

Zalecenia dotyczące leczenia Osoby z CML

Przyjazne dla pacjenta podsumowanie zaleceń European LeukemiaNet 2020
dotyczących leczenia przewlekłej białaczki szpikowej

Opublikowano przez:



Spis treści

Przedmowa grupy roboczej	2
Wprowadzenie	3
Procedury diagnostyczne	3
CML w różnych populacjach (epidemiologia)	3
Czynniki prognostyczne w momencie diagnozy	4
Określenie odpowiedzi	4
Monitorowanie, odpowiedź na leczenie i kamienie milowe	5
Obecnie dostępne metody leczenia CML	6
Leczenie pierwszej linii	6
Imatinib (Glivec® lub Gleevec® lub generyczny imatinib)	7
Dasatinib (Sprycel®)	7
Nilotinib (Tasigna®)	7
Bosutinib (Bosulif®)	7
Radotinib (Supect®)	8
Interferon alfa (IFN α)	8
Generyczne	8
Koszty i opłacalność TKI	8
Leczenie drugiej linii	8
Leczenie poza drugą linią	9
Ponatinib (Iclusig®)	9
Toksyczność, skutki uboczne i powikłania	10
Możliwości leczenia <i>mutacji</i> powodujących odporność BCR-ABL	11
Leczenie CML w fazie zaawansowanej	11
Przeszczep komórek macierzystych	12
Jakość życia	12
Remisja wolna od leczenia	12
Ciąża i rodzicielstwo	13

Przedmowa grupy roboczej

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) jest rzadkim nowotworem krwi i szpiku kostnego. CML to rodzaj białaczki, która zaczyna się w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Komórki macierzyste normalnie dojrzewają do jednej z trzech głównych linii krwinek: białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi. W przypadku, gdy komórki macierzyste dojrzewają nieprawidłowo i pojawia się zbyt wiele białych krwinek, początek ma CML. Z biegiem czasu komórki CML zastępują normalne komórki szpiku kostnego, co zapobiega wytwarzaniu przez szpik kostny zdrowych komórek krwi. W miarę postępu choroby zmniejsza się liczba prawidłowych białych krwinek.

Istnieją trzy etapy CML:

Faza przewlekła (CP) – jest to początkowy etap, w którym organizm wytwarza zbyt wiele białych krwinek. Ta faza może trwać od kilku miesięcy do lat. Jeśli pojawią się objawy, prawdopodobnie będą łagodne i łatwo je przeoczyć.

Faza akceleracji (AP) – jeśli nie są leczone, komórki CML mogą podlegać większym zmianom biologicznym, a choroba może przejść do bardziej zaawansowanego stadium.

Faza blastyczna (BP) - w tej fazie we krwi lub szpiku kostnym znajduje się 20% lub więcej niedojrzałych komórek białaczkowych (rakowych) zwanych blastami, choroba nasila się i pacjent ogólnie źle się czuje.

U ludzi każda komórka zwykle zawiera 22 pary chromosomów i dwa chromosomy płci (XX lub XY). Każdy chromosom zawiera tysiące genów. W komórkach CML część chromosomu 9 łączy się z częścią chromosomu 22. Prowadzi to do powstania tak zwanego chromosomu Philadelphia (Ph). W rezultacie część genu o nazwie ABL1, który *normalnie* znajduje się na chromosomie 9, łączy się z częścią genu o nazwie BCR znajdującego się na chromosomie 22. Rezultatem jest nieprawidłowy gen o nazwie *BCR-ABL* na chromosomie 22. Ten gen kontroluje produkcję białka, które pełni funkcję kinazy tyrozynowej. Kinazy tyrozynowe normalnie pomagają komórkom dzielić i rozmnażać się. Jednak nieprawidłowy gen tworzy kinazę tyrozynową, która wytwarza zbyt wiele białych krwinek. Leczenie mające na celu zablokowanie tej nieprawidłowej aktywności kinazy tyrozynowej zrewolucjonizowało leczenie CML.

European LeukemiaNet (ELN), finansowana ze środków publicznych sieć badawcza, przedstawiła **zalecenia dotyczące leczenia CML** najpierw w 2006 r., a następnie w 2009, 2013 i ponownie w 2020 r. Aktualne zalecenia dla dorosłych pacjentów z CML zostały uzgodnione przez 34 ekspertów w dziedzinie CML z Europy, Ameryki oraz regionu Azji i Pacyfiku, w oparciu o najlepsze dane naukowe dostępne w momencie publikacji. ELN przygotowała zalecenia dla lekarzy i pacjentów, aby lepiej zrozumieć CML.

Aktualizacja zaleceń ELN z 2020 r. odzwierciedla fakt, że dostępne są nowe opcje leczenia. W szczególności, pierwszy preparat generyczny inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) został zatwierdzony do leczenia CML. Wprowadzono również nowy wskaźnik przeżycia długoterminowego (ELTS) i zidentyfikowano nowe czynniki ryzyka. Testy diagnostyczne zostaną teraz opisane bardziej szczegółowo. W miarę możliwości zaleca się monitorowanie odpowiedzi na leczenie za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Za cel dla kwalifikujących się pacjentów, którzy mają dostęp do częstego monitorowania molekularnego wysokiej jakości, można uznać przerwanie leczenia i osiągnięcie remisji wolnej od leczenia (TFR). Dostępne są teraz również nowe zalecenia dotyczące planowania rodziny.

Podsumowaliśmy zalecenia ELN dla Ciebie, z których możesz skorzystać, aby omówić z lekarzem swoją chorobę i opcje leczenia. Streszczenie zostało przygotowane przez następującą grupę roboczą rzeczników pacjentów:

- **Denis Costello**, (przewodniczący grupy roboczej), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network/LeukaNET, Niemcy
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network/Izraelska Organizacja Pacjentów CML, Izrael
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Republika Czeska
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Włochy
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Niemcy
- **Rita Christensen**, LYLE - Organizacja pacjentów z chłoniakiem, białaczką i MDS, Dania
- **Jelena Cugurovic**, CML Association of Serbia, Serbia
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukemia Care, Wielka Brytania

Podsumowanie zostało ocenione przez następujących ekspertów:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Niemcy
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Uniwersytet w Bordeaux i Instytut Bergonié, Francja

- **Prof. Guiseppe Saglio**, Uniwersytet w Turynie, Włochy
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Izrael

Wprowadzenie

Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML) zmieniło się w ostatnich latach. CML ewoluowała od zagrażającego życiu raka do choroby, którą można leczyć. Większość pacjentów może odnieść korzyści z wysoce skutecznej klasy leków zwanych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Obecnie dostępnych jest kilka TKI. Jednak leczenie jest drogie i może prowadzić do powikłań. Dlatego chorobę powinni leczyć lekarze specjalnie przeszkoleni do leczenia według indywidualnych potrzeb każdego pacjenta.

Wielu pacjentów z CML w fazie przewlekłej dobrze reaguje na leczenie i osiąga prawie normalną długość życia. Niektórzy pacjenci są w stanie osiągnąć stabilną silną odpowiedź molekularną (DMR). Pacjenci ci mogą również kwalifikować się do zaprzestania przyjmowania TKI i kontynuowania życia bez leków. Nazywa się to remisją wolną od leczenia (TFR). Ten cel leczenia może być osiągalny tylko dla niewielu pacjentów, którzy mają dostęp do skutecznych leków i monitorowania jakości. W przypadku większości pacjentów główne cele leczenia obejmują osiągnięcie większej odpowiedzi molekularnej (MMR) i normalnego przeżycia.

Procedury diagnostyczne

W celu potwierdzenia, czy pacjent ma CML przeprowadza się kilka testów i badań. Obejmują one:

- **Badanie przedmiotowe** – Twój lekarz bada Cię, szczególnie pod kątem wielkości śledziony i wątroby. Jeśli masz CML, Twoja śledziona może być powiększona.
- **Pełna morfologia krwi** – krew jest pobierana z żyły ramienia w celu oceny różnych typów krwinek i ich ilości.
- **Badania cytologiczne i cytogenetyczne** – Próbkę komórek szpiku kostnego (**aspirat szpiku kostnego**) wydobywana jest za pomocą wydrążonej igły. To badanie pozwala lekarzowi określić formę i funkcję komórek krwi w szpiku kostnym oraz stadium CML. Lekarz może również pobrać mały kawałek kości w celu sprawdzenia komórek blastycznych (**biopsja szpiku kostnego**). Obecność komórek blastycznych w tej próbce kości wskazuje, że pacjent może być narażony na większe ryzyko. Komórki szpiku kostnego ocenia się za pomocą badań cytogenetycznych. **Analiza prążków chromosomowych (CBA)** jest zalecana w celu wykrycia chromosomu Philadelphia i innych nieprawidłowości chromosomowych, które pomagają zidentyfikować pacjentów wyższego ryzyka. Inne badanie, znane jako **hybrydyzacja fluorescencyjna in-situ (FISH)**, należy przeprowadzić, jeśli zidentyfikowano *BCR-ABL* (gen CML), a chromosomu Philadelphia nie można wykryć za pomocą innych badań cytogenetycznych i jeśli ilościowa metoda PCR nie jest dostępna.
- **Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR)** - To bardzo czułe badanie wykrywa *BCR-ABL* we krwi lub szpiku kostnym. To badanie należy wykonać w momencie rozpoznania CML. Następnie stosuje się ilościowe badanie PCR. Wyniki badań ilościowych służą jako wartości referencyjne i służą do oceny zmian w ilości *BCR-ABL*, aby zapewnić skuteczność leczenia.
- **Elektrokardiogram (EKG)** – zapisywane są sygnały elektryczne w sercu w celu wykrycia chorób serca i nieprawidłowości w transdukcji sygnału w sercu.
- **Biochemiczny profil krwi** – przeprowadzane są standardowe badania na próbce krwi pobranej z żyły. Wyniki są następnie porównywane z wartościami standardowymi, które pokazują stan zdrowia.

Twój lekarz może również poprosić Cię o poddanie się innym procedurom diagnostycznym. Będzie to zależeć od Twoich własnych cech medycznych, historii choroby i wszelkich innych chorób, które możesz mieć.

CML w różnych populacjach (epidemiologia)

CML może dotknąć każdą osobę w każdej grupie wiekowej. W krajach zachodnich pacjenci są średnio starsi (ponad 50 lat). W Afryce i Azji CML występuje częściej w młodszych grupach wiekowych, w tym u dzieci i młodzieży.

Wiek odgrywa ważną rolę w leczeniu CML i należy go brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia. Istnieje większe prawdopodobieństwo, że u starszych pacjentów leczone są inne choroby. U młodszych pacjentek kluczowymi kwestiami dotyczącymi leczenia są planowanie rodziny i kwestie dotyczące ciąży.

Czynniki prognostyczne w momencie diagnozy

W momencie rozpoznania CML wiek, wielkość śledziona i inne pomiary, takie jak liczba krwinek, mogą wpływać na odpowiedź na leczenie TKI. Te czynniki prognostyczne należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego. Czynniki prognostyczne służą do obliczania wskaźnika ryzyka względnego pacjenta. Znajomość wskaźnika ryzyka pomaga Tobie i Twojemu lekarzowi wybrać najlepsze leczenie.

Do obliczenia ryzyka postępu choroby i oceny przeżycia u osób z CML zastosowano trzy systemy prognostyczne: Sokal, Euro i EUTOS. Czwartym systemem, bardziej szczegółowym wskaźnikiem ELTS dotyczącym przeżycia w długim czasie, został opracowany w 2016 r. Eksperci ELN zalecają używanie nowych wskaźników zamiast starszych. Wskaźnik ELTS nie uwzględnia zgonów niezwiązanych z CML, a raczej koncentruje się na ryzyku zgonu z powodu CML. Dzieje się tak, ponieważ większość dzisiejszych pacjentów ma prawie normalną długość życia i nie umiera z powodu CML.

Inne czynniki prognostyczne obecne w czasie diagnozy CML mogą również wpływać na wynik leczenia i powinny być uważnie monitorowane. Czynniki te obejmują zawartość zwłóknienia w aspirowanej próbce szpiku kostnego i dodatkowe zmiany chromosomowe (tak zwane dodatkowe aberracje chromosomowe lub ACA) w komórkach z chromosomem Philadelphia.

Określenie odpowiedzi

Celem leczenia TKI jest osiągnięcie remisji choroby. W CML odpowiedź na leczenie ocenia się poprzez pomiar ilości kopii *BCR-ABL* (zwanymi również transkryptami). Istnieją różne poziomy odpowiedzi:

- **Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)** – liczba krwinek wróciła do normy. Badania krwi nie wykazują niedojrzałych białych krwinek. Ponadto, śledziona powróciła do normalnego rozmiaru, jeśli początkowo była powiększona.
- **Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)** – Analiza cytogenetyczna komórek szpiku kostnego nie wykazuje komórek niosących chromosom Philadelphia w co najmniej 20 metafazach (metafaza jest etapem w procesie podziału komórki).
- **Większa odpowiedź molekularna (MMR)** – ilościowy test PCR może nadal wykrywać obecność *BCR-ABL*, ale na niższym poziomie (poniżej 0,1%). Uważa się to za doskonałą odpowiedź.
- **Silna odpowiedź molekularna (MR4 lub MR4,5)** – Test PCR może nadal wykrywać *BCR-ABL*, ale na bardzo niskim poziomie, blisko najniższej granicy wykrywalności (*BCR-ABL* poniżej 0,01% dla MR4 i poniżej 0,0032% dla MR4,5). Niektóre laboratoria, które nie mogą wykryć *BCR-ABL* przy tak niskich poziomach, opisują chorobę jako niewykrywalną molekularnie. Laboratoria badawcze powinny określić czułość swojego testu PCR. Można wykryć poziomy *BCR-ABL* tak niskie, jak $\leq 0,001\%$ (patrz Tabela 1).

Odpowiedź molekularną mierzy się w sposób znormalizowany zgodnie ze skalą międzynarodową (IS). Laboratorium badawcze oceni liczbę kopii *BCR-ABL* w stosunku do liczby kopii genu referencyjnego, jak pokazano w Tabeli 1 (*ABL1* jako gen kontrolny lub inne kopie genu kontrolnego, takie jak gen *GUSB*).

Tabela 1.

	MMR	MR ⁴	MR ^{4.5}	MR ⁵
Minimalna liczba kopii genów odniesienia w próbce	10 000 <i>ABL1</i> lub 24 000 <i>GUSB</i>	10 000 <i>ABL1</i> lub 24 000 <i>GUSB</i>	32 000 <i>ABL1</i> lub 77 000 <i>GUSB</i>	100 000 <i>ABL1</i> lub 240 000 <i>GUSB</i>
Kopie genów referencyjnych <i>BCR-ABL</i> w skali międzynarodowej w procentach	$\leq 0,1\%$	0,01%	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,001\%$

\leq oznacza mniejszy lub równy

Monitorowanie, odpowiedź na leczenie i kamienie milowe

Twój lekarz będzie monitorował odpowiedź na leczenie TKI, wykonując badania (jak pokazano w Tabeli 2). Niektórzy pacjenci wykazują odpowiedź i ich leczenie jest kontynuowane. Inni pacjenci wykazują optymalnej odpowiedzi na leczenie lub mogą stać się oporni na TKI i wymagają zmiany leczenia. Wreszcie, niektórzy pacjenci mogą potrzebować zmiany leczenia, ponieważ nie tolerują swojego leku.

W wielu krajach dostępne są wysokiej jakości testy molekularne. Badania cytogenetyczne nie są już potrzebne do monitorowania odpowiedzi po osiągnięciu całkowitej remisji cytogenetycznej. W miarę możliwości należy stosować ilościowy PCR w celu zliczenia ilości *BCR-ABL* we krwi.

Tabela 2.

Badania krwi	Co 2 tygodnie, aż do uzyskania pełnej odpowiedzi hematologicznej. W niektórych przypadkach mogą być potrzebne częstsze badania.
Badania molekularne	Ilościowy PCR: Co najmniej co 3 miesiące, nawet po osiągnięciu i potwierdzeniu MMR. W niektórych przypadkach mogą być potrzebne częstsze badania.
Badania cytogenetyczne	Analiza prążków chromosomowych (CBA): Powinna być przeprowadzana tylko u pacjentów z nietypową wymianą materiału genetycznego między chromosomami (tzw. translokacje atypowe), z rzadkimi lub nietypowymi kopiami <i>BCR-ABL</i> , których nie można ocenić metodą ilościowego PCR, aby wykluczyć dodatkowe nieprawidłowości chromosomalne u pacjentów, którzy nie odpowiadają lub są oporni na leczenie, lub u pacjentów, u których następuje postęp do fazy akceleracji lub fazy blastycznej. Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH): Może być potrzebna u pacjentów z nietypowymi transkryptami fuzyjnymi <i>BCR-ABL</i> .

Pacjenci, którzy osiągnęli MMR, uzyskali doskonałą odpowiedź. Jednak remisja to nie to samo, co wyleczenie. Nawet jeśli badania nie wykazują żadnych śladów CML w Twoich komórkach, choroba może powrócić. Dlatego monitorowanie jest bardzo ważne. Może być konieczne kontynuowanie lub nawet zmiana leczenia.

Poniższe punkty kontrolne monitorowania służą do oceny skuteczności leczenia:

- **Optymalna odpowiedź** oznacza, że Twoje leczenie prowadzi do zmniejszenia ilości *BCR-ABL*, jak pokazano w Tabeli 3. Twoje obecne leczenie powinno być kontynuowane.
- **Ostrzeżenia** to oznaki, że choroba nie reaguje na leczenie zgodnie z oczekiwaniami. Lekarz może częściej sprawdzać stan pacjenta, aby zdecydować, czy konieczna jest zmiana leczenia.
- **Niepowodzenie** oznacza, że jest mało prawdopodobne, aby leczenie było skuteczne. Wraz z lekarzem powinniście omówić możliwe opcje zmiany leczenia.

Tabela 3 przedstawia etapy monitorowania i poziomy odpowiedzi w CML.

Tabela 3.

Czas	● Optymalna odpowiedź	● Ostrzeżenia	● Niepowodzenie
W momencie rozpoznania	Nie dotyczy na tym etapie	Dodatkowe aberracje chromosomowe (ACA) wysokiego ryzyka w komórkach z chromosomem Philadelphia Wysokie ryzyko według ELTS	Nie dotyczy na tym etapie
3 miesiące	$BCR-ABL \leq 10\%$ w teście PCR	$BCR-ABL > 10\%$ w teście PCR	$BCR-ABL > 10\%$ w teście PCR, jeśli zostanie potwierdzone w ciągu 1-3 miesięcy
6 miesięcy	$BCR-ABL \leq 1\%$ w teście PCR	$BCR-ABL > 1-10\%$ w teście PCR	$BCR-ABL > 10\%$ w teście PCR
12 miesięcy	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ w teście PCR	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ w teście PCR	$BCR-ABL > 1\%$ w teście PCR
W tym samym czasie i w dowolnym momencie w trakcie leczenia	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ w teście PCR*	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ w teście PCR Strata $\leq 0,1\%$ (MMR) *	$BCR-ABL > 1\%$ w teście PCR Mutacje powodujące oporność Dodatkowe aberracje chromosomowe (ACA) wysokiego ryzyka w komórkach z chromosomem Philadelphia

* Utrata MMR (poziom $BCR-ABL > 0,1\%$) wskazuje również na niepowodzenie po TFR.

U pacjentów próbujących TFR optymalną odpowiedzią (w dowolnym momencie) jest $BCR-ABL \leq 0,01\%$ (^{MR4}).

Można rozważyć zmianę leczenia, jeśli po 36 do 48 miesiącach leczenia nie uzyskasz MMR.

Obecnie dostępne metody leczenia CML

ELN wydaje szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia CML. Wybór leczenia zależy od stanu choroby i od rozpoznania CML. Lekarz ocenia również Twój wskaźnik ryzyka, ogólny stan zdrowia i inne schorzenia. Podczas określania najlepszej terapii brane są pod uwagę Twoje cele leczenia, ale może się to różnić od zaleceń ELN. Lekarz może również wziąć pod uwagę to, czy niektóre leki są dostępne i czy ich cena jest przystępna.

Cele leczenia mogą się zmieniać w czasie. W przypadku niektórych pacjentów celem leczenia może być normalne przeżycie lub dobra jakość życia z niewielkimi lub łagodnymi skutkami ubocznymi. U innych pacjentów pożądanymi celami mogą być osiągnięcie stabilnej silnej odpowiedzi molekularnej i zaprzestanie leczenia.

Leczenie CML określa się w kolejności, w jakiej jest zwykle przepisywane: pierwsza linia (podawana jako pierwsza linia leczenia po rozpoznaniu), druga linia, trzecia linia, czwarta i piąta linia.

Leczenie pierwszej linii

Pacjenci z objawami CML lub wysokim poziomem białych krwinek przez krótki czas mogą być leczeni hydroksymocznikiem, aż do potwierdzenia rozpoznania CML w badaniach genetycznych. Hydroksymocznik to doustna chemioterapia, która zmniejsza liczbę białych krwinek. Hydroksymocznik można stosować przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii CML z zastosowaniem TKI.

TKI działają poprzez blokowanie aktywności kinazy tyrozynowej BCR-ABL. *BCR-ABL* to gen powodujący CML. TKI mogą zredukować chorobę do minimum, przywrócić zdrowie i dobrą jakość życia. Niektórzy pacjenci osiągają nawet niewykrywalne poziomy BCR-ABL, które pozwalają im przerwać leczenie TKI.

Kilka TKI zostało zatwierdzonych do leczenia pierwszej linii i jest dostępnych w większości krajów. Optymalny wybór TKI zależy od profilu zdrowia pacjenta i celów leczenia w oparciu o wspólne decyzje pacjenta i lekarza. Żadne TKI nie są dozwolone (są przeciwwskazane) w czasie ciąży.

Imatinib (Glivec® lub Gleevec® lub generyczny imatinib)

Imatinib był pierwszym TKI stosowanym w leczeniu CML. Dlatego nazywa się to TKI pierwszej generacji. Imatinib jest również lekiem pierwszej linii w leczeniu CML. Leczenie imatinibem skutkuje dobrą odpowiedzią na leczenie i normalną oczekiwaną długością życia u większości pacjentów z CML. Po roku leczenia około 20% do 60% pacjentów osiągnęło MMR, a po 5 latach leczenia około 60% do 80%. Około 35% do 70% pacjentów prawdopodobnie osiągnie DMR (MR⁴ lub silniejszy) po 5 latach. W sumie od 90% do 95% pacjentów przeżyło po okresie 5 lat, a do 85% przeżyło po 10 latach.

Standardowa dawka w CML w fazie przewlekłej wynosi 400 mg raz na dobę, ale można ją zmniejszyć do 300 mg, jeśli uzyskana zostanie optymalna odpowiedź, a imatinib nie jest dobrze tolerowany. U pacjentów z rozpoznaniem fazy akceleracji można rozważyć dawkę 400 mg dwa razy na dobę. U pacjentów, u których podczas leczenia imatinibem następuje postęp do bardziej zaawansowanej fazy, należy przestawić się na TKI drugiej generacji. U pacjentów, którzy osiągnęli MMR po zastosowaniu imatinibu, dawkę można zmniejszyć (patrz Tabela 4).

Nie odnotowano przypadków pacjentów leczonych imatinibem, którym przeciwwskazano jego stosowanie, a powikłania zagrażające życiu są nieznane. Należy jednak uważnie obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek. U niektórych pacjentów stosujących imatinib może wystąpić skurcz mięśni i uczucie zmęczenia (znużenia). Zgłaszano również gromadzenie się wody w organizmie, objawy żołądkowo-jelitowe, bóle stawów i wysypkę skórą. Objawy te mogą ustąpić po pewnym czasie lub po przerwaniu przez pacjenta przyjmowania imatinibu na pewien czas.

Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib został opracowany po imatinibie, ma inny profil biochemiczny i dlatego jest nazywany TKI drugiej generacji. Dasatinib może być stosowany jako leczenie pierwszej linii w CML. Ma silniejsze działanie niż imatinib i może prowadzić do szybszej i silniejszej odpowiedzi przy podobnym przeżyciu pacjenta. Dasatinib jest również skuteczny przeciwko niektórym mutacjom opornym na imatinib.

Zatwierdzona dawka to 100 mg raz na dobę w przewlekłej fazie CML i 70 mg dwa razy na dobę w zaawansowanej fazie CML. Niektórzy pacjenci osiągnęli dobrą odpowiedź na leczenie nawet przy tak niskich dawkach jak 50 mg i odnotowali mniejszą liczbę skutków ubocznych.

Dasatinib może uszkodzić płuca i wyściółkę płucną (toksyczność opłucno-płucna) i nie powinien być stosowany jako lek pierwszej linii u pacjentów z chorobami płuc lub serca. Te powikłania mogą również wystąpić po długotrwałym leczeniu dasatinibem. Inne działania niepożądane dasatinibu są na ogół podobne do imatinibu.

Nilotinib (Tasigna®)

Lekarz może również przepisać Ci nilotinib, kolejny TKI drugiej generacji stosowany jako lek pierwszej linii. Podobnie jak dasatinib, nilotinib prowadzi do szybszej i silniejszej odpowiedzi niż imatinib, a przeżycie pacjentów jest podobne. Nilotinib jest również skuteczny przeciwko niektórym mutacjom opornym na imatinib.

Nilotinib jest zatwierdzony w dawce 300 mg dwa razy dziennie do leczenia pierwszej linii. W drugiej linii i bardziej zaawansowanych liniach leczenia po oporności na terapię pierwszej linii dawka wynosi 400 mg dwa razy dziennie. Te wyższe dawki doprowadziły do sercowo-naczyniowych skutków ubocznych i należy je stosować ostrożnie.

Nie należy stosować nilotinibu jako leczenia pierwszej linii w przypadku chorób serca, problemów sercowo-naczyniowych lub zapalenia trzustki. Pacjenci z wysokim ciśnieniem krwi, wysokim poziomem cholesterolu lub cukrzycą powinni ostrożnie stosować nilotinib. Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego występują częściej w przypadku nilotinibu niż imatinibu.

Bosutinib (Bosulif®)

Inną opcją leczenia pierwszej linii CML z TKI drugiej generacji jest bosutinib. Podobnie jak dasatinib i nilotinib, bosutinib działa silniej i może prowadzić do szybszej i silniejszej odpowiedzi niż imatinib. Bosutinib można również przepisać pacjentom z mutacjami prowadzącymi do oporności na imatinib.

Zatwierdzona dawka bosutinibu to 400 mg raz na dobę w leczeniu pierwszej linii i 500 mg raz na dobę w przypadku leczenia drugiej linii. Wyższe dawki nie są zalecane. Niższe dawki można zastosować, jeśli u pacjentów wystąpią działania niepożądane, a odpowiedź na leczenie jest optymalna.

Biegunka dotyka prawie jednego na trzech pacjentów rozpoczynających leczenie bosutinibem, ale zwykle ustępuje z czasem. Na początku leczenia markery zapalenia wątroby mogą się nasilać.

Radotinib (Supect®)

Radotinib drugiej generacji TKI jest dostępny jako lek pierwszej linii tylko w Korei Południowej. Znacząco większą odpowiedź molekularną obserwowano w przypadku radotinibu w dawce 300 mg dwa razy na dobę niż w przypadku imatinibu. Radotinib często zwiększa wyniki testów czynnościowych wątroby.

Interferon alfa (IFN α)

Przed wprowadzeniem imatinibu interferon alfa (IFN α) był najlepszym dostępnym sposobem leczenia CML. Interferon alfa aktywuje układ odpornościowy przeciwko komórkom CML. Obecnie dostępne są ulepszone formułacje interferonu alfa, znane jako pegylowany interferon (PEG-IFN α). Różne kombinacje PEG-IFN α z TKI są oceniane u pacjentów w celu uzyskania szybszej i silniejszej odpowiedzi molekularnej oraz zwiększenia liczby pacjentów kwalifikujących się do przerwania leczenia.

Generyczne

Generyczna postać imatinibu jest obecnie dostępna na całym świecie i oczekuje się, że generyczny dasatinib będzie dostępny wkrótce. Generyczne TKI są tańsze niż oryginalne produkty TKI, a zatem bardziej dostępne dla pacjentów. Niższe koszty leków mogą poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich, zwłaszcza w przypadku pacjentów, którzy muszą za nie płacić.

Generyczne TKI są akceptowalną alternatywą dla oryginalnego TKI, o ile wykazano tę samą jakość. Dawkowanie leku generycznego powinno być takie samo, jak w przypadku oryginalnego TKI. Zmiana u pacjenta z leku oryginalnego na lek generyczny wymaga częstszego monitorowania molekularnego i oceny skutków ubocznych przez okres do 6 miesięcy. Ma to na celu zapewnienie skutecznego i bezpiecznego leczenia. Następnie monitorowanie odpowiedzi powinno być takie samo, jak w przypadku oryginalnego TKI. W idealnym przypadku pacjenci z CML nie powinni zmieniać różnych leków generycznych zawierających tę samą substancję czynną.

Koszty i opłacalność TKI

Większość pacjentów z CML będzie nadal przyjmować TKI przez całe życie. Efektywność kosztowa leczenia jest ważnym czynnikiem przy wyborze odpowiedniego TKI. Badania wykazały, że generyczny imatinib jest opłacalnym początkowym sposobem leczenia CML w fazie przewlekłej.

Leczenie drugiej linii

Leczenie drugiej linii to leczenie choroby lub stanu po zastosowaniu leczenia początkowego (leczenie pierwszej linii). Wraz z lekarzem możecie podjąć decyzję o zmianie początkowego TKI pierwszej linii na inny TKI drugiej linii. Nie jest to niespotykane i taką decyzję można podjąć z następujących powodów:

- Niepowodzenie lub oporność: należy zmienić obecne leczenie i sprawdzić obecność mutacji
- Nietolerancja i powikłania związane z leczeniem: z tych powodów, a także w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, można rozważyć zmianę leczenia
- Ostrzeżenie: kontynuację lub zmianę leczenia należy rozważyć w oparciu o niewystarczającą odpowiedź, indywidualne cechy pacjenta i tolerancję

Imatinib, dasatinib, nilotinib i bosutinib mogą być stosowane jako opcje leczenia drugiej linii po nietolerancji przy dawkach opisanych powyżej. W leczeniu po wykryciu oporności odpowiednia dawka może być inna. Stosuje się również te same określenia odpowiedzi na leczenie. Nie ma badań porównujących ze sobą TKI, a wybór TKI zależy od pacjenta. Dlatego ELN nie zaleca stosowania żadnego konkretnego TKI drugiej generacji, chyba że pacjenci mają *mutację* BCR-ABL. Możliwości leczenia w przypadku określonych mutacji przedstawiono w tabeli 5. W przypadku leczenia drugiej linii wszyscy pacjenci powinni kontynuować leczenie

TKI w ostrej, blastycznej lub przewlekłej fazie CML. Pacjenci w fazie przewlekłej, którzy nie osiągają odpowiedzi cytogenetycznej, powinni kontynuować przyjmowanie TKI, jeśli nie ma innych możliwości. Wydaje się, że kontynuacja leczenia poprawia przeżycie u tych pacjentów.

Leczenie poza drugą linią

Opcje leczenia mogą być nadal dostępne dla pacjentów, którzy nie reagują na dwa lub więcej TKI. Jednak przeżycie może nie być optymalne u pacjentów z poziomem *BCR-ABL* > 1% lub tych, którzy nie osiągnęli pełnej odpowiedzi cytogenetycznej. Wybór TKI zależy od mutacji *BCR-ABL* pacjenta. Ponatinib jest jedynym TKI, który jest skuteczny w przypadku jednej określonej mutacji (T315I). Przeszczep komórek macierzystych należy rozważyć jako opcję leczenia CML u pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na dwa lub więcej TKI.

Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib jest lekiem o najsilniejszym działaniu spośród wszystkich zatwierdzonych TKI *BCR-ABL*. Możesz otrzymać ponatinib, TKI trzeciej generacji, jako terapię trzeciej linii, jeśli nie zareagujesz na dwa inne TKI. Możesz również otrzymać ponatinib, jeśli masz mutację genetyczną zwaną T315I. Ta mutacja może powodować oporność na wszystkie inne leki z wyjątkiem ponatinibu. Jednak lekarz może uznać, że ponatinib nie jest odpowiedni dla Ciebie, jeśli masz jakiegokolwiek problemy sercowo-naczyniowe.

Zatwierdzona dawka początkowa ponatinibu wynosi 45 mg raz na dobę. W przypadku ponatinibu występowały sercowo-naczyniowe działania niepożądane, które pojawiają się częściej w miarę zwiększania dawki. Dlatego ELN zaleca rozpoczęcie leczenia od niższej dawki 30 mg lub 15 mg u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dawkę zwiększa się tylko wtedy, gdy zachodzi pilna potrzeba. W przypadku pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie, dawkę dobową również zmniejszono do 15 mg.

Krótkie podsumowanie wyboru TKI w CML w fazie przewlekłej przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4.

Linia leczenia	Którzy pacjenci?	Jakie leczenie?
1. linia*	Wszyscy pacjenci	<p>Imatinib 400 mg raz na dobę lub mniej, jeśli osiągnięto MMR 300 mg raz na dobę, jeśli jest źle tolerowany</p> <p>Dasatinib 100 mg raz na dobę lub możliwie dawka tak mała, jak 50 mg raz na dobę</p> <p>Nilotinib 300 mg dwa razy na dobę</p> <p>Bosutinib 400 mg raz na dobę lub mniejsza dawka, jeśli nie jest tolerowana</p> <p>Radotinib 300 mg dwa razy na dobę (tylko w Korei Południowej)</p>
2. linia	Niepowodzenie leczenia lub oporność	Wszelkie TKI niewykorzystane w 1 linii , kierując się analizą mutacji <i>BCR-ABL</i> ** : na przykład, F317L/V/I/C, T315A z nilotinibem 400 mg dwa razy na dobę lub bosutinibem 500 mg raz na dobę
	Nietolerancja i skutki uboczne	Wszelkie TKI niewykorzystane w 1 linii , wybór zależy od pacjenta i odpowiedzi na leczenie. Konieczne może być dostosowanie dawek.
Trzecia linia i późniejsze linie	Niepowodzenie leczenia lub oporność	Wszelkie TKI niewykorzystane w 1 linii , kierując się analizą mutacji <i>BCR-ABL</i> : na przykład T315I z ponatinibem 45 mg raz na dobę lub niższa dawka, jeśli jest źle tolerowana; niższa dawka po początkowej odpowiedzi; ponatinib jest również preferowany, gdy pierwsza i druga linia zawiodły i nie występują żadne określone mutacje.
	Słaba odpowiedź na 2 lub więcej TKI	Rozważ przeszczep komórek macierzystych

*Hydroksymocznik podawany jest pacjentom objawowym do czasu potwierdzenia CML, IFN α w połączeniu z TKI to najnowsze podejście do leczenia CML 1 linii

**Zobacz Tabela 5 dla wszystkich specyficznych mutacji

Toksyczność, skutki uboczne i powikłania

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, leczenie TKI powoduje niepożądane skutki uboczne i powikłania zwane inaczej działaniami niepożądanymi. Wybierając TKI, lekarz rozważy te działania niepożądane, ogólny stan zdrowia i stan CML. Według ELN należy wziąć pod uwagę następujące rodzaje działań niepożądanych:

1. Hematologiczne zdarzenia niepożądane, takie jak nieprawidłowe zmniejszenie liczby krwinek (neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość). Zmiany te zwykle występują w pierwszej fazie leczenia. Być może będziesz musiał(-a) przez jakiś czas zmniejszyć dawkę, ale zmiana TKI zwykle nie jest potrzebna.
2. Niehematologiczne działania niepożądane:
 - „Skutki uboczne”, które wpływają na tolerancję leczenia i pogarszają jakość życia. Około 30% pacjentów musi zmienić leczenie z powodu tych skutków ubocznych.
 - Zmiany, które wpływają na zdrowie i jakość życia, a nawet prowadzą do śmierci, można nazwać „powikłaniami”. Aż 15% pacjentów wymaga zmiany leczenia z powodu tych powikłań.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, stosowanie jakiegokolwiek TKI może powodować toksyczność, jednak nieporównywalną z chemioterapią. Toksyczność powoduje powikłania, które są istotne przy wyborze odpowiedniego TKI dla każdego pacjenta. Jeśli masz lub miałeś(-aś) jakąś chorobę lub stan, może to być powód, aby nie podawać Ci konkretnego TKI.

Na przykład choroba tętnic (choroba sercowo-naczyniowa) jest silnym przeciwwskazaniem do stosowania nilotinibu w pierwszej linii oraz ponatinibu w drugiej lub trzeciej linii, chyba że nie ma innej możliwości leczenia. Słabe zaopatrzenie w tlen (niewydolność oddechowa) i choroba płuc (choroba opłucno-płucna) są silnymi przeciwwskazaniami do leczenia dasatinibem w pierwszej linii. Nie należy podawać imatinibu pacjentom z poważnymi zaburzeniami czynności nerek (zaburzenia czynności nerek). Obecnie nie są znane żadne inne silne przeciwwskazania do stosowania imatinibu lub bosutinibu.

Ryzyko zablokowania tętnic (choroba zarostowa tętnic) jest najwyższe w przypadku ponatinibu, a następnie nilotinibu i znacznie niższe w przypadku innych TKI.

Gromadzenie się wody wokół płuc (wysięk opłucnowy) występuje głównie podczas stosowania dasatinibu.

W przypadku każdego TKI może wystąpić biegunka lub zaparcie. Biegunka występuje zwłaszcza w przypadku bosutinibu, ale zwykle ustępuje. Problemy mogą być mniejsze przy dawce 400 mg bosutinibu raz na dobę, a stosowanie loperamidu może pomóc w zapobieganiu lub leczeniu objawów.

Poziom cukru we krwi może wzrosnąć (hiperglikemia) głównie w przypadku nilotinibu i należy go uważnie monitorować. Podczas stosowania nilotinibu może również wystąpić wysoki poziom cholesterolu we krwi.

Toksyczność wątroby (hepatotoksyczność) może być spowodowana przez dowolny TKI, ale występuje głównie w przypadku bosutinibu i nilotinibu. Zwykle tylko markery zapalenia są podwyższone bez poważnego uszkodzenia wątroby.

Zmniejszenie liczby krwinek (cytopenia) występuje w przypadku wszystkich TKI w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Efekty te można zwykle opanować, stosując leczenie podtrzymujące.

Nilotinib i bosutinib mogą powodować zwiększenie stężenia białka zwanego lipazą. Czasami może to prowadzić do zapalenia trzustki i wtedy preferowany jest inny TKI.

Możliwości leczenia *mutacji* powodujących odporność BCR-ABL

Doświadczenie w leczeniu pierwszej linii pacjentów z CML pokazuje, że 10% do 15% pacjentów jest odpornych na imatinib, a mniej niż 10% pacjentów jest odpornych na TKI drugiej generacji. Odporność oznacza, że nie uzyskuje się zadowalającej odpowiedzi na leczenie. Odporność może wystąpić, ponieważ pacjenci nie podejmują leczenia zgodnie z zaleceniami lub mają określoną *mutację* BCR-ABL, która nie reaguje na TKI. Mutacje są przyczyną odporności u jednego na trzech pacjentów z odpornością w fazie przewlekłej i u dwóch na trzech pacjentów z odpornością w fazie akceleracji lub blastycznej.

Tabela 5 przedstawia zalecane TKI w przypadku mutacji powodującej odporność *BCR-ABL* ważne dla każdej linii leczenia:

Tabela 5.

Jakie mutacje?	Jakie leczenie?
Pacjenci z mutacją T315I	Ponatinib
Pacjenci z mutacją F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib* lub ponatinib
Pacjenci z mutacją V299L	Nilotinib lub ponatinib
Pacjenci z mutacją Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib* lub ponatinib

* To, czy bosutinib może skutecznie leczyć pacjentów z mutacjami, w tym E255V lub E255K, nadal wymaga potwierdzenia

Leczenie CML w fazie zaawansowanej

Bardzo niewielu pacjentów przechodzi do zaawansowanej fazy CML. Eksperti ELN zalecają, aby lekarze postępowali zgodnie z instrukcjami podanymi w Tabeli 6 w celu leczenia choroby w końcowej fazie.

Tabela 6

Zalecana strategia leczenia CML w fazie zaawansowanej	
Zapobieganie postępowi choroby poprzez eliminację <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> Upewnij się, że leczenie TKI dobrze działa
Pojawienie się dodatkowych aberracji chromosomowych (ACA) wysokiego ryzyka jako oznaka wczesnego postępu	<ul style="list-style-type: none"> Obserwuj uważnie, rozważ zintensyfikowanie leczenia za pomocą ponatinibu lub przeszczepu komórek macierzystych
Pierwsza faza blastyczna	<ul style="list-style-type: none"> Zacznij od imatinibu, zmień na TKI drugiej generacji w oparciu o obecność określonych mutacji
Odporność na TKI drugiej generacji w pierwszej lub drugiej linii	<ul style="list-style-type: none"> Należy stosować ponatinib, chyba że występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, lub stosować lek, który jest testowany w badaniach klinicznych Rozważ przeszczep komórek macierzystych
Niepowodzenie ponatinibu	<ul style="list-style-type: none"> Ze względu na wysokie ryzyko postępu choroby zaleca się wczesne przeszczepienie komórek macierzystych
Faza akceleracji	<ul style="list-style-type: none"> Traktuj pacjenta jako pacjenta wysokiego ryzyka; przystąp do przeszczepu komórek macierzystych, jeśli odpowiedź nie jest optymalna
Przejście do fazy blastycznej	<ul style="list-style-type: none"> Próba powrotu choroby do drugiej przewlekłej fazy Wynik z obecnie dostępnymi TKI jest słaby (mniej niż 1 rok) Rozważ dodanie chemioterapii Wybór TKI powinien opierać się na wcześniejszej terapii i statusie mutacji <i>BCR-ABL</i> Po osiągnięciu drugiej przewlekłej fazy należy niezwłocznie przystąpić do przeszczepu komórek macierzystych

Przeszczep komórek macierzystych

Jeśli żaden z leków zalecanych dla CML nie jest skuteczny ani dostępny, lekarz może zasugerować pobranie komórek macierzystych od zdrowego dawcy. Procedura ta nosi nazwę allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (allo-SCT) i może zapewnić wyleczenie.

Przeszczep komórek macierzystych może być możliwy u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują dwóch lub więcej TKI. W krajach, w których trwające całe życie leczenie TKI jest zbyt drogie, przeszczep komórek macierzystych może być tańszą opcją leczenia dla pacjentów z CML w fazie przewlekłej. Przeszczep komórek macierzystych pozostaje możliwością dla pacjentów w fazie akceleracji, którzy nie osiągają optymalnej odpowiedzi, oraz dla pacjentów w fazie blastycznej. Przed otrzymaniem przeszczepu komórek macierzystych pacjenci są leczeni za pomocą TKI. W niekontrolowanej, odpornej fazie blastycznej, przeszczep komórek macierzystych nie jest zalecany. W przypadku tych pacjentów bardziej odpowiednia może być chemioterapia i/lub opieka paliatywna.

Jakość życia

Sukces leczenia TKI oznacza, że wielu pacjentów żyje obecnie prawie tak długo, jak osoby bez CML. Jakość życia staje się coraz ważniejsza, a kwestionariusze wyników zgłaszane przez pacjentów okazały się przydatne w zrozumieniu długoterminowych wyzwań, przed którymi stają pacjenci z CML. Potrzebne są dodatkowe badania w celu dalszej poprawy jakości życia wszystkich pacjentów z CML w przyszłości.

Remisja wolna od leczenia

Pacjenci, którzy dobrze zareagowali na leczenie TKI i którzy utrzymują silną odpowiedź molekularną przez długi okres, mogą nie potrzebować już leczenia TKI. Niektórzy z tych pacjentów mogą kwalifikować się do próby przerwania leczenia pod nadzorem lekarza. Przerwanie leczenia w ten sposób nazywane jest remisją wolną od leczenia (TFR). Co ważne, niektórzy pacjenci kwalifikujący się do TFR wolą kontynuować leczenie.

Zgodnie z zaleceniami ELN przed przerwaniem leczenia **należy** spełnić następujące kryteria:

- Pacjent jest w pierwszej przewlekłej fazie CML.
- Pacjent jest zmotywowany do przerwania leczenia i dobrze odpowiada.
- Pacjent ma dostęp do wysokiej jakości ilościowego PCR z szybko dostępnymi wynikami testów.
- Pacjent wyraża zgodę na częstsze monitorowanie po zaprzestaniu leczenia. Oznacza to co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, co 2 miesiące w okresie od 6 do 12 miesiąca, a następnie co 3 miesiące.

Ponadto przed przerwaniem leczenia należy spełnić następujące **minimalne kryteria**:

- Pacjent przyjmuje aktualne TKI w pierwszej lub drugiej linii, jeśli nietolerancja była jedynym powodem zmiany TKI.
- Pacjent ma typowe *transkrypty* BCR-ABL.
- Pacjent otrzymuje TKI od ponad 5 lat (lub ponad 4 lata z TKI drugiej generacji).
- Pacjent jest w DMR (MR⁴ lub lepszym) od ponad 2 lat.
- U pacjenta nie stwierdzono wcześniejszego niepowodzenia leczenia.

Dodatkowe kryteria przerwania leczenia uważa się za **optymalne**, gdy:

- Pacjent jest leczony TKI od ponad 5 lat.
- Pacjent był w DMR od ponad 3 lat, przy MR⁴.
- Pacjent był w DMR od ponad 2 lat, przy MR^{4,5}.

Nie wszyscy pacjenci są w stanie utrzymać TFR po zaprzestaniu leczenia, nawet przy spełnieniu wszystkich wyżej wymienionych kryteriów. W badaniach klinicznych choroba nawracała u około 50% pacjentów po zatrzymaniu TKI. Działo się to głównie w ciągu pierwszych 6-8 miesięcy. Z tego powodu częste badania molekularne są bardzo ważne w pierwszym roku zaprzestania leczenia. Chociaż choroba rzadko powraca po roku w TFR, może się to zdarzyć nawet znacznie później. Dlatego pacjenci powinni być monitorowani co 3 miesiące przez całe życie, aby zapobiec niezauważonym postępom choroby. Pacjenci z wznową molekularną zwykle mogą ponownie rozpocząć leczenie TKI. U większości z tych pacjentów (90-95%) choroba ponownie osiąga niewykrywalny poziom.

Porozmawiaj z lekarzem, jeśli rozważasz podjęcie próby TFR. Twój lekarz powinien omówić z Tobą potencjalne ryzyko i korzyści. Ostateczna decyzja o przerwaniu leczenia TKI powinna być podjęta wyłącznie przez Ciebie i Twojego lekarza.

Ciąża i rodzicielstwo

Możesz być na etapie, w którym planujesz założyć rodzinę. Możesz chcieć dowiedzieć się, jak Twoja choroba i leczenie mogą wpłynąć na te plany.

Stało się oczywiste, że dzieci mężczyzn przyjmujących TKI pierwszej lub drugiej generacji nie mają wyższego ryzyka nieprawidłowości. Dlatego mężczyźni planujący ojcostwo nie muszą przerywać stosowania imatinibu, bosutinibu, dasatinibu czy nilotinibu. Obecnie istnieje niewiele danych dotyczących wpływu innych TKI na plemniki lub potomstwo lub nie ma ich wcale.

Jednak u kobiet wszystkie TKI są przeciwwskazane w czasie ciąży i należy przerwać ich stosowanie, ponieważ mogą one zaszkodzić nienarodzonym dzieciom. Kobietom zaleca się omówienie z lekarzem możliwości kontynuowania lub zaprzestania leczenia oraz kontynuowania lub zaprzestania ciąży, zwłaszcza w przypadku kobiet z bardziej zaawansowaną chorobą. W razie potrzeby można zastosować IFN α do kontroli CML w czasie ciąży. Kobiety nie powinny przyjmować TKI podczas karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości przenikają do mleka matki.

Kobiety, które chcą zajść w ciążę i kwalifikują się do TFR, mogą przerwać leczenie TKI. Kobiety, które utraciły MMR w czasie ciąży, zwykle nie muszą wznowiać leczenia przed porodem. Kobiety, które utraciły MMR przed zajściem w ciążę, powinny wznowić leczenie. Gdy ponownie osiągną trwałe DMR, mogą spróbować przerwać leczenie, a następnie spróbować zajść w ciążę.

Podziękowania

Podsumowanie oparto na artykule *European LeukemiaNet 2020 zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej*, który został opublikowany w czasopiśmie medycznym *Leukemia* w 2020 r. (pełne odniesienie: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, RT et al. Zalecenia European LeukemiaNet 2020 dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Możesz uzyskać dostęp do oryginalnego artykułu i pobrać go ze strony <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Grupa robocza chciałaby podziękować Lidiji Pecovej za wsparcie w zarządzaniu projektem oraz Marion Alzer za przygotowanie i edycję tego podsumowania.

Ten dokument jest wynikiem projektu rzeczywiście prowadzonego dla pacjentów. Za pełną i ostateczną treść redakcyjną odpowiada w całości CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), której gospodarzem jest Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Szwajcaria.

Projekt obejmujący tłumaczenia został sfinansowany z nieograniczonego grantu edukacyjnego firmy Pfizer dla CML Advocates Network.

Autorstwo i własność tego dokumentu spoczywa wyłącznie na CML Advocates Network.

Niniejszy dokument jest dostępny w wielu językach pod adresem <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.