

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ ХРОНИЧНА МИЕЛОИЧНА ЛЕУКЕМИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување при хронична миелоична леукемија, преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на медицинско згрижување е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при хронична миелоична леукемија, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2938/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ХРОНИЧНА МИЕЛОИЧНА ЛЕУКЕМИЈА (ХМЛ)

- Основи
- Епидемиологија
- Етиологија
- Дијагностички критериуми
- Диференцијална дијагноза
- Клиничка слика и лабораториски наоди
- Основни иследувања
- Компликации
- Тек на болеста и прогноза
- Лекување и следење
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВИ

- ХМЛ е споро прогредирачко заболување на хематопоетската стем клетка и се карактеризира со значајно покачен број на леукоцитите и акумулација на сите форми на зрели и незрели гранулоцити во периферната крв и во коскената срцевина. Честопати бројот на мегакариоцитите (во коскената срцевина) и тромбоцитите (во периферната крв) исто така е наголемен.
- Проблемот на диференцијалната дијагноза е да се препознаат ретките случаи на ХМЛ меѓу многу честите случаи на неутрофилија.
- За поставување на дијагноза неопходен и доволен е наод на Филадельфија хромозом или соодветната генетска абнормалност (BCR/ABL1) во специјализирана лабораторија.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Приближно еден нов случај /75.000 возрасни/годишно.
- ХМЛ опфаќа 20% од сите леукемии.
- Инциденцата на ХМЛ кај жени и мажи не се разликува.
- Повеќето пациенти се на возраст од 30-60 години, а максималната инциденца е приближно на возраст од 55 години. Болеста ретко се јавува кај деца.

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната кај поединечните случаи.

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Филадельфија хромозом (хромозомска транслокација 9:22) или соодветната генетска абнормалност (BCR/ABL).

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Други леукоцитози (инфекции, ткивна некроза, неоплазми, други миелопролиферативни заболувања).

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Кај повеќето пациенти болеста е асимптоматска; дијагнозата се поставува по случаен наод кога се прави преглед на крвна слика поради друга причина.
- Леукоцитоза која постојано расте.
- Анемија.
- Понекогаш спленомегалија (голема туморска маса).
- Понекогаш симптоми и знаци кои се јавуваат при хиперметаболизам, како што се ноќно потење, лесно покачена температура, слабост, загуба на телесната тежина.
- Болеста има три фази: хронична фаза, фаза на акцелерација и фаза на трансформација во акутна леукемија (бластна криза). Понекогаш болеста за првпат се открива во фаза на бластна криза.

ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Кореспондираат со фазата на болеста.
- Леукоцитоза во крвта, зрели гранулоцити, понекогаш прекурзори на гранулоцити и понекогаш исто така и тромбоцитоза.
- Бластна криза: бласти >20% во периферна крв или во коскена срцевина.

ОСНОВНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика.
- Преглед на коскена срцевина со морфолошка анализа и кариотип со анализа на Г траки (G-banding) за Филадельфија хромозом и било флуоресцентна ин-ситу хибридизација (FISH) или полимераза верижна реакција (ПВР) за детекција на фузиониот BCR-AB1 ген.
- Ултрасонографија на абдомен (големина на слезенката).
- Урати во серум или плазма (понекогаш хиперурикемија, а исто така симптоми на гихт).
- Лактат дехидрогеназа (прилично добро ја одразува туморската маса на болеста).
- Серумски креатинин.
Специфична дијагноза се потврдува со анализа на хромозоми и/или анализа на фузиониот ген.

КОМПЛИКАЦИИ

- Кржавења (ретки).
- Тромбози и инфаркти како резултат на леукостазата (ретки).
- Без лекување бластната криза се јавува како природна фаза во текот на болеста.

ТЕК НА БОЛЕСТА И ПРОГНОЗА

- Медијаната на времето на преживување денес не се знае; најверојатно е преку 10 години доколку во лекувањето се користат инхибитори на тирозин киназа.

ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ

Лекување во хронична фаза на ХМЛ

- Лекувањето го планира хематолог.
- Прволиниска терапија за сите пациенти во хронична фаза на болеста е иматиниб 400 мг/д (инхибитор на тирозин киназа).
- Широко прифатена цел на терапијата е да се постигне комплетен цитогенетски одговор (КЦГО) по 18 месеци. Во ИРИС студијата, по следење од 8 години единствено 3% од пациентите кај кои е постигнат КЦГО имале прогресија на болеста.

- Придржувањето кон препишаната доза на лек е важен фактор за постигнување на оптимален одговор.
 - Само 14% од пациентите земаат 100% од препишаната доза.
 - Кај пациенти со субоптимален одговор процентот на непридржување е до 23%.
 - Непридржувањето е единствен независен прогностички фактор за непостигнување на комплетен молекуларен одговор на стандардна доза на иматиниб.
 - Пациентите кои земаат помалку од 85% од препишаната доза имаат поголема веројатност за цитогенетски релапс (27%) по две години лекување.

Табела 1. Дефиниција на одговор на терапија со иматиниб

	Оптимален	Субоптимален	Без одговор
По 3 месеци	КХО	< КХО	Без КХО
По 6 месеци	≥ПЦгО	< ПЦгО	Без ЦгО
По 12 месеци	КЦгО	< КЦгО	< ПЦгО
По 18 месеци	≥МмоО	< ММоО	< КЦгО
Во кое било време	Нема губење на одговор на терапијата	Губење на ≥ММоО Мутации ^a	Губење на КХО Губење на КЦгО Мутации ^b

КХО комплетен хематолошки одговор (леукоцити $<10 \times 10^9/\text{л}$; периферна размаска без незрели гранулоцити и $<5\%$ базофили; тромбоцити $<450 \times 10^9/\text{л}$; слезенка не се палпира).

ПЦгО парцијален цитогенетски одговор (Ph+ метафази 1-35%).

КЦгО комплетен цитогенетски одговор (отсуство на Ph+ метафази).

ММоО мајорен молекуларен одговор (BCR-ABL/ABL $<0.1\%$ според меѓународната скала, одредено со квантитативна РТ-ПВР).

Мутации ^a сè уште сензитивни на иматиниб.

Мутации ^b сè уште резистентни на иматиниб.

- Нема податоци за оптималното траење на терапијата со иматиниб, терапијата може да се прекине само во случаи кога постои комплетен молекуларен одговор и пациентот е вклучен во клиничка студија.

Резистенција на иматиниб

Примарна резистенција

- Примарна хематолошка резистенција (без хематолошки одговор по 3-6 месеци) е ретка.
- Примарна цитогенетска резистенција (без каков било цитогентски одговор по 6 месеци, без ПЦгО на 12 месеци и без КЦгО на 18 месеци) се јавува кај 15-25% од пациентите.

Секундарна резистенција

- Најчест механизам за појава на секундарна резистенција се точкасти мутации во ABL делот на фузиониот BCR-ABL ген. Тие се единствениот независен прогностички фактор за губиток на комплетниот цитогенетски одговор. Појавата на мутација го зголемува ризикот од прогресија на болеста за приближно 4 пати.
- Присуството на мутацијата T315I доведува до резистенција на иматиниб, дасатиниб и нилотиниб. Прогнозата на вакви пациенти зависи од клиничката фаза на болеста. Многу пациенти во хронична фаза имаат индолентен тек и преживувањето на 2 години е 87%, додека во АФ или БФ прогнозата е лоша, без оглед на T315I статусот.
- Околу 46% од пациентите со резистенција на иматиниб немаат мутации во ABL генот, што укажува дека во овие случаи механизмот на резистенција е мултифакториелен (активација на кинази од SRC фамилијата, појава на додатни хромозомски аберации во Ph+ клетките).
- Мутационите анализи помагаат да се одвојат подгрупи на пациенти за кои е потребно внимателно следење, бидејќи ризикот за прогресија на болеста е висок, како и за

одредување на групи на пациенти за кои доаѓа во предвид трансплантација на матични хематопоетски клетки.

Третман на резистенција на иматиниб

- Покачување на дозата на иматиниб на 800 мг/д.
 - Делува само во некои случаи на примарна резистенција.
 - Ефикасно е кај пациенти во хронична фаза кај кои има субоптимален цитогенетски одговор или дошло до цитогенетски релапс.
 - Веројатноста за одговор е мала, доколку има губиток на хематолошкиот одговор или со стандардна доза на иматиниб никогаш не бил постигнат цитогенетски одговор.
- Второлиниски инхибитори на тирозин киназа нилотиниб и дасатиниб се ефикасни кај пациенти со резистенција или интолеранција на иматиниб.

Следење на терапијата со иматиниб

- Цитогенетика, сензитивност од 5%, доколку се анализираат 20 метафази.
- Доколку не е можно да се добијат метафази, се користи флуоресцентна ин-ситу хибридизација (FISH), стапка на лажно позитивни резултати 1-10%.
- Молекуларен одговор.
 - Мајорен молекуларен одговор се дефинира како намалување на односот на BCR-ABL/ABL транскриптите за 3 единици на логаритамска скала, споредено со меѓународно дефинирана основна вредност за ХМЛ.
 - Прогресија на болеста е ретка кај пациенти кај кои е постигнат ММоО во кој било период од давањето на иматиниб.
 - Веројатноста за губење на КЦгО кај пациенти со ММоО или КМоО е 5%, односно 4% во споредба со 33% кај кои ММоО не е постигнат.
- Покачување на нивото на BCR-ABL/ABL транскриптите може да укаже на појава на мутации. Ризикот од прогресија на болеста е најголем кај пациенти со губење на ММоО и покачување на нивото на транскрипти за една единица на логаритамска скала или кај пациенти кај кои никогаш не е постигнат ММоО и покачување на нивото на транскрипти за една единица на логаритамска скала.
- Мутациони анализи
 - Докажување на мутации во ABL доменот на BCR/ABL генот оди во прилог на резистенција на иматиниб и има значење за одредување на натамошното лекување на пациентите.
 - Мутации се откриваат кај 43% од пациентите, резистентни на иматиниб, од кои кај 14% се работи T315I за мутација.
 - Кај пациенти, резистентни на иматиниб со мутации F359V, Y253H и E255K/V при третман со нилотиниб се јавува релапс.
 - Пациенти, резистентни на иматиниб со мутации F317L, V299L се помалку сензитивни на дасатиниб.
 - Мутацијата T315I предизвикува резистенција и на нилотиниб и на дасатиниб.

Табела 2. Препораки за следење на терапија со инхибитори на тирозин киназа и мутациони анализи

Тест	Препораки
Цитогенетика од коскена срцевина	<ul style="list-style-type: none"> • При дијагноза. Доколку не е можно добивање аспират, тогаш FISH од периферна крв. • Доаѓа во предвид по 3 месеци кај пациенти без КХО. • На 6, 12 и 18 месеци од почетокот на терапијата. Доколку КЦГО се постигне порано од 12 или 18 месеци, нема потреба од повторување на цитогенетиката. • Покачување на нивото на BCR-ABL транскриптот за една логаритамска единица, а без МмоО.
Квантитативна РТ-ПВР	<ul style="list-style-type: none"> • При дијагноза за одредување на почетното ниво • На секои 3 месеци, додека постои одговор на лекувањето. Откако ќе се постигне КЦГО, на секои 3 месеци во текот на 3 години, а потоа на секои 3-6 месеци. • При МмоО, доколку дојде до пораст за една логаритамска единица на BCR-ABL транскриптите, анализата треба да се повторува на 1-3 месеци.
Анализи на мутацион статус во ABL доменот	<ul style="list-style-type: none"> • При незадоволителен почетен одговор (отсуство на КХО на 3 месеци, отсуство на ПЦГО на 6 месеци, КЦГО на 12 месеци) или при каков било знак за губење на одговорот (хематолошки или цитогенетски релапс, покачување на нивото BCR-ABL на транскрипти за една логаритамска единица и губење на ММоО). • Прогресија на болеста во АФ или БФ.

Табела 3. Тераписки можности врз основа на мутациониот статус на BCR-ABL

Мутација	Препорака за третман
T315I	Трансплантација на матични хематопетски клетки; вклучување во клиничка студија
V299L, T315A, F317L/V/I/C	Предност има нилотиниб во однос на дасатиниб
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Предност има дасатиниб во однос на нилотиниб
Која било друга мутација	Високи дози иматиниб или нилотиниб или дасатиниб

Табела 4. Препораки за следење на одговор на терапија со инхибитори на тирозин киназа ТКИ

Одговор	Препорака
<ul style="list-style-type: none"> • КХО на 3 месеци • КЦгО или ПЦгО на 6 месеци • КЦгО на 12 или 18 месеци 	<ul style="list-style-type: none"> • Иматииниб во иста доза • Доколку пациентот е на второлиниски ТКИ, се продолжува со иста доза
<ul style="list-style-type: none"> • < од ПЦгО на 6 месеци • ПЦгО на 12 месеци 	<ul style="list-style-type: none"> • Покачување на дозата на иматииниб на 800 мг доколку се толерира или • Се вклучува второлиниски ТКИ • Доколку пациентот е на второлиниски ТКИ, се продолжува со иста доза
<ul style="list-style-type: none"> • Нема КХО на 3 месеци • Нема ЦгО на 6 месеци • <ПЦгО или без цитогенетски одговор на 12 месеци • ПЦгО на 18 месеци 	<ul style="list-style-type: none"> • Дали пациентот го зема лекот; проверка на интеракција на лековите • Доаѓа во предвид анализа на мутации на 3 или на 6 месеци. Анализите на мутации се препорачуваат на 12 или на 18 месеци • Доколку претходна терапија е иматииниб, се започнува нилотиниб или дасатиниб, доколку се дава второлиниски ТКИ, се вклучува алтернативниот лек (дасатиниб наместо нилотиниб, или нилотиниб наместо дасатиниб) • Се прави проценка за можна ТХСК, во зависност од одговорот на терапијата со ТКИ • Вклучување во клиничка студија
<p>Цитогенетски релапс на 12 или на 18 месеци</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Дали пациентот го зема лекот; проверка на интеракција на лековите • Се препорачува мутациона анализа • Покачување на дозата на иматииниб на 800 мг, доколку се толерира • Доколку претходна терапија е иматииниб, се започнува нилотиниб или дасатиниб, доколку се дава второлиниски ТКИ, се вклучува алтернативниот лек (дасатиниб наместо нилотиниб, или нилотиниб наместо дасатиниб) • Се прави проценка за можна ТХСК, во зависност од одговорот на терапијата со ТКИ • Вклучување во клиничка студија

Лекување на напредната фаза на ХМЛ

Фаза на акцелерација (АФ)

- Податоците за ефикасност на применетата терапија се добиени од студии кои ги користат модифицираните критериуми на СЗО за фаза на акцелерација.
- СЗО критериуми

- 10-19% бласти во периферна крв или коскена срцевина.
- $\geq 20\%$ базофили во периферна крв.
- Перзистентна тромбоцитопенија ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) која не поврзана со терапија.
- Перзистентна тромбоцитемија ($> 1000 \times 10^9/\text{л}$) без одговор на терапија.
- Зголемување на спленомегаалијата и леукоцитозата без одговор на терапија.
- Модифицирани критериуми
 - $> 15\%$ бласти во периферна крв.
 - $\geq 30\%$ бласти и промиелоцити во периферна крв.
 - $\geq 20\%$ базофили во периферна крв.
 - Тромбоцитопенија ($< 100 \times 10^9/\text{л}$).
 - Клонална еволуција.

Бластна фаза на ХМЛ (БФ)

- Критериуми
 - $\geq 20\%$ бласти во периферна крв или во коскена срцевина.
 - Присуство на екстремедуларна пролиферација на бласти.
 - Големи фокуси или групни на бласти во биопсија на коскена срцевина.
- Приближно 50% се миелоиден поттип, 25% се лимфоидни, а другите се недиреференцирани.

Лекување

- Пред да се започне третман кај пациенти со напредната фаза на ХМЛ, потребно е да се направат цитогенетски анализи на коскена срцевина и мутациони анализи.
- За сите пациенти во АФ или БФ се препорачува вклучување на пациентите во клинички студии.
- Стапката на одговор кај АФ со високодозна хемотерапија се движи помеѓу 30-60%.
- Со давање на иматиниб во дози од 600 до 800 мг/д долготрајни одговори се постигнуваат кај околу 20% од болните, кај другите лекот или е неефикасен или доаѓа до прогресија на болеста. Вкупното преживување при следење од 48 месеци е 45%, медијана на време до прогресија на болеста е 22 месеци. Доколку се постигне мајорен цитогенетски одговор по 3 месеци, веројатноста за преживување по 48 месеци е 74%.
- Второлиниски ТКИ во напредната фаза на болеста даваат мајорен цитогенетски одговор кај значителен број на пациенти. Едновременно постигнување на КХО и МЦГО дава преживување од 77% на две години, додека 37% од пациентите кај кои не е постигнат КХО, а постои МцГО, преживуваат. За последната група на пациенти треба да се разгледаат алтернативни терапии.
- Де ново бластна фаза на ХМЛ треба да се лекува со комбинација од иматиниб или дасатиниб и хемотерапија.
- Пациенти со прогресија на болеста (губење на КХО или цитогенетски одговор, прогресија во АФ или БФ), изборот на ТКИ зависи од претходната терапија и/или од мутациониот статус. Дасатиниб 140мг/д или нилотиниб 2x400 мг/д се соодветни опции.
- За пациенти со миелоидна или лимфоидна БФ се препорачува давање на ТКИ, со или без хемотерапија, а потоа доколку е можна, трансплантација на хематопоетски матични клетки.

Улогата на трансплантацијата во лекувањето на ХМЛ

Хронична фаза на ХМЛ

- Се препорачува кај пациенти со T315I мутација, кои не реагираат на иматиниб, нилотиниб или дасатиниб.
- Сите пациенти кај кои прволиниската терапија со ТКИ не дала одговор, а во зависност од одговорот на второлиниски ТКИ:
 - Нема КХО по 3 месеци.
 - Нема цитогенетски одговор по 6 месеци.

- Отсутен или минорен цитогенетски одговор по 12 месеци.
- ПЦГО по 18 месеци.
- Цитогенетски релапс по 12 до 18 месеци.

Прогресија на болеста

- Во случај на прогресија на болеста по давањето на прволиниски ТКИ.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Сумарни докази
- Интернет извори

Сумарни докази

- Кај пациенти со Филадельфија позитивна ХМЛ вклучувањето на интерферон алфа во терапевтскиот протокол дава значително подобро петгодишно преживување отколку само стандардна хемотерапија. (ннд = А)

Интернет извори

- Besa EC, Woermann U. Chronic myelogenous leukaemia. eMedicine
- Chronic myelocytic leukemia (CML). Merck Manual Online
- Chronic myeloid leukemia. Orphanet ORPHA521

РЕФЕРЕНЦИ

1. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 Apr 5; 344(14):1031-7.
2. Alvarez RH, Kantarjian H, Cortes JE. The biology of chronic myelogenous leukemia: implications for imatinib therapy. *Semin Hematol* 2007 Jan; 44(1 Suppl 1): S4-14.
3. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007 Jul 19; 357(3): 258-65.
4. Kimmo Porkka Article ID: ebm00321 (015.040) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd.
5. Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel of behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–1820.
6. Baccarani, M. and Dreyling, M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 5): v165-v167.
7. NCNN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCNN Guidelines). Chronic Myelogenous Leukemia. Version I.2013. Достапно на <http://www2.ncnn.org/>

1. ЕВМ-Guidelines, 19.06.2010

2. Упатството треба да се ажурира на 3 години.

3. Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.