѓу различните лекови овозможува да се постигнат најдобри резултати од третманот за пациентите, но повеќе лекови од кои може да се избира може да ги отежни одлуките за третман. Покрај тоа, не сите ТКИ се одобрени во сите земји.

Тераписките опции за ХМЛ се дефинираат според редоследот по кој обично се препишуваат: прва линија (се дава како прва терапија по дијагнозата), втора линија, трета линија и така натаму.

Прва линија на третман

Во моментот, шест ТКИ се одобрени за прва линија на третман на ХМЛ: **иматиниб** (Gleevec® или Gleevec®), **дасатиниб** (Sprycel®), **нилотиниб** (Tasigna®) и **босутиниб** (Bosulif®) во многу земји, **асциминиб** (Scemblix®) само во некои земји, и **радотиниб** (Supect®) во Јужна Кореја. Иматиниб беше првиот ТКИ што се користеше за лекување на ХМЛ. Затоа се нарекува ТКИ од прва генерација. Дасатиниб, нилотиниб и босутиниб се лекови од втора генерација, а асциминиб е ТКИ од четврта генерација. Лекот од трета генерација, понатиниб, не се користи во прва линија поради поголем ризик од несакани ефекти. Иматиниб и лековите од втора генерација сега се широко достапни како генерички лекови. Од последните препораки за ХМЛ во 2022 година, спроведени се различни клинички студии за споредба на ТКИ за прва линија на третман, а наодите се сумирани подолу.

ТКИ од втора генерација обезбедија постигнување на побрз одговор и подобра заштита од напредување во акцелерирана фаза или бластна фаза во споредба со иматиниб. Сепак, вкупното преживување не беше подобро отколку со иматиниб. Една студија што ги споредуваше нилотиниб и дасатиниб сугерираше дека и двата ТКИ се подеднакво ефикасни кога се користат во прва линија на третман.

Друга клиничка студија го спореди асциминибот со ТКИ избран од страна на лекарот-истражувач. По 1 и 2 години третман, повеќе пациенти третирани со асциминиб постигнаа ММР отколку со избраниот ТКИ. Исто така, беа пријавени помалку сериозни несакани ефекти со асциминиб отколку со иматиниб или ТКИ од втора генерација. Иако податоците за долгорочно преживување сè уште не се достапни, асциминибот е одобрен за прва линија на третман во САД и, во зависност од цената, би можел да биде ветувачки избор и во други земји.

Пред да се воведат иматиниб, интерферон алфа (IFN) беше најдобриот достапен третман за пациенти со ХМЛ за кои трансплантацијата на матични клетки не беше опција. Во клиничките студии беа евалуирани неколку комбинации на IFN со ТКИ, но резултатите не покажаа придобивка од додавањето на IFN на ТКИ.

Одобрената почетна дневна доза на ТКИ е: иматиниб 400 mg, дасатиниб 100 mg, босутиниб 400 mg и нилотиниб 600 mg (во две дози). Некои лекари неодамна во клинички студии се обидоа да го започнат третманот со ТКИ со пониски од стандардните дози. Сепак, овие пристапи се експериментални и не се официјално одобрени. Целта е да се намалат несаканите ефекти, да се подобри придржувањето кон третманот и да се намали прекинувањето на третманот, притоа одржувајќи добар одговор. Студиите со дасатиниб и босутиниб покажаа дека пациентите може да имаат корист од пониски дози на почетокот на третманот. Дозата може да се зголеми во зависност од одговорот на третманот.

Кој ТКИ за прва линија на третман? ELN нагласуваат дека одлуката треба да биде индивидуализирана и заедничка помеѓу лекарот и пациентот, земајќи ги предвид следниве точки:

- Кои се вашите цели на третманот – вкупно преживување или ремисија без терапија (TFR-treatment free remission)?
За некои постари пациенти, преживувањето може да биде главната цел на третманот. За помладите пациенти со доживотен третман, постигнувањето и одржувањето на TFR може да биде посакуваната цел. Податоците за квалитетот на живот покажаа дека прекинувањето на третманот донесе поголема корист за пациентите под 60-годишна возраст во моментот на прекинување отколку за оние постари од 60 години.
- Кои се вашите прогностички фактори при дијагнозата?
Пациентите со високи ELTS резултати може да имаат корист од посилен ТКИ.
- Дали имате други медицински состојби при дијагнозата што може да влијаат на изборот на третман?
 - Пациенти со заболување на белите дробови не треба да користат дасатиниб.
 - Пациенти со проблеми со желудник, црева, бубрези или црн дроб може да

претпочитаат други ТКИ наместо босутиниб.

- Пациенти со дијабетес мелитус, висок или многу висок кардиоваскуларен ризик, вклучувајќи претходни запушувања на крвните садови или воспаление на панкреасот, треба да избегнуваат нилотиниб.
- Кои ТКИ се достапни и прифатливи?
Изборот на вистинскиот ТКИ исто така зависи од нивната достапност и цена.
Генеричките лекови се економична прволиниска терапија за пациентите со хронична фаза на ХМЛ.

Второлиниски третман

Второлиниски третман е третман за болест или состојба по првичниот третман (прволиниски третман). Вие и вашиот лекар може да одлучите да го замените вашиот прволиниски ТКИ со второлиниски ТКИ. Ова се случува кај околу 30–40% од пациентите поради нетолеранција или резистенција.

Истражувањата покажуваат дека кај пациенти со MMR кои имаат несакани ефекти, може да имаат корист од намалување на дозата наместо од замена на ТКИ. Иматиниб може да се намали од 400 мг на 100–300 мг дневно; дасатиниб од 100 мг дневно на 20–50 мг дневно и нилотиниб од 300 мг двапати дневно на 150–200 мг двапати дневно или дури 150–200 мг еднаш дневно. Важно е пациентите да не ја намалуваат дозата без да се консултираат со својот лекар. Секое намалување на дозата мора да биде договорено со лекарот и да се процени на индивидуална основа. По намалувањето на дозата, се препорачува често следење на нивото на одговор.

Сепак, потребно е да се направи промена на ТКИ ако се појават одредени сериозни несакани ефекти. Тие вклучуваат задржување на течност околу белите дробови (плеврален излив) и покрај намалувањето на дозата, висок крвен притисок во белодробните садови (пулмонална хипертензија), запушување на вените или артериите (венски или артериски оклузивни настани), воспаление на тенкото и дебелото црево (ентероколитис), сериозни состојби на нервниот систем (на пр. деменција, Паркинсонизам) и воспаление на срцевиот мускул (миокардитис), црниот дроб (хепатитис) или бубрезите (нефритис) предизвикани од имунолошкиот систем. Треба да разговарате со вашиот лекар кој ТКИ е најдобар за вас.

Дасатиниб, нилотиниб, босутиниб и во некои земји асциминиб може да се користат како третмани од втора линија по иматиниб од прва линија. Се користат и истите дефиниции за одговор на третманот. Не постојат студии што ги споредуваат ТКИ меѓусебно и изборот на ТКИ е поврзан со пациентот. Затоа, ЕЛН не препорачува употреба на некој специфичен ТКИ во втора линија освен ако пациентите немаат мутација *BCR::ABL1*.

За третман на резистенција на прва линија на ТКИ од втора генерација кај пациенти без специфични *BCR::ABL1* мутации, треба да се разгледа рана промена на понатиниб или асциминиб (каде што е одобрен за третман во втора линија). Двата ТКИ се опишани подетално во следниот дел.

Третман по втората линија

За пациенти кои повеќе немаат корист од првата и втората линија на терапија достапни се други терапевтски опции. Пациентите кои се нетолерантни на два или повеќе претходни ТКИ можат да пробаат да користат друг ТКИ од втора генерација и евентуално да започнат со пониска доза која може да се зголеми доколку е потребно.

За пациенти кои се резистентни на нивниот ТКИ од втора линија, се препорачуваат асциминиб или понатиниб. И асциминиб и понатиниб имаат посилено дејство од ТКИ од прва и втора

генерација. Изборот зависи од *BCR::ABL1* мутациите на пациентот и другите медицински состојби.

Понатиниб (*Iclusig®*) е ТКИ од трета генерација, кој може да го добиете како третман од трета линија доколку не реагирате на два други ТКИ. Исто така, може да ви биде даден понатиниб ако имате генетска мутација наречена T315I или други мутации. Мутацијата T315I може да предизвика отпорност на други лекови. Сепак, вие и вашиот лекар може да сметате дека понатиниб не е соодветен за вас ако имате какви било кардиоваскуларни проблеми.

Одобрената почетна доза на понатиниб е 45 mg еднаш дневно. Ако пациентот има други медицински состојби особено кардиоваскуларен ризик, лекувањето да се започне со пониска доза од 30 mg или 15 mg. Кај пациенти со мутација на *BCR::ABL1*, особено T315I, или кај оние со *BCR::ABL1^{IS}* >10%, понатиниб треба да се започне во доза од 45 mg. Откако пациентите ќе постигнат одговор на третманот, дневната доза може да се намали на 15 mg.

Асциминиб (*Scemblix®*) е нов (нов) ТКИ што таргетира различна локација на протеинот *BCR::ABL1* од другите ТКИ. Овој нов механизам доведува до повисоки стапки на одговор и подобра подносливост во споредба со традиционалните ТКИ.

Асциминиб може да ви биде даден како трета линија на третман доколку не сте го поднеле или не сте одговориле на третманот со еден или повеќе претходни ТКИ. Како и понатиниб, асциминиби може да се дава на пациенти со или без мутација T315I.

Одобрената почетна доза на асциминиб е 40 mg двапати дневно. Некои пациенти примаа дози до 200 mg двапати дневно во клиничките испитувања и постигнаа добри стапки на одговор. Асциминиб генерално беше добро поднесен. Најчестите сериозни несакани ефекти вклучуваа висок крвен притисок и абнормалности на ензимите поврзани со функцијата на панкреасот (амилаза и липаза).

Кај пациенти кои се резистентни на понатиниб и/или асциминиб, треба да се разгледа можноста за трансплантација на хематопоетски матични клетки како третман на болеста.

Олверембатиниб е одобрен за трета и понатамошни линии на третман и/или за пациенти со мутации T315I само во Кина.

Преглед на изборот на ТКИ за ХМЛ во хронична фаза е прикажан во Табела 4.

Табела 4.

Линија на третман	Кои пациенти?	Кој третман?
1 ^{ва} линија (прв третман по дијагноза)	Сите пациенти	• Иматиниб 400 mg еднаш дневно или пониска доза ако е постигната минимална ремисија (MMR); 300 mg еднаш дневно ако е лошо поднослива • Дасатиниб 100 mg еднаш дневно или 5 дена во неделата, можно е доза колку 50 mg еднаш дневно или дури и пониска кај пациенти на возраст од 70 години и постари. • Нилотиниб 300 mg двапати дневно • Босутиниб 400 mg еднаш дневно или пониска доза ако не се толерира • Радотиниб 300 mg двапати дневно (само во Јужна Кореја) • Асциминиб 80 mg еднаш дневно или 40 mg двапати дневно (само во некои земји)
2-ра линија (претходно третирани со еден ТКИ)	Пациенти со нетолеранција и несакани ефекти	• Секој ТКИ од втора генерација што не е користен како прва линија, изборот зависи од пациентот и одговорот на третманот. Дозите може да треба да се прилагодат. • Намалување на дозата наместо менување на ТКИ кај пациенти со најмалку MMR. Одредени несакани ефекти бараат менување на ТКИ.
	Пациенти со резистентност на иматиниб	• Секој ТКИ од втора генерација кај пациенти без специфични <i>BCR::ABL1</i> мутации. За пациенти со мутации, изберете соодветен ТКИ.
	Пациенти со резистентност на ТКИ од втора генерација	• Понатиниб или асциминиб (ако е достапно за втора линија) кај пациенти кои не одговараат на ТКИ од втора генерација во прва линија
3-та линија и понатамошни линии (претходно третирани со два или повеќе ТКИ)	Пациенти со нетолеранција	• Секој ТКИ од втора генерација што не е користен во прва или втора линија, можно е на пониска доза која може да се зголеми
	Пациенти со резистентност на ТКИ од втора генерација	• Во зависност од другите медицински состојби и мутации на <i>BCR::ABL1</i>: понатиниб 45 mg еднаш дневно или пониска доза доколку е потребно; пониска доза по првичниот одговор, или ацимиби 40 mg двапати дневно или 200 mg двапати дневно ако е детектирана T315I мутација • Олверембатиниб кај пациенти со мутација T315I (само во Кина) • Размислете за трансплантација на матични клетки
	Пациенти со нетолеранција кон сите достапни ТКИ и/или со резистентност кон понатиниб и/или асциминиб	• Размислете за трансплантација на матични клетки

Резистенција и мутации на *BCR::ABL1*

Искуството со прва линија на третман кај ХМЛ покажува дека 15–20% од пациентите имаат неповолен одговор на нивниот прв ТКИ третман. Во подоцнежните линии на третман, неповолен одговор се забележува кај до 50% од пациентите. Недостаток на одговор може да се појави и затоа што пациентите не ги земаат лековите како што е препишано. Присуството на специфични *BCR::ABL1* мутации може да биде и причина зошто пациентите не одговараат на ТКИ.

Тестирањето за мутации треба да се направи кај пациенти кои се резистентни или покажуваат знаци на резистентност на еден или повеќе ТКИ, или кај кои болеста напредува во бластна фаза или се наоѓаат во неа. Тестирањето за мутации се препорачува и кај некои пациенти кај кои болеста се враќа (рецидив) по трансплантација на матични клетки. Мутациите на *BCR::ABL1* многу ретко се откриваат при дијагноза во хронична фаза, поради што тогаш не е потребно тестирање.

Најдобриот начин за откривање на *BCR::ABL1* мутации е со тест наречен секвенционирање од следна генерација (NGS). Ако овој тест не е достапен, наместо него може да се користи друг метод наречен Сангерово секвенционирање. Во некои случаи, може да се направат и специјални PCR-тестови за проверка на одредени мутации.

Ако се открие мутација *BCR::ABL1*, тогаш треба да се смени ТКИ. ТКИ за кои е малку веројатно дека ќе бидат ефикасни нема да се користат. Вашиот лекар може да разговара со вас за изборите за лекување.

Третман на ХМЛ во напредна фаза

Многу малку пациенти напредуваат до напредната фаза на ХМЛ во земјите со високи дијагностички стандарди. Меѓутоа, во земјите каде што дијагнозата е ограничена, напредната фаза на ХМЛ е почеста. Вашиот лекар може да ја користи класификацијата на ELN или на СЗО за да ја дефинира фазата на вашата болест. Двете класификации ги препознаваат знаците на висок ризик од прогресија на болеста.

Важно е да се идентификуваат пациентите кои се во напредна фаза на ХМЛ или се во прогресија кон неа, бидејќи тие се лекуваат поинаку од оние во хронична фаза. Пациентите кои се во напредна фаза при дијагнозата изгледа дека имаат подобра прогноза од оние кои прогресираат од хронична фаза.

Експертите на ЕЛН препорачуваат пациентите во бластна фаза да примаат интензивна комбинирана хемотерапија со ТКИ, по можност дасатиниб или понатиниб. Потоа, кога е можно, треба да следи трансплантација на матични клетки. Други нови третмани во моментот се предмет на истражување.

Трансплантација на хематопоеетски матични клетки

Ако ниту еден од лековите препорачани за ХМЛ не е ефикасен или достапен, вашиот лекар може да предложи да примите матични клетки од здрав дарител. Оваа постапка се нарекува алогена трансплантација на хематопоеетски матични клетки (ало-ТХМК) и може да понуди излекување.

Трансплантацијата на матични клетки е исто така можност за пациенти со ХМЛ во хронична фаза кои не постигнуваат долгорочна контрола на болеста со третман со ТКИ или кои се нетолерантни на сите достапни ТКИ. Трансплантацијата на матични клетки останува можност и за пациенти во бластна фаза или кои напредуваат кон бластна фаза.

Благодарение на напредокот во медицината, трансплантацијата на хематопоеетски матични клетки стана побезбедна и може да се понуди на повеќе пациенти, вклучувајќи постари лица

или оние со други болести. Покрај тоа, поширок спектар на луѓе сега може да се сметаат за дарители.

Секогаш кога е можно, трансплантација на хематопоетски матични клетки треба да се изврши во хронична фаза бидејќи шансите за успех се многу подобри отколку во напредните фази. Во резистентна бластна фаза, трансплантација на матични клетки не се препорачува надвор од клиничките студии.

Ремисија без третман

Пациентите кои добро одговориле на третманот со ТКИ и кои одржале длабока молекуларна ремисија (DMR) во текот на подолг временски период можеби повеќе нема да имаат потреба од ТКИ третман. Некои од овие пациенти може да бидат подобни да се обидат да го прекинат третманот под надзор на својот лекар. Прекинувањето на третманот на овој начин е познато како ремисија без третман (TFR). Обидот за TFR обично е безбеден ако пациентите исполнуваат одредени критериуми и имаат пристап до висококвалитетно молекуларно следење. TFR без следење и надзор од искусен клинички тим не треба да се започнува. Важно е да се напомене дека некои пациенти кои се подобни за TFR сепак претпочитаат да продолжат со третманот.

Табела 5.

Упатство за обид за прекин на третманот
Според препораките на ELN, мора да се исполнат следниве критериуми пред прекинување на третманот: - Пациентот е во прва хронична фаза на ХМЛ. - Пациентот е мотивиран да го прекине третманот и добро комуницира. - Пациентот има пристап до висококвалитетно молекуларно следење со брзо достапни резултати од тестовите. - Пациентот се согласува на почести контроли по прекинувањето на третманот.
Дозволено е запирање ако се исполнети и следниве минимални критериуми: - Пациентот прима тековен ТКИ во прва или втора линија ако причините за промена беа нетолеранција или резистенција поради мутација чувствителна на друг ТКИ. - Пациентот примал ТКИ повеќе од 5 години (или повеќе од 4 години со ТКИ од втора генерација). - Пациентот е во DMR (MR⁴ или подобро) повеќе од 2 години.
Прекинување на третманот може да се разгледа ако се исполнат следниве оптимални критериуми: - Пациентот примал ТКИ-третман повеќе од 5 години. - Пациентот е во DMR повеќе од 3 години ако MR⁴. - Пациентот е во DMR повеќе од 2 години ако MR^{4.5}.
Процедури по прекин: - Молекуларно следење на секои 6 до 8 недели во првите 6 месеци, на секои 2 месеци во периодот од 6 до 12 месеци и на секои 3 месеци потоа. Следењето може да биде потребно почесто ако бројот на BCR::ABL1 транскрипти се зголеми. - Повторете ја терапијата со ТКИ ако се изгуби MMR. - Ако третманот со ТКИ се продолжи, следете на секои 4 до 6 недели додека не се постигне MMR, а потоа на секои 3 месеци додека не се постигне MR⁴.

Некои високо мотивирани пациенти може да имаат силна желба да се обидат со TFR иако сè уште не се во длабока DMR. Ова може да биде случај кај помлади пациенти или кај жени кои планираат да остбарат потомство. Овие пациенти можат да размислат за промена на третманот со поефикасен ТКИ. Сепак, нема податоци кои покажуваат дека овој пристап дава подобри резултати во поглед постигнување TFR.

Не сите пациенти можат да се одржат во состојба на TFR по прекинувањето на третманот, дури и ако се исполнети сите горенаведени критериуми. Во клиничките студии, болеста се вратила кај околу 50–60% од пациентите по прекинувањето на ТКИ, најчесто во првите 6-8 месеци. Затоа, честото молекуларно тестирање е многу важно во првата година по прекинувањето на третманот. Кај до 14% од пациентите, ХМЛ се враќа по повеќе од 2 години во TFR. Затоа, пациентите треба да се следат на секои 3 месеци доживотно за да се спречи неприметно напредување на болеста. Пациентите кај кои болеста ќе се врати по прекин на терапија, обично можат повторно да започнат со ТКИ-третман. Повеќето од овие пациенти (90–95%) потоа повторно постигнуваат недетектибилно ниво на болеста. Ризикот од повторување на ХМЛ директно во бластна фаза е многу низок (помалку од 0,1%).

Пациентите со прв неуспешен обид за прекин можат да пробаат вторпат. Пациентите со невообичаени споеви помеѓу BCR и ABL1 на хромозомот 22, познати како атипични *BCR::ABL1* транскрипти, може да размислат за прекин на лекувањето доколку имаат пристап до лаборатории кои можат сигурно да ги измерат најниските количини на транскрипти.

Разговарајте со вашиот лекар ако размислувате да се обидете со прекин на терапијата. Вашиот лекар треба да ги разгледа ризиците и придобивките со вас. Конечната одлука за прекин на третманот со ТКИ треба да ја донесете заедно со вашиот лекар.

Репродукција и создавање потомство

Можеби сте во период од животот кога планирате да основате семејство. И можеби сакате да знаете како вашата болест и третманот би можеле да влијаат на овие планови. Достапни се повеќе информации за бременост и родителство за време на третманот, но тие сè уште се ограничени.

Пациенти од машки пол

Досега нема јасни докази дека мажите кои земаат ТКИ се помалку плодни, или дека ТКИ влијаат на бременоста на нивната партнерка или на здравјето на нивните деца. Затоа, мажите кои планираат да станат татковци треба да продолжат со својата терапија.

Пациенти од женски пол

Во зависност од видот на ТКИ, различна количина на лекот може да ја премине плацентата и да му наштети на детето во развој, особено во периодот од 2-ра до 16-та недела од бременоста кога се формираат органите. Затоа производителите на сите ТКИ што се користат при ХМЛ продолжуваат да препорачуваат прекин на третманот за време на бременоста. Слични вродени мани се забележани кај децата на жени кои земале иматиниб, дасатиниб или нилотиниб. Достапни се малку податоци за други ТКИ. Во последниве години, генерално се пријавени помалку вродени мани во врска со употребата на ТКИ. Ова може да се должи на тоа што пациентите и лекарите се попосветени на ризиците и можат подобро да ги менаџираат бременостите.

Искуството со пациенти од женски пол со ХМЛ кои се јавуваат кај своите лекари за време на бременоста е ограничено. Управувањето зависи од бројот на крвните зрнца при дијагнозата и од ризикот. Кај пациентките со болест со низок ризик, малку е веројатно ХМЛ да напредува за време на бременоста. Овие жени можеби нема да имаат потреба од никаков третман. Други жени примаат IFN за време на бременоста. ТКИ може да се започнат по 16-та недела од бременоста доколку е неопходно. Кај пациентки со многу висок број на бели крвни зрнца при дијагноза, може да се користи механичка процедура за намалување на бројот на бели крвни зрнца, позната како леукафереза.

Пациентките кои веќе земаат ТКИ и сакаат да забременат не треба да ги користат ТКИ за време на бременоста. IFN е најбезбедниот третман за водење на бременоста кај жени со ХМЛ. Кај пациентките во хронична фаза на кои ХМЛ е тешко контролирана или кои не можат да одржат добар одговор, прекинувањето на ТКИ може да предизвика штета на детето и мајката. Затоа, ТКИ може да се продолжат додека бременоста не се потврди со позитивен тест за бременост 4 недели по последната менструација. Лекарите може да препорачаат

продолжување/повторно започнување на третманот со иматиниб или нилотиниб по 16та гестациска недела од бременоста. Дасатиниб не треба да се користи за време на бременоста.

Жените не треба да земаат ТКИ додека дојат, бидејќи мали количини поминуваат во мајчиното млеко.

При напредната болест, на жените може да им биде потребно итно лекување со хемотерапија со високи дози или трансплантација на матични клетки. Ако овие пациентки забременат, опциите треба внимателно да се дискутираат со нивниот лекар. Желбите на пациентката и нејзиното семејство секогаш треба да се почитуваат.

Сега е достапно детално упатство за жени со хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) кои планираат да имаат дете, за водење на бременоста кај жени со утврдена ХМЛ и за бремени жени кај кои ХМЛ е потврдена при посета на лекар.

Несакани ефекти

Повеќето луѓе со ХМЛ ќе земаат ТКИ многу години. Денес, постои поширок избор на ТКИ и лекарите сега имаат подобро разбирање за безбедноста на овие лекови. Спречувањето и/или намалувањето на несаканите ефекти и помагањето на пациентите да го имаат најдобриот можен квалитет на живот играат важна улога во грижата за пациентите.

Како и сите лекови, третманот со ТКИ може да доведе до несакани ефекти и компликации, познати и како несакани настани. За разлика од несаканите ефекти кои се директно предизвикани од лекот (т.н. токсичности), несаканите настани може да бидат поврзани со други здравствени состојби, други лекови или стареењето. Некои несакани ефекти може да се појават дури по години употреба, дури и ако лекот се сметал за многу безбеден. Некои од нив можат да влијаат на вашето здравје или да го нарушат квалитетот на вашиот живот. Затоа, важни се редовните прегледи и тестови пред и за време на третманот со ТКИ. Може да имате и други состојби, освен ХМЛ, и тие исто така треба да се лекуваат.

При изборот на ТКИ за вас, вашиот лекар внимателно ќе ја прегледа вашата медицинска историја, тековните лекови и целокупното здравје. Целта е да се избере ТКИ што добро делува и е безбеден за вас.

Одредени несакани ефекти се сериозни и да бидат причина да бидете поставени на терапија со друг ТКИ. Вашиот лекар може да разговара со вас за најдобриот избор. Претпочитана опција може да биде намалување на дозата доколку се појават несакани ефекти, наместо да се менуваат ТКИ. Ако вашата ХМЛ повеќе не одговара на третманот, тогаш вие и вашиот лекар може да размислите за друг, поефективен лек. Генерално, треба да ги споделите сите здравствени проблеми со вашиот лекар и да разговарате за вашиот третман за ХМЛ со вашиот медицински тим.

Табела 6 прикажува некои важни несакани ефекти кои може да се појават почесто кај ТКИ одобрени во различни земји.

Табела 6.

	Иматиниб	Дасатиниб	Нилотиниб	Босутиниб	Понатиниб	Ацимиби
Несакани ефекти што ги засегаат крвните садови						
Згрутчувања на крвта во артериите (артериски тромботични настани)	0	(+)	+	0	++	0
Висок артериски крвен притисок (артериска хипертензија)	0	(+)	+	0	++	(+)
Други несакани ефекти						
Воспаление на кожата (дерматитис)	+	+	++	+	+	(+)
	(+)	++	(+)	+	(+)	(+)

Плеврален излив*						
Периокуларен оток	++	0	0	0	0	0
Дијареа	+	(+)	0	+++**	0	0
Мускулни грчеви	++	0	0	0	0	0

Овој список ги вклучува некои, но не сите несакани ефекти што се јавуваат при ТКИ-третман на ХМЛ. Многу повеќе, како главоболка, мачнина, запек и мускулна болка (мијалгија), се подеднакво чести. 0 многу ретки или не опишани, (+) ретки, + не ретки ++ чести, +++ многу чести.

*Може да се појават доцна.

**Често краткотрајни.

Како заклучок, ова ажурирање ја нагласува потребата дека третманот на пациентите со ХМЛ да се прилагоди на секој поединечен пациент. Секоја одлука за избор или промена на третманот треба да се донесе во консултација со вашиот лекар и други здравствени работници.

Глосариум

Акцелерирана фаза (АФ) = Фаза на болеста помеѓу хроничната и бластната фаза. Ако не се лекува, болеста може да напредува до понапредната фаза.

Дополнителни хромозомски аномалии (ДХА) = Генетски промени покрај Philadelphia хромозом кои се јавуваат со напредувањето на болеста. Дополнителните хромозомски аномалии, исто така наречени дополнителни хромозомски аберации, често се поврзани со висок ризик.

Дополнителни хромозомски аберации = Види Дополнителни хромозомски абнормалности.

Алогена трансплантација на хематопоеетски матични клетки = Третман при кој пациентот прима матични клетки од здрав дарител за да ги замени оштетените или уништените матични клетки со здрави. Алогената трансплантација на матични клетки може да им понуди на пациентите со малигни хематолошки заболувања шанса за излекување.

BCR::ABL1 = Абнормалниот фузионен ген што вообичаено е присутен кај луѓе со ХМЛ. Тој се создава кога дел од генот наречен *ABL1*, кој нормално се наоѓа на хромозомот 9, се спојува со дел од генот наречен *BCR* на хромозомот 22. Резултатот е фузионен ген кој води до развој на леукемија, наречен *BCR::ABL1*, на хромозомот 22.

Бластни клетки = Види Бласти.

Бласти = Незрели крвни клетки кои се формираат во коскената срцевина. Исто така наречени бластни клетки.

Бластна фаза = Фаза на ХМЛ по хроничната и забрзаната фаза. Се карактеризира со присуство на сè поголем број незрели крвни клетки наречени бласти во крвта и во коскената срцевина. Болеста се влошува и пациентот генерално се чувствува лошо.

Аспирација на коскена срцевина = Процедура при која течен примерок од коскена срцевина (аспират) се отстранува од внатрешноста на коската со помош на шуплива игла.

Биопсија на коскена срцевина = Процедура при која со шуплива игла се отстранува мало парче коска во кое се наоѓа коскена срцевина.

Хромозоми = Нишковидни структури во внатрешноста на клетките кои ја носат генетската информација (ДНК) што ги одредува особините и му наложува на телото како да расте и да се развива. Еден хромозом содржи стотици до илјадници гени. Нормалните човечки клетки имаат 23 пара хромозоми.

Анализа на боене хромозоми (СВА) = цитогенетска анализа која преку употреба на

специфични боења овозможува идентификација на структурни и нумерички хромозомски абнормалности

Хронична фаза = Почетна, најстабилна фаза на ХМЛ. Ако се појават симптоми, тие најверојатно се благи и лесно може да се пропуштат.

Комплетна хематолошка ремисија (CHR) = Види Целосен хематолошки одговор (CHR).

Комплетен хематолошки одговор (CHR) = Бројот на крвни зрнца се вратил во нормала. Во периферна размаска нема незрели бели крвни зрнца. Исто така, ако првично била зголемена, слезината се вратила во нормална големина.

Комплетна цитогенетска ремисија (CCyR) = Види Целосен цитогенетски одговор (CHR).

Комплетен цитогенетски одговор (CCyR) = Анализата на клетките од коскената срцевина не покажува клетки што го носат Philadelphia хромозомот.

Цитогенетско тестирање = Тестирање кое се фокусира на проучување на структурата и бројот на хромозомите во клетките. Цитогенетското тестирање може да се користи за да се провери дали се случиле абнормални промени во хромозомите на клетките на леукемијата, како што е Филадельфискиот хромозом.

Длабока молекуларна ремисија (DMR) = Види длабок молекуларен одговор.

Длабока молекуларна ремисија или одговор (DMR) = Бројот на малигни клетки е значително намален по третманот, но многу чувствителни тестови сè уште можат да го детектираат *BCR::ABL1 транскриптот* на многу ниски нивоа. Ниво на *BCR::ABL1* $\leq 0,01\%$ често се нарекува MR4, *BCR::ABL1* $\leq 0,0032\%$ како MR4.5, а *BCR::ABL1* $\leq 0,001$ како MR5. Постигнувањето и одржувањето на длабока молекуларна респонза е услов за прекин на третманот.

Нетолеранција на лек = Нетолеранција на лек.

Резистентност на лекови = Погледнете Резистентност.

Европска мрежа за леукемија (ELN) = Меѓународна непрофитна истражувачка мрежа за извонредност за кооперативни истражувања на леукемија.

ЕУТОС резултат за долгорочно преживување (ELTS) = Преферираниот резултат за предвидување на ризикот од прогресија и веројатноста за смрт од ХМЛ. ELTS резултатот се пресметува со користење на возраста, големината на слезината, процентот на бласти и бројот на тромбоцити при дијагнозата. Добиениот резултат за ризик потоа укажува дали пациентот има низок, среден или висок ризик од прогресија до бластната фаза.

Поволен одговор = Важна прекретница во одговорот. Поволен одговор значи дека третманот доведува до намалување на количината на *BCR::ABL1* на $\leq 10\%$ по 3 месеци, $\leq 1\%$ по 6 месеци, $\leq 0,1\%$ по 12 месеци или $\leq 0,1\%$ во кое било време. Развојот на отпорност е малку веројатен. Третманот може да се продолжи.

Третман од прва линија = Почетниот третман што се дава на претходно нелечени пациенти.

Флуоресцентна ин-ситу хибридизација (FISH) = Цитогенетски метод за тестирање што се користи за откривање абнормални хромозоми, како што е Филадельфискиот хромозом.

Ген = сегменти на дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК) кои се наоѓаат во секоја човечка клетка и ја содржат информацијата потребна за одредување на физичките и биолошките карактеристики. Гените се наоѓаат во хромозомите.

Генетски транскрипти = Копии на гени.

Генерички лек = Лек што е развиен да биде ист како лек со заштитен знак што веќе е одобрен. Генеричкиот лек е поевтина опција и делува на точно ист начин.

Меѓународна скала (IS) = Стандардизиран метод за мерење на *BCR::ABL1* кај пациенти со

ХМЛ.

Интолеранција = Неспособност на организмот да поднесе несакани реакции на лек.

Мајорна молекуларна ремисија (MMR) = Види Мајорен молекуларен одговор (MMR).

Мајорен молекуларен одговор (MMR) = Ќелиите што содржат *BCR::ABL1* сè уште може да се детектираат, но на ниво $\leq 0,1\%$. Ова се смета за одличен одговор. Голем молекуларен одговор често се нарекува МРЗ.

Молекуларно тестирање = Тестирање за откривање специфични генетски промени во клетките на леукемијата. Овие тестови можат да помогнат во водењето на дијагнозата и третманот и можат да обезбедат информации за ризикот од болеста. Вообичаен метод за молекуларно тестирање е полимеразна верижна реакција (PCR).

Мутација = Спонтанa промена во структурата на ген или хромозом.

Миелоидни клетки = Крвни клетки што се формираат во коскената срж. Овие клетки се развиваат во црвени крвни зрнца, тромбоцити и разни бели крвни зрнца.

Секуенционирање од следна генерација (NGS) = Модерна технологија што може да се користи за брзо откривање на генетски мутации како *BCR::ABL1* и други абнормалности.

Филаделфиски хромозом (Ph) = Аномалија на хромозомот 22 што се наоѓа кај речиси сите луѓе со ХМЛ. Се формира кога делови од хромозомите 9 и 22 ќе се скршат и ќе ги заменат своите места поради грешка во клеточната делба. Дел од хромозомот 9 се спојува со хромозомот 22, а дел од хромозомот 22 се спојува со хромозомот 9.

Полимеразна верижна реакција (PCR) = Многу чувствителен тест што се користи за откривање на присуството или отсуството на *BCR::ABL1*. PCR може да открие дури и многу мал број на клетки на рак и точно да ја измери нивната количина во примероци од крв или ткиво. Се препорачува при дијагноза на ХМЛ и е најсигурниот начин за следење на одговорот на третманот и откривање на какви било знаци на прогресија.

Прогноза = Веројатниот исход или текот на болеста.

Ремисија = Намалување или исчезнување на знаците и симптомите на болеста, обично по третман. Важно е да се знае дека ремисијата не е исто што и излекување. Дури и ако тестовите не можат да најдат никаков траг од рак во крвните клетки на пациентот, болеста може да се врати. Затоа, континуираниот третман и редовното следење се многу важни.

Резистенција = Способноста на канцерогените клетки да преживеат, да продолжат да растат или да се шират дури и по третман. Резистенцијата настанува кога канцерогените клетки не реагираат или престануваат да реагираат на лекови наменети да ги уништат или да го спречат нивниот раст.

Одговор = Реакција, промена или подобрување на состојбата на пациентот што е поврзано со третманот.

Сангерова секвенција = Широко користен метод за откривање генетски мутации. Сангеровата секвенција може да се користи за проверка на *BCR::ABL1* мутации кога секвенционирањето од следната генерација не е достапно.

Второлиниски третман = Третман што се дава кога првичниот третман не делува или престанува да делува, на пример кога третманот предизвикал несакани ефекти или кога пациентите развиле отпорност.

Соматски мутации = Генетски промени кои не се наследни, туку се јавуваат по зачнувањето. Кај ХМЛ, тоа се промени во гени освен *BCR::ABL1*. Тие почесто се јавуваат во напредната фаза на ХМЛ. Овие генетски промени може да бидат поврзани со напредување на болеста и полош одговор на третманот, но не е докажано дека влијаат на вкупното преживување.

Трансплантација на матични клетки = Види алогена трансплантација на матични клетки.

Третман од трета линија = Третман што се дава кога и првичниот (третман од прва линија) и последователниот (третман од втора линија) третман не делуваат или престануваат да делуваат, на пример кога третманот предизвикал несакани ефекти или кога пациентите развиле отпорност.

Токсичности = Несакани ефекти кои се директно предизвикани од лек.

Транскрипти = Види генски транскрипти.

Транслокација = Генетска аномалија при која дел од хромозомот се откинува и се спојува со друг хромозом, што значи дека делот од хромозомот ја менува локацијата.

Ремисија без третман (TFR) = Способност за одржување на длабока молекуларна реакција и контрола на болеста во подолг временски период по прекинување на третманот.

Тирозин киназа = Ензим што нормално им помага на клетките да растат и да се делат. Кај ХМЛ, абнормална тирозин киназа создадена од генот *BCR::ABL1* води до неконтролирана пролиферација и продукција на клетки од миелоидна лоза.

Инхибитор на тирозин киназа (ИТК) = Тип на лек што го блокира дејството на тирозин киназите. Ова ја спречува коскената срцевина да прекумерно продуцира миелоидни клетки.

Неповолен одговор = Важна прекретница во одговорот. Неповолен одговор значи дека третманот најверојатно нема да биде ефикасен. Многу е веројатно да се развие отпорност. Затоа е многу важно да се врши внимателно следење. Треба да се дискутира за промена на третманот.

Предупредување = Важна прекретница во одговорот. Предупредувањата се знаци дека болеста не одговара добро на третманот. Сепак, со текот на времето сè уште може да се постигнат добри одговори. Можна е појава на резистенција. Потребно е пациентите да се следат внимателно и може да стане неопходна промена на третманот.

Признанија

Резимето е засновано на статијата "2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia", објавена во медицинското списание *Leukemia* во 2025 година (целосна референца: Apperley, J.F., Milojkovic, D., Cross, N.C.P. et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia). *Leukemia* **39**, 1797–1813 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02664-w>. Можете да пристапите и да ја преземете оригиналната статија на <https://www.nature.com/articles/s41375-025-02664-w>.

Работната група сака да ѝ се заблагодари на Анастасија Гусарова за поддршката во управувањето со проектот и на Марион Алзер за изготвувањето и уредувањето на овој резиме.

Овој документ е резултат на проект кој е навистина водено од пациентите. Целосниот и конечен уредувачки содржински дел е целосно и во целост одговорност на CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), чиј домаќин е Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Берн, Швајцарија.

Проектот, вклучувајќи ги и преводите, беше финансиран преку неограничена образовна донација од Pfizer и Incyte до Мрежата на застапници за ХМЛ.

Авторството и сопственоста на овој документ припаѓаат исклучиво на Мрежата на застапници за ХМЛ.

Овој документ е достапен на повеќе јазици на <https://www.cmladvocates.net/elc-recommendations-summary>.