

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Introducere.

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este hemopatia malignă caracterizată prin expansiunea predominantă a liniei granulocitare. Aceasta rezultă din proliferarea clonală a celulelor stem hematopoietice pluripotente (CSH). Expansiunea include, frecvent, și seriile megacariocitară, uneori monocitară, eritrocitară și limfocitară. Celulele maligne sunt caracterizate prin prezența cromozomului Philadelphia, notat Ph¹ sau Ph1, și a echivalentului său biomolecular, transcriptul *BCR-ABL*. LMC este încadrată în categoria neoplaziilor mieloproliferative (myeloproliferative neoplasms (MPN) în clasificarea OMS. Sinonim cu LMC se utilizează frecvent denumirea de leucemie granulocitară cronică (LGC). European Leukemia Net (ELN, www.leukemia-net.org) formulează și actualizează frecvent recomandări pentru LMC, care sunt la baza prezentului ghid.

Etiologie.

Etiologia este necunoscută. Dozele crescute de radiații ionizante sunt incriminate, constatându-se o incidență crescută a bolii după o perioadă medie de 4 ani pentru pacienții iradiați pentru spondilita ankilopoetică și de 11 ani pentru supraviețuitorii japonezi ai bombelor atomice. Există, de asemenea, suspiciunea implicării în LMC a efectului leucemogen al tutunului. Nu s-a demonstrat existența unei predispoziții familiale a bolii.

Epidemiologie.

Incidența bolii este sub 2 cazuri la 100.000 de persoane/an, și reprezintă aproximativ 15% din totalul cazurilor de leucemie. Boala “favorizează” într-o anumită măsură sexul masculin, cu un raport bărbați:femei de circa 1.4:1. Vârsta cea mai frecventă a pacienților la diagnostic este situată între 55 și 65 de ani. LMC este rară la copii și adolescenți, reprezentând aproximativ 3% dintre leucemiile copilului.

Evoluția naturală a LMC.

Netratată, LMC este o boală bifazică: o fază cronică (FC), cu durată medie de 3-5 ani, urmată de trecerea la faza blastică (FB), de leucemie acută, finală, cu durată mediană de supraviețuire de 3-9 luni. Frecvent această fază blastică este precedată de una intermediară, faza accelerată (FA). Criteriile OMS și ELN pentru fazele LMC sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Criterii de fază cronică, accelerată și blastică în LMC

FAZA	OMS 2017	ELN
CRONICA		
Anomalii citogenetice	Prezența genei de fuziune BCR-ABL1, fără criterii de fază accelerată sau blastică	Prezența genei de fuziune BCR-ABL1, fără criterii de fază accelerată sau blastică
	Sunt tolerate anomalii citogenetice aditionale la diagnostic	Sunt tolerate anomalii citogenetice aditionale la diagnostic
ACCELERATA		
Blasti in P sau MO	10-19%	15-29% blasti sau blasti si promielocite >30%, dar cu blasti<30%
Bazofilie periferica	>=20%	>=20%
Plachete	Trombocitopenie persistenta <100 000/mmc independenta de tratament sau trombocitoza persistenta >1 mil/mmc fara raspuns la tratament	Trombocitopenie persistenta <100 000/mmc independenta de tratament
Evoluție clonală	- Prezența anomaliilor genetice în celulele Ph+ în momentul diagnosticului	Apariția anomaliilor cromozomiale clonale aditionale pe perioada tratamentului

	- Aparitia anomaliilor genetice de tip "major route"* in celulele Ph+ pe perioada tratamentului	
Valorile leucocitelor si dimensiunile splinei	Persistenta sau cresterea L>10 000/mmc fara raspuns la tratament Persistenta sau evolutia splenomegaliei fara raspuns la tratament	NA
BLASTICA		
Blasti in P sau MO	>=20%	>=30%
Caracteristici definitorii aditionale	Proliferare blastica extramedulara (exceptand splina), focare blastice mari in splina sau MO	Interesare blastica extramedulara (exceptand splina)

*anomalii cromozomiale de tip "major route" : al 2-lea cr. Ph, trisomie 8, izocromozom 17q, trisomie 19.

Prezentarea clinică a fazei cronice

90 pana la 95% dintre pacienții cu LMC sunt diagnosticați în faza cronică a bolii. În peste jumătate dintre cazuri, în lumea vestică, diagnosticul este unul întâmplător, relevat de examinări sanguine de rutină, sistematice, sau în cursul investigării altor patologii. Debutul bolii este insidios.

Simptomatologia poate include:

- astenie, fatigabilitate
- durere sternală în porțiunea inferioară
- simptome determinate de splenomegalie: jenă sau durere la nivelul hipocondrului stâng, balonare, senzație de plenitudine/ sațietate precoce
- așa-numitele "semne generale": scădere ponderală nedorită, transpirații, febră neinfecțioasă, sunt rare în faza cronică a bolii.
- pot fi prezente simptome ale bolilor asociate, cum ar fi ulcerul duodenal (prin hiperhistaminemie)

Examenul clinic poate regăsi:

- paloarea cutaneo-mucoasă
- splenomegalie
- hepatomegalie
- mai rar: necroza degetelor prin obstrucții microvasculare (acronecroze), acnee, sindrom Sweet (dermatoză acută neutrofilică).

Examinări paraclinice:

Hemograma se caracterizează în principal prin leucocitoză care poate atinge valori impresionante, de peste 500.000/mmc. Fenomenul de leucostază apare rar chiar și la aceste valori extreme. Anemia poate fi prezentă, este de obicei discretă. O trombocitoză poate fi prezentă în 30-50% din cazuri, dar este de obicei la valori moderate, sub cele întâlnite în trombocitemia esențială.

Tabloul sanguin: deviere la stânga a formulei leucocitare până la blaști în sângele periferic ("mielemie armonioasă"). Prezența bazofiliei este un semn de alarmă general pentru mieloproliferări cronice, și în cazul LMC, numărul bazofilelor este un criteriu de încadrare în faza accelerată a bolii. Eozinofilia poate fi uneori prezentă

Bilanțul biochimic:

- LDH sunt frecvent crescute ca urmare a unui turnover celular accelerat
- hiperuricemia este și ea o consecință a turnoverului leucocitar accelerat

- vitamina B12 serică este de obicei crescută, chiar dacă componenta funcțională poate fi scăzută.
- pseudo-hipoglicemia și/sau pseudo-hiperpotasemia pot fi prezente
- bilanțul biochimic trebuie să includă evaluarea standard a funcției renale și hepatice, care aduc informații și despre viitoarea toleranță la tratament.

Aspiratul medular și medulograma. Deși diagnosticul de LMC poate fi stabilit folosind exclusiv sânge periferic, aspiratul medular poate folosi pentru a obține material pentru morfologie medulară care să elucideze stadiul efectiv al bolii și/sau pentru a permite realizarea unui cariotip complet.

Biopsia osteomedulară nu este utilizată în rutină.

Examenul citogenetic nu este o examinare *sine qua non* pentru diagnosticul pozitiv al LMC. El poate permite descrierea unor eventuale anomalii cromozomiale adiționale (ACA) cromosomului Ph1, cu semnificație prognostică. De asemenea, cariotipul clasic sau tehnica FISH permit diagnosticul în rarele cazuri cu transcript atipic.

Examenul molecular este standardul de diagnostic și urmărire a pacienților cu LMC. Se investighează expresia transcriptului BCR-ABL. În particular, se utilizează metoda PCR cantitativă cu reverstranscripție (qRT-PCR). Se efectuează din sânge periferic și permite cuantificarea rapidă și precisă a încărcăturii BCR-ABL.

Faza accelerată și faza blastică. Până la 10% dintre pacienții cu LMC sunt diagnosticați în faza accelerată sau cea blastică:

- În faza accelerată (FA), din punct de vedere clinic, poate exista o agravare a stării generale, uneori cu apariția de “semne generale”: febră, transpirații, scădere ponderală. Paraclinic, s-au formulat diferite criterii care indică o fază accelerată, cu semnificația progresiei iminente către o fază blastică patentă. Criteriile de fază accelerată OMS și ELN sunt prezentate în tabelul 1.
- Faza blastică (FB) reprezintă cea mai frecventă cauză de deces în LMC (criterii în tabelul 1). S. De remarcat o discrepanță între criteriile OMS și ELN: ELN definește faza blastică de la 30% blaști in sus, iar procentele între 15 și 29% blaști le încadrează ca fază accelerată.

Diagnosticul pozitiv. Diagnosticul de LMC este dat de prezența transcriptului BCR-ABL și/sau a cromosomului Ph¹. Asociat se regăsește leucocitoză, trombocitoză, mielemie și uneori splenomegalie.

Diagnosticul diferențial se face cu alte mieloproliferări cronice, dar prezența transcriptului BCR-ABL tranșează diagnosticul. Faza mieloblastică a LMC este uneori greu de diferențiat față de leucemia acută mieloidă (LAM) cu eozinofilie sau de LAM cu bazofilie. Diferențierea între puseul limfoblastic al LMC și o leucemie acută limfoblastică (LAL) Ph⁺ *de novo* este dificilă dacă nu există un istoric documentat de LMC.

Țintele tratamentului în LMC sunt remisiunea hematologică, citogenetică, și moleculară, cu prezervarea unei calități bune a vieții pacientului.

Criterii de răspuns în LMC

1. **Răspunsul hematologic** se evaluează prin efectuarea unei hemograme și a unei examinări citologice din sângele periferic (tablou sanguin). El urmărește normalizarea parametrilor hematologici și dispariția devierii la stânga de la prezentare. Criteriile de răspuns hematologic sunt prezentate în tabelul 2.

Tabel 2 Criterii de răspuns hematologic complet în LMC [Arber *Blood* 2016]. Toate cele patru criterii trebuie întrunite

1. leucocite sub 10.000/mmc
2. trombocite sub 450.000/mmc
3. fără leucocite imature în sângele periferic
4. fără splenomegalie palpabilă

2. *Răspunsul citogenetic* nu este utilizat în mod curent, dacă există posibilitatea folosirii biologiei moleculare. Se evaluează prin efectuarea unui cariotip clasic medular sau prin FISH și urmărește dispariția translocației (9:22). Efectuarea unui cariotip clasic este opțională, putând fi suplinită prin efectuarea unei cuantificări BCR-ABL prin biologie moleculară.

3. *Răspunsul molecular* este evaluat prin biologie moleculară, prin efectuarea unei analize cantitative a transcriptului BCR-ABL. Răspunsul molecular major (*major molecular response*, MMR) este definit ca raportul BCR-ABL/ABL (sau, mai rar, altă genă control) sub 0.1%, echivalent cu un MR³. Nivelurile de răspuns MR⁴, MR^{4.5} și MR⁵ se numesc răspunsuri moleculare adânci (deep MR). Ele sunt echivalente cu un nivel al procentajului de celule potențial pozitive pentru BCR-ABL de respectiv sub 0.01%, sub 0.003% și sub 0.001%. Mai multe studii au confirmat existența unei corelații constante între răspunsul molecular și cel citogenetic. Se consideră ca sub 1% BCR-ABL echivalează cu un RCyC. Recomandările ELN pentru evaluarea răspunsului la tratament în LMC sunt sumarizate în tabelul 3.

Evaluarea tratamentului în LMC-FA. Evaluarea hemogramei se practică mai des, în funcție de tratamentul urmat, iar cea moleculară la un interval mai scurt decât în faza cronică.

Evaluarea tratamentului în LMC-FB. Se folosesc criteriile de evaluare a răspunsului la tratament similare celor din leucemiile acute. De menționat faptul că evaluarea moleculară se efectuează preferențial din sânge medular.

Tabel 3. Definiții ale răspunsului la tratamentul de primă linie în LMC după ELN 2020 (Hochhaus Leukemia 2020)

Moment	Rapsuns optim	Avertizare	Esec
la diagnostic		ACA de risc înalt ELTS risc înalt	
la 3 luni	BCR-ABL ≤10%	BCR-ABL >10%	BCR-ABL >10% reconfirmat la 1-3 luni
la 6 luni	BCR-ABL ≤1%	BCR-ABL >1-10%	BCR-ABL >10%
la 12 luni	BCR-ABL ≤0,1%	BCR-ABL >0.1-1%	BCR-ABL >1%
ulterior, în orice moment	BCR-ABL ≤0.1%	BCR-ABL >0.1-1% Pierderea BCR-ABL ≤0.1% (MMR)	BCR-ABL >1% ACA de risc înalt Mutații asociate cu rezistență

Pentru pacienții la care se are în vedere oprirea TKI (TFR), răspunsul optim este BCR-ABL ≤0.01% (MR⁴)

Schimbarea tratamentului este de evaluat dacă un MMR (BCR-ABL ≤0.1%) nu este atins în 36-48 de luni.

ELTS - EUTOS long term survival score.

Pierderea MMR (BCR-ABL ≤0.1%) semnifică un eșec la pacienții la care s-a oprit tratamentul (TFR)

Răspuns optim: asigură cel mai bun rezultat pe termen lung și nu există indicație pentru schimbarea tratamentului

Eșec: pacientul ar trebui să primească alt tratament, pentru a limita riscul de progresie a bolii sau de deces

Avertizare: semnifică necesitatea urmării la intervale mai mici a pacientului, pentru a schimba tratamentul la timp în caz de eșec.

Opțiuni terapeutice în LMC

De la aprobarea primului inhibitor de tirozin-kinază (ITK) BCR-ABL în urmă cu peste 15 ani, tratamentul LMC în fază cronică, accelerată sau blastică se bazează pe această clasă de substanțe.

Imatinib. Este utilizat în terapia LMC din 1999. Tratamentul cu imatinib este bine tolerat, pentru perioade lungi de timp. Avantajele imatinibului sunt costul redus, fiind disponibile la ora actuală numeroase produse generice, și experiența clinică mai îndelungată care arată lipsa toxicității de organ. ITK de generația a 2-a administrate în primă linie terapeutică nu au dovedit o superioritate în rata de supraviețuire a pacienților cu LMC în fază cronică. Având în vedere faptul că tratamentul cu imatinib este de lungă durată, interacțiunile alimentare și cele medicamentoase ale acestui preparat sunt extrem de relevante, recomandându-se discutarea acestora cu pacientul.

Nilotinibul și dasatinibul sunt ITK de generația a 2-a (ITK2), cu activități farmacodinamice mai mari decât a imatinibului. Sunt aprobate în linia 1 în faza cronică, și din linia a 2-a în fază accelerată, în țara noastră, iar dasatinibul și în faza blastică (limfoidă sau mieloidă).

Bosutinbul, ITK de generația a 2-a, este aprobat în LMC FC, FA, FB începând cu linia a 2-a

Ponatinib. Ponatinibul este considerat un ITK de generația a 3-a. Este singurul compus activ și la pacienții care prezintă mutația T315I, care conferă bolii rezistență la ceilalți ITK enumerați mai sus. Ponatinibul este asociat cu efecte secundare vasculare cu fenomene tromboembolice potențial letale, cum ar fi obliterarea vaselor sanguine la nivelul creierului, al inimii sau al extremităților care au dus inclusiv la amputații sau la necesitatea unor intervenții de recanalizare. Medicamentul a fost aprobat cu *black box warning*, însemnând monitorizarea mai atentă a acestor pacienți, care include raportarea tuturor efectelor secundare, indiferent de severitate. Este aprobat/rambursat în țara noastră la “pacienți cu LMC în FC, FA sau FB, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I”.

Interferonul α (IFN α) a fost tratamentul de elecție înainte de apariția ITK, și este actualmente de interes în special la pacienți în timpul sarcinii. Este rambursat în țara noastră în formele IFN α 2a și 2b, nu și în forma pegylată, cu profil de toleranță și eficacitate mai bun. Interesul pentru acest preparat în LMC cunoaște un reviriment în ultima perioadă, fiind în curs trialuri în asociere cu ITK.

Conduita terapeutică la pacientul cu LMC Scopul tratamentului în LMC este asigurarea unei speranțe de viață cvasinormală cu o afectare cât mai mică a calității vieții. Rezultatele urmăresc remisiunea hematologică, citogenetică, moleculară și, ideal, oprirea tratamentului cronic. Recomandările ELN de urmărire și evaluare a răspunsului la tratamentul de primă linie sunt sumarizate în tabelul 3.

Alegerea primului ITK (imatinib, dasatinib, nilotinib sunt aprobate și rambursate în țara noastră ca primă linie) este de apanajul medicului curant. ELN recomandă luarea în calcul a cost-eficienței, fiind vorba de un tratament pe termen lung, potențial pe viață. Dintre ITK aprobați în primă linie, doar imatinibul există ca generic, cu costuri incomparabil mai mici. ELN recomandă monitorizarea răspunsului molecular la 3 luni până la obținerea unui răspuns molecular major (MR³) și apoi la intervale care să nu depășească 6 luni. Recomandările European Leukemia Net din 2013 pentru tratamentul de primă linie al fazei cronice și switch-ul ITK în caz de eșec sau intoleranță sunt sumarizate în tabelul 4.

Tabel 4. Recomandări terapeutice în LMC după European Leukemia Net 2013 (www/leukemia-net.org, Baccarani *Blood* 2013)

Linia 1	Toți pacienții	imatinib 400 mg sau Dasatinib 100 mg sau Nilotinib 2 x 300 mg tiparea HLA pentru căutare de donator la pacienți cu risc înalt sau <i>ACA major route</i>
Linia a 2-a	Intoleranță sau toxicitate Eșec	<i>switch</i> la alt TKI de primă linie <i>switch</i> la alt TKI tiparea HLA și căutare de donator. Discutarea transplantului allogenetic
Linia a 3-a	Eșec sau intoleranță la 2 linii terapeutice	switch pe alt TKI sau transplant allogenetic la pacienții eligibili
Oricând, dacă T315I prezentă		ponatinib sau transplant allogenetic la pacienții eligibili sau tratament experimental

Stop ITK

Datorită eficienței spectaculoase a ITK prin creșterea supraviețuirii, numărul pacienților pe tratament cronic cu aceste molecule a început să crească. Astfel, în afară faptului că reprezintă un imens succes terapeutic, tratamentul cu ITK a devenit treptat, tot mai costisitor pentru sistemele de sănătate. Văzând numărul mare de pacienți la care boala sub tratament devine nedetectabilă (*deep MR*), ceea ce poate echivala cu o vindecare, s-a pus, logic, problema întreruperii tratamentului cu ITK. Actualmente, tratamentul cu ITK poate fi întrerupt la pacienții cu răspuns molecular profund și susținut. Studiile realizate până în prezent au arătat că în jur de 50% dintre pacienții la care se oprește tratamentul cu ITK rămân cu un RMM pe termen lung. Recomandările ELN 2020 pentru oprirea tratamentului cu ITK sunt redate în tabelul 5.

Este important de reținut sindromul de abstenență care poate apărea după oprirea ITK, manifestat prin: dureri osoase și articulare, artrită la nivelul umerilor, membrilor superioare și coloanei cervicale. Tratamentul constă în administrarea de antiinflamatoare steroidiene sau nonsteroidiene. Simptomatologia poate persista în medie până la 7 luni, dar remite după reintroducerea ITK în aproximativ 3 săptămâni. Pacienții la risc pentru apariția sindromului sunt cei cu durată lungă de tratament cu ITK și cei cu istoric de patologie osteoarticulară.

Tabelul 5 Recomandările ELN 2020 de oprire a ITK (Hochhaus Leukemia 2020).

Criterii obligatorii:

- Fază cronică, fără istoric de fază accelerată/blastică
- Pacient motivat cu care comunicarea este facilă/fluidă
- Acces la testare qPCR de calitate înaltă, conform scalei international, în timp real

- Acceptul pacientului de a fi monitorizat mult mai frecvent din momentul încetării terapiei: 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)

- Dacă pacientul se află la prima linie terapeutică, sau la a2-a linie, dacă motivul schimbării a fost doar intoleranța
- Prezența transcripturilor BCR-ABL1 tipice, e13a2 sau e14a2
- Durata terapiei cu ITK > 5 ani (4 ani pentru ITK de generația a2-a)
- 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 ITK > 5 ani
- Durata răspunsului molecular profund > 3 ani dacă MR⁴
- Durata răspunsului molecular profund > 2 ani dacă MR^{4,5}

Rezistența la tratament

În funcție de momentul apariției, există rezistența primară, definită ca lipsa de răspuns inițial la tratament, sau secundară, definită 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, iar al obținerii răspunsului citogenetic major la sub 10%.

Este utilă secvențarea domeniului tirozin-kinazic ABL, diferite mutații fiind asociate cu rezistență la unul sau mai multi ITK. Mutația T315I este asociată cu rezistență la toți ITK disponibili în afară de ponatinib.

Opțiuni terapeutice în caz de eșecul ITK de linia întâi.

Ideal, eșecul tratamentului de linia întâi ar trebui să fie urmat de analiza profilului mutațional al domeniului tirozin-kinazic al genei ABL. Alegerea liniei a 2-a de ITK se va face ideal în funcție de acest profil. Dacă nu există mutații asociate cu rezistență, alegerea de va face după statusul clinic-biologic al pacientului, luând în considerare comorbiditățile. Pentru situații în care este decelată o mutație asociată cu rezistență la ITK, recomandările ELN 2020 de alegere a ITK sunt sumarizate în tabelul 6. Oportunitatea transplantului allogenit este de luat în considerare (vezi și recomandările ELN 2013 sumarizate în tabelul 4).

Tabelul 6. Recomandările ELN 2020 de alegere a ITK după profilul mutațional (Hochhaus Leukemia 2020)

T315I	Ponatinib
F317L,/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib sau ponatinib
V299L	
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib sau ponatinib

Există date insuficiente legate de rezistența la bosutinib in vivo. Date in vitro sugerează ca mutația E255K și, în mai mica măsură, mutația E255V, ar fi asociate cu un răspuns mai slab la bosutinib.

Tratamentul în sarcină

Pacienților diagnosticați cu LMC li se recomandă să folosească metode contraceptive.

ITK sunt teratogeni. Sunt puține date despre evoluția sarcinilor din cursul tratamentului cu nilotinib sau dasatinib. Este de preferat ca momentul concepției să fie amânat pâna la obținerea unui răspuns molecular major de durată, pentru a putea întrerupe tratamentul fără risc major. În caz de sarcină dorită:

- se recomandă întreruperea ITK după ovulație.
- se contraindică ITK între săptămânile 5 - 13 după ultimul ciclu menstrual.
- la nevoie, hidroxiureea se poate administra în siguranță, în trimestrele II și III.

- în cazuri de LMC florid, în primul trimestru se poate efectua leucafereză pentru citoreducție
 - interferonul este o alternativă terapeutică cu profil de siguranță acceptabil pentru embrion și făt, putându-se administra în timpul primelor două trimestre
 - în trimestrul III, dacă nu există răspuns la tratamentul cu interferon sau hydroxiuree, se poate administra imatinib, și, în caz de lipsă de răspuns, ITK de generația a 2-a.
- Monitorizarea se efectuează mai frecvent, în funcție de adâncimea răspunsului terapeutic existentă în momentul concepției, de exemplu lunar dacă MR⁴ sau la 2 luni dacă MR^{4,5}.
- reluarea tratamentului cu ITK ar trebui făcută cât mai repede post partum. Se poate opta însă, în funcție de statusul bolii, pentru amânarea reintroducerii astfel încât să permită alăptarea, în special în primele zile, pentru a oferi colostru nou-născutului.

Tratamentul în faza accelerată și faza blastică

În ciuda eficienței ITK, în situația progresiei bolii spre FB, puțini pacienți sunt supraviețuitori de lungă durată, iar singura opțiune care permite realist vindecarea este la această oră transplantul medular allogen.

Doze crescute de ITK (imatinib 600-800 mg/zi sau dasatinib 140 mg/zi) sunt aprobate pentru tratamentul FB din LMC.

Deși rata de RHC la administrarea de ITK depășește 50% în faza blastică, mieloidă sau limfoidă, rata de răspuns citogenetic este mică, iar supraviețuirea mediană pare a nu depăși un an.

De menționat faptul că dasatinibul penetrează bariera hematoencefalică și este, astfel, de preferat în puseul limfoblastic.

În caz de eșec al tratamentului cu ITK, se poate tenta chimioterapie standard pentru acutizări, dar rezultatele sunt nesatisfăcătoare, mult sub cele obținute pentru leucemiile acute *de novo*, mai puțin de 10% dintre pacienți revenind la faza cronică a bolii. Recomandările ELN 2020 de gestionare a pacientului cu LMC în fază avansată sunt sumarizate în tabelul 7.

Tabel 7. Recomandări pentru gestionarea LMC în faze avansate după ELN 2020 (Hochhaus Leukemia 2020)

Prevenție:eliminarea transcriptului BCR-ABL	Asigurarea unui tratament eficient cu inhibitori de tirozin-kinază.
Aberații cromozomiale adiționale de risc înalt	Monitorizare atentă; a se lua în considerare intensificarea tratamentului (ponatinib, transplant allogen precoce).
Fază blastică primară	Inițiere tratament cu imatinib; schimbare la a doua generație de inhibitori de tirozin-kinază în funcție de profilul mutațional al domeniului kinazic.
Rezistență la a doua generație de ITK (prima sau a doua linie)	Ponatinib sau agent experimental. Evaluarea oportunității transplantului allogen;căutare de donator.
Eșec la tratamentul cu ponatinib	Risc înalt de progresie; este recomandat transplantul allogen precoce.
Faza accelerată	De încadrat ca pacienți cu risc înalt; se recomandă transplant allogen dacă răspunsul nu este optim.
Progresie spre faza blastică	Se tentează revenirea într-o a doua fază cronică. Răspuns nesatisfăcător cu inhibitorii de tirozin-kinază disponibili. Se adaugă chimioterapie inspirată din protocoalele terapeutice din LAM pentru LMC în puseu blastic mieloid (ex. dasatinib/ponatinib + FLAG-IDA) sau pentru puseu blastic limfoid chimioterapie inspirată din

procoloalele terapeutice din LAL (ex. Imatinib/Dasatinib+ Hyper-CVAD).

Alegerea inhibitorului de tirozin-kinază ar trebui să fie în funcție de tratamentul anterior și de statusul mutațional al domeniului kinazic.

După obținerea celei de-a doua faze cronice – recomandare de transplant allogen cu celeritate.

Prognosticul LMC

În era ITK, prognosticul LMC în faza cronică este unul excelent, apariția imatinibului răsturnând spectaculos șansele de supraviețuire ale pacienților cu această boală. La peste 10 ani de urmărire, pacienții cu LMC fază cronică în tratament cu imatinib au o rată globală a supraviețuirii de 82,8%. Istoric, au fost utilizate mai multe scoruri prognostice:

1. Scorul Sokal, elaborat de către un grup colaborativ internațional și publicat în 1984 în revista *Blood*, a fost calculat luând în considerare vârsta pacientului, dimensiunile splinei, valoarea trombocitelor și procentul de blaști din sângele periferic. Scorul a fost dezvoltat la vremea respectivă pentru pacienții tratați cu hidroxiuree sau busulfan, dar s-a dovedit funcțional și în evaluarea pacienților tratați cu imatinib. Scorul împarte pacienții în trei grupe de risc cu o speranță de viață (mediana supraviețuirii) de 5 ani pentru cei cu risc scăzut și 2,5 ani pentru cei cu risc crescut.

2. Scorul Hasford a fost dezvoltat ulterior, prin inițiativa *Collaborative CML Prognostic Factors Project*, pe un număr de 1575 de pacienți. A fost publicat în 1998 și era reprezentativ pentru era tratamentului cu interferon. Acesta lua în considerare suplimentar față de scorul Sokal numărul de bazofile și eozinofile din sângele periferic. Scorul Hasford era mai discriminativ, făcând diferența între o supraviețuire mediană de 98 de luni și o supraviețuire la 5 ani de 76% pentru grupul de risc scăzut, față de 42 de luni și o supraviețuire la 5 ani de 25% pentru grupul cu risc crescut.

3. Scorul ELTS -EUTOS long term survival score- a fost dezvoltat mai recent, cu rol de apreciere a riscului de mortalitate legată de boală la pacienții cu LMC în era ITK, și apare ca și criteriu de avertizare la momentul diagnostic în criteriile de răspuns ELN 2020 (vezi tabelul 3).

Scorurile de mai sus, care implică formule matematice complexe, pot fi calculate utilizând aplicațiile de pe site-ul European Leukemia Net, www.leukemia-net.org.

Bibliografie:

1. European Leukemia Net. www.leukemia-net.org.
2. Williams Hematology. 9th ed: McGraw Hill; 2016.
3. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines For Treatment of Cancer by Site. www.nccn.org.
4. Arber DA, 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):2391-2405
5. .Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-884.
6. Cucuianu A. Protocole de Diagnostic si Tratament in Hematologie. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta; 2014.
7. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87.
8. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A New Prognostic Score for Survival of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Interferon AlfaWriting Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(11):850-859..
9. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood*. 2012;120(4):737-747.

10. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(10):917-927.
11. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. [European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia](#). *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984.
12. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128:17–23..
13. Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30:1638–47.
14. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799.
15. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016;127(22):2742-2750.
16. Zdrenghea M et al.. Neoplasmele Mieloproliferative. Casa Cărții de Știință; 2017.