

**Ghid de diagnostic
și tratament în leucemia
mieloidă cronică**

Comisia de Hematologie

Prezentul ghid a fost elaborat în conformitate cu recomandările
Societăților de Oncologie Europeană (ESMO) și Nord-Americană (NCCN).

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie	5
II. Diagnosticul și clasificarea.....	6
III. Stadializarea și evaluarea în grupe de risc.....	7
IV. Tratatamentul.....	9
V. Evaluarea răspunsului la tratament/monitorizare	14
VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire	16
Bibliografie selectivă	19

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Leucemia mieloidă cronică (CML) este hemopatia malignă rezultată din proliferarea clonală a celulelor stem hematopoietice pluripotente (CSH) și caracterizată prin expansiunea liniei granulocitare, megacariocitare și eritrocitare. Celulele maligne sunt caracterizate de prezența cromozomului Philadelphia (Ph1) și a echivalentului său molecular, transcriptul BCR-ABL1.

CML este încadrată în categoria neoplaziilor mieloproliferative cronice (MPN) în clasificarea OMS din 2022. Incidența anuală a bolii este sub 2 cazuri la 100.000 de persoane, reprezentând aproximativ 15% din totalul cazurilor de leucemie și cu un raport bărbați/femei de 1,4:1.

Vârsta pacienților la diagnostic este între 55 și 65 de ani, fiind rară la copii și adolescenți.

II. Diagnosticul și clasificarea

Diagnosticul de CML este confirmat de prezența transcriptului BCR-ABL1 și/sau a cromozomului Ph1. Leucocitoza cu devierea la stânga a formulei leucocitare și bazofilia se pot asocia cu anemie, trombocitoză și, uneori, splenomegalie.

Investigațiile recomandate la diagnostic

1. Anamneza și examenul clinic

- Pacienții CML pot prezenta astenie, fatigabilitate, durere sternală în porțiunea inferioară și simptome determinate de splenomegalie, precum jenă sau durere la nivelul hipocondrului stâng, balonare, senzație de plenitudine/sațietate precoce. Scădere ponderală neintenționată, transpirații și febră non-infecțioasă sunt rare în faza cronică a bolii.
- Examenul clinic poate evidenția paloare cutaneo-mucoasă, splenomegalie, hepatomegalie și, mai rar, necroza degetelor prin obstrucții microvasculare (acronecroze), acnee, sindrom Sweet (dermatoză acută neutrofilică).

2. Investigațiile paraclinice

- hemogramă cu frotiu de sânge periferic
- teste biochimice (markeri pentru funcțiile renală și hepatică, acid uric, LDH), ionogramă, vitamina B12 serică
- markeri virali în special pentru hepatita B (VHB)
- radiografie pulmonară și ecografie abdominală
- electrocardiogramă
- ecografie cardiacă în cazurile selectate

3. Testele hematologice

- **Medulogramă** – ajută la încadrarea fazei bolii.
- **Biopsie osteomedulară.**
- Examenul citogenetic poate permite descrierea cromozomului Philadelphia (Ph1) și a anomaliilor cromozomiale adiționale majore (ACA) în cromozomul Ph1 cu semnificație prognostică.
- **Tehnica FISH** permite diagnosticul în cazurile fără celule în diviziune, cu morfologie greu interpretabilă și cu modele de hibridizare atipică în cazurile în care alte perechi sunt implicate în translocăție: deleții de 9q sau del der(22q) sau cromozom Ph1 supranumerar.
- **Examenul molecular** este standardul de diagnostic și urmărire a răspunsului la tratamentul cu inhibitori de tirozin-kinază (TKI), utilizează metoda PCR calitativă și cantitativă cu revers-transcripție (qRT-PCR), poate identifica diferite puncte de ruptură în genele BCR și ABL1 care duc la diferite proteine de fuziune himerice; se efectuează din sânge periferic.

III. Stadializarea și evaluarea în grupe de risc

- 90–95% dintre pacienții CML sunt diagnosticați în faza cronică a bolii.
- În peste jumătate dintre cazuri, diagnosticul este întâmplător, decelat în cursul investigării altor patologii.
- Faza blastică (BP) reprezintă cea mai frecventă cauză de deces în CML.
- Criteriile de diagnostic pentru CML sunt aceleași în International Consensus Classification (ICC) și ediția a cincea a Organizației Mondiale a Sănătății (WHO5). Oricare dintre aceste sisteme – ELN, ICC și WHO – poate fi folosit în diagnosticul CML, dar clasificarea în faze diferă în aceste sisteme.

Tabel 1. Criterii de clasificare în fază CML

ELN 2020	1. Faza cronică (CP): • prezența BCR-ABL1, fără criterii de fază accelerată sau blastică • sunt acceptate anomalii citogenetice adiționale la diagnostic 2. Faza accelerată (AP): • blaști 15–29% în sângele periferic sau în măduvă • bazofile $\geq 20\%$ în sângele periferic • trombocitopenie persistentă ($< 100 \times 10^9/L$) independentă de tratament • apariția anomaliilor cromozomiale clonale adiționale pe perioada tratamentului 3. Faza blastică (BP): • blaști $\geq 30\%$ în sângele periferic sau măduvă • proliferare blastică extramedulară (exceptând splina)
-----------------	--

International Consensus Classification (ICC)	Există 3 faze CML: 1. Faza cronică (CP) – CML care nu îndeplinește niciun criteriu de fază avansată (vezi mai jos) 2. Faza accelerată (AP) – cel puțin un criteriu dintre următoarele: • blaști = 10–19% în sângele periferic sau măduvă osoasă • bazofile $\geq 20\%$ în sângele periferic • anomalii cromozomiale adiționale (ACAs) în celulele Ph1-pozitive: al doilea cromozom Ph1, trisomia 8, izocromozom 17q, trisomia 19, cariotip complex sau anomalii ale 3q26.2 3. Faza blastică (BP) – cel puțin un criteriu dintre următoarele: • blaști $\geq 20\%$ în sângele periferic sau măduvă osoasă • sarcom mieloid • limfoblaști (confirmați prin imunofenotipare) $> 5\%$ indică faza blastică limfoidă
Clasificarea WHO5	Există 2 faze CML; faza accelerată (AP) a fost eliminată. 1. Faza cronică (CP) – CML care nu îndeplinește criteriile de BP. 2. Faza blastică (BP) – cel puțin un criteriu dintre următoarele: • blaști $\geq 20\%$ în sângele periferic sau măduvă osoasă • sarcom mieloid • apariția limfoblaștilor în sângele periferic sau măduvă osoasă; pragul nu este definit

Scorurile de prognostic la diagnostic în faza cronică

• Trei sisteme de prognostic au fost utilizate la momentul diagnosticului pentru a estima supraviețuirea în faza cronică: **Sokal**, **Euro** și **EUTOS**. Aceste scoruri de risc au fost concepute pentru a evalua diferențele de supraviețuire și/sau răspuns.

• În era TKI, la majoritatea pacienților CML decesul survine din alte cauze decât patologia hematologică, motiv pentru care a fost dezvoltat un al patrulea scor de risc pentru a prezice probabilitatea de a muri din cauza CML (moarte legată de leucemie sau LRD), numit scor **EUTOS Long Term Survival (ELTS)**.

• ELTS utilizează parametrii hemogramei, dimensiunea splinei și vârsta precum scorul Sokal, de care se diferențiază prin valoarea prognostică negativă a vârstei, care are un impact mai mic la pacienții tratați cu TKI (ELTS) decât la pacienții tratați cu chimioterapie convențională (Sokal).

Tabel 2. Calcularea scorurilor de prognostic pentru pacienții CML înainte de inițierea tratamentului

Riscul relativ	SOKAL	EURO	EUTOS	ELTS
Scăzut	$< 0,8$	< 780	< 87	
Intermediar	$0,8-1,2$	$781-1.480$	N/A	
Înalt	$> 1,2$	> 1.480	> 87	
End-point	supraviețuirea	supraviețuirea	CCyR*	supraviețuirea specifică CML

* CCyR= răspunsul citogenetic complet

IV. Tratamentul

Scopul tratamentului în CML este asigurarea unei speranțe de viață cvasinormală, cu o afectare cât mai mică a calității vieții. Rezultatele tratamentului în CML urmăresc remisiunea hematologică, citogenetică, moleculară și oprirea tratamentului TKI (*treatment free remission*, TFR).

Tratamentul la pacienții CML nou-diagnosticați

- Cu excepția cazurilor de CML diagnosticate în timpul sarcinii, tratamentul de primă linie constă în inhibitori de tirozin-kinază (TKI) de generația întâia sau a doua.
- Hidroxicarbamida poate fi administrată pentru câteva zile ca agent citoreductor la pacienții simptomatici cu număr mare de leucocite sau trombocite până la confirmarea moleculară și citogenetică a diagnosticului de CML.
- Interferonul α (IFN α) a fost tratamentul de elecție înainte de TKI; poate fi folosit la pacienții CML în timpul sarcinii și este aprobat pentru rambursare în formele IFN α 2a și 2b, dar nu în forma pegylată, care are un profil de toleranță și eficacitate mai bun.
- În prezent, șase TKI au fost aprobați pentru tratamentul CML de către Food and Drug Administration (FDA) din SUA și European Medicines Agency (EMA): Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib și Asciminib, cu unele diferențe în indicații, dozare și rambursare. Un alt TKI, Radotinib, a fost aprobat numai în Coreea de Sud.
- Imatinibul și Dasatinibul au disponibile produse generice, iar experiența clinică arată lipsa toxicităților de grad 3 sau 4.
- Nilotinibul și Dasatinibul, TKI de generația a doua, au activități farmacodinamice mai mari decât ale Imatinibului.
- Bosutinibul, TKI de generația a doua, este aprobat pentru rambursare din linia a doua de tratament la pacienții intoleranți sau rezistenți la Imatinib, Nilotinib sau Dasatinib.
- Ponatinibul, TKI de generația a treia, este activ la pacienții CML care prezintă mutația T315I și este aprobat pentru rambursare la pacienții CML în CP, AP sau BP care prezintă intoleranță/rezistență la Imatinib, Dasatinib sau Nilotinib ori care prezintă mutația T315I.
- Asciminib, TKI de generația a treia, este singurul inhibitor STAMP (*specifically targeting the ABL1 myristoyl pocket*) care a demonstrat un profil bun de siguranță în tratamentul pacienților CML-CP cu eșec la ≥ 2 TKI.
- În alegerea primei linii de TKI trebuie luate în considerare caracteristici precum:
 - comorbiditățile
 - profilul de toxicități al TKI

- interacțiunile medicamentoase
- preferințele pacientului
- În România, există 3 TKI aprobați în prima linie de tratament a fazei cronice de CML: Imatinib, Nilotinib și Dasatinib.

A doua linie de TKI

- Pacienții cu eșec terapeutic și/sau cu boală rezistentă la tratamentul inițial cu Imatinib trebuie tratați cu Dasatinib, Nilotinib sau Bosutinib în a doua linie, ținând cont de prezența uneia sau mai multor mutații în domeniului kinazic ABL1.
- Pacienții cu eșec terapeutic sau boală rezistentă la tratamentul inițial cu Dasatinib sau Nilotinib pot fi tratați în a doua linie cu un TKI nefolosit în linia întâi de tratament, ținând cont de prezența uneia sau mai multor mutații în domeniului kinazic ABL1.

Tratamentul dincolo de linia a doua

- Neatingerea răspunsului molecular major și citogenetic complet cu tratamentul de linie a treia, a patra sau a cincea este asociată cu reducerea semnificativă a supraviețuirii globale.
- Nu există studii comparative, iar alegerea TKI ar trebui să fie ghidată de profilul de sensibilitate al mutațiilor specifice în domeniul kinazic ABL1 (Tabelul 3).

Tabel 3. Mutațiile din domeniul kinazic ABL1 care nu ar trebui tratate cu Asciminib, Bosutinib, Dasatinib sau Nilotinib

TKI	Mutații contraindicate
Asciminib	A337T, P465S
Bosutinib	T315I, V299L, G250E, F317L
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C sau V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V sau F359V/C/I
Ponatinib, Omacetaxină	Niciuna

Eșecul terapeutic la două sau mai multe TKI ar trebui să conducă la luarea în considerare a indicației de transplant allogeneic de celule stem (allo-SCT).

Tratamentul în fază accelerată și blastică

- În caz de progresie în fază blastică (BP), puțini pacienți sunt supraviețuitori pe termen lung, singura opțiune de vindecare fiind transplantul allogeneic de celule stem.
- **Imatinib 800 mg/zi, Dasatinib 140 mg/zi și Ponatinib 45 mg/zi** sunt aprobate pentru tratamentul fazei blastice.
- Deși rata de răspuns hematologic complet (RHC) cu TKI depășește 50% în faza blastică mieloidă sau limfoidă, rata de răspuns citogenetic este mică, iar supraviețuirea mediană nu depășește 12 luni.
- Dasatinibul penetrează bariera hemato-encefalică și este de preferat în faza (puseul) blastică limfoidă.

- În caz de eșec la TKI, se poate încerca chimioterapia standard pentru leucemiile acute, dar rezultatele sunt nesatisfăcătoare, cu mult sub cele obținute pentru leucemiile acute *de novo*, mai puțin de 10% dintre pacienți reintrând în fază cronică.
- Recomandările ELN 2020 de gestionare a pacientului CML în fază accelerată sau blastică sunt sintetizate în Tabelul 4.

Tabel 4. Recomandări pentru gestionarea CML conform ELN 2020

Prevenție: eliminarea transcriptului BCR-ABL	• Asigurarea unui tratament eficient cu TKI.
Aberații cromozomiale adiționale cu risc înalt	• Monitorizare atentă. • A se lua în considerare intensificarea tratamentului (Ponatinib, transplant allogeneic timpuriu).
Faza blastică primară	• Inițiere tratament cu Imatinib. • Schimbare la a doua generație de TKI în funcție de profilul mutațional al domeniului kinazic ABL1.
Rezistența la TKI de doua generație (prima sau a doua linie)	• Ponatinib sau agent experimental. • Căutare de donator HLA compatibil și evaluarea oportunității transplantului allogeneic.
Eșec la tratamentul cu Ponatinib	• Risc înalt de progresie. • Este recomandat transplantul allogeneic timpuriu.
Faza accelerată	• Încadrarea ca pacienți cu risc înalt. • Se recomandă transplant allogeneic în caz de eșec terapeutic.
Progresie în fază blastică	• Revenirea într-o a doua fază cronică. • În caz de eșec terapeutic cu TKI disponibili, se asociază chimioterapie din protocoalele terapeutice din AML în puseu blastic mieloid (ex. Dasatinib/Ponatinib + FLAG-IDA) sau din ALL în puseu blastic limfoid (ex. Imatinib/Dasatinib + Hyper-CVAD). • Alegerea TKI ar trebui să se facă în funcție de tratamentul anterior și de statusul mutațional al domeniului kinazic. • După obținerea celei de-a doua faze cronice, se recomandă transplant allogeneic.

Allotransplantul de celule stem hematopoietice

- Transplantul allogeneic de celule stem hematopoietice în prima reconversie din AP sau BP în fază cronică (CP1) ajută la gestionarea pacienților cu rezistență primară și secundară, cu intoleranță la mai multe linii de TKI și în caz de recuperare inadecvată a hematopoiezei normale.

- Pacientul care se prezintă în fază accelerată trebuie încadrat ca pacient cu risc înalt, devenind eligibil pentru allo-SCT dacă răspunsul nu este optim. La pacientul care progresează în fază accelerată în timpul tratamentului TKI trebuie evaluată rapid indicația de allo-SCT.
- Pentru pacienții care se prezintă sau progresează în fază blastică, rezultatele pe termen lung cu oricare dintre TKI disponibili sunt modeste și ar trebui depuse toate eforturile pentru a oferi allo-SCT după controlul inițial al bolii.
- Asocierea TKI la chimioterapia din regimurile AML și/sau ALL îmbunătățește șansa de a obține a doua fază cronică (CP2).
- Alegerea TKI ar trebui să se bazeze pe terapiile anterioare și pe statutul mutațional în domeniul kinazic al ABL1.
- Dacă se obține CP2, pacienții trebuie propuși pentru allo-SCT, deoarece supraviețuirea fără progresie (PFS) în BP este scăzută și timpul până la allo-SCT joacă un rol crucial.
- Pacienții care ating a doua CP (CP2) înainte de allo-SCT au rezultate superioare.
- Transplantul allogeneic de celule stem hematopoietice în plină fază blastică nu este recomandat.

Tratamentul în timpul sarcinii

- Pacienților CML li se recomandă să folosească metode contraceptive deoarece TKI au potențial teratogen.
- Femeile eligibile pentru TFR pot să întrerupă în siguranță TKI pentru a concepe, iar managementul ulterior va depinde de menținerea sau pierderea MMR.
- Femeile însărcinate care pierd MMR pot duce sarcina la termen fără a fi nevoite să reînceapă tratamentul.
- În caz de sarcină dorită:
 - se recomandă întreruperea TKI după ovulație
 - se contraindică administrarea de TKI între săptămânile 5–13 după ultimul ciclu menstrual
 - în primul trimestru de sarcină la cazurile de CML nou-diagnosticate se poate efectua leucafereză ca terapie citoreductoare
- Interferonul α (IFN α) este o alternativă terapeutică cu profil de siguranță acceptabil pentru embrion și făt, putându-se administra în timpul primelor două trimestre.
- Din trimestrul III, dacă nu există răspuns la tratamentul cu Interferon, se poate administra Imatinib și, în caz de lipsă de răspuns, TKI de generația a doua.
- Monitorizarea moleculară se efectuează în funcție de profunzimea răspunsului molecular în momentul concepției.
- Postpartum, trebuie reluat tratamentul TKI, dar amânarea reluării în primele zile poate permite alăptarea pentru a-i oferi colostru nou-născutului.
- Sunt raportate puține cazuri de sarcini cu evoluție normală la paciente care nu au întrerupt TKI înainte de concepție și/sau pe parcursul sarcinii.

Profilul de toxicități al TKI

Imatinib – cele mai frecvente efecte adverse sunt retenția hidrică, greață, diaree, crampe musculare, dureri articulare, erupții cutanate și oboseală. Multe dintre aceste evenimente adverse se rezolvă în timp sau la reducerea dozei la pacienții care au obținut răspunsul molecular major (MMR).

Nilotinib – evenimentele adverse cardiovasculare au apărut la 20% dintre pacienții CML tratați o perioadă de 10 ani cu Nilotinib, comparativ cu 5% dintre pacienții care au primit Imatinib. Istoricul de boală coronariană, accidente cerebrovasculare, boală arterio-ocluzivă periferică, alungirea intervalului QTc, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat și antecedente de pancreatită reprezintă contraindicație pentru utilizarea Nilotinibului ca prima linie de TKI.

Dasatinib – are toxicitate pleuro-pulmonară, astfel că insuficiența respiratorie, bolile pleuro-pulmonare sau pericardice anterioare ori concomitente sunt contraindicații pentru utilizarea Dasatinibului ca tratament de primă linie. Complicațiile cronice, precum pleureziile recurente, apar la 37% dintre pacienți chiar și după ani de tratament. Rareori, se observă hipertensiune pulmonară, prelungirea intervalului QTc și disfuncție parchetară.

Bosutinib – la 30% dintre pacienți apare diaree tranzitorie, care se poate asocia cu creșteri tranzitorii ale transaminazelor, mai ales în primele săptămâni până la luni de tratament. Rareori, se observă erupție cutanată, pancreatită și hipersensibilitate.

Ponatinib – tratamentul cu Ponatinib se poate complica prin evenimente ocluzive arteriale (infarct miocardic, AVC) și venoase (TEP), ce impun monitorizarea atentă, și insuficiență cardiacă.

Asciminib – FDA a acordat aprobare accelerată Asciminibului pentru tratamentul pacienților în fază cronică cu rezistență sau intoleranță la două linii anterioare de TKI și pentru cei cu mutația T315I. În august 2022, EMA a aprobat Asciminib pentru tratamentul pacienților adulți în fază cronică tratați anterior cu două sau mai multe linii de TKI. Doza recomandată este de 40 mg de 2 ori pe zi. Creșterile asimptomatice ale lipazei și/sau amilazei, erupția cutanată, insuficiența cardiacă, prelungirea intervalului QTc și simptomele constituționale sunt cele mai frecvente evenimente adverse.

Omacetaxină – este o opțiune de tratament pentru pacienții în fază cronică rezistenți sau intoleranți la mai mult de 2 linii de TKI, inclusiv cei cu mutație T315I. Ratele de răspuns și rezultatele de supraviețuire au fost mai mici decât cele observate cu Ponatinib în studiul PACE. Omacetaxina a avut un profil de toxicitate acceptabil, iar cele mai frecvente evenimente adverse de grad 3/4 au fost trombocitopenia (67%), neutropenia (47%) și anemia (37%).

V. Evaluarea răspunsului la tratament/monitorizare

Tabel 5. Criterii pentru evaluarea răspunsului conform NCCN 2023

Răspuns/recădere	Definiții
Răspuns hematologic complet	• normalizarea parametrilor hematologici • leucocite $< 10 \times 10^9/l$ • trombocite $< 450 \times 10^9/l$ • fără mielocite, promielocite, blaști în sângele periferic • fără semne și simptome constituționale sau splenomegalie palpabilă
Răspuns citogenetic	• răspuns citogenetic complet (CCyR): fără metafaze cromozom Ph1 pozitive • răspuns citogenetic major (MCyR): 0–35% metafaze cromozom Ph1 pozitive • răspuns citogenetic parțial (PCyR): 1–35% metafaze cromozom Ph1 pozitive • răspuns citogenetic minor: > 35–65% metafaze cromozom Ph1 pozitive
Răspuns molecular	• răspuns molecular precoce (EMR): BCR:ABL1 (IS) $\leq 10\%$ la 3 și 6 luni • răspuns molecular major (MMR): BCR:ABL1 (IS) $\leq 0,1\%$ sau ≥ 3-log reducere a transcriptului BCR:ABL1 de la momentul diagnosticului dacă qPCR (IS) nu este disponibil • răspuns molecular profund (DMR): MR4.0: BCR:ABL1 (IS) $\leq 0,01\%$ sau MR4.5: BCR:ABL1 (IS) $\leq 0,0032\%$
Recădere	• orice semn de pierdere a răspunsului hematologic • orice semn de pierdere a răspunsului citogenetic sau creșterea transcriptului BCR:ABL1 $> 1\%$. • creșterea cu 1-log a nivelului de transcript BCR:ABL1 cu pierdere MMR

Tabel 6. Definiții ale răspunsului la tratamentul de primă linie CML după ELN 2020

Moment	Răspuns optim	Avertizare	Eșec
La diagnostic		ACA de risc înalt* ELTS risc înalt**	
La 3 luni	$\text{BCR-ABL} \leq 10\%$	$\text{BCR-ABL} > 10\%$	$\text{BCR-ABL} > 10\%$ reconfirmat la 1–3 luni
La 6 luni	$\text{BCR-ABL} \leq 1\%$	$\text{BCR-ABL} > 1-10\%$	$\text{BCR-ABL} > 10\%$
La 12 luni	$\text{BCR-ABL} \leq 0,1\%$	$\text{BCR-ABL} > 0,1-1\%$	$\text{BCR-ABL} > 1\%$
Ulterior în orice moment	$\text{BCR-ABL} \leq 0,1\%$	$\text{BCR-ABL} > 0,1-1\%$ Pierderea MMR ($\text{BCR-ABL} \leq 0,1\%$)	$\text{BCR-ABL} > 1\%$ ACA de risc înalt Mutații asociate cu rezistență

* ACA = anomalii citogenetice adiționale

** ELTS = scor EUTOS Long Term Survival

VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire

Tabel 7. Monitorizarea răspunsului la TKI pe termen lung

Investigație	Recomandare
Examen citogenetic	• la diagnostic • eșec în atingerea răspunsului optim • orice semn de pierdere a răspunsului hematologic • orice semn de pierdere a răspunsului citogenetic sau creșterea transcriptului BCR-ABL1 la $> 1\%$
qPCR utilizând scala internațională (IS)	• la diagnostic • la fiecare 3 luni după inițierea tratamentului • la 3 luni timp de 2 ani după ce BCR-ABL $\leq 1\%$, ulterior la 3–6 luni • dacă există o creștere cu 1-log a transcriptului BCR-ABL, dar cu menținerea MMR, qPCR poate fi repetat mai repede
Analiza mutațională în domeniul kinazic ABL1	• în eșec terapeutic • la orice semn de pierdere a răspunsului molecular, citogenetic și/sau hematologic • creșterea cu 1-log a transcriptului BCR-ABL, cu pierderea MMR • boală avansată la diagnostic sau progresie din fază cronică (fază accelerată sau blastică)

Oprirea tratamentului TKI (*Treatment Free Remission, TFR*)

Datorită eficienței tratamentului TKI, evidențiată prin creșterea supraviețuirii globale, numărul pacienților CML în tratament cronic cu aceste molecule a început să crească. Numărul mare de pacienți CML la care boala sub tratament TKI devine nedetectabilă (răspuns molecular profund) și pentru reducerea toxicităților pe termen lung au dus la ideea întreruperii tratamentului TKI.

Actualmente, tratamentul TKI poate fi întrerupt la pacienții cu răspuns molecular profund și susținut. Studiile au arătat că 50% dintre pacienții la care se oprește tratamentul TKI rămân în răspuns molecular major (MMR) pe termen lung. Recomandările ELN 2020 pentru oprirea tratamentului TKI sunt redată în Tabelul 8.

Este important de reținut că sindromul de abstenență ce poate apărea după oprirea TKI se manifestă frecvent cu: dureri osoase și articulare, artrită la nivelul umerilor, membrelor superioare și coloanei cervicale. Tratamentul constă în administrarea de antiinflamatoare steroidiene sau non-steroidiene. Simptomatologia poate persista în medie până la 7 luni, dar se poate remite după reintroducerea TKI în aproximativ 3 săptămâni.

Tabel 8. Recomandările ELN 2020 de oprire a TKI

Criterii obligatorii	• fază cronică, fără istoric de fază accelerată/blastică • pacient motivat cu care comunicarea este facilă • acces în timp real la testare qPCR de înaltă calitate conform scalei internaționale • acceptul pacientului de a fi monitorizat lunar în primele 6 luni, apoi la 2 luni în următoarele 6–12 luni, apoi o dată la 3 luni
Criterii minime (oprirea tratamentului este permisă)	• pacient la prima linie de tratament sau la a doua linie dacă motivul schimbării a fost intoleranța • prezența transcripturilor BCR-ABL1 tipici: e13a2 sau e14a2 • durata terapiei TKI > 5 ani (4 ani pentru TKI de generația a doua) • durata răspunsului molecular profund (de la MR4 în sus) > 2 ani • fără istoric de eșec la tratament
Criterii optime (oprirea terapiei este de luat în considerare)	• durata terapiei cu TKI > 5 ani • durata răspunsului molecular profund > 3 ani dacă MR4 • durata răspunsului molecular profund > 2 ani dacă MR4,5

TFR conform recomandărilor NCCN 2023

- vârsta peste 18 ani
- fază cronică, fără istoric de fază accelerată sau blastică
- durata tratamentului TKI de cel puțin 3 ani
- tip de transcript BCR-ABL1 cuantificabil
- răspuns molecular stabil (MR4; BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$ IS) ≥ 2 ani, documentat la ultimele 4 determinări efectuate la cel puțin 3 luni distanță
 - acces la tehnică qPCR cu sensibilitate a determinării nivelului de MR4,5 (BCR-ABL1 $\leq 0,0032\%$ IS) și care poate elibera rezultatele în interval de 2 săptămâni
 - monitorizare moleculară lunară în primele 6 luni, la 2 luni în lunile 7–12 și ulterior la 3 luni indefinit pentru pacienții care rămân în MMR (MR3; BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ IS)
 - reînceperea TKI în interval de 4 săptămâni în cazul pierderii MMR cu monitorizare moleculară lunară până la reatingerea MMR, apoi la 3 luni indefinit; se recomandă ca cei care nu ating MMR după 3 luni de la reînceperea TKI să fie testați pentru mutații în domeniul kinazic ABL1 și monitorizare moleculară lunară pentru următoarele 6 luni

Complicațiile și rezistența la tratament

În funcție de momentul apariției, *rezistența primară* este definită ca lipsa de răspuns la tratamentul inițial, iar *rezistența secundară* se definește prin reapariția clonei maligne în cursul tratamentului.

Cu mijloacele terapeutice actuale, eșecul de a obține un răspuns hematologic complet în prima linie se observă la sub 2% pacienți și eșecul de a obține răspunsul citogenetic major se înregistrează la sub 10%. La acești pacienți, este utilă secvențierea în domeniului kinazic ABL1, deoarece există diferite mutații asociate cu rezistență la unul sau mai mulți TKI. Mutația T315I este asociată cu rezistență la toți TKI disponibili în afară de Ponatinib, Asciminib și Omacetaxină.

Toxicitatea hematologică

Citopeniile (anemia, neutropenia și trombocitopenia) se pot reduce la oprirea temporară a terapiei TKI și/sau modificările dozei, recomandate la pacienții cu toxicități de grad 3–4.

Transfuziile de masă eritrocitară în fenotip sunt indicate la pacienții anemici simptomatici.

Suportul cu factorul de creștere mieloid (G-CSF) poate fi utilizat în combinație cu terapia TKI pentru gestionarea neutropeniei.

Utilizarea agenților stimulatori ai eritropoezei (ESA) la pacienții cu anemie simptomatică nu au afectat supraviețuirea sau rata de răspuns citogenetic, dar au fost asociate cu o rată mai mare de tromboză la pacienții CML.

Supraviețuirea

În era TKI, prognosticul CML în faza cronică este excelent, apariția Imatinibului crescând șansele de supraviețuire ale pacienților, acestea fiind comparabile cu cele ale populației generale. Pacienții CML în fază cronică în tratament cu Imatinib au o rată globală de supraviețuire la 11 ani de 83%.

Pacienții CML în fază cronică în tratament cu Nilotinib au o supraviețuire la 10 ani de 83% și, în cazul tratamentului cu Dasatinib, supraviețuirea la 5 ani este de 91%.

Bibliografie selectivă

- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P. *et al.*, „International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data“, *Blood*, 2022, 140, p. 1200
- Arber, D.A., Orazi A., Hasserjian R. *et al.*, „The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia“, *Blood*, 2016, 127(20), pp. 2391-2405
- Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. *et al.*, „European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013“, *Blood*, 2013, 122(6), pp. 872-884
- Cucuianu A., *Protocoale de diagnostic și tratament în hematologie*, Cluj-Napoca, Casa Cărții de Știință, 2014
- European Leukemia Net, www.leukemia-net.org
- Haouala A., Widmer N., Duchosal M.A., Montemurro M., Buclin T., Decosterd L.A., „Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib“, *Blood*, 2011, 117(8), pp. e75-87
- Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R. *et al.*, „A New Prognostic Score for Survival of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Interferon Alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group“, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1998, 90(11), pp. 850-859
- Hehlmann R., „How I treat CML blast crisis“, *Blood*, 2012, 120(4), pp. 737-747
- Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., Schiffer C., Apperley J.F., Cervantes F. *et al.*, „European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia“, *Leukemia*, aprilie 2020, 34(4), pp. 966-984
- Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F. *et al.*, „Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia“, *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(10), pp. 917-927
- Hughes T.P., Ross D.M., „Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML“, *Blood*, 2016, 128, pp. 17-23
- Khoury J.D., Solary E., Abla O. *et al.*, „The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms“, *Leukemia*, 2022, 36, p. 1703
- NCCN, *National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Treatment of Cancer*, www.nccn.org
- Saussele S., Richter J., Hochhaus A., Mahon F.X., „The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia“, *Leukemia*, 2016, 30, pp. 1638-1647
- Williams Hematology*, ed. 9, McGraw Hill, 2016

