

**CENTRUL DE HEMATOLOGIE ȘI TRANSPLANT MEDULAR
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI**

**PROTOCOL DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE
PENTRU
LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ (LMC)
Cod : P-HTM-06/ rev.0**

DIAGNOSTICUL LMC

- 50% asimptomatici
- > 50% splenomegalie

Sânge periferic

- Leucocitoză
- Formula leucocitară deviată la stânga (prezența de granulocite imature de la metamielocit până la mieloblast)
- Bazofilie
- Trombocitoză ±

Dovada diagnosticului

- Demonstrarea cromozomului Philadelphia (22q-) ca urmare a translocației echilibrate t(9;22)(q34;q11) și/sau a
- Rearanjamentul BCR-ABL în sânge sau celule medulare

- 5% din cazuri sunt Ph negative; confirmarea diagnosticului prin:
- Hibridizarea in situ fluorescentă (FISH)
- RT – PCR

CRITERIILE OMS DE DIAGNOSTIC ALE CELOR TREI FAZE ALE LMC

- **FAZA CRONICĂ**

Diagnosticul fazei cronice

Sânge periferic : - leucocitoză
- vârf de mielocite și segmentate neutrofile
- blaști în general < 2%
- bazofile < 20%
- trombocite normale sau crescute

Măduva osoasă : blaști < 5%

(Hurst N. și col.,2006)

- Capacitatea de a reduce dimensiunile splinei și de a restaura și menține “normale” numărul celulelor sanguine cu terapie adecvată
- Nu se întâlnesc criteriile pentru FA sau PB.

- **FAZA ACCELERATA** : una sau mai multe din următoarele:

- Blaști 10 -19% din leucocitele din sânge și/sau din celule nucleate ale măduvei.
- Bazofile $\geq 20\%$ în sânge periferic
- Trombocitopenie persistentă ($< 100 \times 10^9/L$) nelegată de terapie sau trombocitoză persistentă ($> 1000 \times 10^9/L$) care nu răspunde la tratament.
- Creșterea dimensiunilor splinei și a numărului de leucocite, care nu răspund la tratament.
- Evidență citogenetică de evoluție clonală.

- **FAZA BLASTICĂ** : una sau mai multe din următoarele :

- Blaști $> 20\%$ în sânge periferic sau celule nucleate ale măduvei
- Proliferare extramedulară de blaști
- Aglomerări focale sau în grămezi de blaști în biopsiile de M.O.

TRATAMENTUL LMC

Decizia de tratament în cazurile noi de LMC depinde de :

- Factori legați de pacient: sex
vârstă
comorbidități
- Factori care țin de boală :
 - a) Faza : cronică (precoce, tardivă)
accelerată
blastică
 - b) Scor de risc
- Factori socio-economici :
Posibilitățile laboratorului
Nivelul asistenței
Resurse financiare
Accesul la medicamente, costuri

Calculul scorului de risc se face la diagnostic înainte de orice tratament.

	Scorul Sokal	Scorul Hasford
Score	$=\text{Exp.}[0.0116 (\text{age}-43.4 \text{ years})$ $+0.0345 (\text{spleen size}-7.51)$ $+0.188 ([\text{platelets}/700]^2-0.563)$ $+0.0887 (\text{blasts}-2.1)$	$= (0.6666 \times \text{age} [0 \text{ when age, } 50 \text{ years; otherwise } 1])$ $+0.042 \times \text{spleen size (cm. below costal margin)}$ $+0.0584 \times \text{blasts } [\%]$ $0.0413 \times \text{eosinophils } [\%]$ $+0.2039 \times \text{basophils } [0 \text{ when basophils } < 3\%;$ $\text{otherwise } 1]$ $+1.0956 \times \text{platelet count } [0 \text{ when platelets}$ $< 1500 \text{ per } \mu\text{L; otherwise } 1] \times 1000$
Low risk	<0.8	<780
Intermediate risk	0.8-1.2	780-1480
High risk	>1.2	>1480

LEUCEMIA MIELOIDA CRONICĂ

DEFINIREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

RĂSPUNS HEMATOLOGIC COMPLET (RHC)

Leucocite < 10 x 10⁹/L

Trombocite < 450 x 10⁹/L

În formula leucocitară : fără granulocite imature și < 5% bazofile

Splina: nepalpabilă

RĂSPUNSUL CITOGENETIC (EXAMINAREA a ≥ 20 METAFAZE) (celule medulare)

COMPLET (RCyC)	0 metafaze Ph+
PARȚIAL (RCyP)	1 – 35% Ph+
MAJOR (RCyM)	RCyC + RCyP
MINOR	36 – 65% Ph+
MINIMAL	66 – 95% Ph+

RĂSPUNSUL MOLECULAR (sânge periferic)

COMPLET	Transcript nedetectabil
MAJOR (RMol M) ≤ 0,1%	= reducere cu 3 log pe SI

TRATAMENTUL LMC

I. INHIBITORI DE TIROZIN KINAZE (ITK)

1. IMATINIB MESILAT (GLIVEC[®]) (STI-571)

- este o fenilamino-pirimidină
- este o moleculă mică, un inhibitor al transducției semnalelor care țintește specific BCR-ABL₁ dar și alte tirozin kinaze (c-Kit, PDGFR)
- aprobat în mai 2001 de FDA pentru LMC-faze avansate și în decembrie 2002 în Europa, pe baza studiului IRIS, ca tratament de primă linie în LMC.

Imatinibul s-a arătat eficient în toate fazele bolii:

- în faza cronică, la pacienți refractari sau intoleranți la IFN s-au obținut 95% RHC și 65% RCyM;
- în faza accelerată: 82% RHC și 27,7% RCyM
- în faza blastică mieloidă - 33% răspuns hematologic
- în faza blastică limfoidă – 70% răspuns hematologic, cu o durată de 2 – 3 luni
- în faza cronică, la pacienți netratați anterior (date colectate la 84 luni), imatinibul a avut ca rezultat 96,6% RHC, 88,6% RCyM, 87,9% RmolM, PFS de 81,2% și Supraviețuirea generală de 86,4%.

- Studiul IRIS (The International Randomized Study of IFN versus STI 571) a stabilit superioritatea Imatinibului 400 mg/zi față de IFN α și ARA-C doză mică în ceea ce privește rata răspunsului hematologic complet, a răspunsului citogenetic complet, a răspunsului molecular major și a sugerat avantaj în OS și PFS.

Imatinib 400 mg/zi a fost stabilită ca doză standard iar Imatinibul a devenit tratamentul de primă linie pentru pacienții cu LMC în FC.

Imatinibul a fost oprit pentru evenimente adverse la 5% din pacienți, pentru lipsă de eficiență la 15% și pentru alte rațiuni la 20%.

Rata evoluției spre FA și PB descrește de la 1,5% în primul an și la 0,6% în al cincilea an.

- Doze:
- faza cronică 400 mg/zi
 - faza accelerată 600 – 800 mg/zi
 - faza blastică 800 mg/zi

Administrare: o singură priză, dimineața.

La pacienții cu număr mare de leucocite înainte de Imatinib se administrează Hidroxiuree pentru a reduce numărul de leucocite sub 20.000/ μ L.

- Hidratare, allopurinol.
- Este nevoie de ajustare de doze pentru cei cu citopenii sau alte toxicități.
- Doze inițiale mai mari în FC a LMC în investigații, în trialuri.

IMATINIB : TRATAMENTUL TOXICITĂȚII HEMATOLOGICE

Faza cronică a LMC (doza inițială 400 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l și numărul plachetelor ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 ⁹ /l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinib la doza redusă de 300 mg.
Faza cronică a LMC la copii (la doza de 340 mg/m ²)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau plachete < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinib se întrerupe până când NAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l și numărul plachetelor ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Tratamentul cu imatinib se reia la doza anterioară (adică dinaintea reacției adverse severe). 3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul plachetelor < 50 x 10 ⁹ /l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea imatinib la doza redusă de 260 mg/m ² .
Faza accelerată a LMC (doza inițială 600 mg)	NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 ⁹ /l	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 400 mg. 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce în continuare doza la 300 mg. 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când NAN ≥ 1 x 10 ⁹ /l și numărul plachetelor ≥ 20 x 10 ⁹ /l, apoi tratamentul se reia cu doza de 300 mg.
Faza accelerată a LMC și criza blastică la copii (doza inițială 340 mg/m ²)	NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul plachetelor < 10 x 10 ⁹ /l	1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de imatinib la 260 mg/m ² . 3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m ² . 4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea imatinib până când NAN ≥ 1 x 10 ⁹ /l și numărul plachetelor ≥ 20 x 10 ⁹ /l, apoi tratamentul se reia cu doza de 200 mg/m ² .

NAN = număr absolut de neutrofile

În faza accelerată a LGC, scăderea NAN apare la cel puțin o lună de tratament

- **Factorii de creștere granulocitari (filgrastim)** pot fi utilizați în combinație cu imatinib pentru pacienții cu neutropenia rezistentă.
- **Anemia de grad 3-4.** Deși eritropoietina este eficientă, ghidurile recente: the Centers for Medicaid and Medicare Services (CMS) și the Food and Drug Administration (FDA) nu susțin administrarea de agenți stimulenți eritropoietici în neoplazii mieloid (NCCN v.2.2010).

IMATINIB – TRATAMENTUL TOXICITĂȚILOR NONHEMATOLOGICE

Intervenții specifice :

- Diaree : terapie de susținere
- Edeme : diuretice, terapie de susținere
- Retenție de lichide (revărsat pleural, revărsat pericardic, edeme, ascită): diuretice, terapie de susținere, reducere de doză, întrerupere sau administrare cu întrerupere. Ecocardiografie pentru FEVS.
- Suferința digestivă: administrarea cu o masă și un pahar mare cu apă.
- Crampe musculare : supliment de calciu, apă tonică.
- Rash: steroizi local sau sistemici, reducere de doză, întrerupere sau pauză.

Efecte adverse de grad 3 – utilizarea manevrelor citate mai jos; dacă nu răspund la tratamentul simptomatic, tratament ca pentru grad 4.

Grad 4 – Se oprește medicamentul până la revenirea la grad 1 sau îmbunătățire; apoi se reintroduce medicamentul cu o reducere de 25-35% a dozei (nu mai puțin de 300 mg). Se ia în considerare trecerea pe dasatinib, nilotinib sau trial clinic.

Hepatotoxicitate :

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau transaminazele hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori $< 1,5$ x LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5$ x LSSVN. Tratamentul cu imatinib poate fi continuat la o doză zilnică redusă. La adulți, doza trebuie redusă de la 400 la 300 mg sau de la 600 la 400 mg sau de la 800 la 600 mg, iar la copii de la 340 la 260 mg/m²/zi.

Grad 2: Se efectuează o evaluare pentru consumul altor medicamente hepatotoxice care pot contribui la toxicitate (incluzând paracetamol). Se consideră trecerea pe dasatinib, nilotinib sau trial clinic.

Grad 3-4: Se consideră trecerea pe dasatinib, nilotinib sau trial clinic.

IMATINIB : INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE

Imatinibul este metabolizat în ficat la nivelul sistemului enzimatic al citocromului P450. Izoenzima CYP3A4 are importanța cea mai mare în metabolizarea imatinibului.

- **Substanțele care inhibă activitatea CYP3A4** (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina) scad metabolismul și crește concentrația plasmatică și expunerea la imatinib. Sucul de grapefruit crește concentrația plasmatică a Imatinibului și trebuie interzis.
- **Substanțele care induc activitatea CYP3A4** [dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifabutină, fenobarbital, *Hypericum perforatum* - sunătoare)] crește metabolismul imatinib, scad nivelul plasmatic și scad expunerea la medicament.
- **Imatinibul inhibă izoenzimele CYP3A4, CYP2C9 și CYP2D6**. Imatinibul crește nivelul plasmatic al unor medicamente: ciclosporina, dihidropiridina (blocații de calciu), simvastatină, pimozidă, triazolo-benzodiazepine, warfarină. Utilizarea paracetamolului trebuie limitată la pacienții aflați în tratament cu imatinib.
- **Imatinibul scade nivelul plasmatic al warfarinei** care trebuie înlocuită cu heparine cu greutate moleculară mică.

CONSIDERAȚII IMPORTANTE PENTRU IMATINIB

- Au fost observate cazuri de afectare hepatică, inclusiv insuficiență hepatică și necroză hepatică la imatinib. Atunci când imatinib este asociat cu tratamente chimioterapice cu doze mari, a fost observată o creștere a reacțiilor hepatice grave. Funcția hepatică trebuie atent monitorizată atunci când imatinibul este asociat cu tratamente chimioterapice cunoscute că sunt asociate cu disfuncție hepatică.
- Pacienții cu boli cardiace sau factori de risc de insuficiență cardiacă trebuie monitorizați cu atenție și orice pacient cu semne sau simptome de insuficiență cardiacă trebuie evaluat și tratat.

2. DASATINIB (Sprycel, Bristol Myers Squibb)

- derivat de piperazinyl
- inhibitor de tirozin kinază de generația a doua
- inhibă un număr mare de kinaze între care ABL kinazele și kinazele din familia SRC
- acțiune de 325 ori mai puternică ca a Imatinibului
- se leagă de conformația activă și inactivă a BCR-ABL și are acțiune inhibitorie asupra majorității mutațiilor rezistente la Imatinib dar nu asupra mutației T315I.

FDA a aprobat în iunie 2006, iar Agenția Europeană a Medicamentului în noiembrie 2006 dasatinibul pentru tratamentul pacienților rezistenți sau intoleranți la imatinib. În decembrie 2010 dasatinib a fost aprobat de către Agenția Europeană a Medicamentului ca tratament de primă linie în LMC-FC.

Indicații:

- LMC în FC la pacienții intoleranți sau rezistenți la imatinib, la pacienți în FA și FB
- LMC în faza cronică la pacienți nou diagnosticați

Doze : FC : 100 mg/zi, priză unică, administrare orală.

FA, FB (mielo- sau limfoblastică) = 140 mg/zi, priză unică, administrare orală.

Rezultate

La pacienții intoleranți la imatinib în FC :

RCyM : 71 – 76% și RCyC : 63 – 75%.

La pacienții rezistenți la Imatinib în FC :

RCyM : 50 – 51% și RCyC : 36 – 40%

În FA la pacienții rezistenți sau intoleranți la Imatinib RH major 64%; RCyC 33%

În CB – RH Major 33%; RCyM în CB mieloidă 34% și RCyM în CB limfoidă 52%.

La 80 – 90% din pacienții cu LMC-FC, răspunsul s-a menținut la 2 ani, PFS a fost > 80% iar OS > 90%.

Dasatinib 100 mg/zi în comparație cu Imatinib 400 mg/zi, administrat ca tratament de primă linie induce mai rapid (3,1 luni vs. 5,6 luni) un procent crescut de RCyC (77% vs. 66%) și de RMol M (52,1 vs. 33,8%) pentru o perioadă de urmărire de 12 luni. RCyC se asociază cu o mai bună PFS. (Studiul DASISION, Kantarjian H., NEJM 2010, 362, 24, 2260).

DASATINIB : MANAGEMENTUL TOXICITĂȚILOR

Reacții hematologice importante: Mielosupresia

<p>LMC în fază cronică (doză inițială 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>NAN < 0,5 x 10⁹/l și/sau Plachete < 50 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se oprește tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10⁹/l și plachetele ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Se reia tratamentul la doza inițială. 3. Dacă plachetele < 25 x 10⁹/l și/sau recurența NAN < 0,5 x 10⁹/l pentru > 7 zile, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi pentru al doilea episod. Pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza la 50 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
<p>LMC în fază accelerată sau blastică (doză inițială 140 mg o dată pe zi)</p>	<p>NAN < 0,5 x 10⁹/l și/sau Plachete < 10 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul până când NAN ≥ 1,0 x 10⁹/l și plachetele ≥ 20 x 10⁹/l și se reia tratamentul la doza de start inițială. 3. Dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod). 4. Dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- Se vor face analize hematologice complete săptămânal în primele două luni și apoi lunar sau după indicațiile clinice.
- **Factorii de creștere** granulocitari pot fi utilizați cu dasatinib la pacienții cu neutropenie persistentă.
- **Anemia grad 3-4** EPO este efectivă dar CMS și FDA nu susțin utilizarea de agenți stimulatori ai eritropoiezei.

Nivele de doză	
<p><u>FAZA CRONICA</u> 0 100 mg/zi -1 80 mg/zi - 2 50 mg/zi</p>	<p><u>FAZA ACCELERATA SI BLASTICA</u> 0 140 mg/zi -1 100 mg/zi -2 80 mg/zi</p>

DASATINIB – MANAGEMENTUL TOXICITĂȚILOR NONHEMATOLOGICE

- Retenție de fluide: diuretice, terapie suportivă
- Revărsat pleural, pericardic: diuretice, întrerupere tratament, cure scurte de corticosteroizi (Prednison 20 mg/zi x 3); după rezolvare, reducere cu “un nivel de doză”. Pacienții cu vârsta peste 65 ani trebuie monitorizați riguros întrucât au o probabilitate mai mare de a prezenta evenimente induse de retenția hidrică și dispnee.
- Cefalee: terapie simptomatică
- Suferințe gastro-intestinale: administrarea medicației cu mâncare și un pahar mare cu apă.
- Diaree: terapie suportivă
- Rash: steroizi locali sau sistemici, reducere de doză, întrerupere, pauză de tratament.

Grad 3: Utilizare intervenții specifice

Dacă nu răspunde la măsuri simptomatice, tratați ca grad 4.

Grad 4: Oprește tratamentul până la revenire la grad 1 sau mai bine și reluarea tratamentului cu reducere de nivel de doză depinzând de severitatea evenimentului inițial și trecerea pe nilotinib.

INTERACȚIUNI ALE UNOR MEDICAMENTE CU DASATINIBUL

- **Medicamente care cresc concentrația plasmatică de dasatinib**

- **Inhibitori CYP3A4.** Dasatinib este un substrat pentru CYP3A4. Utilizarea concomitentă a dasatinibului și a medicamentelor care inhibă CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicină, claritromicină, ritonavir, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, saquinavir, telitromicină) pot crește expunerea la dasatinib și trebuie evitate. Așadar, la pacienții tratați cu dasatinib, administrarea sistemică de inhibitori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

- **Medicamente care scad concentrația plasmatică de dasatinib**

- **Inductori CYP3A4.** Medicamentele care induc activitatea CYP3A4 pot scădea concentrația plasmatică de dasatinib. La pacienții la care sunt indicați inductori ai CYP3A4 (dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital) trebuie recomandați agenți alternativi cu potențial de inducție enzimatic mai mic. Pacienții în tratament cu dasatinib nu trebuie să primească preparate din plante medicinale ce conțin *Hypericum perforatum* cunoscută ca sunătoare.

- **Antiacide.** Solubilitatea dasatinib este dependentă de pH. Trebuie evitată administrarea concomitentă a antiacidului cu dasatinib. Dacă este absolut necesară administrarea de antiacide ea trebuie făcută cu 2 ore înainte sau după dasatinib.

- **Blocanții de H2 / inhibitorii pompei de protoni.** Supresia pe termen lung a secreției gastrice de către blocanții de H2 sau inhibitorii pompei de protoni (ex. famotidină și omeprazol) pot reduce expunerea la dasatinib. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a blocanților de H2 sau a inhibitorilor pompei de protoni cu dasatinib; pot fi înlocuiți cu antiacide.

- **Medicamente a căror concentrație plasmatică este alterată de dasatinib**

Dasatinibul este un inhibitor dependent de timp al CYP3A4. Utilizarea concomitentă a dasatinibului și a unui substrat CYP3A4 poate crește expunerea la substratul CYP3A4. Substraturile CYP3A4 cu indicații terapeutice restrânse ca: astemizol, alfentanil, terfenadină, cisapridă, ciclosporină, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus sau alcaloizi de ergot (ergotamină, dihidroergotamină) trebuie administrate cu prudență la pacienții care primesc dasatinib.

Sucul de grapefruit poate crește concentrația de dasatinib și trebuie evitat.

CONSIDERAȚII IMPORTANTE PENTRU DASATINIB

- Hemoragii: este necesară precauție dacă pacienții trebuie să ia medicamente care inhibă funcția trombocitelor sau anticoagulante
- Utilizarea dasatinib este asociată cu retenție de fluide, cazuri de grad 3 sau 4 înregistrându-se la 10% din pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară cu imatinib. Efuziunea pleurală și pericardică de grad 3 sau 4 au fost raportate la 7% și respectiv 1% din pacienți. Ascita de grad 3 sau 4 și edemele generalizate au fost raportate fiecare la < 1%. Unu la sută din pacienți au avut edem pulmonar de grad 3 sau 4.
- Dasatinibul prelungeste intervalul QT. Ca urmare, trebuie administrat cu precauție la pacienții care au avut sau pot dezvolta prelungirea QTc și anume:
 - pacienții cu hipopotasemie sau hipomagneziemie,
 - pacienții cu sindrom de QT prelungit congenital,
 - pacienții care iau medicamente antiaritmice sau alte medicamente ce duc la prelungirea QT,
 - pacienții care iau doze cumulate crescute de terapie cu antracilină.

În studiul de fază III la pacienți nou diagnosticați cu LMC în fază cronică, 1 pacient din grupul de tratament cu dasatinib a prezentat prelungirea intervalului QTcF > 500 msec.

- Hipopotasemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinibului.
- Reacții adverse cardiace: Pacienții cu factori de risc (de ex. hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat) sau antecedente de boală cardiacă (de ex., intervenție coronariană percutană în antecedente, boală coronariană diagnosticată) trebuie supravegheați atent pentru semnele sau simptomele clinice sugestive pentru disfuncție cardiacă, precum durere toracică, dispnee și diaforeză.
- Medicamentele cunoscute a prelungi intervalul QT și inhibitorii puternici, ca și inductorii puternici ai CYP3A4 trebuie evitați.
- Utilizare cu prudență la pacienții cu afectare hepatică.
- Lactoză: Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau probleme de absorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia dasatinib.

3. NILOTINIB (Tasigna, Novartis)

- derivat de aminopyrimidină
- inhibitor selectiv al TKI BCR-ABL, c-Kit, PDGFR
- se leagă de conformația inactivă a BCR-ABL
- are o activitate inhibitorie de 20 – 50 ori mai mare decât a imatinibului pe liniile celulare LMC sensibile la imatinib și de 3-7 ori mai mare pe liniile rezistente
- este activ pe 32 din 33 linii celulare cu mutații în domeniul ABL kinazei rezistente la imatinib
- inhibă majoritatea mutațiilor BCR-ABL rezistente la imatinib, exceptând T315I
- FDA a aprobat în octombrie 2007, iar Agenția Europeană a Medicamentului în noiembrie 2007 nilotinib (400 mg x 2/zi) în tratamentul FC și a FA a LMC la pacienții rezistenți sau intoleranți la terapia cu imatinib. În decembrie 2010, Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat nilotinib ca tratament de primă linie în LMC-FC.

Indicații:

- LMC Ph+ în FC și FA cu rezistență sau intoleranță la imatinib
- LMC Ph+ în FC la pacienți nou diagnosticați

Doze: 400 mg x 2 /zi la interval de 12 ore; nu trebuie administrat cu alimente. Nu se consumă alimente cu 2 ore înainte și cu o oră după administrarea dozei.

Rezultate : Aprecierea răspunsului la Nilotinib, la 12 luni de tratament, pentru pacienții cu LMC-FC rezistenți la imatinib: 49% RCyM și 35% RCyC iar pentru pacienții cu LMC intoleranți la imatinib: 57% RCyM și 41% RCyC. Intervalul de timp până la obținerea RCyM: 2,8 luni și a RCyC: 3,3 luni.

56% din pacienții cu RCyC au atins RMol M.

Intervalul de timp pentru obținerea RMol M : 5,6 luni.

În LMC-FA, pacienții rezistenți la imatinib au obținut 29% RCyM și 19% RCyC iar pacienții intoleranți la Imatinib au obținut 33% RCyM și 22% RCyC.

Nilotinibul în doză de 300 mg sau 400 mg de două ori pe zi este superior imatinibului 400 mg/zi la pacienții nou-diagnosticați cu LMC-FC. La 12 luni, rata RMol M pentru nilotinib (44% pentru doza de 300 mg și 43% pentru doza de 400 mg) a fost aproape de două ori mai mare decât cea pentru imatinib (22%).

Rata RCyC la 12 luni pentru nilotinib a fost semnificativ mai mare (80% pentru doza de 300 mg și 78% pentru doza de 400 mg) decât pentru imatinib (65%) (ENESTnd trial, Saglio G., NEJM 2010, 362, 24, 2251).

MANAGEMENTUL TOXICITATII NILOTINIBULUI

Mielosupresia

<p>LMC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LMC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi</p>	<p>NAN <1,0 x 10⁹/l și/sau numărul de trombocite <50 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN >1,0 x 10⁹/l și/sau numărul de trombocite >50 x 10⁹/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
<p>LMC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi</p>	<p>NAN <0,5 x 10⁹/l și/sau numărul de trombocite <10 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN >1,0 x 10⁹/l și/sau numărul de trombocite >20 x 10⁹/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

NAN = număr absolut de neutrofile

- Hemoleucograma trebuie efectuată la intervale de două săptămâni în primele 2 luni și apoi lunar sau așa cum o necesită starea clinică.
- Factorii de creștere pot fi utilizați în combinație cu nilotinibul la pacienții cu neutropenie rezistentă.
- Anemia de grad 3-4. CMS și FDA nu susțin utilizarea agenților stimulanți ai eritropoiezei în malignități mieloid.

Prelungirea intervalului QT

EKG cu QTc > 480 msec. : Se oprește medicamentul dacă potasiul seric și nivelul magneziului sunt sub limita inferioară a normalului: se corectează cu suplimentare până la limite normale. Se reia în 2 săptămâni cu doza anterioară (400 mg x 2/zi) dacă QTcF este sub 450 msec. și sub 20 msec. față de nivelul normal. Dacă QTcF este între 450 și 480 msec după 2 săptămâni, se reia cu doza redusă (400 mg odată pe zi). Dacă după reducerea dozei QTcF se întoarce la > 480 msec., nilotinibul trebuie oprit. EKG trebuie obținut la 7 zile după fiecare ajustare de doză pentru a monitoriza QTc.

Intervenții specifice

- Cefalee: simptomatice
- Grețură: simptomatice
- Diaree : terapie suportivă
- Rash: steroizi în administrări locale sau sistemice, reducere de doză, întrerupere sau administrări discontinui.

Nonhematologic

- Grad 3 : utilizați intervențiile specifice citate; dacă nu răspunde la măsurile simptomatice, se tratează ca gradul 4.
- Grad 4 : se oprește medicamentul până la revenire la grad 1 sau mai bine și se reia cu o doză de nivel redus (400 mg odată/zi). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se ia în considerare creșterea dozei la 400 mg x 2/zi.

Nonhematologic

- Creșterea nivelului seric al lipazei, amilazei, bilirubinei și/sau transaminazelor (grad ≥ 3): se oprește medicamentul până când nivelul seric se întoarce la gradul ≤ 1 . Se reia nilotinibul cu 400 mg odată/zi.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE POTENTIALE CU NILOTINIBUL

• **Medicamente care pot crește concentrația plasmatică a nilotinibului**

- *Inhibitori ai CYP3A4*: Nilotinibul este un inhibitor competitiv al CYP3A4. Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (ex. ketoconazol, itraconazol, claritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, voriconazol) poate crește expunerea sistemică la nilotinib și trebuie evitată. Se recomandă întreruperea tratamentului cu nilotinib dacă pacienții necesită administrări sistemice de inhibitori puternici de CYP3A4. Dacă întreruperea nilotinibului nu e posibilă, se ia în considerare reducerea dozei și monitorizarea strânsă a prelungirii intervalului QT. Dacă inhibitorul CYP3A4 este întrerupt, doza de nilotinib trebuie crescută după o perioadă de eliminare a inhibitorului.

- *Inhibitori ai glicoproteinei P (PgP, ABCB1)*: Nilotinibul este substratul transportorului de eflux glicoproteina P. Nilotinibul trebuie utilizat cu prudență când este administrat concomitent cu inhibitori ai PgP (ex. ciclosporină, verapamil, diltiazem), întrucât concentrațiile nilotinibului cresc.

• **Medicamente care pot scădea concentrația plasmatică a nilotinibului**

- *Inductori CYP3A4* : Medicamentele care induc activitatea CYP3A4 pot scădea concentrația plasmatică a nilotinibului. Utilizarea concomitentă de inductori CYP3A4 puternici (ex. dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital) trebuie evitată. Pacienții care primesc nilotinib nu trebuie să primească *Hypericum perforatum* (sunătoare). Dacă nilotinibul trebuie administrat cu un inductor al CYP3A4, trebuie luată în considerare o creștere a dozei, depinzând și de tolerabilitatea pacientului. Doza de nilotinib trebuie redusă la doza indicată după oprirea inductorului CYP3A4.

• **Medicamente a căror concentrație plasmatică este alterată de nilotinib**

Nilotinibul este un inhibitor al PgP, CYP2C8,, CYP2C9, CYP2D6 și UGT1A1, crescând concentrația medicamentelor eliminate prin aceste enzime. În plus, nilotinibul poate induce CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și să scadă concentrația medicamentelor care sunt eliminate prin aceste enzime. Astfel, medicamentele care sunt substrat pentru aceste enzime care au un index terapeutic îngust trebuie administrate cu prudență la pacienții care primesc nilotinib.

Sucul de grapefruit, ca și alimentele care se știe că inhibă CYP3A4 pot crește concentrația plasmatică a nilotinibului și trebuie evitate.

CONSIDERATII IMPORTANTE PENTRU NILOTINIB

- Nilotinibul prelungeste intervalul QT. De aceea, trebuie utilizat cu precautie la pacientii care prezinta sau care au risc semnificativ de aparitie a prelungirii intervalului QT, cum sunt pacientii:
 - cu prelungire congenitala importanta a intervalului QT
 - cu boala cardiaca necontrolata terapeutic sau semnificativa, in aceasta categorie fiind inclusi cei cu infarct miocardic recent, insuficienta cardiaca congestiva, angina pectorala instabila sau bradicardie semnificativa clinic.
 - care utilizeaza medicamente antiaritmice sau alte substante care determina prelungirea intervalului QT, cum ar fi clorochina, halofantrina, claritromicina, haloperidolul, metadona si moxifloxacină.

În studiul de Fază III efectuat la pacienți cu LMC recent diagnosticată, în fază cronică, cărora li se administrează 300 mg nilotinib de două ori pe zi, niciun pacient nu a prezentat un interval QTcF >480 msec.

- EKG trebuie efectuat pentru monitorizarea intervalului QTc la începere, la 7 zile după inițiere și apoi periodic și după fiecare ajustare de doză.
- Hipopotasemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinibului și trebuie monitorizate periodic.
- Moarte subită: Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente (0,1 până la 1%) de moarte subită la pacientii care prezintă rezistență sau intoleranță la tratamentul cu imatinib, în fază cronică sau accelerată și care au antecedente de boală cardiacă sau factori semnificativi de risc cardiac, alte comorbidități și administrare concomitentă de medicamente.
- Utilizare cu prudență la pacientii cu insuficiență hepatică
- Efectul alimentelor: Nilotinibul nu trebuie administrat împreună cu alimente și trebuie administrat la 2 ore după masă. Nu trebuie să se consume alimente timp de cel puțin o oră după administrarea dozei.
- Inhibitorii puternici CYP3A4 trebuie evitați.
- Lipazemie: Se recomandă efectuarea cu precauție a tratamentului la pacientii cu antecedente patologice de pancreatită. În cazul în care creșterile valorii lipazei serice sunt însoțite de simptome abdominale, administrarea nilotinibului trebuie întreruptă și trebuie avute în vedere măsuri diagnostice adecvate pentru a exclude apariția pancreatitei.
- Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze nilotinib.

II. TRATAMENTUL CITOSTATIC

- Utilizează medicamente mielosupresoare pentru a scădea numărul leucocitelor circulante și minimalizează riscul complicațiilor care apar ca urmare a leucostazei
- Nu duc la remisiuni citogenetice (cromozomul Ph persistă) și nu modifică rata progresiei spre faza blastică
- Busulfanul a fost introdus în terapia LMC în 1953 iar Hidroxiureea în 1964
- Hidroxiureea este în general preferată fiindcă a îmbunătățit durata remisiunii hematologice și a medianeii supraviețuirii în studiile randomizate

■ Hidroxiureea (Hydreea®)

- antimetabolit, inhibitor al ribonucleotid reductazei (enzimă esențială în sinteza ADN)
- acțiune rapidă, de scurtă durată; tratamentul se administrează continuu; necesită control al hemogramei, inițial la 2-3 zile, apoi la 1-4 săptămâni.
- acționează și în faza accelerată și în puseul blastic
- doza de hidroxiuree variază între 500-1500 mg p.o. de 2x/zi, cu ajustare de doză după numărători
- Hidroxiureea este utilizată adesea pentru a scădea numărul de leucocite sub 20.000/ μ L înainte de a începe IFN α sau Imatinib
- pentru profilaxia sindromului de liză tumoral se administrează allopurinol
- Hidroxiureea rămâne tratamentul de bază la pacienții care din diferite motive nu pot urma un tratament cu inhibitori de tirozin kinază (ITK)

■ Busulfanul (Myleran®, Citosulfan®, Milecitan®)

- agent alchilant
- acțiune lentă, care se instalează în 10-14 zile și poate continua 2-3 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Doza : 1,8 mg/m²/zi (~ 4-6 mg/zi)

Când leucocitele scad la jumătate se reduce doza la jumătate și se întrerupe când numărul de leucocite a scăzut la 15.000-20.000/ μ L. Tratamentul se reia când leucocitele depășesc 50.000/ μ L.

Efecte secundare: aplazie medulară, fibroză medulară, fibroză pulmonară, sindrom pseudo Addison cu pigmentație cutanată; incriminat în apariția crizei blastice.

Astăzi, Busulfanul este folosit în regimurile de condiționare în transplantul de celule stem hematopoietice.

III. TRATAMENTUL CU AGENTI BIOLOGICI

- **Interferonul α (IFN α)**

- glicoproteină de origine biologică cu proprietăți antivirale și antiproliferative;
- utilizat în tratamentul LMC în anii 80'-90' înainte de ITK;
- induce 70-80% remisiuni hematologice, 15-10% remisiuni citogenetice complete;
- supraviețuirea pacienților cu RCyC este mult mai bună decât a celor tratați cu Hidroxiuree; pacienții cu scor Hasford de risc redus au rata răspunsului, durata și supraviețuirea globală mult superioare celor tratați cu Hidroxiuree.

Doză și administrare : Doza : 3-5 MU/m² administrată subcutan, zilnic sau de 3 ori/săptămână.

Numărul de leucocite trebuie menținut între 2000-5000/ μ L

Efectele adverse:

- sindrom pseudogripal: febră, curbatură, mialgii;
- manifestări neuropsihice: depresie, neuropatie;
- manifestări cutanate: rash, prurit;
- sindrom autoimun: tireotoxicoză, lupus.

- **Interferon + Citarabină**

Interferon α + Citarabină mini-doze, 10 zile/lună

- Adaosul Citarabinei a crescut rata remisiunii hematologice, a remisiunii citogenetice și a supraviețuirii la 3 ani.
- În studiul IRIS – combinația IFN α + Citarabină a demonstrat rezultate inferioare terapiei cu Imatinib.

MANAGEMENTUL TOXICITATII INTERFERONULUI (IFN)

Managementul :

- Depresie : antidepresive (ex. fluoxetină, paroxetină)
- Funcția tiroidiană : monitorizarea la fiecare 6 luni dacă apare fatigabilitate marcată
- Teste funcționale pulmonare dacă apare detresă respiratorie

Modificări de doză :

- Toxicitate SNC
 - Modificări de memorie
 - Probleme de concentrare
 - Fatigabilitate gr. 2-3

Oprire IFN dacă pacientul are :

- Tendința la suicid
- Parkinsonism
- Anemie hemolitică autoimună
- Toxicitate pulmonară, cardiacă (rară)
- Orice toxicitate de gradul 3 care nu răspunde la reducerea de doză.

STRATEGII TERAPEUTICE PENTRU LEUCOCITOZA SI TROMBOCITOZA

Factorii care sunt luați în considerare când alegem tratamentul:

- Vârsta pacientului, factori de risc pentru boala tromboembolică, gradul trombocitozei.

Leucocitoza simptomatică :

- Opțiuni terapeutice : hidroxiureea, afereza, imatinib, trial clinic

Trombocitoză simptomatică :

- Opțiuni terapeutice : hidroxiuree, antiagregante, anagrelid, afereză

IV. TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

RECOMANDARI PENTRU ALLO TCSH

Momentul	Populație de pacienți
<ul style="list-style-type: none"> • Căutare donator familial (HLA identic) <ul style="list-style-type: none"> - Inițial, la diagnostic - La momentul eșecului la Imatinib 	<p>La pacienții în FA, CB; la copii și adolescenți (tineri < 20 ani) la pacienții cu semne de atenționare</p> <p>La toți pacienții</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Căutare donator neînrudit, dacă nu s-a găsit donator familial <ul style="list-style-type: none"> - Inițial, la diagnostic - La momentul eșecului la Imatinib - In cursul sau după terapia cu ITK de generația II-a 	<p>La pacienții care se prezintă în FA, PB</p> <p>La pacienții care au progresat la FA sau PB, la cei cu mutația T315I sau rezistență hematologică la Imatinib</p> <p>La toți pacienții cu eșec la ITK</p> <p>La pacienții cu răspuns suboptimal la ITK și cu scor EBMT de risc 0-2</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Efectuare allo TCSH <ul style="list-style-type: none"> - Inițial, la diagnostic - La momentul eșecului la Imatinib (linia a I-a) - In cazul eșecului ITK de generația a II-a 	<p>Pacienți în FA și PB (pretratament cu ITK)</p> <p>La pacienții cu progresie la FA și PB (pretratament cu ITK) și la pacienții cu mutația T315I</p> <p>La toți pacienții</p>

Baccarani M. et al JCO, 2009

**FACTORI DE RISC PENTRU ALLO TCSH SI
SCORUL DE RISC EBMT**

	Categoria	Scor
Donor	HLA identic	0
	Donator neînrudit	1
Stadiu	Prima fază cronică	0
	Faza accelerată	1
	Criza blastică	2
Vârsta	< 20 ani	0
	20 – 40 ani	1
	> 40 ani	2
Sex match	Donator femeie/receptor bărbat	1
	Alte combinații	0
Timpul de la diagnostic la transplant	< 12 luni	0
	> 12 luni	1

Un scor de 0 : riscul cel mai mic

Un scor de 7: riscul cel mai ridicat

RECOMANDARI DE TRATAMENT (ELN 2010)

FAZA CRONICA (FC)		
1° linie	Toți pacienții	Imatinib 400 mg
2° linie	Intoleranța la Imatinib	Dasatinib sau Nilotinib
	Răspuns suboptimal	Continuă Imatinib aceeași doză; sau se testează Imatinib în doză mare; Dasatinib sau Nilotinib
	Eșec	Dasatinib sau Nilotinib; allo TCSH la pacienții care au progresat la FA/CB și la pacienții cu mutația T315I
3° linie	Dasatinib sau Nilotinib răspuns suboptimal	Continuă Dasatinib sau Nilotinib cu opțiuni pentru TCSH pentru pacienții cu aspecte de atenționare (rezistență hematologică anterioară la Imatinib, mutații) și la pacienții cu scor de risc EMBT ≤ 2
	Eșec la Dasatinib sau Nilotinib	Allo TCSH
FAZA ACCELERATA (FA) si BLASTICA (FB)		
1 ° linie	Pacienții care nu au primit ITK	Allo TCSH precedat de Imatinib 600 mg sau 800 mg sau Dasatinib sau Nilotinib, în cazul mutațiilor care nu sunt sensibile la Imatinib
2° linie	Pacienți tratați anterior cu Imatinib	Allo TCSH, precedat de Dasatinib sau Nilotinib

DEFINIREA RASPUNSULUI OPTIMAL, SUBOPTIMAL, ESEC SI ATENTIONARI LA TRATAMENTUL CU IMATINIB IN DOZA STANDARD (400 mg/zi) DE PRIMA LINIE IN LMC-FC TIMPURIE

Timp (luni)	Răspuns			Atenționări
	Optimal	Suboptimal	Eșec	
Diagnostic	NA	NA	NA	Risc înalt ACC/Ph+
3	RHC și cel puțin RCy minor (Ph+ ≤ 65%)	Fără RCy (Ph+ > 95%)	Mai puțin RHC	NA
6	Cel puțin RCyP (Ph+ ≤ 35%)	< RCyP (Ph+ > 35%)	Fără RCy (Ph+ > 95%)	NA
12	RCyC	RCyP (Ph+ 1 - 35%)	< RCyP (Ph > 35%)	Mai puțin decât RMol M
18	RMol M	< RMol M	< RCyC	NA
In orice moment al tratamentului	RMol M stabil sau îmbunătățit	Pierdere RMol M; Mutații*	Pierdere RHC; Pierdere RCyC; Mutații** ACC/Ph+	Creșterea nivelului transcriptului; ACC/Ph-

NA : nu se aplică

ACC : Anomalii clonale cromozomiale în clona Ph+ sau Ph-

ACCPh+ este factor de atenționare la diagnostic; dacă apare în cursul tratamentului (progresie clonală) este marker al eșecului; se cer două examene citogenetice consecutive și aceeași ACC în cel puțin 2 celule Ph+

RMol M indică raportul BCR-ABL1 / ABL1 ≤ 0,1% pe SI

Mutații* în DK al ABL1 sensibile la Imatinib și mutații ** în DK al ABL1 insensibile la Imatinib.

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL CU IMATINIB

Răspuns	Descrierea monitorizării
Hematologic	<ul style="list-style-type: none"> · La diagnostic · La fiecare 15 zile până când RHC nu este atins și confirmat · La 3 luni sau când este necesar
Citogenetic	<ul style="list-style-type: none"> · La diagnostic · La fiecare 6 luni până când RCyC nu este atins și confirmat · Apoi la fiecare 12 luni dacă nu se poate asigura monitorizare moleculară regulată · Ori de câte ori apare eșec la tratament (rezistență primară sau secundară) și atunci când apare anemie, leucopenie, trombocitopenie inexplicabilă.
Molecular prin RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"> · La fiecare 3 luni până când este atinsă și confirmat RMolM · Apoi la fiecare 6 luni
Molecular analiză mutațională	<ul style="list-style-type: none"> · Când apare un răspuns suboptimal sau eșec · Intotdeauna înainte de a trece pe o altă terapie

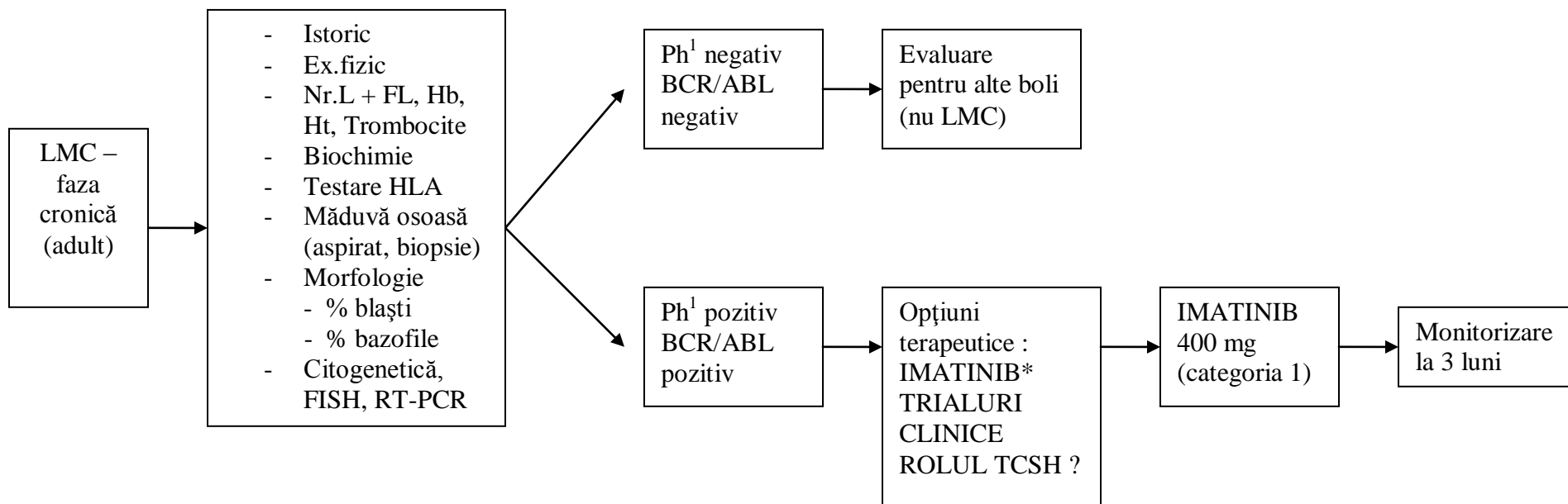
Bibliografie

1. Baccarani M., Cortes J., Pane F et al.: Chronic Myeloid Leukemia : An update of Concept and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J.Clin.Oncol.*, 2009, 27, 6041-6051
2. Baccarani M., Dreyling M. : Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.of Oncol.*, 21 (suppl.5); v165-v167, 2010
3. Goldman J.M. : How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007, 110, 2828-2837.
4. Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al: Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007, 109, 4686-4692.
5. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guhlolt F. et al: Six year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009, 23, 1054-1061.
6. Hurst N., Hughes T.P., Branford S.: Monitoring Chronic Myeloid Leukemia in 2006 in *Chronic Myeloid Leukemia* ed by Jorge Cortes and Michael Deininger 2007 – Informa Healthcare USA Inc pg.45-57.
7. Kantarjian N., Shah N.P., Hochhaus A. et al: Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N.Engl.J.Med.*, 2010, 362, 2260-70.
8. Kantarjian N.M., Giles F., Gattermann et al: Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007, 110, 3540-3546.
9. Kantarjian N., Giles F., Wunderle L. et al.: Nilotinib in Imatinib Resistant CML and Philadelphia Chromosome Positive ALL. *N.Engl.J.Med.* 2006, 354, 2542-51.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia v.2.2010.
11. Radich J.P.: How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009, 114, 3376-3381.
12. Saglio G., Kim D.W., Issaragrint S. et al.: Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2010, 362, 2252-2259.
13. Imatinib: Rezumatul caracteristicilor produsului
14. Dasatinib: Rezumatul caracteristicilor produsului
15. Nilotinib: Rezumatul caracteristicilor produsului

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ (LMC)

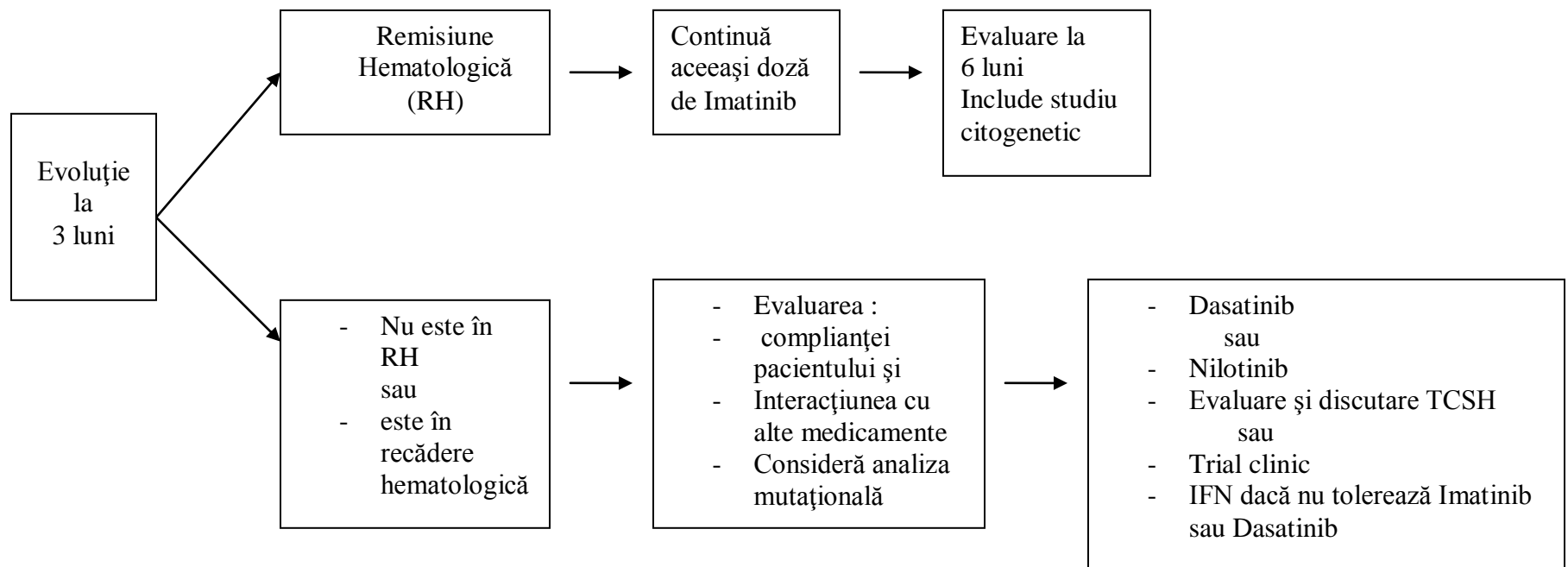
(Modificat după NCCN – Practice Guidelines in Oncology v.2.2010)

TRATAMENT DE PRIMĂ LINIE

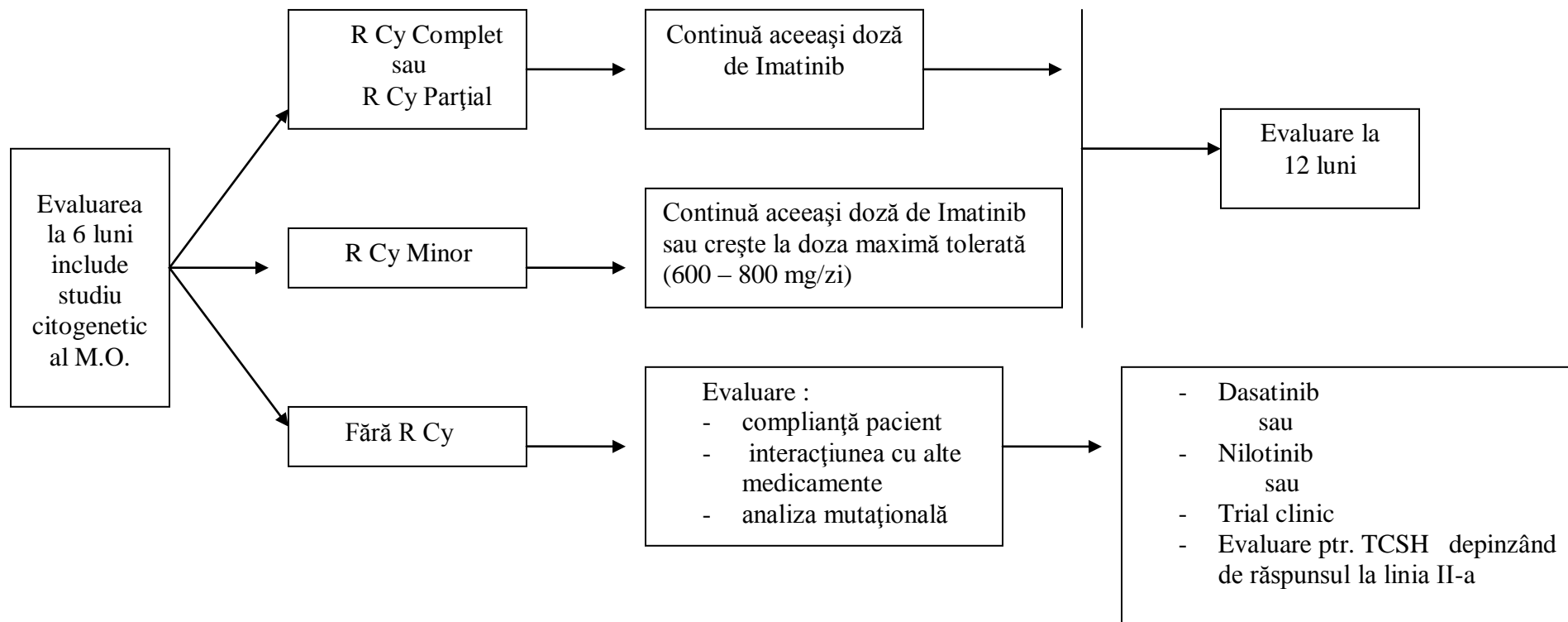


* In iunie 2010 FDA a aprobat Nilotinibul (Tasigna) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați cu LMC Ph+ în faza cronică; în decembrie 2010 – Dasatinibul (Sprycel) primește aceeași aprobare

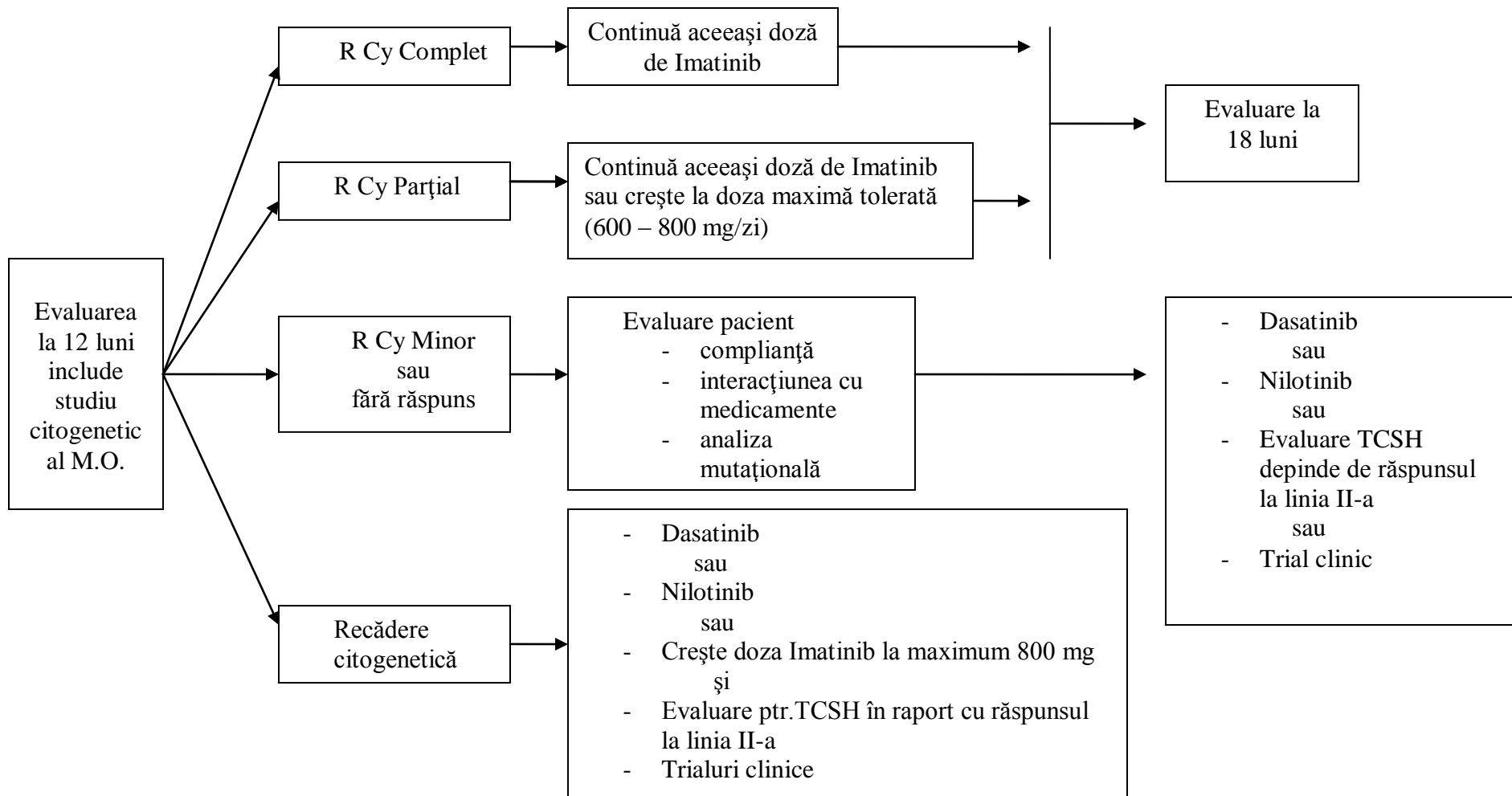
LMC – FC – MONITORIZARE LA 3 LUNI



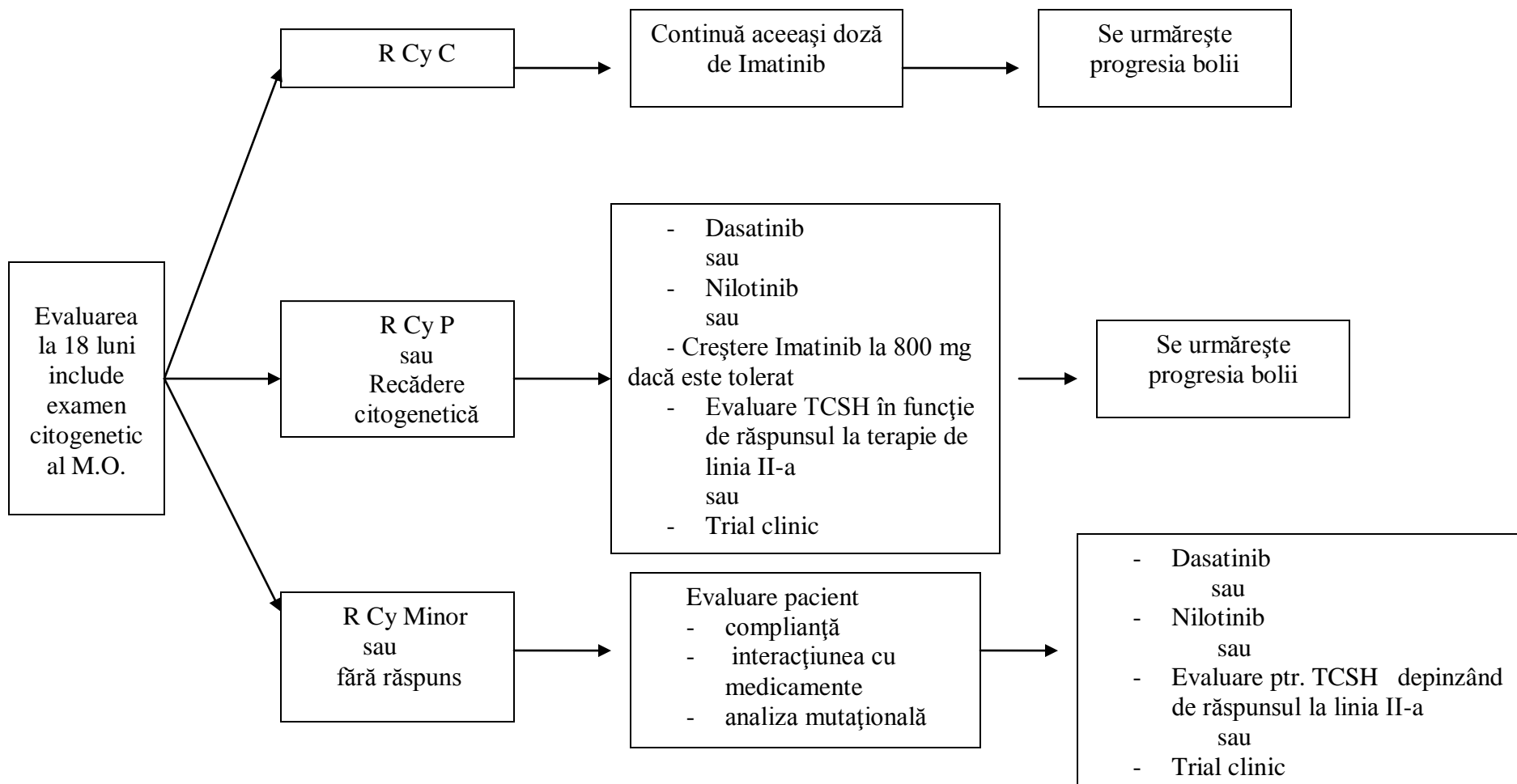
LMC – FC – MONITORIZARE LA 6 LUNI



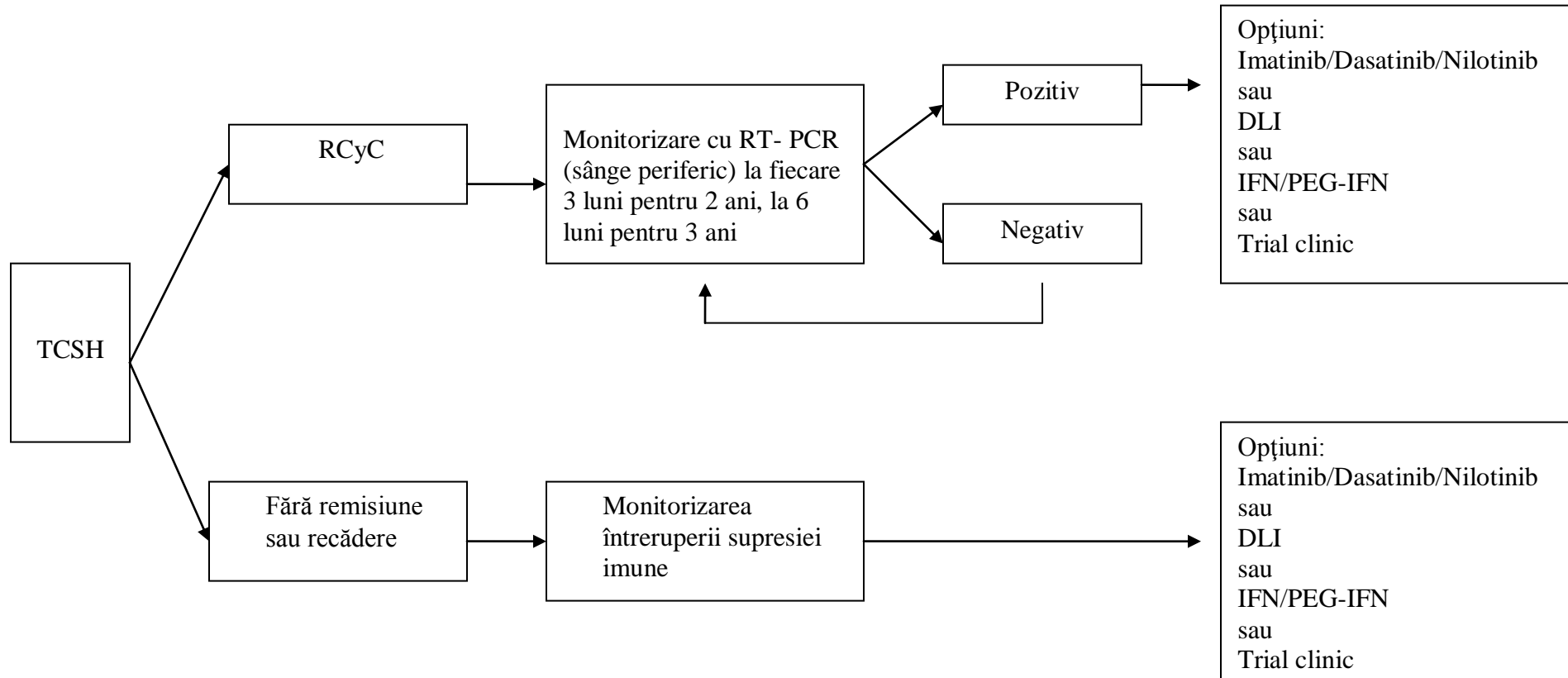
LMC – FC – MONITORIZARE LA 12 LUNI



LMC – FC – MONITORIZARE LA 18 LUNI



LMC – TRANSPLANT DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE (TCSH)



LMC – TRATAMENT FA și CB

