

**UNIVERSITETI MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRENDSHME
SHËRBIMI I HEMATOLOGJISË**

**TIROZINË KINAZË INHIBITORËT NË LEUKEMINË MIELOIDE KRONIKE
DHE ROLI I MONITORIMIT TË TYRE NË JETËGJATËSINË PA
PROGRESION TË SËMUNDJES DHE NË JETËGJATËSINË E
PËRGJITHSHME.**

**Disertacion
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

DOKTOR

**Kandidati: Alma Cili
Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Arben Ivanaj**

TIRANË 2018

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Alma CILI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: HEMATOLOGJI

**TEMA: “TIROZINË KINAZË INHIBITORËT NË LEUKEMINË MIELOIDE
KRONIKE DHE ROLI I MONITORIMIT TË TYRE NË JETËGJATËSINË PA
PROGRESION TË SËMUNDJES DHE NË JETËGJATËSINË E
PËRGJITHSHME.”**

MBROHET NË DATË.....PARA JURISË:

- | | |
|---------------------------|-------------------|
| 1. Prof .Margarita Resuli | KRYETAR |
| 2. Prof. Tatjana Caja | ANËTAR (Oponent) |
| 3. Prof. Pal Xhumari | ANËTAR (Oponent) |
| 4. Prof .Polikron Pulluqi | ANËTAR |
| 5. Prof. Genc Sulcebe | ANËTAR |

Falenderime

Një falenderim i veçantë shkon për Prof. Dr. Arben Ivanaj , për ndihmën e madhe në çdo ditë të punimit dhe realizimit të këtij studimi si edhe për besimin për realizimin e kësaj teme mjaft të rëndësishme ku për herë të parë u studiuan pacientët me diagnozën Leukemi mieloidë kronike në fazë kronike nën trajtim me TKI (tirozinë kinazë inhibitorë)

Falenderime të veçanta shkojnë për kolegët e mi të Shërbimit të Hematologjisë , për punën e jashtëzakonshme dhe plot përkushtim dhe dashuri që kryhet në atë shërbim me pacientët jo vetëm me diagnozën si më sipër por me të gjitha diagnozat malinje që trajtohen në shërbim gjatë punës së përditshme.

Dhe më në fund, falenderoj prindërit e mi dhe motrat e mia si një mbështetje të jashtëzakonshme çdo ditë .

Ky disertacion i dedikohet dy fëmijëve të mi , Mateo dhe Henri që me dashurinë e tyre më kanë bërë të shoh përpara çdo ditë.

Ju faleminderit të gjithëve !

Alma Cili

Abstrakt

RËNDËSIA E MONITORIMIT TË PACIENTËVE ME LEUKEMI MIELOIDE KRONIKE NË FAZË KRONIKE NË MUAJT 3 DHE 12 NË VENDET ME TË ARDHURA TË ULËTA SI SHQIPËRIA

Parathënie

Leukemia kronike mieloide është një neoplazi mieloproliferative e karakterizuar nga zhvendosja e materialit gjenetik midis kromozomeve 9 dhe 22 të cilët formojnë një gen të fuzionuar që është përgjegjës për aktivitetin anormal të tirozinë kinazës. Pasi të jetë konfirmuar diagnoza, monitorimi i pacientëve duke përdorur teknika të standardizuara është shumë i rëndësishëm për të marrë vendime për trajtimin nëse do të rritet doza ose do të ndryshohet në një lloj tjetër frenuesi të tirozinë kinazës.

Qëllimi

Për t'iu përshtatur më mirë monitorimit të pacientëve me Leukemi Mieloide Kronike me të ardhurat e secilit vend dhe ndoshta duke u përpjekur t'i përdorim më mirë ato të ardhura në sigurimin e një brezi tjetër gjenerate të TKI për pacientët tanë.

Metodat

Ne organizuam një studim të pacientë adultë me etni shqiptare me diagnozën Leukemi mieloide kronike me kromozom Philadelphia pozitiv brenda 6 muajve nga diagnoza. Pacientët u randomizuan 1: 1 në njërin grup të trajtuar me nilotinib 300 mg dy herë në ditë dhe në tjetrin me imatinib 400 mg një herë në ditë. Pacientët u monitoruan për përgjigjen sipas Rrjetit Europian të Leukemisë me PCR sasiore të transkriptazës së kundërt (RT-qPCR) në muajt 3,6,12 dhe 18.

Rezultatet

Trajtimi me një frenues të tirozinë kinazës (TKI) ka si target BCR-ABL1 i cili është aktualisht standardi i kujdesit për pacientët me Leukemi kronike mieloide (CML) në fazën kronike (CML-CP).

Në total një numër prej 121 pacientësh u randomizuan (nilotinib, n = 61; imatinib, n = 60) nga maji i vitit 2011 deri në gusht 2014 në klinikën e Hematologjisë, Qendra Spitalore Universitare "Nënë Tereza". Në këtë studim, ne paraqesim rezultatet e të dhënave 48-mujore të një studimi që u krye për të hetuar nilotinib 300 mg dy herë në ditë kundrejt imatinib 400 mg një herë në ditë në popullatën shqiptare.

Ne arritëm në një rezultat shumë të rëndësishëm që në secilin krah të studimit imatinib ose nilotinib pacientët që kishin një përgjigje optimale në muajin 3 e kishin atë në muajin 6 dhe pacientët që kishin një përgjigje optimale në muajin 12 e kishin atë gjithashtu dhe në muajin 18.

Përfundimi

Si përfundim, ne sugjerojmë që ndoshta për vendet me të ardhura të ulëta si Shqipëria ne duhet të monitorojmë pacientët tanë me Leukemi mieloide kronike (CML) në fazën kronike në muajt 3 dhe 12 në vend të 3,6,12 dhe 18 për shkak të kostos së lartë të monitorimit dhe

sigurisht që ky monitorim nuk do të shkaktojë ndonjë dëm për pacientët në bazë të rezultateve tona dhe ndoshta ato të ardhura duhet të shkojnë për të siguruar më shumë TKI pra gjenerata të tjera , sesa kemi aktualisht për pacientët tanë dhe që për momentin është vetëm imatinib dhe nilotinib.

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF MOLECULAR MONITORING IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) PATIENTS ON MONTHS 3 AND 12 IN LOW INCOME-COUNTRIES LIKE ALBANIA

Background

Chronic Myeloid Leukemia is a myeloproliferative neoplasm characterized by translocation of the genetic material between chromosomes 9 and 22 which form a fusion gene that is responsible for the abnormal tyrosine kinase activity. After the diagnosis has been confirmed monitoring of the patients using standardized techniques is very important to make treatment decisions on whether to increase the dosage or change to another type of tyrosine kinase inhibitor .

Aims

To better suit monitoring of Chronic Myeloid Leukemia patients to the income of each country and maybe trying to better use that income in providing another generation of TKI for our patients .

Methods

We made a study in adult patients of Albanian ethnicity with Ph+ CML-CP within 6 months of diagnosis. Patients were randomized 1:1 to nilotinib 300 mg twice daily or imatinib 400 mg once daily. The patients were monitored for the response according to European Leukemia Net by reverse transcriptase quantitative PCR (RT-qPCR) at months 3,6,12 and 18.

Results

Treatment with a tyrosine kinase inhibitor (TKI) targeting BCR-ABL1 is currently the standard of care for patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CML-CP).

A total of 121 patients were randomized (nilotinib, n = 61; imatinib, n = 60) from May of 2011 to August 2014 at Hematology clinic, University Hospital Center “Mother Teresa“. In this study, we present the results of a 48 months follow-up data of a study that was

conducted to investigate nilotinib 300 mg twice daily vs imatinib 400 mg once daily in Albanian population.

We came to a very important result that on either arm of the study imatinib or nilotinib that patients who had an optimal response on month 3 had it on month 6 and patients who had an optimal response on month 12 had it on month 18 as well.

Conclusion

In conclusion we suggest that maybe for low-income countries like Albania we should monitor our Chronic Myeloid Leukemia (CML) patients in chronic phase on months 3 and 12 instead of 3,6,12 and 18 because of the high cost of monitoring and of course not causing any harm to the patients after our results came out and maybe that money should go on trying to get more TKI than we actually have now which is only imatinib and nilotinib for the moment being.

Parathënie

Leukemia kronike mieloide është një kancer i shkaktuar nga shumëzimi i pakontrolluar i një lloji të qelizës së palcës kockore të quajtur qeliza mëmë . Transformimi i qelizave mëmë është për shkak të një ndryshimi genetik të fituar, të quajtur kromozomi Philadelphia , një kromozom jonormal që formohet për shkak të një shkëmbimi të materialit genetik (zhvendosje kromozomale) midis kromozomit 22 dhe kromozomit 9.

Kromozomi Philadelphia përmban një onkogen të quajtur BCR-ABL, i aftë për të transformuar qelizat mëmë të palcës së kockave në qeliza leukemike. Geni BCR-ABL në fakt prodhon një proteinë (që i përket familjes së tirozinë kinazës) që është gjithmonë aktive: kjo stimulon qelizat e transformuara që të mbijetojnë dhe të rriten në mënyrë të pakontrolluar.

Terapia kronike e leukemisë mieloide bazohet kryesisht në përdorimin e një grupi medikamentesh të quajtura frenues të tirozinë kinazës.

Kimioterapia dhe transplantimi i qelizave mëmë përdoren vetëm në raste të vecanta.

Asnjëherë më parë nuk është studiuar në vendin tonë ky grup pacientësh ku dhe për shkak të medikamenteve të përdorura leukemia kronike mieloide është aktualisht një nga llojet më mirë të kontrollueshme të kancerit duke rritur në këtë mënyrë cilësinë e jetës dhe jetëgjatësinë e këtij grupi pacientësh.

HYRJJE

1. Leukemia mieloide kronike

Prezantim

Leukemia mieloide kronike (LMC) është një sëmundje klonale myeloproliferative e cila zhvillohet kur një qelizë mëmë hemopoetike pluripotenciale fiton kromozomin Philadelphia dhe është pikërisht kjo qelizë mëmë e alteruar e cila proliferon dhe gjenëron një popullatë qelizash të diferencuara që gradualisht zëvendëson hemopoezën normale dhe çon në prodhimin e një mase mieloide të shtuar.

Eshte per tu theksuar se Leukemia mieloide kronike eshte semundja e cilesuar si e pare persa i perket shoqerimit me nje demtim genetik te caktuar.

E njohur për herë të parë që në vitin 1845 leukemia mieloide kronike paraqet një anomali kromozomike konsistente në qelizat leukemike e identifikuar për herë të parë nga Nowell and Hungerford dhe u emërua me emrin Kromozomi Philadelphia.

Në vitin 1845 patologu John Hughes Bennëtt raportoi një rast me “Hipertrofi të lienit dhe heparit dhe ku vdekja erdhi si pasojë e qelbëzimit të gjakut” në revistën mjekësore të Edinburg. Dhe vetëm pak javë më vonë Rudolf Virchow në Berlin në rast të ngjashëm dhe megjithëse asnjë nuk mund ta thotë me siguri absolute mendohet se kanë qenë pikërisht këta dy pacientë të cilët janë përshkruar për herë të parë me një sëmundje e cila më pas u emërtua si Leukemi Mieloide kronike.¹

Një tjetër zbulim është edhe karakterizimi në 1980 i genit kimerrik BCR-ABL dhe onkoproteinës shoqëruese dhe një zbulim i tretë ishte edhe demonstrimi që prezantimi i genit BCR-ABL në qelizat mëmë murinë në kafshët eksperimentale shkaktuan një sëmundje të ngjashme me LMC humanë.

BCR/ABL besohet se është e nevojshme për iniciimin dhe qëndrueshmërinë e Leukemisë mieloide kronike pasi është një tirozinë kinase aktive e cila ushqen rritjen dhe sinjalet e mbijetesës. Egziston një set me tre të dhëna që suporton këtë ide. Studimet strukturë funksion përdorin modele retrovirale të Leukemisë mieloide kronike dhe format e vdekura të BCR-ABL nuk janë në gjendje për iniciimin e LMC. Së dyti, aftësia e Imatinib dhe TKI të gjeneratave të tjera tregon se BCR-ABL është e domosdoshme për qëndrueshmërinë e sëmundjes. Së treti, pjesa më e madhe e pacientëve kanë BCR-ABL prezent në gjak dhe në palcën e kockave.²

Në gjysmën e parë të shekullit të 18-të, pacientët trajtoheshin kryesisht me radioterapi dhe më vonë me busulfan, hydroxyurea, dhe interferon alfa. Prej vitit 1980 dhe më pas transplantit i palcës së kockave u bë trajtimi i zgjedhur për pacientët e përshtatshëm me Leukemi mieloide kronike. Më vonë filloi era e tirozinë kinazë inhibitoreve TKI, dhe ishte pikërisht përdorimi i tyre që zëvendësoi transplantin sin dhe terapinë e parë në grupin e pacientëve me LMC të diagnostikuar në fazë kronike.³

1.2.Epidemiologjia

Kemi raportime të ndryshme nga regjistrat Evropian të Leukemisë mieloide kronike dhe kemi një incidencë vjetore 0.7-1/100,000 banorë dhe është për t'u theksuar se incidenca e leukemisë mieloide kronike ka qenë e qëndrueshme me kalimin e kohës.⁴

Incidenca e Leukemisë mieloide kronike në Shqipëri në bazë të të dhënave të Zyrës statistikore në Qendrën Spitalore Universitare "Nënë Tereza" është rreth 1.19 për 100,000 banorë.

Duhet theksuar se incidenca varion nga 0.6-2 raste për 100,000 banorë dhe sigurisht që rritet me moshën dhe është një sëmundje që prek më shumë meshkujt se femrat. Egzistojnë variacione gjeografike dhe/ose etnike që mund të kontribuojnë në variabiletet midis regjistrave të ndryshëm dhe është absolutisht për t'i theksuar se prevalenca e Leukemisë mieloide kronike është rritur mjaft me aplikimin e tirozinë kinazë inhibitoreve.⁵

Mosha mesatare e prezantimit të kësaj sëmundje është 45 vjeç deri në 55 vjeç dhe ajo përbën rreth 20% të të gjitha leukemive që prekin adultët. Mosha mesatare e prezantimit të kësaj sëmundje në vendet përëndimore është 60-65 vjeç dhe duhet përmendur që Leukemia mieloide kronike është e rrallë nën moshën 20 vjeç. Leukemia mieloide kronike është shumë më e zakonshme në racën Kaukaze.

Mendohet se ekspozimi nga radiacioni është implikuar si një shkaktar i Leukemisë mieloide kronike dhe është përformuar në këtë mënyre një studim retrospektiv në 443 subjekte me Leukemi mieloide kronike dhe në këtë grup pacientësh janë identifikuar 406 pacientë pa ekspozim të njohur dhe 37 pacientë me ekspozim ndaj rrezatimit dhe ajo që u vu re ishte se pacientët në nëngrupin me rrezatim kishin tipare të veçanta klinike dhe hematologjike si psh. masë më të vogël tumorale, një frekuencë më të lartë të anëmisë dhe një mbijetësë më të mirë.⁶

Mendohet se nuk egziston një predispozitë familjare dhe nuk janë të përfshirë agjentë të ndryshëm infeksiozë të paktën deri më sot.

Klinikisht Leukemia mieloide kronike është një sëmundje e cila mund të diagnostikohet në fazën kronike e cila është një fazë stabël e sëmundjes. Nëse Leukemia mieloide kronike e diagnostikuar në fazë kronike nuk do të trajtohej, ajo do të mund të transformohej në stadi më të avancuar siç janë faza e akselerimit ose edhe në një fazë akoma më agresive siç është ajo e ashtuquajtura faza e krizës blastike apo e njohur ndryshe si transformimi në leukemi akute.

Ka pasur një debat mbi kohën e diagnozës dhe në atë se sa kohë më parë mund të ketë qenë sëmundja prezent para diagnozës, por kjo është ende një mister.

Nëse besohet se sëmundja fillon me një event transformues që ndodh në një qelizë mëmë të vetme, do të duhen 5-10 vite para se sëmundja të manifestohet klinikisht. Kjo kohë identifikohet me kohën e dyfishimit të leukociteve në fazën para diagnostikimit e cila mendohet se nuk është e ndryshme nga koha e dyfishimit të numrit të leukociteve pas vendosjes së diagnozës.

Në thuajse 90% të rasteve, pacientët janë të diagnostikuar në fazë kronike, e cila është një fazë ku pacientët mund të jenë të diagnostikuar tërësisht rastësisht në një analizë gjaku rutinë ose në një analizë gjaku të kryer në analiza kontrolli vjetorë.

Në vetëm 5% të rasteve pacientët mund të diagnostikohen në fazë akselerimi e cila është një fazë ku një përqindje e qelizave të ashtuquajtura blaste mund të rriten jo vetëm në palcën kockore por edhe në hemograme dhe kjo mund të zbulohet fare lehtë me një formulë leukocitare të bërë tek pacientët. Është mjaft e rëndësishme të mjekohën në këtë fazë pasi këta pacientë mund të transformohen në fazë blastike në të kundërt.

Pacientët me Leukemi mieloide kronike kanë 5% mundësi të transformohen në një sëmundje mjaft agresive siç është Leukemia akute, e cila karakterizohet nga një rritje e numrit të qelizave blaste mbi 20% në palcën e kockave ose në formulën leukocitare. Është për t'u theksuar se pjesa më e madhe e pacientëve transformohen në leukemi akute mieloide dhe një pjesë më e vogël në leukemi akute limfoide dhe akome më pak në një lloj leukemie të padiferencuar ose mikse me qeliza të linjes limfoide dhe mieloide në të njëjtën kohë.

1.3.Stadifikimi

Shumë tentativa janë bërë për ta klasifikuar ose stadifikuar fazën kronike të Leukemisë mieloide kronike në fazë kronike. Klasifikimi më i përdorshëm i bërë nga Sokal dhe kolegët e tij bazohet në një formulë që vlerëson moshën e pacientit, përqindjen e blasteve, përmasat e lienit dhe numrin e trombociteve në diagnozë.

Joseph E.Sokal ishte një kërkues në trajtimin e kancerit në universitetin Duke dhe më pas një asistent profesor në universitetin Yale. Dhe me anë të klasifikimit të tij ai ndihmoi për të parashikuar prognozën e pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike në trajtim.

Ajo që është më e rëndësishme në trajtimin e një pacienti me LMC është përgjigja fillestare ose në muajin e tretë pas fillimit të trajtimit me TKI.

Kalkulimi EUTO mund të definohet nga (7x numrin e bazofileve) plus (4x përmasat e lienit në cm nën harkun brinjor). Një kalkulim sipas EUTOS, mbi 87 na jep nje informacion mbi nje risk të lartë dhe një kalkulim më pak ose i barabartë me 87 na jep informacion mbi një risk të ulët të pacientit.⁷

Kalkulimi EUTOS = 7 * përqindjen e bazofileve + 4 * përmasat e lienit

Kalkulimi EUTOS parashikon remisionin citogenetik komplet 18 muaj pas fillimit të terapisë, i cili është një parashikues i rëndësishëm për dekursin e sëmundjes. Pacientët të cilët nuk e kanë arritur këtë përgjigje në muajin e 18-të paraqesin sigurisht një risk mjaft të lartë për t'u transformuar në faza më agresive siç janë faza e akselerimit apo faza blastike.

Është absolutisht për t'u theksuar se parashikuesit më të rëndësishëm të përgjigjes citogenetike komplete në muajin e 18-të janë përmasat e lienit dhe përqindja e bazofileve. Përmasat e lienit maten me cm nën marrgon kostale, bazofilet si përqindje në gjakun

periferik. Kalkulimi EUTOS bëhet që në momentin e diagnozës së pacientit dhe na shërben mjaft për prognozën e tij dhe ecurinë nën trajtim me TKI si dhe na jep informacion nëse në do na duhet që të ndryshojmë terapinë me TKI në një lloj tjetër gjatë monitorimit në dinamike që do t'i bëhet këtij pacienti nga qendra e konsultave, nga mjekët hematolog.

1.4.Citokinetika

Mendohet që qeliza mëmë leukemike në këtë rast në Leukeminë mieloide kronike replikohet dhe më pas kemi një rritje të qelizave progenitore mieloide dhe gjithashtu të progenitoreve të diferencuar. Në këtë mënyrë palca e kockave normale zëvendësohet në mënyrë graduale nga masa leukemike mieloide e cila në këtë mënyrë graduale pengon hemopoezen normale dhe formimin e të gjithë progenitoreve hemopoetike për një funksion sa më të mirë të saj.

Mielopoeza e rritur përfshin serinë granulare, por megakariocitet dhe numri i trombociteve janë gjithashtu të rritura.

Studime in vitro janë kryer pas aplikimit të kimioterapisë për të vlerësuar influencën e qelizave mëmë malinje në qelizat normale dhe sigurisht për të determinuar nëse ka ndryshime fizike dhe diferenca kinetike qelizore midis qelizave normale dhe qelizave leukemike. Të dhënat na treguan që qelizat mëmë të serisë granulocitare (CFU-C) dhe qelizat mëmë të serisë eritroide (BFU-E) nuk kishin diferencim në frekuencën në palcën e kockave. Gjithashtu, progenitorët eritroide të mëvonshëm (CFU-E) janë gjetur në një frekuencë mjaft më të ulët sesa linja më primitive BFU-E. Nuk është gjetur një rritje në frekuencë e linjes CFU-C dhe si dhe qelizat normale të kësaj linje në pacientë me Leukemi mieloide kronike nuk ishin të ndashme në bazë të densitetit.⁸

Progenitorët e Leukemisë mieloide kronike në sisteme kulturë in vitro aderojnë më pak me shtresat stromale të palcës dhe kjo mund të jetë si shkak i një anomalie të integritetit.

Ndaj është e mundur që proliferimi i progenitoreve të Leukemisë mieloide kronike i detyrohet në këtë rast largimit nga influenca inhibitore në qelizën mëmë.

1.5.Citogenetika

Leukemia mieloide kronike është prototipi i një sëmundje malinje citogenetike. Kromozomi Philadelphia shtet një anomali citogenetike e fituar që karakterizon gjithë qelizat leukemike të Leukemisë mieloide kronike.

Teknologjia e bandave tregoi një marrkër kromozomik që është një translokacion midis regjionit BCR nëkromozomin 22q11.2 dhe protonkogenit Abelson (ABL) në kromozomin 9q34 dhe sigurisht avancime të tjera në citogentikë por jo vetëm edhe në biologji molekulare kanë dhënë një kontribut në të kuptuarit e diagnozës por jo vetëm edhe në trajtimin e Leukemisë mieloide kronike. Ka qenë pikërisht të kuptuarit e citogenetikës dhe

fispatologjisë molekulare që çuan në përdorimin e tirozinë kinazë inhibitoreve që solli ndryshim rrënjësorë në jetëgjatësinë e përgjithshme dhe në jetëgjatësinë pa sëmundje të pacientëve me Leukemi mieloide kronike dhe për rrjedhojë dhe në rritjen e prevalencës së pacientëve me këtë diagnozë.

Në Leukeminë mieloide kronike kromozomi Philadelphia është prezent në të gjitha qelizat e linjës mieloide, por nuk është prezent në qeliza të tjera në organizmin e njeriut. Megjithatë, janë duke u kryer studime nëse kemi prezencë të kromozomit Philadelphia në qeliza të tjera siç janë qelizat e thonjve në Austri.

Për shkak të këtij translokacioni 9;22 ka marrë emrin dhe dita botërore e Leukemisë mieloide kronike në 22 Shtator që prej vitit 2011 dhe ku anembanë botës pacientët me këtë diagnozë por dhe avokatët e kesaj kauze ngrenë zërin për të drejtat dhe problemet e tyre, për një terapi më të mirë por edhe për t'u futur në studime të ndryshme siç janë ato: remisioni i lirë nga trajtimi, ku pacientët ndërpresin terapinë me tirozinë kinazë inhibitore dhe më pas ndiqen në një formë mjaft të ngushtë nga mjeku hematolog për të parë nëse kemi rikthim të Leukemisë mileoide kronike.

Një pjesë e pacientëve, por jo të gjithë pacientët, fitojnë anomali citogenetike klonale shtesë gjatë dekursit të fazës kronike.

Në 60-80% të rasteve, ndryshime citogenetike të reja mund të shfaqen, të cilat mund të parashikojnë sigurisht një progresion të sëmundjes në faza më të avancuara, ndaj është mjaft i rëndësishëm vlerësimi i palcës kockore në diagnozë, dhe më pas në intervale të caktuara post trajtim me tirozinë kinazë inhibitore. Ndryshime citogenetike të cilët dalin në dukje në çdo moment të trajtimit, por sigurisht edhe negativizimi i qelizave BCR-ABL1 janë informacion mjaft i rëndësishëm për prognozën e pacientëve me këtë sëmundje. Metodatat laboratorike mund të variojnë që nga një mostër e gjakut periferik ose e palcës kockore që më pas me anë të metodës FISH mund të kemi një interpretim final të tyre.⁹

1.6. Biologjia molekulare

Kromozomi Philadelphia është një kromozom që merr origjinën nga një translokacion i balancuar midis kromozomit 9 dhe 22, dhe si një zbulim për herë të parë në 1960. Rëndësia e tij qëndroi në faktin se ishte dëmtimi i vetëm genetik që shoqërohej me një kancer në racën njerëzore. Ky translokacion rezultoi me një fuzion duke i dhënë origjinën genit BCR/ABL, i cili më pas transkriptohet dhe përkthehet në një proteinë hibride. Janë përshkruar 3 variante kryesore të genit BCR/ABL, që duke u bazur në gjatësinë e sekuencës së genit BCR mund të kodojnë për 3 proteina të ndryshme siç janë p190, p210 si dhe p230. Të treja këto shoqërohen me tipare tërësisht të ndryshme klinike të Leukemisë humanë.¹⁰

Në këtë mënyrë prodhohet një gen kimerrik i dizenuar BCR-ABL që transkriptohet në një mRNA, e cila kodon një proteinë me peshë molekulare 210 kDa. Kjo onkoproteinë p210 BCR-ABL ka një aktivitet tirozin kinazë shumë më të madh se produkti normal i genit ABL.

Thyerja më e zakonshme në Leukeminë mieloide kronike është M-bcr në ekzonin 13 ose ekzonin 14 duke prodhuar në këtë mënyrë variantet b2a2 dhe b3a2 respektivisht. Ajo që është për t'u theksuar është influenca e këtyre transkripteve në parametrat klinike dhe hematologjike në një pacient me Leukemi mieloide kronike është mjaft variabël. Mendohet, gjithashtu, se këto transkripte të fuzionuara kanë një impakt në trajtimin e pacientëve me Imatinib ose me Tirozinë kinazë inhibitore, por sigurisht edhe sot mbetet një debat i hapur.¹¹

Tipi i saktë i transkriptit BCR-ABL nuk ka domethënie prognostike për pacientët me Leukemi mieloide kronike. Geni reciprok ABL-BCR në der9q+ shprehet në rreth 70% të pacientëve por ekspresioni ose mungesa e ekspresionit nuk ka ndonjë sinjifikancë prognostike. Një minoritet i pacientëve me Leukemi akute limfoblastike Ph pozitivë me shumë adulte së fëmijë, gjithashtu kanë genin e fuzionuar BCR-ABL në qelizat e tyre leukemike. Në thuajse 1/3 e pacientëve me Leukemi akute limfoblastike Ph pozitive tiparet molekulare të genit BCR-ABL janë jo të dallueshme nga ato të pacientëve me Leukemi mieloide kronike. Në pjesën tjetër pika thyerjes genomike ndodh në intronin e parë të genit BCR dhe geni BCR-ABL rezulton nga fuzioni i ekzonit të parë të genit BCR me ekzonin e dytë të genit ABL. Shumë rrallë pacientët me Leukemi mieloide kronike kanë një proteinë p190 në vend të asaj të zakonshmes p210.

Mjaft i rrallë është edhe shoqërimi i kromozomit Philadelphia me Leukeminë neutrofilike kronike. Pacientë të tillë mund të kenë një m RNA të formuar nga fuzioni i genit e19a2 i shoqëruar me onkoproteinën p230 BCR-ABL.¹²

Geni BCR-ABL është klonuar dhe është vendosur në një vektor retroviral që është përdorur për të transfektuar qelizat mëmë hemopoetike. Këto qeliza mëmë të transduktuara mund të gjenërojnë një sëmundje që ngjason me Leukeminë mieloide kronike të njërzve tek miu. Në këtë mënyrë geni BCR-ABL mendohet se luan një rol shumë të rëndësishëm në genëzën e pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.

Në këta minj transgenik, të induktuar me Leukemi mieloide kronike është provuar tanimë roli i BCR ABL në transplantimin e sëmundjes. Ajo që është mjaft e rëndësishme është që fenotipi është më i rëndë kur transplantohen qeliza të palcës kockore të pafraksionuara. BCR-ABL alteron ekspresionin e genëve që kanë të bëjnë me proliferimin, mbijetësin dhe zhvillimin hematopoetik. Imatinib bën reversion të BCR-ABL dhe eliminon në njëfarë mënyre qelizat mature, ndërkohë që qelizat mëmë leukemike persistojnë duke u bërë shkak për relaps të Leukemisë mieloide kronike në një reinduktim të BCR-ABL apo në një tërheqje nga terapia me Imatinib.¹³

Mekanizmi me anë të të cilit onkoproteina BCR-ABL alteron kinetikën e qelizës mëmë mbetet jo mirë e definuar. Sikurse dihet, një ABL e aktivizuar kundërshton apoptozën celulare. Geni BCR-ABL mund të vonojë “vdekjen qelizore të programuar” në qelizat mëmë target.

Baza molekulare e progresionit të sëmundjes është ende jo e qartë, por mendohet se ka të bëjë me evente të sekuencave genëitike shtesë që ndodhin në klonin Ph pozitiv. Kur arrihen

kombinime kritike të eventeve shtesë klinishtë hasim probleme të transformimit. Në këtë stad qelizat leukemike zakonisht pësojnë ndryshime citogenetike shtesë të referuara si me sipër. Pothuajse 20% e pacientëve me Leukemi mieloide kronike në transformim myeloid kanë mutacione pikësore ose delecione në sekuenat koduese të genit tumor –supresor p53, një gen i implikuar në progresionin e një sërë varietetesh të tumoreve solide sidomos të karcinomës së kolonit. Geni i retinoblastomës është i fshirë në raste të rralla në Leukeminë mieloide kronike në transformim megakarioblastik dhe ndryshimet në genët LYN, EVI-1 dhe MYC janë përshkruar. Pothuajse gjysma e pacientëve me transformim limfoid blastik kanë delecione homozygote në genin p16, funksioni normal i të cilit është ai i kinazës 4 ciklin –dependente.¹⁴

Mekanizmi i transformimit malinj të mediatuar nga BCR-ABL

Analizat mutacionale kanë identifikuar tipare të ndryshme të një proteinë kimerrike që janë esenciale për transformimin celular. Tek Abl ato përfshijnë SH1, SH2 si edhe domenin që lidhet me aktinën. Ndërsa në Bcr përfshijnë një pjesë që përfshihet në aminoacidin 1-63 dhe tirozinën në pozicionin 177 si edhe sekuencln e pasur në fosfozerinë-treoninë midis aminoacideve 192-242 dhe 298-413¹⁴. Megjithatë, është mjaft e rëndësishme për t'u shënuar që tipare esenciale varen nga sisteme eksperimentale, p.sh., mutacionet me delecione SH2 i BCR-ABL janë defektive në transformimin e fibroblasteve, por ato ruajnë kapacitetin për të transformuar linja qelizore në faktorë independentë që janë leukomogenike në kafshe.¹⁵

Çrregullimi i tirozinë kinazës Abl

Aktiviteti i tirozinë kinazës Abl rregullohet ngushtë në kushte të vecanta fiziologjike. Domeni SH3 duket se luan një rol kritik në procesin inhibitor, pasi delecioni i tij ose alterimi pozicional aktivizon kinazën; zëvendësohet nga gag sekuenca virale në v-abl. Të dy mekanizmat veprues trans dhe cis janë propozuar të mediatojnë represionin e kinazës. Proteina të ndryshme janë identifikuar që lidhen me domenin SH3. Abi-1 dhe Abi-2 aktivizojnë funksionin inhibitor në domenin SH3. Proteina edhe më interesante të aktivizuara Abl promovojnë degradimin e Abi-1 dhe Abi-2 të mediatuar nga proteozomi. Një kandidat tjetër inhibitor i Abl është Pag/Msp23. Me ekspozimin e qelizave ndaj stresit oksidativ si p.sh., radiacioni jonizues, kjo proteinë e vogël oksidohet dhe ndahet nga Abl, kinaza e së cilës aktivizohet më pas. Këto rezultate janë në të njëjtën linjë me observime të mëparshme që proteina Abl shumë e purifikuar, është kinazë aktive duke sugjeruar që inhibimi i saj derivon nga një mekanizëm transveprues. Në mënyrë alternative domeni SH3 mund të lidhet në mënyrë internë me regjionin e pasur me prolinë në qendër të proteinës Abl duke shkaktuar një ndryshim konformacional që inhibon ndërveprimin me substratin.¹⁶

Është e mundur që një aktivitet i tirozinë kinazës i çrregulluar është një tipar unifikues i çrregullimeve mieloproliferative kronike.

Rrugët aktivizuese të sinjalit dhe biologjia e qelizave BCR-ABL pozitive

Tre mekanizma kryesore janë implikuar në transformimin malinj nga Bcr-Abl, të cilat emërohen adezion i alteruar ndaj qelizave të stromës dhe matriksit ekstracelular, sinjal aktiv mitogjenik dhe apoptozë e reduktuar.^{17,18} Një mekanizëm i katërt i përshkruar së fundmi është degradimi i proteinave inhibitore të Abl të mediatuara nga proteozomi.

Rruga Jak-Stat

Përgjigja celulare ndaj faktorëve rritës dhe citokinave bëhet e mundur nga mediatimi i rrugës JAK/STAT që është mjaft i rëndësishëm për migrimin, apoptozën, proliferimin, diferencimin dhe mbi të gjitha mbijetësën e qelizave. Kjo rrugë ose kaskada JAK/STAT është ndër më të thjeshtat rrugë të studiuara dhe STAT e aktivizuar futet në bërthamë dhe në këtë mënyrë rregullon transkriptimin në genë target.¹⁹

Në kontrast me aktivizimin e rrugës Jak –Stat nga stimuj fiziologjik, Bcr-Abl mundet në mënyrë direkte të aktivizojë Stat1 dhe Stat5 pa fosforilimin e proteinës Jak. Duket se ka një specificitet për aktivizimin e Stat6 nga protein P190BCR-ABL në veprim të kundërt me P210BCR-ABL.²⁰

Inhibimi i apoptozës

Është zbuluar se progenitorët në Leukeminë mieloide kronike paraqesin një përgjigje normale proliferative ndaj faktorëve të ndryshëm rritës që ndikojnë në zhvillimin e një potenciali proliferativ më të lartë. Është tashmë e njohur se zhvillimi i një sëmundje malinje varet nga prishja e balancës midis vdekjes së qelizave dhe sigurisht prodhimit të qelizave. Ulja e përqindjes së vdekjes të qelizave duket që është një mekanizëm me anë të të cilit BCR-ABL zhvillon ekspansionin e klonit leukemik, i cili më pas invadon palcën kockore.²¹

Kjo çon në këtë mënyrë në një prishje të hemopoezës normale dhe shfaqjen e shenjave apo simptomave të lidhura me anëminë për shkak të rënies së nivelit të hemoglobinës.

Për pasojë sërish të prishjes së hemopoezës normale kemi shenja dhe simptoma të lidhura me trombocitopeninë. Gjithashtu, mund të kemi shenja dhe simptoma të lidhura me infeksionët qofshin keto bakteriale, virale apo mykotike.

1.7.Tipare klinike të Leukemisë mieloide kronike

Leukemia mileoide kronike është një sëmundje që në thuajse gjysmën e pacientëve nuk kemi prezencë të shenjave dhe simptomave prezent, dhe në gjysmën tjetër këto shenja dhe simptoma janë prezent.

Ajo që zbulohet rutinë është një leukocitozë e cila mund të zbulohet tërësisht rastësisht në një analizë gjaku rutinë, për shkaqe të tjera, gjat egzaminimeve të ndryshme mjekësore, në gratë shtatzëna, në dhurime vullentare të gjakut etj. Pasi vërehet kjo leukocitozë rastësore,

këta pacientë mund të paraqiten në konsultat ambulatorie te Hematologjisë për një deshifrim të formulës leukocitare.

Shenjat dhe simptomat kryesore i atribuohen splenomegalisë, siç janë dhimbje dhe diskomfort në zonën splenik, shenja dhe simptoma të anëmisë dhe sigurisht shenja dhe simptoma të hemoragjisë por edhe të infeksioneve të ndryshme. Shenja dhe simptoma të tjera mund të jenë lodhja, renie në peshë, ngopje mjaft e shpejtë pas ushqimit, mund të kemi splenomegali, leukocitozë, anëmi dhe trombocitopeni.

Nëse numri i leukociteve është shumë i lartë mund të kemi shenja dhe simptoma të leukostazës që mund të paraqitet me vështirësi në respiracion.

Sigurisht dhe në varësi të stadifikimit të sëmundjes si fazë kronike, fazë e akseleruar apo një fazë blastike, pacientët mund të paraqiten me tërë shenjat dhe simptomat e Leukemisë akute, kjo në fazën e kësaj të fundit. Në këto raste këta janë pacientë që vijnë në një gjendje mjaft të rëndë.

1.8.Standarte të diagnostikimit

Janë testet laboratorike të cilat na çojnë në dyshime për LMC. Leukocitoza zakonisht tregon për granulocite në të gjitha stadet e maturimit si p.sh., metamielocite, mielocite, promielocite dhe mieloblaste e shoqëruar gjithashtu me trombocitemi, bazofili, dhe/ose eozinofili. Aspirimi i palcës kockore dhe biopsia e palcës është hapi tjetër në diagnozë. Ky material dërgohet për analiza citologjike, citogenetike dhe molekulare. Aspirimi i palcës kockore zbulon një palcë të pasur dhe me një rritje të përqindjes qelizave granulocitare në të gjitha stadet e zhvillimit. Është mjaft e rëndësishme të të demonstrojmë dhe prezencën e kromozomit Philadelphia në kariotipin e egzaminuar me anë të PCR.²²

Një hallkë tjetër e rëndësishme në diagnozë është dhe përcaktimi i fazës së sëmundjes dhe ku pjesa më e madhe e pacientëve në momentin e diagnozës janë në fazë kronike por sigurisht që nuk mungojnë dhe rastet ku mund të kemi një diagnozë të pacientit në fazë akselerimi ose dhe në fazë blastike e cila është faza më serioze e kësaj sëmundje.

Faza kronike

Pacientët me splenomegali janë anëmikë, ndërsa koncentrimi i hemoglobinës mund të jetë normal në pacientët në “fazën e hershme” të sëmundjes. Numri i leukociteve në diagnozë mund të variojë nga 20,000-200,000, por diagnoza e Leukemisë mieloide kronike mund të vendoset me një investigim të mirë në pacientët me një leukocit që varion nga 10,000-20,000, ndërsa në ekstremin tjetër pacientët mund të prezantohen me një numër leukocitesh në shifrat 200,000-800,000.

Shumica e pacientëve dhe pothuajse 85% e tyre diagnostikohen fatmirësisht në fazë kronike e njohur edhe si faza e qëndrueshme e sëmundjes, ose pacientët mund të raportojnë lodhje, renie në peshë, etj.

Në këtë fazë pacientët mund të jenë tërësisht pa shenja dhe simptoma të sëmundjes ose mund të paraqesin shenja dhe simptoma të përshkuara si më sipër. Gjithsesi është mjaft e rëndësishme të përmendim se pjesa më e madhe e pacientëve të diagnostikuar në këtë fazë të sëmundjes bëjnë një jetë tërësisht normale që nuk pengohet sigurisht nga prezenca e sëmundjes.

I lartë por të dyja janë të reduktuara si përqindje në formulën e diferencuar. Numri i trombociteve është zakonisht i lartë dhe varion nga 300,000 – 600,000 por mund të jetë normal ose edhe i reduktuar. Ekzomimini i palcës kockore me aspirim ose biopsi nuk është i nevojshëm për të vënë diagnozën e Leukemisë mieloide kronike por zakonisht përformohet për të vlerësuar nivelin e fibrozës në palcë, për të përformuar analiza citogenetike dhe për të përjashtuar transformimin. Aspirimi i palcës kockore mund të tregojë fragmente hipercelulare të vogla multiple dhe një kompozim celular të ngjashëm me gjakun e pacientëve me Leukemi mieloide kronike. Numri i qelizave blaste varion nga 2-10%, eozinofilet dhe bazofilet janë zakonisht prominente, megakariocitet janë të vogla, të hypolobuara dhe të shumta në numër. Në disa raste mund të kemi qeliza të ngjashme me ato Gaucher. Biopsia e palcës kockore tregon humbje komplete të hapësirave dhjamore me hipercelularitet dens. Kontenti i retikulinit mund të jetë normal ose të rritur në mënyrë modeste.²³

Fazat e akselerimit

Piktura hematologjike në fazën e akselerimit është mjaft e ndryshme. Mund të ndryshojë pak nga faza kronike por numri i qelizave blastike është i rritur në mënyrë jo proporcionale. Mund të kemi anëmi në prezencë të një numri normal leukocitësh. Numri i trombociteve mund të jetë shumë i rritur ose i ulët. Palca e kockave gjithashtu tregon një imazh që nuk konsiston më fazën kronike të sëmundjes, shpesh me një numër të rritur të qelizave blastike ose promielociteve dhe/ose me një fibroze të shtuar.

Faza e transformit blastik

Transformimi blastik definohet nga prezenca e 20% ose me shumë blasteve ose blaste plus promielocite në gjakun periferik ose në aspirimin e palcës kockore.

Në mënyrë frekvente ky kriter është jo relevant sepse numri i qelizave blastike është mjaft i rritur edhe në hemograme edhe në palcën kockore dhe i kalon 80%. Edhe morfologjia e tyre është shumë variabël. Pothuajse 70% e pacientëve kanë blaste të klasifikuara te linjes mieloide dhe ngjajnë me qelizat që karakterizojnë Leukeminë akute mieloide. Pothuajse 20% e pacientëve kanë karakteristika të qelizave blastike limfoide. Pjesa tjetër mund të kenë karakteristika bifenotipike të leukemisë mieloide kronike.

Karakteristikat klinike të shoqëruara me fazën e avancuar të sëmundjes janë krejt variabël. Në disa raste pacienti është tërësisht asimptomatik dhe diagnoza bazohet tërësisht në të dhënat e hemogramës dhe të aspirimit të palcës kockore. Në raste të tjera pacienti mund të zhvillojë temperaturë, djersë të shtuar, anoreksi, rënie në peshë dhe dhimbje kockore. Në

disa raste të tjera pacienti prezantohet me limfadenopati të gjenëralizuar dhe biopsia tregon infiltrim nodal me qeliza blastike të cilat mund të jenë të linjes mieloide ose limfoide. Në lëkure mund të shihen infiltrate të lokalizuara. Masa diskrete me qeliza leukemike imature dhe mund të zhvillohen në çdo vend të trupit dhe këto referohen si “kloroma” ose “sarkoma granulocitare”.²⁴

1.9. Standarti i trajtimit të LMC

Qëllimi i trajtimit të pacientëve me Leukemi mieloide kronike është parandalimi i progresionit të sëmundjes në faza të tjera si është ajo e akselerimit dhe blastike dhe në këtë mënyrë duke ulur riskun për vdekje, duke u mundur të bëjmë të mundur jetëgjatësinë e pacientëve të barabartë me atë të popullatës normale dhe duke përmirësuar cilësinë e jetës dhe ky qëllim arrihet duke ulur numrin e qelizave Philadelphia pozitive.

Ndër trajtimet e para të Leukemisë mieloide kronike kanë qënë radiacioni i lienit dhe me pas ka qënë terapitë më medikamente siç ishin busulfan, interferon dhe hydroxyurea të cilët nuk bënë gjë tjetër vetëm se mund të përmirësonin cilësinë e jetës në këta pacientë. Transplanti i palcës kockore bëri të mundur shërimin e pacientëve në thuajse 50% të rasteve. Ajo që bëri revolucion në trajtimin e pacientëve me Leukemi mieloide kronike ishte prezantimi i terapisë target të quajtur TKI (tirozinë kinazë inhibitore) pra i pari i zbuluar ishte Imatinib i cili ishte në gjendje të arrinte në remisione molekulare madhore. Më pas ndoqen prezantimin e Imatinib medikamente të tjera si Nilotinib, Dasatinib dhe Ponatinib. Të gjithë këto medikamente ndryshuan rrjedhën normale të Leukemisë mieloide kronike duke penguar transformimin në faza të tjera më të avancuara por edhe duke rritur cilësinë e jetës së këtyre pacientëve.²⁵

Tanimë pacientët me Leukemi mieloide kronike mund të kenë një pritshmëri jetë normale por sigurisht pjesa më e madhe e tyre do të jenë vartës të trajtimit me TKI dhe tanimë në praktikën klinike janë 5 TKI të gjeneratave të ndryshme që janë Imatinib, Nilotinib, dasatinib, bosutinib dhe ponatinib të cilët ju vijnë në ndihmë klinikistëve dhe pacientëve për trajtimin e kësaj sëmundje. Një pjesë e pacientëve mund të dështojnë dhe kjo vjen kryesisht për shkak të intolerancës ose rezistencës ndaj mjekimit dhe në këto kushte do të kalojmë për trajtimin në një gjeneratë tjetër.²⁶

Duhet të kemi parasysh edhe efektet anësore të trajtimit me TKI dhe profili më i sigurtë është ai i Imatinib ndaj rekomandohet në pacientë të moshuar me sëmundje bashkëshoqëruese.

Midis pacientëve me Leukemi mieloide kronike në duhet të dallojmë ata me domenin BCR-ABL mutacionin T3151 si dhe me administrimin e ponatinib dhe sigurisht të allotransplantit pas arritjes në fazë kronike.

EBMT rekomandon allotransplantin në rastet si me poshte :

1. Në pacientë me përgjigje suboptimale ose pas dështimit me terapi një linje të parë.
 - 1.1 Një risk sipas EBMT 0-1
 - 1.2 Një risk sipas EBMT 0-4

2. Në pacientë pa përgjigje hematologjike komplete me TKI të gjenëratës së dytë pavarësisht riskut sipas EBMT.
3. Në pacientë ku kemi një dështim të përgjigjes me Imatinib dhe TKI të gjenëratës së dytë rezistentë ndaj mutacioneve BCR-ABL si dhe një grup risku 0-4 sipas EBMT.
4. Në pacientë të cilët janë me diagnozë LMC në fazë akslerimi ose fazë blastike pas përgatitjes me TKI ose TKI plus kimioterapi, transpalnti duhet bërë sa më shpejt pasi kemi arritur në një fazë kronike të sëmundjes pa nevojën e një përgjigje të thellë citogenetike ose molekulare.

Sot me aplikimin e TKI ka ndryshuar tërësisht e ardhmja e pacientëve me Leukemi mieloide kronike dhe tanimë jetësgjatësia e këtyre pacientëve krahasohet me jetëgjatësinë e popullatës normale. Imatinib ka qenë TKI e parë e aprovuar e ndjekur kjo më pas nga TKI te gjenëratës së dyte që ishin Nilotinib dhe dasatinib edhe këto të aprovuara në linje të parë të mjekimit. Sëmundjet bashkëshoqëruese dhe efektet anësore janë një hallkë e rëndësishme që duhet menduar dhe analizuar mirë nga klinicisti në zgjedhjen e cilës TKI do të kemi në linje të parë mjekimi.²⁷

Trajtimi i leukemisë mieloide kronike në fazën kronike

Imatinib mesylate

Proteina BCR_ABL përbën një target ideal për trajtimin sa më të mirë të LMC e cila është unike për qelizat leukemike.

Inhibitori sintetik më i suksesshëm i përshkruar ndonjëherë është Imatinib mesylate (Gleevec ose Gleevec, me parë I njohur si STI571 ose CGP 57148b) është një përbërës 2-phenylaminopyridinë e cila është një inhibitor i tirozinë kinazës që u fut në studime klinike për herë të parë në 1998 dhe i aprovuar nga FDA në Maj të 2001 dhe më pas i licensuar në UK për përdorim nga EMA në Nëntor të 2001. Prezantimi i këtij medikamenti ka ndryshuar menaxhimin e pacientëve me LMC. Së fundmi konsiderohet si trajtimi i artë për pacientët me Leukemi mieloide kronike në të gjitha fazat e sëmundjes. Imatinib është quajtur edhe plumbi magjik pasi bëri edhe një revolucion duke bërë konvertimin e një kanceri fatal në një sëmundje të menaxhueshme dhe gjithashtu ishte një zhvillim i ri në terapinë target kundër kancerit.²⁸

Imatinib lidhet me domenin BCR-ABL duke parandaluar transferimin e një grupi fosfat në tirozonë dhe si rezultat i saj kemi bllokim të sinjaleve proliferative në bërthamë dhe kemi

një induktim të apoptozës në qelizë. Imatinib paraqet nivele të larta të selektivitetit. Medikamenti në mënyrë të shpejtë kthen anomalitetin klinik dhe hematologjik dhe indukon përgjigje citogenetike madhore në mbi 80% të pacientëve jo të trajtuar më parë në fazë kronike. Zakonisht administrohet PO një dozë 400 mg në ditë, megjithatë studimet pilot sugjerojnë trajtimin inicial me dozë 600 mg edhe 800 mg në ditë mund të japin rezultate më të mira.²⁹

Efektet anësore mund të përfshijnë nauze, dhimbje koke, rash kutan, edemë infraorbitale, dhimbje kockore dhe ndonjëherë një retension fluid të gjenëralizuar. Rash kutan mund të trajtohet herë pas duke ndërprerë në mënyrë të përkohshme Imatinib dhe duke e rifilluar atë nën terapi në kohë të shkurtër me kortikosteroide. Hepatotoksiciteti i shoqëruar me rritje të transaminazave vihet re ndonjëherë dhe mund të kërkojë ndalimin e medikamentit. Duhet pasur shumë kujdes gjithashtu me raportimin e edemës cerebrale potencialisht fatale që është raportuar së fundmi. Një efekt anësor interesant i raportuar së fundmi është edhe ripigmentimi i flokut i raportuar në një grup të vogël pacientësh që përgjigjen.³⁰

Në një studim të bërë në 683 pacientë të trajtuar me Imatinib 60 pacientë kishin një formë citopenie persistente. Nga këta 60 pacientë 46 prej tyre ishin me anëmi, 25 pacientë me neutropeni dhe 37 pacientë ishin me trombocitopeni duke na dhënë informacion në këtë mënyrë se 18 prej tyre kishin bicitopeni dhe 13 raste kishin pancitopeni në hemograme. Citopeni të gradëve të ndryshme mund të ndodhin në pacientë me Leukemi mieloide kronike nën trajtim me Imatinib.³¹

Me këtë mënyrë duhet theksuar monitorimi i ngushtë i këtyre pacientëve me anë të hemogramës dhe në disa raste mund të kemi nevojë për uljen e dozës ose dhe ndërprerjen e trajtimit me Imatinib.

Neutropenia në disa raste kontrollohet mjaft mirë me faktorë rritës si G-CSF, por kur kjo funksionon jo mirë ndaj mund të reduktojmë dozën ose të ndërpresim Imatinib. Nëse ndeshim trombocitopeni është e domosdoshme të reduktojmë dozën e Imatinib. Megjithatë, disa mendojnë se Imatinib është relativisht jo efektiv në doza ditore me pak se 300 mg. Ndonjëherë mund të kemi persistencë të trombocitozës.

Problemi se sa gjatë duhet ta vazhdojmë terapinë mbetet i pazgjidhur. Për pacientët të cilët kanë arritur në një remision citogenetik komplet evidencat sugjerojnë që ndalimi i medikamentit çon në një rekurencë të pozitivitetit Ph dhe eventualisht në leukocitozë në shumicën e rasteve. Por në disa raste remisioni citogenetik vazhdon edhe pa mjekim për disa muaj ose edhe më gjatë.

Pacientët të cilët u futën në studime të trajtimit me Imatinib edhe pas 8 vitesh kishin një përgjigje hematologjike dhe citogenetike si dhe një progresion më të ulët drejt fazës së akselerimit ose fazës blastike. Në këtë grup pacientësh 49-77% e pacientëve arritën në një përgjigje citogenetike komplete dhe përgjigja molekulare madhore varionte nga 18-58% një vit pas trajtimit me Imatinib.³²

Edhe në pacientë të cilët arrijnë remisione citogenetike komplete, një numër i vogël transkriptesh BCR-ABL mund të dedektohen me RT-PCR, e cila do të thotë që Imatinib si një agjent i vetëm nuk zhduk gjithë evidencat e LMC. Mbijetesa pa progresion të

sëmundjes ishte në mënyrë sinjifikative më e mirë në pacientët e trajtuar me Imatinib në krahasim me ata të trajtuar me interferon alfa dhe cytarabinë.

Përgjigja ndaj Imatinib monitorohet me studime citogenetike të rregullta ose analiza të palcës së kockës ose studime të genit BCR-ABL në pacientë që nuk janë ende në remisione citogenetike komplete. Për pacientët të cilët kanë arritur në remisione citogenetike komplete, një matje sasiore e transkripteve të BCR-ABL me anë të RT-PCR është mënyra e vetme e cila mund të njohe relapsin dhe të gjykojmë për nevojën e një strategjie terapeutike të revizionuar e ose të transplantit alogjenik të palcës së kockës me qeliza mëmë.

Pavarësisht efikasitetit në trajtimin me Imatinib mund të kemi rezistencë në një pjesë të pacientëve dhe kjo përgjithësisht lidhet me zhvillimin e një kloni malinj pas administrimit sipas protokollit të medikamentit.

Përveç rezistencës molekulare janë përshkruar edhe mekanizma të tjerë rezistence në pacientë me Leukemi mieloide kronike si p.sh.: një numër molekulash qelizore mund të influencojnë në efektshmërinë e Imatinib, qelizat leukemike mature mund të shfaqin rezistencë intrinseke. Imatinib sigurisht nuk mund të kalojë barrierën e sistemit nërvor qëndror dhe janë përshkruar mjaft relapse në këtë sistem në këtë grup pacientësh. Rezistenca mendohet se lidhet me mutacione në domenin BCR-ABL duke parandaluar që Imatinib të lidhet në një formë të suksesshme. Mekanizma të tjerë të një rezistencë sekondare mendohet se kanë të bëjnë me mbi ekspresionin e BCR-ABL si mutacione shtesë, evolucionë klonale, aberacionë të reja kromozomike, të cilat cojnë në një nivel suboptimal të Imatinib për të dhënë një efekt.³³

Rezistenca ndaj Imatinib duket se është e rrallë në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike krahasuar me pacientët në fazë akselerimi apo në fazë blastike. Rezistenca ndaj Imatinib vihet re në 70% te pacientëve të trajtuar në krizë blastike mieloide dhe në të gjithë ata me krizë blastike limfoide të cilët bëjnë relaps brenda 6 muajve të parë të fillimit të terapisë.

Hydroxyurea

Kur një pacient dyshohet me Leukemi mieloide kronike në sigurisht fillojmë terapinë me hydroxyure nëse kemi një numër shumë të lartë leukocitësh në mënyrë që të ulim numrin e leukociteve sa më afër vlerave normale. Sigurisht bashkangjitur kësaj terapie në shtojmë dhe allopurinol për të ulur sa më shumë lizën tumorale dhe për të eliminuar komplikacionet. Pas konfirmimit të diagnozës me kromozomin Philadelphia kjo terapi zevëndesohet nga një TKI. Hydroxyurea është një terapi e domosdoshme edhe në atë përqindje të ulët pacientësh ku kemi një diagnozë leukemi mieloide kronike, por kemi kromozom Philadelphia negativ.³⁴

Hydroxyurea është një inhibitor i ribonukleotide reduktazes që targeton në mënyrë relative progenitorët myeloid mature në ciklin proliferative. Aksioni farmakologjik i këtij medikamenti është i shpejtë dhe mjaft reversibël.

Hydroxyurea u zbulua efektive në trajtimin e Leukemisë mieloide kronike në Japoni. Dozimi më pas mund të titrohet në bazë të numrit të leukociteve dhe doza mesatare mbajtëse është midis 1.0 dhe 2.0 g në ditë e ndarë kjo në 2 doza. Në këtë grup pacientësh kemi një remisjon që mund të arrijë deri në 92.1%. Medikamenti ka pak efekte anësore, por në doza të larta mund të japë mielosupresion, nauze, diarre dhe çrregullime të traktit gastrointestinal. Shumica e pacientëve zhvillojnë ndryshime megaoblastike në palcën e kockave me makrocitoze në hemograme.³⁵

Ky medikament mbetet ende i përdorshëm në ditët e sotme pas erës së TKI për një citoreduktim të shpejtë në pacientë të sapodiagnostikuar ose mund të jetë i përdorshëm në pacientë intolerant ndaj TKI.

Trajtimi i Leukemisë mieloide kronike në fazë kronike pas dështimit nga terapia initiale

Trajtimi i pacientëve me Leukemi mieloide kronike të cilët janë intolerant ose rezistent ndaj TKI do të shihet këtu.

Definicioni i intolerancës dhe rezistencës

Intoleranca

Studime të gjata me terapi me TKI kanë treguar se efektet anësore janë zakonisht të buta dhe që shumica e pacientëve e vazhdojnë trajtimin pa e ndërprerë atë. Kur zhvillohen simptoma më të rënda shumica e pacientëve zgjedhin të bëjnë “pushime nga medikamenti” dhe në shumicën e rasteve medikamenti mund të rifillohet në të njëjtën dozë pa një rekurencë të efekteve anësore. Pothuajse më pak se 5% e pacientëve të trajtuar me TKI nuk janë në gjendje të tolerojnë trajtimin për një kohë të gjatë. Ndërsa disa TKI kanë disa efekte anësore të përbashkëta sigurisht kanë edhe të veçanta apo variacionë. Efekte anësore të përbashkëta janë mielosupresioni, çrregullime gastrointestinale, lodhje, dhimbje koke, rash kutan, edeme periorbitale dhe periferike. Imatinib është shoqëruar rrallë me insuficiencë kardiake, dasatinib dhe Nilotinib mund të shoqërohen me zgjatje të segmentit QT. Nilotinib mundet në disa raste të shkaktojë pankreatit.³⁶

Dasatinib një tjetër TKI mund të shkaktojë dhimbje muskulare, dhimbje kycesh, dhimbje dhe/ose mpirje në anësitë superiore dhe inferiore, skuqje të lëkurës pleurale dhe në raste shumë të rralla hipertension pulmonar dhe hemoragji gastrointestinale e lidhur kjo me efektin në funksionin trombocitar.

Bosutinib ka demonstruar efekte anësore mjaft mirë të menaxhueshme ku efekti anësor me i zakonshëm është diarrea gjatë muajit të parë ose të dytë të trajtimit si edhe rritje tranzitore të transaminazave. Megjithëse, mielosupresioni nuk është i zakonshëm për këtë medikament edhe kur ndodh është mjaft mirë e menaxhueshme, por është për t'u theksuar që mielosupresioni nuk është tipar karakteristik i këtij medikamenti dhe tjetra është që edhe kur ndodh në e hasim më shpesh në pacientë në remision komplet dhe nuk përbën asnjë problem shköputja nga medikamenti për një periudhë të caktuar kohore.

Nuk ka një definicion universal të intolerancës. Në përgjithësisht e konsiderojmë një pacient intolerant kur kemi një rekurencë të toksicitetit jo hematologjik i gradës së tretë ndodh sërisht pavarësisht nga reduktimi i dozës ose menaxhimi optimal simptomatik. Definicion tjetër është edhe prezenca për toksicitetit jo hematologjik të gradës së dytë që zgjat më shumë se një muaj ose edhe përsëritja e këtij toksiciteti pavarësisht terapisë suportive ose reduktimit maksimal të dozës. Një tjetër definicion është edhe çdo gradë 4 toksiciteti hematologjik që zgjat më shumë se një javë. Megjithatë, duke qenë se këto medikamente do të merren çdo ditë për shumë vite edhe toksicitete të gradës së parë dhe të dytë mund të konsiderohen nga pacientë të veçantë si të patolerueshme duke çuar në një aderencë të ulët me medikamentin.

Rezistenca

Sipas rekomandimeve të European Leukemia Nät duhet të bëjmë një ndjekje mjaft të afërt të pacientit me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike që fillojnë trajtimin sipas protokollit me tirozinë kinazë inhibitore në momentin e diagnozës dhe prezencë së kromozomit Philadelphia. Në vitin 2013 këto standarte rekomandime kanë qënë për muajin e 3, 6 dhe të 12-të të fillimit të trajtimit me TKI dhe në varësi të përgjigjes mund të kemi një përgjigje e ashtuquajtur optimale. Duhet të tregojmë kujdes në trajtimin e pacientit ose kjo terapi në këtë pacient konsiderohet dështim. Dështimi mund të konsiderohet dështim për të arritur një përgjigje hematologjike complete, dështim për të ulur përmasat e lienit dhe ulje të të gjithë shenjave dhe simptomave të lidhura me splenomegalinë, dështim për të arritur një përgjigje citogenetike complete apo përgjigje molekulare madhore apo edhe progresioni drejt fazave më të avancuara siç janë faza e akselerimit apo në rastin më të keq në fazë blastike. Gjithcka e përmendur si më sipër klasifikohet si një rezistencë primarre, ndërsa mund të kemi edhe një rezistencë sekondare e klasifikuar kjo si humbje e përgjigjës hematologjike, humbje e përgjigje citogenetike complete ose e përgjigjes molekulare madhore.³⁷

Një tjetër faktor shumë i rëndësishëm në trajtimin e pacientëve me TKI është complianca. Është mjaft e rëndësishme të investigohet në lidhje me marrjen e dozës së TKI-s sipas protokollit, në mënyrën e marrjes në lidhje me ushqimin në varësi të llojit të TKI nën trajtim. Një tjetër faktor i rëndësishëm në compliancë është edhe çmimi i medikamentit, në çmime më të larta kemi një compliancë më të ulët. Complianca shkon paralel sigurisht edhe me efektet anësore të medikamentit. Në rast se kemi efekte anësore hematologjike ose jo hematologjike të gradës 1,2 kemi një compliancë më të lartë versus efekte anësore të një gradë më të lartë.

Është vënë re se ka një vartësi midis koncentrimin të medikamentit dhe përgjigjes ndaj medikamentit. Koncentrime plasmatike më të vogla se 1000 ng/ml janë të shoqëruara me përqindje më të larta të progresionit të sëmundjes.

Pacientët të cilët janë në fazë akselerimi ose fazë blastike në momentin e rezistencës trajtohen ndryshe nga ata në fazë kronike.

Pothuajse 1/3 e pacientëve të cilët fillojnë trajtim me TKI në linje të parë, pra me Imatinib paraqesin rezistencë ndaj këtij trajtimi si mungesë ose humbje të përgjigjes, apo edhe progresion të sëmundjes në faza më të avancuara siç janë faza e akselerimit ose fazë blastike. Është për t'u theksuar se gjysma e pacientëve nën trajtim të cilët paraqesin rezistencë kanë bërë një mutacion të domenit BCR-AL1. Ndaj është shumë e rëndësishme dhe identifikimi i këtyre mutacioneve në rrugën e gjatë të ndjekjes dhe të trajtimit të pacientëve me TKI. Në rastet e identifikimit të rezistencës duke pasur parasysh një numër jo të vogël zgjedhje të TKI në linje të dytë u jep një mundësi të mirë klinicistëve për të zhvilluar planë të mira trajtimi të kësaj sëmundje.³⁸

Transplanti i palcës së kockës nuk është një trajtim i zakonshëm për pacientët me Leukemi mieloide kronike në ditët e sotme, por ka qenë një trajtim mjaft i zakonshëm në të shkuarën kur para erës së tirozinë kinazë inhibitoreve. Në ditët e sotme TKI është trajtim standard dhe transplanti është duke u përdorur gjithnjë e më pak.

Transplanti sigurisht rekomandohet në një grup të caktuar pacientësh siç janë pacientët që janë intolerant ose paraqesin rezistencë nga TKI. Në pacientë të rinj e sidomos në fëmijë duke qenë një terapi kurative, por sigurisht në pacientë të cilët janë në faza më të avancuara siç janë faza e akselerimit ose faza blastike.

Por, sigurisht kemi dhe pacientë jo të përshtatshëm për transplantin e palcës dhe të tillë janë pacientët e moshuar, me infeksionë kronike, me probleme kardiake, pulmonare, renale dhe hepatike.

Megjithëse Imatinib është një trajtim mjaft i mirë i pacientëve me Leukemi mieloide kronike kemi dhe raste të rezistencës ose intolerancës që më pas çuan në zhvillimin e tirozinë kinazë inhibitoreve të gjeneratave të tjera. Megjithëse, prezenca e tre medikamenteve të gjeneratës së dytë që janë Dasatinib, Nilotinib, dhe Bosutinib apo edhe e një medikamenti të gjeneratës së tretë, pra Ponatinib. Ajo që ka ndodhur është shtimi i kompleksitetit të trajtimit me TKI të kësaj sëmundje sidomos trajtimi i saj në fazë kronike. Janë dy medikamentë të gjeneratës së dytë që janë Dasatinib dhe Nilotinib të aprovuara në linje të parë ose si një terapi në linje tjetër. Kemi faktorë prognostike që janë përgjigja citogenetike në linje të parë apo edhe prezenca ose jo e muacionit BCR-ABL, dhe të gjitha këto ndihmojnë mjekët në lidhje me mjekimin në linje të dytë ose në linje të tretë. Është për t'u theksuar se si faktorët prognostike dhe toleranca ndaj mjekimit mund të përdoren për të individualizuar mjekimin e pacientit.³⁹

Dasatinib, Nilotinib dhe Bosutinib mund të përdoren për shumicën e pacientëve me intolerancë ose rezistencë ndaj Imatinib. Pacientët me një mutacion T315I rrallë përgjigjen ndaj këtyre TKI. Ata përgjigjen ndaj një TKI tjetër e njohur me emrin Ponatinib.

Zgjedhja e një TKI të gjenëratës së dytë bazohet në prezencën e sëmundjeve bashkëshoqëruese në një pacient individual. Është vënë re se pacientët me sëmundje bashkëshoqëruese kanë një risk më të lartë për të zhvilluar efekte anësore të TKI dhe në këtë mënyrë pacientët duhen edukuar që do të trajtohen me atë gjenëratë të TKI që ju përshatet më mirë atyre në varësi të terapive të mëparshme dhe qëllimit të pacientit. Këta pacientë duhen ndjekur jo vetëm me BCR-ABL në bazë të IS por edhe me sëmundjet bashkëshoqëruese ndaj është shumë e rëndësishme referimi në specialistë të tjerë siç janë kardiolog, endokrinolog, etj. në varësi së sëmundjes bashkëshoqëruese. Pra, duhet të bëjmë një menaxhim të këtij pacienti edhe me specialiaistë të tjerë në menyrë që të arrijmë në një rezultat më të mirë në trajtimin e një pacienti specifik.⁴⁰

P.sh. Dasatinib mund të preferohet në një pacient me histori pankreatiti, bilirubinë të rritur ose hiperglicemi, ndërsa Nilotinib mund të zgjidhet për një pacient me histori të sëmundjeve pleurale dhe përikardiale. Dasatinib kalon barrierën cerebrale dhe preferohet në pacientë me përfshirje të SNQ në relaps. Ndërsa Dasatinib dhe Nilotinib mund të rezultojnë në një zgjatje të segmentit QT. Ata duhen evituar në pacientë me një zgjatje të këtij segmenti që nuk normalizohet. Tentativa për normalizimin e këtij segmenti janë korrigjimi i çrregullimeve elektrolitike ose ndërprerja e medikamenteve të tjera që mund të afektojnë interevalin QT. Bosutinib nuk njihet të afektoj këtë interval.⁴¹

Efektet anësore të gjenëratës së dytë të TKI ndryshojnë nga toksiciteti i Imatinib dhe pacientët që janë intolerantë ndaj Imatinib zakonisht e tolerojnë mjaft mirë një TKI tjetër. Sigurisht në një të ardhme zgjedhja e një TKI tjetër do të bëhet edhe në bazë të mutacioneve BCR-ABL të cilët do të jenë me sensitive ndaj një medikamenti së një tjetri.

Të rrisim dozën e Imatinib në 800 mg në ditë është një opsion tjetër potencial për pacientët rezistentë ndaj Imatinib 400 mg në ditë. Megjithatë, një studim tjetër klinik tregoi një përgjigje superiore të pacientëve që marrin Dasatinib krahasuar me pacientët që marrin Imatinib në doza 600-800 mg në ditë.⁴²

Dasatinib – Tre studime kanë vlerësuar efikasitetin e Dasatinib në pacientë në fazë kronike rezistente ose intolerante ndaj terapive të mëparshme³⁴. Përgjigjet citogenetike madhore dhe hematologjike të raportuara ishin respektivisht 60% dhe 90%. Këto përqindje janë të krahasueshme me ato të Nilotinib. Dozat e aprovuara nga FDA janë 70 mg dy herë në ditë ose 100 mg në ditë, dhe kjo e dyta duket se ka efikasitet të njëjtë dhe më pak toksicitet. Studimet e mëposhtme janë studimet më të mëdha që kanë vlerësuar Dasatinib.⁴³

Një studim në fazë 3 investigoi doza të ndryshme të Dasatinib në 670 pacientë me fazë kronike LMC rezistent ose intolerant ndaj Imatinib. Pacientët ishin ndarë në 4 grupe të ndryshme (50 mg 2 herë në ditë, 100 mg në ditë, 70 mg dy herë në ditë dhe 140 mg në ditë). Nuk u vunë re ndryshime sinjifikative në CHR dhe MCyR në 4 krahet e trajtimit. CHR ishte arritur në 86 dhe 92% të pacientëve dhe përgjigja citogenetike komplete në 41 dhe 45 % të tyre.⁴³

Nilotinib

Nilotinib ose i njohur ndryshe si AMN107 në studimet klinike ka demonstruar një aktivitet in vivo dhe in vitro kundër një formë të egër dhe në qeliza BCR-ABL të cilat kanë shfaqur rezistencë ndaj Imatinib. Nilotinib ka dhënë një përgjigje hematologjike dhe citogenetike në pacientë me Leukemi mieloide kronike, të cilët fillimisht nuk u përgjigjën ndaj Imatinib ose që zhvilluan rezistencë gjatë trajtimit me këtë medikament. Kjo ndodh për shkak të një afinititeti mjaft të fortë për t'u lidhur me Abl. Më shumë se 90% e pacientëve që janë me Leukemi mieloide kronike janë përgjigjur mjaft mirë ndaj Nilotinib dhe përqindjet e përgjigjeve janë gjithnjë e më të larta duke treguar një tolerancë më të mirë.⁴⁴

Nilotinib është i ngjashëm me kushëririn e tij Imatinib pasi ata së bashku lidhen me domenin ABL kinazë dhe funksionojnë si ATP inhibitore. Por sigurisht që ata kanë ndryshime me njëri-tjerin duke filluar nga ajo që Nilotinib lidhet më fort me proteinën BCR-ABL, duke rritur efikasitetin dhe sensitivitetin. Pjesa më e madhe e mutanteve të BCR-ABL janë thuajse 20 herë më sensitivë ndëj Nilotinib me përjashtim të T3151.

Në studimin klinik në fazë I Nilotinib tregoi një përqindje të përgjigjes hematologjike në pacientë rezistentë ndaj Imatinib në 92% të rasteve në fazë kronike, 75% në fazë akselerimi dhe 39% të rasteve në fazë blastike. Studime klinike kanë vlerësuar efektivitetin e Nilotinib në pacientë rezistentë ndaj Imatinib ose intolerantë ndaj tij. Nilotinib rezultoi në përgjigje hematologjike dhe përgjigje citogenetike në 90% dhe në 40% të pacientëve respektivisht. Kjo përqindje e përgjigjes është e ngjashme me atë të Dasatinib. Pothuajse 15% e pacientëve do të ndërpresin mjekimin me Nilotinib për arsye të toksicitetit. Doza e aprovuar nga FDA është 400 mg 2 herë në ditë në rastet e dështimit nga Imatinib dhe në dozën 300 mg 2 herë në ditë në pacientë të patrajtuar.⁴⁵

Terapia me Nilotinib u tolerua mjaft mirë edhe pas 24 muajsh ku efekte anësore jo hematologjike ishin jo frekvente dhe ndër këto përmendim skuqej të lëkurës të gradës 3/4, dhimbje koke dhe diarre në 2% të pacientëve. Retensionë të fluidit të gradës 3/g ishin jo të zakonshme. Anomali të panelit biokimik ishin në përgjithësi të buta, tranzitore dhe mjaft mirë të menaxhueshme, këtu përmendim rritje e lipazës dhe hiperglicemisë si më të zakonshmet. Efekti myelosupresiv i Nilotinib në përgjithësi tolerohej mjaft mirë ose me reduktime të dozave ose më ndërprerje duke kombinuar të dyja këto së bashku si p.sh., në efekte anësore të gradës 3/4 si anemia, trombocitopenia dhe neutropenia.⁴⁶

Një studim në fazë II egzaminoi përdorimin e Nilotinib në 321 pacientë në fazë kronike të LMC rezistentë ose intolerantë ndaj Imatinib. Pacientët u trajtuan me Nilotinib 400 mg 2 herë në ditë për ta rritur dozën në 600 mg 2 herë në ditë në përgjigjet jo adekuate. Përgjigje citogenetike madhore, përgjigje citogenetike komplete dhe përgjigja molekulare madhore ishte në 59,44 dhe 28% të pacientëve respektivisht. Përqindja e përgjigjeve ishte ë njëjtë në pacientë rezistentë ose intolerantë ndaj Imatinib.⁴⁷

Mbijetesa e përgjithshme dhe mbijetesa pa progresion të sëmundjes në dy vite ishte 87 dhe 64% respektivisht. Vlerat korresponduese në 4 vite ishin përkatësisht 78 dhe 57% respektivisht. 89 % e pacientëve të cilët arritën një përgjigje citogenetike komplete në 12 muaj e ruajtën atë në vitin e katërt.⁴⁸

Në studimin ENEST ku u studiua efikasiteti dhe siguria e Nilotinib në studime klinike në pacientë të rinj me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike, Nilotinib rezultoi në

përgjigje më të larta dhe në një ulje të riskut drejt progresionit në faza më të avancuara siç ishte faza blastike ose faza e akselerimit. Në një ndjekje që ju bë këtij grupi pacientësh për vite, më shumë se gjysma e pacientëve në secilin krah arritën një përgjigje molekulare prej 4.5 versus kjo 31% të pacientëve të trajtuar me Imatinib. Kjo benëficës e përgjigjes ndaj Nilotinib duhet theksuar se ishte paraqitur në të gjitha grupet e riskut Sokal. Këto rezultate në kohë të gjatë treguan edhe njëherë pozitivitetin e benëficës kundrejt riskut në pacientë me Leukemi mieloide kronike të trajtuar në linjë të parë me Nilotinib 300 mg her 2 në ditë.⁴⁹

Dasatinib

Një strategji e dytë bëri të zhvillohej një përbërje me një strukturë tërësisht të ndryshme nga Imatini, dhe kjo u arrit me një inhibitor primarr të familjes Src. U vu re se Dasatinib inhibonte një tio të egër të BCR-ABL, si dhe shumë mutacione rezistentë ndaj Imatinib. Shumë substrate të Src janë në gjendje të fosforilojnë me anë të formës së domenit të tyre kaskadën e sinjaleve intracelulare. Ky aktivitet i çregulluar i Src njihet dhe në qelizat e tjera nëoplastik, si kanceri i gjirit ose i kolonit. Kjo e bën Dasatinib një inhibitor të kinazës së dyfishtë Src/ABL.⁵⁰

Dasatinib nuk është në gjendje të veprojë në mutacionin T3151.

Në këtë mënyrë Dasatinib demonstroi përgjigje citogenetike komplete në fazë kronike, fazë akselerimi dhe blastike në LMC, në 92%, 45%, dhe në 35% të rasteve.

Bosutinib

Bosutinib është një tirozinë kinazë inhibitor i dyfishtë që targeton edhe Abl edhe rrugën Src por nuk targeton kitin PDGFR. Studimet klinike kanë vlerësuar përdorimin e Bosutinib në pacientë në fazë kronike rezistent ose intolerant ndaj terapive të mëparshme. Bosutinib rezultoi në përgjigje hematologjike dhe në përgjigje citogenetike në 85% dhe në 40% të pacientëve respektivisht. Megjithëse ndjekja e pacientëve që kanë marrë Bosutinib ishte më e shkurtër se ndjekja e pacientëve që kanë marrë Nilotinib ose Dasatinib, përqindja e përgjigjes ishte e ngjashme. Bosutinib është aprovuar nga FDA për trajtimin e pacientëve në fazë kronike rezistent ose intolerant ndaj terapive të mëparshme. Doza e rekomanduar është 500 mg në ditë me ushqimin.⁵¹

Pas një ndjekje mesatare prej 24 muajsh remisioni hematologjik komplet, përgjigja citogenetike madhore dhe përgjigja citogenetike komplete ishin 86,53 dhe 41 % respektivisht. Nga pacientët që arritën një përgjigje citogenetike komplete 64% arritën në një përgjigje molekulare madhore. Mbijetesa pa progresion të smundjes dhe mbijetesa mesatare në dy vite ishte përkatësisht 81 dhe 91%. Toksicitetet më të zakonshëm severe ishin diarrea, rash kutan dhe të vjella. Toksicitete të ngjashme u vunë re kur ky studim u zgjerua dhe përfshiu një numër total pacientësh në total 570. Efekti anësor më i zakonshëm jo hematologjik ishte diarrea, nausea dhe të vjellat. Këto efekte anësore ishin fillimisht herët në fillimin e trajtimit dhe kishin një tendencë të zvogëloheshin në severitet me

kalimin e kohës. Toskiciteti hematologjik sever ishte jo i zakonshëm si trombocitopeni, anëmi dhe neutropeni³⁹. Anomali të tjera hematologjike përfshijnë hipermagnëzeminë, ALT të rritura, hypofosfateminë, rritje e lipazës, hiperglicemia dhe hyponatremia. Efuzionë pleurale, evente kardiake dhe evente vaskulare u observuan. Shumica e efekteve anësore u menaxhuan me medikamente bashkeshoqëruese, ndërprerje dhe/ose reduktim te dozës.⁵²

Ky studim dhe ekspansioni kohort demonstroi që 40% e pacientëve me rezistencë ose intolerancë ndaj Imatinib arritën një përgjigje citogenetike complete pas trajtimit me Bosutinib. Bosutinib nuk është aktiv ndaj mutacionit T315I.

Bosutinib gjithashtu është studiuar në pacientë të sapodiagnostikuar me LMC në fazë kronike dhe në pacientë në fazë akselerimi dhe në krizë bastike.

Ponatinib

Ponatinib është një BCR-ABL inhibitor dhe duhet cilësuar që është e vetmja TKI efektive ndaj mutacionit T315I. Ponatinib ka marrë aprovimin nga FDA për trajtimin e pacientëve me rezistencë ose intolerancë ndaj terapi me TKI të tjerë.

Ponatinib në studimin PACE tregoi një përqindje të eventeve okluzive arteriale deri në 29% dhe në to përfshiheshin infarktët e miokardit, tromboza cerebrale, tromboza të anësive superiore dhe inferiore në pacientë të trajtuar për të pakten 4 vite me Ponatinib. Ponatinib inhibon ABL1, receptorin e faktorit të derivuar nga trombocitet, SRC, MEKK3 dhe Tie2 të cilët janë receptorë të qelizave mieloide dhe vaskulare të përfshirë në rritje, proliferim, angiogenezë. Por është pikërisht humbja e kinazës ABL1 e cila çon në disfunkcion vaskular, apoptozë, dëmtim e për rrjedhojë në tromboza mikrovaskulare.⁵³

Ponatinib mund të shkaktojë tromboza arteriale dhe toksicitet të heparit në pacientë nën trajtim me të. Raporte të tjera sugjerojnë që komplikacionet mund të jenë tromboza arteriale dhe venoze.

Me një sugjerim të FDA, kompania farmaceutike e ndaloi marrкетинgun dhe shitjen e Ponatinib në Tetor 2013 për shkak të riskut të trombozave vazale dhe ngushtimit të enëve të gjakut. Ponatinib u rilëshua në Janar të 2014 me indikacione të ngushta, klarifikime të mëtejshme të riskut vaskular dhe rekomandime të rregullimit të dozës.⁵⁴

Në një studim të bërë me 51 pacientë dhe në një ndjekje mesatare prej 20.9 muajsh, doza e mjekimit me Ponatinib ishte 45 mg në ditë dhe pas 6 muajsh kishte një përgjigje citogenetike complete në 94% të pacientëve. Fenomenë vazo-okluzive u vunë re në 10% të pacientëve. Ponatinib indikohet për trajtimin e pacientëve me LMC T315I pozitive dhe për adultët me LMC ku nuk indikohet tirozinë kinazë inhibitor tjetër.⁵⁵

Doza e rekomanduar fillimisht nga FDA ishte 45 mg /po /d me ose pa ushqim. Nuk dihet nëse komplikacionet trombotike janë të lidhura me dozën dhe nëse bëjmë një ulje të dozës mund të ulim riskun për to. Nga ana tjetër nuk dihet nëse ulja e dozës do të kompromentojë përgjigjen. Rekomandohet që pacienti të trajtohet me dozën më të ulët që është efektive

për individin me monitorim të afërt për progresin e sëmundjes. Gjithashtu, mjaft klinikistë rekomandojnë përdorimin e aspirinës në pacientë nën trajtim me Ponatinib.

Ponatinib shoqërohet me evente kardiovaskulare. Në një studim retrospektiv të bërë midis Janar 2011 deri në Dhjetor 2017, në qendrën e kancerit Moffit, efektet anësore më të zakonshme në pacientë me Leukemi mieloide kronike të trajtuar me këtë medikament janë trombocitopenia, e cila është në varësi të dozës. Po ashtu, evente kardiovaskulare, kur ndër më të zakonshmet ishin aritmia, hipertensioni dhe në një përqindje të vogël të pacientëve infarkt i miokardit. Në një ndjekje të bërë në këta pacientë kemi një përgjigje molekulare madhore prej 58.7% dhe një mbijetësë të përgjithshme 76%. Të gjitha këto rezultate tregojnë se pavarësisht efekteve anësore, sidomos kardiotoksicitetit, te cilat duhet të monitorohen edhe me rregullim të dozës, Ponatinib është një medikament mjaft efektiv në trajtimin e pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.⁵⁶

Mekanizmi më të cilin Ponatinib ndërvepron me endotelin dhe me pllakat aterosklerotike egzistuese nuk njihet. FDA është duke punuar shumë për të vlerësuar këto evente. Ata u sugjerojnë pacientëve që të kërkojnë ndihmë mjekësore nëse kanë simptoma sugjeruese të një infarkti miokardi ose simptoma të një tromboze cerebrale. Klinikistët duhet të jenë shumë të kujdesshëm në përdorimin e Ponatinib në pacientë me sëmundje aterosklerotike dhe hipertension. Ata që trajtohen me Ponatinib duhet të monitorohen mos zhvillojnë HTA për të lejuar intervenimin e hershëm.⁵⁷

Imatinib në dozën 400 mg në ditë është konsideruar trajtim në linje të parë në pacientë me Leukemi mieloide kronike të diagnostikuar në fazë kronike. Janë bërë edhe studime, sigurisht ku janë krahasuar kjo dozë standarte e Imatinib me një dozë më të lartë siç është 600 mg por edhe me e lartë se 600 mg në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike. Në një ndjekje prej 12 muajsh në këtë grup pacientësh u vu re se një dozë më e lartë e Imatinib përmiresoi përgjigjen citogenetike complete, por edhe përgjigjen molekulare. Nga ana tjetër për shkak të efektëve anësore hematologjike, si neutropenia dhe trombocitopenia ishin më të shpeshta në popullatën me një dozë më të lartë të Imatinib. Duhet thënë, se sa më sipër, nuk ka të dhëna për përdorimin në një dozë më të lartë të Imatinib në linje të parë në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.⁵⁸

Imatinib në një dozë më të lartë se doza 400 mg është përdorur edhe në pacientë të cilët kanë qenë nën trajtim me Imatinib në një dozë standarte ose që kanë pasur të dhëna për një risk të lartë të progresionit të sëmundjes dhe kjo ka ndodhur sigurisht në pacientë në vendet në zhvillim ku aksesimi ndaj një forme tjetër TKI është i pamundur. Rezultatet e këtij studimi treguan se përgjigja citogenetike dhe ajo molekulare kishte një tendencë më të lartë për të ndodhur në pacientë me një dozë më të lartë të Imatinib versus pacientëve me një dozë standarte të Imatinib. Megjithë këtë rezultat, e gjitha kjo nuk u përkthye në një mbijetësë më të mirë apo në një mbijetësë më të mirë të lirë nga sëmundja. Duket se vazhdimi i administrimit të një dozë prej 800 mg luan një rol mjaft të mirë në arritjen e një përgjigje optimale.⁵⁹

Pra, në keto kushte, duhet theksuar se trajtimi inicial me Imatinib është konfirmuar në dozën 400 mg dhe që ky trajtim duhet të vazhdojë në pacientë të cilët kanë një përgjigje optimale. Pacientët të cilët kanë një përgjigje suboptimale duhet ta vazhdojnë terapinë me te njëjtën dozë ose me një dozë më të lartë ose mund të jenë subjekt i trajtimit me TKI të

një gjeneratë të dytë. Dhe sigurisht në rast të një dështimi nga të gjitha këto pacienti është subjekt i transplantit alogjenik me qeliza mëmë duke kalkuluar sigurisht të gjitha risqet e transplantit.⁶⁰

Në përgjithësi preferojmë një gjeneratë të dytë TKI sesa një dozë rritëse të Imatinib, sidomos në pacientë ku sëmundja është rezistente nga 600 mg/d. Një test me dozë rritëse në 800 mg/d ka ende kuptim në disa pacientë me një monitorim të ngushtë të përgjigjes dhe një ndryshim në një TKI tjetër nëse përgjigja citogenetike komplete nuk është arritur.

Pacientë të përshtatshëm për transplantin e palcës me qeliza hemopoetike

Egzistojnë tri mundësi terapie për pacientin që është rezistent ose intolerant ndaj Imatinib dhe që është i përshtatshëm për transplantin e palcës së kockës:

Një TKI e gjeneratës së dytë

Një dozë më e lartë Imatinib

Transplanti alogjenik i palcës së kockave

Ka të dhëna të limituara për të zgjedhur midis këtyre opsioneve. Siç u përshkrua më sipër, një studim në fazë II tregoi superioritet të Dasatinib krahasuar me Imatinib në dozë më të lartë. Dy opsionet e tjera janë alternativa të mundshme me vendimin i cili duhet të merrret pas një diskutimi të detajuar me pacientin.

Ka një histori të transplantit të palcës së kockës në pacientë me leukemi mieloide kronike dhe kjo është preferuar kryesisht në pacientë në fazë akselerimi ose në fazë blastike. Rezultati i aplikimit të transplantit alogjenik në këtë grup pacintësh është përmirësuar ndjeshëm pas viteve 1990 si pasojë e një menaxhimi më të mirë të procedurës së transplantit.⁶¹

Raporte të ndryshme na japin një rezultat deri në 85% të kur aplikohet në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.⁶²

Mbijetesa nga transplantin i palcës së kockave mund të predikohet duke përdorur një sistem pikëzimi nga Grupi European për Gjakun dhe Transplantin e Palcës (EBMT). Ky sistem pikëzimi përfshin moshën e pacientit, stadin e sëmundjes, kohën nga diagnoza dhe afërsinë me dhuruesin. Një kandidat ideal për transplantin e palcës së kockave do të ishte një pacient i ri në moshë me LMC në fazë kronike me një dhurues HLA identike.

Nga ana tjetër, trajtimi me TKI është një trajtim mjaft komod për pacientin pasi është një mjekim PO, i cili merrret dhe tolerohet mjaft mirë në kushtet e shtëpisë.

Dasatinib dhe Nilotinib janë dy medikamente që i përkasin TKI në linjë të dytë për pacientë me Leukemi mieloide kronike me një përgjigje suboptimale ndaj dozës standarte të Imatinib, e cila është 400 mg por edhe në rastet e intolerancës ndaj këtij medikamenti.⁶³

Efektet anësore nga gjenerata e dytë TKI ndryshojnë nga ato të Imatinib dhe pacientët që janë intolerantë ndaj Imatinib përgjithësisht tolerojnë Nilotinib dhe Dasatinib fare mirë pa rekurencë të toksiciteteve nga Imatinib.

Përdorimi i Nilotinib dhe Dasatinib me linje të dytë ka provuar të shpëtoj rreth 50% të pacientëve me forma të ndryshme rezistence. Bosutinib ishte efektiv jo vetëm në linje të dytë por dhe në pacientë rezistentë ndaj TKI të tjera si Imatinib, Nilotinib dhe/ose Dasatinib. Por sigurisht, i tërë ky grup është tërësisht jo efektiv në pacientët me mutacion T315I dhe në këtë grup pacientësh përdoret një gjenëratë e tretë Ponatinib me rezultate mjaft të mira.⁶⁴

Tirozinë kinazë të gjenëratës së dytë janë mjaft efektivë për të induktuar një përgjigje citogenetike complete në thujse gjysmën e pacientëve të cilët kishin dështuar nga terapia me Imatinib. Në një studim të bërë në 119 pacientë të trajtuar me një tirozinë kinazë të gjenëratës së dytë dhe në një ndjekje mesatare prej 4 vitesh mbijetesa e përgjithshme dhe mbijetesa pa evente ishte 81.9% dhe 35.3%. Përgjigja në muajin e tretë ishte faktori i vetëm independent për mbijetësën e përgjithshme dhe e rëndësishme është që përgjigja me terapi në linje të dytë ishte e qëndrueshme gjatë gjithë ndjekjes dhe monitorimi të pacientëve gjatë trajtimit pikërisht në këtë linje.⁶⁵

Studime të tjera të publikuara në term të shkurtër kanë treguar përqindje të një përgjigje citogenetike madhore në 50-80% të pacientëve me TKI të gjenëratës së dytë intolerant ose rezistent ndaj Imatinib.

Në pacientë ku kemi një mungesë të një përgjigje citogenetike pas terapisë me Imatinib, Nilotinib, Bosutinib, Dasatinib apo Ponatinib pacienti duhet konsideruar fuqishëm për transplant të palcës së kockës duke pasur parasysh mundësinë e një progresioni të mundshëm të sëmundjes në faza me të avancuara si faza e akselerimit apo edhe faza bastike. Sigurisht që duhen diskutuar me pacientin dhe benefica dhe risqet e kësaj procedure si e vetmja procedure kurative e kësaj sëmundje. Një moment mjaft i rëndësishëm është mosha e pacientit dhe sigurisht mundësia e një dhuruesi HLA kompatibël që mund të jetë motra ose vëllai i pacientit apo edhe një dhurues nda regjistrat e dhuruesve të palcës kockore.

Në pacientë ku kemi prezent mutacionin T315I, kemi një rezistencë në trajtimin me TKI, por nuk është bërë kurrë një studim mbi impaktin e këtij mutacioni në fazat e hershme të sëmundjes. Është bërë një studim kohort në dy grupe pacientësh me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike nën trajtim me Imatinib në njërin prej të cilëve kishim prezencën e këtij mutacioni në pacient. Këto grupe u përshtatën me fazën rezistente ndaj Imatinib, intervalin midis diagnozës dhe fillimit të terapisë me Imatinib dhe sigurisht kohëzgjatjes së trajtimit me Imatinib. Në kurbat Kaplan–Meier të jetëgjatësisë u vu re një impakt negativ i prezencës së mutacionit T315I në jetëgjatësinë e përgjithshme të këtyre pacientëve. I gjithë ky studim konfirmoi edhe njëherë prognozën e varfër të Leukemisë mieloide kronike në fazë kronike me mutacionin T315I prezent.⁶⁶

Trajtimi i këtij grupi specifik pacientësh me Imatinib, Dasatinib, Nilotinib dhe Bosutinib nuk është aspak një opsion për këta pacientë. Në këtë pikë ka ardhur mjaft në ndihmë një tjetër TKI quajtur Ponatinib, i cili është i vetmi medikament me një aktivitet mjaft sinjifikativ.

Sigurisht që çdo TKI ka një profil sigurie dhe një profil toksiciteti dhe Ponatinib një TKI orale e aprovuar në trajtimin e pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike të

cilët janë rezistente ose intolerante ndaj TKI të gjeneratave të tjera ose për të cilët nuk ka një terapi me TKI të indikuar ku bën pjesë edhe ata me mutantin T315I. Duhet të bëjmë një vlerësim sa më të mirë të pacientit për shkak të rrezikut të eventeve kardiovaskulare dhe në këtë mënyrë mund të bëjmë një reduktim të dozës deri në 15 mg në ditë. Dhe në këtë dozë kemi avantazhe në term të sigurisë ndërkohë që ruhet ende efikasiteti i medikamentit.⁶⁷

Si i menaxhojmë pacientët të cilët kanë dështuar nga terapia me më shumë se një TKI?

Me përjshatim të studimeve klinike që vlerësojnë Ponatinib dhe Bosutinib ka të dhëna të pakta mbi menaxhimin e pacientëve në fazë kronike të cilat e kanë dështuar nga Imatinib dhe nga një TKI e gjeneratës së dytë. Në praktikë në vlerësojmë pacientët për përshtatshmërinë e transplantit dhe monitorojmë përgjigjen e tyre ndaj mjekimit nga afër. Pacientët që nuk janë të përshtatshëm për transplant konsiderohen për trajtim me një TKI tjetër, trajtim me omacetaxinë ose përfshihen në studime klinike.⁶⁸

Omacetaxinë

Omacetaxinë mepesuccinate (më parë i njohur si homoharringtoninë) është një inhibitor i sintezës së proteinës i cili ka demonstruar aktivitet ndaj pacientëve me LMC në fazë kronike me mutacionin T315I. Omacetaxinë është aprovuar nga FDA për trajtimin e pacientëve me LMC në fazë kronike rezistent ose intolerantë ndaj 2 ose më shumë TKI. Doza e rekomanduar është 1.25mg/m² injeksion dy herë në ditë çdo ditë për 14 ditë të një cikli 28 ditë për fazën e induksionit dhe 1.25mg /m² injeksion subkutan 2 herë në ditë për 7 ditë të një cikli 28 ditor për terapi mbajtëse.⁶⁹

Një studim në fazë II investigoi përdorimin e Omacetaxinë në 62 pacientë në fazë kronike të LMC rezistente ndaj TKI initiale të cilët kishin identifikim të mutacionit T315I⁴⁸. Ciklet e induksionit të përshkruara si më sipër u aplikuan deri në një përgjigje hematologjike ose maksimumi 6 cikle. Pacientët të cilët kishin një përgjigje hematologjike më pas u trajtuan me terapi mbajtëse. Përqindjet e përgjigjes hematologjike complete, përgjigjet citogenetike madhore dhe përgjigjes citogenetike complete ishin 77,23 dhe 16% respektivisht. Pjesa më e madhe e përgjigjeve u vunë re pas ciklit të parë. Mbijetesa pa progresioin të sëmundjes ishte 7.7 muaj. Toksiciteti hematologjik ishte i zakonshëm me trombocitopeni, neutropeni dhe anëmi severe në 76,44 dhe në 39% të pacientëve. Toksicitete të zakonshme jo hematologjike ishin infeksioni, diarrea, nauze, pireksi, lodhje, asteni dhe artralgi. Në një studim në fazë II 76 pacientë me LMC në fazë kronike rezistente ose intolerante ndaj dy ose më shumë TKI u trajtuan me Omacetaxinë subkutanë me të njëjtën dozë si me sipër. Përgjigja hematologjike complete, përgjigja madhore citogenetike dhe përgjigja citogenetike complete u vu re në 70,18 dhe në 9% të pacientëve. Përgjigja mesatare e sëmundjes ishte 11 muaj. Toksicitetet e raportuara ishin të ngjashme me ato të raportuara sa më sipër.⁷⁰

Shpesh nuk ka asnjë terapi më të mirë për pacientët sesa përfshirja në një studim klinik shkencor të dizenuar mirë, i cili mund t'i ofrojë një jetëgjatësi më të mirë ndoshta krahasuar me tërë gjeneratat e TKI të përdorura tek ky pacient i veçantë.

Transplanti alogjenik me qeliza mëmë

Transplanti alogjenik me qeliza mëmë është e vetmja terapi kurative për pacientët me Leukemi mieloide kronike dhe sigurisht që është i rezervuar në njëfarë mënyre vetëm për pacientët të cilët kanë dështuar të përgjigjen në mënyrë optimale nga trajtimi me TKI. Nuk ka një indikacion të qartë midis zgjedhjes së një TKI të një gjenerate tjetër apo transplantit alogjenik të palcës së kockës. Transplanti mund të bëhet mjaft mirë në pacientë deri në moshën 75 vjeç të cilët janë në kushte të mira mjekësore. Sigurisht që janë përmiresuar mjaft teknikat e transplantit nga dhurues të afërm me pacientin, por edhe ato haploidentike. Në rast të mungesës së një dhuruesi duhet të konsiderohen edhe transplante nga kordoni umbilikal. Mundësia kurative e një pacienti me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike shkon deri në 80% dhe sigurisht për pacientët në faza më të avancuara si ajo e akselerimit ose në fazë blastike prognoza është shumë më e varfër. Zakonisht shkojnë për transplant pacientët të cilët kanë dështuar nga terapia me Imatinib ose pacientë të cilët nuk kanë arritur një përgjigje citogenetike komplete ose një përgjigje molekulare madhore.⁷¹

Faktorët më të mëdhenj që influencojnë mbijetësën janë moshja e pacientit, faza e sëmundjes në momentin e nënshtrimit ndaj transplantit alogjenik të palcës, koha që nga diagnostikimi, niveli i histokompatibilitetit midis dhuruesit dhe pacientit, seksi i dhuruesit.

Në përgjithësi pacientët “kondicionohen” për transplant me cyclophosphamide në dozë të lartë dhe me Iradim total të trupit ose nga një kombinim Busulphan me cyclophosphamide me dozë të lartë. Nëse gjithçka shkon mirë funksioni i palcës së kockave arrihet në 3-4 javë nga infuzioni i qelizave mëmë hemopoetike të dhuruesit dhe pacienti mund të lërë spitalin.⁷²

Sigurisht që mund të kemi komplikacione post transplant që mund të jenë të hershme dhe konsiderohen të tilla ato që ndodhin brenda 100 ditëve të para post transplant.

Komplikacione të hershme mund të kemi cistit hemoragjik, sëmundje vazookluzive, komplikacione të traktit të sipërm respirator. Mund të kemi infeksionë nga më të ndryshmet si infeksionë virale, bakteriale ose fungale. Mund të kemi edhe sëmundjen graft versus host, e cila mund të jetë akute dhe të ndodhë deri në 75% të pacientëve duke traqetur fillimisht lëkurën, heparin dhe traktin gastrointestinal. Kjo sëmundje mund të jetë edhe kronike dhe ku target kryesor është trakti gastrointestinal si një shkak madhor i mortalitetit në terren të këtij komplikacioni madhor post transplant. Komplikacione të vonshme post ditës 100 të transplantit mund të jenë kardiomiopati, cirozë hepatike, hepatit kronik, diabet dhe infertilitet. Për t'u theksuar është që imuniteti celular rekapëron mjaft shpejt kundrejt imunitetit humoral i cili mund të dojë vite të tëra për rekapërim.⁷³

Pacientët me Leukemi mieloide kronike që mbijetojnë pa probleme hematologjike të sëmundjes duhet të monitorohen me studime citogenetike seriale nga metoda më sensitive

siç është RT-PCR e cila mund të dedektojë një numër të ulët transkriptesh të BCR-ABL në palcë dhe në gjakun periferik.

Aftësia e transplantit alogjenik të palcës së kockave për të kuruar Ëeukeminë mieloide kronike vjen si pasojë e regjimit kondicionues të përdorur për transplant por edhe nga efekti antileukemik i limfociteve.⁷⁴

Suksesi i kualifikuar i transplantit konvencional duke përdorur dhurues HLA identike nga vëllai ose motra me një ose dy prindër të përbashkët çoi në transplantin e pacientëve nga dhurues HLA identike pa lidhje gjaku. Në të tashmën dhurues HLA identike pa lidhje gjaku mund të identifikohen në 50% të pacientëve të bardhë dhe në një përqindje më të ulët për pacientë të etnive të tjera.⁷⁵

Në këtë mënyrë në mungesë të një “përputhjeje perfekte” klinicisti duhet të vendosë deri në çfarë niveli mund të jetë papërputhshmëria e pranueshme për një transplant të caktuar. Në përgjithësi rezultatet nga dhurues pa lidhje gjaku janë më pak të mira në rezultate se ata nga dhurues HLA identike. Por disa pacientë provojnë se janë kuruar.

Një pjesë e pacientëve me Leukemi mieloide kronike që janë nënshtuar transplantit mund të bëjnë relaps pas një periudhë kohë. Relapsi karakterizohet fillimisht nga nivele të rritura të transkripteve BCR-ABL dhe nga metafaza të rritura Ph pozitive të palcës së kockave dhe në fund nëse nuk trajtohet nga tipare hematologjike të sëmundjes në fazë kronike.

Kjo thjesht provon rëndësinë e monitorimit për pacientët dhe që duhet të monitorohen nga mjaft afër në klinikat ambulatorë hematologjike me studime citogenetike RT-PCR të rregullta.

Monitorimi i përgjigjes me tirozinë kinazë inhibitore në trajtimin e Leukemisë mieloide kronike

Terapia standarte e pacientëve në fazë kronike të Leukemisë mieloide kronike është administrimi kronik PO me TKI. Rrjeti European i Leukemisë (European LeukemiaNet) në 2013 rekomandoi sugjerime të qarta dhe praktike për klinicistët që menaxhonin LMC duke u bazuar në evidenca për TKI pa lënë mënjandë pritshmëritë dhe realitetin klinik. Duke u bazur në filozofinë e ELN kostoja e monitorimit është shumë më e ulët se kostoja e medikamenteve TKI. Monitorimi molekular dhe citogenetik mund të ndihmojë në selektimin e TKI me të përshtatshme për të optimizuar trajtimin me TKI. Ndërhyrja klinike dhe terapeutike jo e mjaftueshme gjatë monitorimit të pacientëve me LMC mund të çojë në fazë akselerimi ose në fazë blastike. Mbijetesa pas progresionit në fazë akselerimi ose blastike është shumë më e ulët megjithë erën e TKI.

Mjetë diagnostikuese dhe markera për monitorimin e përgjigjes me TKI në LMC

Sëmundja e Leukemisë mieloide kronike nën trajtim me TKI duhet monitoruar. Përgjigja hematologjike monitorohet duke vlerësuar një gjak komplet, formulën leukocitare të diferencuar dhe përmasat e lienit.

Përgjigja citogenetike dedektohet me anë të analizës së bandave kromozomike në metafazat e qelizave të palcës së kockave. Principi i përgjigjes molekulare është matja e transkripteve të BCR-ABL relative me kontrollin e genit.

1.10.Monitorimi i përgjigjes citogenetike dhe molekulare të LMC bazuar në rekomandimet e ELN 2013

Në bazë të rekomandimeve të Rrjetit Europian të Leukemisë ose ELN, përgjigja e LMC ndaj TKI mund të vlerësohet vetëm me teste molekulare ose vetëm me teste citogenetike duke u bazuar në facilitetet e laboratorit lokal. Megjithatë, rekomandohen edhe teste citogenetike dhe molekulare deri në arritjen e një përgjigje citogenetike dhe një përgjigje molekulare. Më pas teste molekulare sasiore nga gjaku periferik mund të jenë të mjaftueshme. Rekomandimet molekulare të ELN CML të 2013 janë: matja sasiore RT-PCR nga gjaku periferik çdo 3 muaj deri në arritjen e një përgjigje molekulare madhore të konfirmuar dhe më pas RT-PCR çdo 3 ose 6 muaj. Rezultatet molekulare mund të shprehen në International Scale(IS).

Rekomandimet citogenetike të ELN CML 2013 janë: analiza e bandave kromozomike nga metafazë e palcës së kockës çdo 3 ose 6 muaj dhe më pas çdo 6 muaj pas arritjes së përgjigjes citogenetike komplete. Analiza e bandave kromozomike të qelizave të palcës së kockave duhet përsëritur çdo 12 muaj nëse nuk matet dot përgjigja molekulare. Analiza FISH e qelizave të gjakut mund të zëvendësojë analizën e bandave kromozomike nëse nuk mund të merren qeliza të palcës së kockave dhe vetëm për definicionin e përgjigjes citogenetike komplete.

Analiza mutacionale rekomandohen vetëm në rast të progresionit, dështimit dhe të një vëmendjeje të përkushtuar bazuar në rekomandimet e ELN CML 2013. Në rast të një dështimi apo zhvillimit të tipareve mielodisplazike, analiza e bandave kromozomike të qelizave të palcës së kockave në metafazë rekomandohet.

Standartizimi i përgjigjes duke përdorur shkallën internacionale IS

Një efort maksimal është bërë për standartizimin e testit BCR-ABL midis laboratoreve të ndryshme akademike dhe atyre private. Në vitin 2006 grupi i konsensusit të institutit nacional i shëndetit propozoi përdorimin e shkallës internacionale ose IS për të monitoruar QPCR midis laboratoreve të ndryshëm. Në shkallën internacionale baza standartizuese përfaqëson 100%. Përgjigja molekulare madhore një rënie me 3 log e transkripteve të BCR-ABL është e fiksuar tek 0.1%. Një reduktim me 2 log dhe me një log nga baza standartizuese zakonisht korelon me përgjigjen citogenetike komplete dhe me përgjigjen citogenetike madhore. Përgjigja molekulare komplete është një definicion i transkripteve BCR-ABL të padedektueshme dhe i përket një 4.5 log reduktim nga baza standartizuese.

QPCR ose IS ende nuk është i mundur në shumë laboratore ashtu sikurse nuk është ende i mundur në laboratorët tona.

Probleme praktike në monitorimin në kohë të gjatë te pacientëve me Leukemi mieloide kronike nën trajtim me TKI

Përgjigja hematologjike complete, përgjigja citogenetike complete, përgjigja molekulare madhore dhe përgjigje më të thella, përgjigje molekulare të qëndrueshme (MR4; MR4,5; MR5) janë qëllimi i trajtimit me TKI në pacientët me Leukemi mieloide kronike. Vlerësime kritike të pacientëve me TKI për të arritur pikërisht në këtë target duhet të bëhen në muajin e 3-të, 6-të, të 12-të dhe të 18-të pas administrimit të TKI. Egzistojnë disa probleme praktike dhe teknike gjatë monitorimit hematologjik, molekular dhe citogenetik të pacientëve nën trajtim me TKI në LMC. Sinjifikanca klinike e këtyre incidencave gjatë monitorimit në një kohë të gjatë të LMC janë të indikuara më poshtë.

Trajtimi me hydroxyure sidomos në doza të larta para fillimit të trajtimit me regjimin TKI mund të errësojnë vlerësimin e përgjigjes hematologjike complete dhe profilin e riskut të sëmundjes në pacientët me LMC. Para vendimit për trajtim me TKI vlerësimet bazë të një pacienti të sapodiagnostikuar me LMC duhet të përfshijnë diagnozën e saktë mejkësore të LMC, vlerësimin laboratorik bazë që përfshin një gjak të plotë periferik si edhe një formulë leukocitare të diferencuar, citologjinë e palcës së kockave, citogenetikën konvencionale ose/dhe analizën FISH dhe kromozomin Ph+ si edhe analizën molekulare sasiore të BCR-ABL. Masa tumorale si dhe stadifikimi i sëmundjes duhen definuar.

Përspektiva të së ardhmes në monitorimin dhe në trajtimin e pacientëve me TKI në LMC

Investigime të reja novel për pacientë të sapodiagnostikuar me LMC kanë kërkuar për validimin e profilit të ekspresionit genik, polimorfizmin genetik, gjenëratën genomike tjetër, rezistencën genike ndaj shumë medikamenteve, transkripte të fuzionuara dhe para egzistuese të mutacioneve të domenit të BCR-ABL kinazës. Ndërprerja e terapisë me TKI me qëllim kurimin, kontrolli imunologjik i sëmundjes, delecioni i qelizave mëmë do të jenë mjetet terapeutike të së ardhmes në trajtimin e LMC. Përmirësimi i shkallës internacionale (IS) mbi monitorimin molekular do të jenë mjaft të rëndësishme në stadin e remisimit pa trajtim të LMC me intencionin e kurimit të sëmundjes.

Variante të Leukemisë mieloide kronike

Leukemia mieloide kronike Ph –negative

Kromozomi Philadelphia ishte anomalia e parë kromozomike e lidhur me një leukemi specifike dhe pikërisht me Leukeminë mieloide kronike. Ky kromozom vjen si rrjedhojë e

një translokacioni midis kromozomit 9 dhe 22, e cila për rrjedhojë krijon një proteinë hibride me një kapacitet për transformim onkogenik të qelizave hemopoetike. Megjithatë pothuajse 6% e pacientëve me LMC dhe në disa literatura përshkruhet deri në 10% të pacientëve me këtë diagnozë hematologjike të pranueshme kanë një mungesë të kromozomit Philadelphia. Pacientë të tillë kanë një dekurs klinik të ngjashëm me sëmundjen Philadelphia pozitive.

Pacientët të cilët kanë një mungesë të genit BCR-ABL në mënyrë frekvente kanë tipare hematologjike që janë ndryshe nga sëmundja Ph- dhe është arritur në një emerues të përbashkët që pacientët me këtë formë të LMC kanë një dekurs klinik të pavarur nga trajtimet e ndryshme. Është bërë një studim me 76 pacientë me diagnozë Leukemi mieloide kronike dhe u studiua mbijetesja e përgjithshme e këtij grup pacientësh e cila shkonte deri në 24 muaj. Është bërë një sistem pikëzimi dhe pacientët u ndanë në pacientë me risk të ulët dhe në pacientë me risk të lartë me një mbijetësë mesatare 38 muaj dhe 9 muaj përkatesisht. Në këtë sistem pikëzimi u përfshinë moshë mbi 65 vjeç, anemia me një hemoglobinë me pak se 10g/dl dhe leukocitoza me leukocite mbi 50.000. Në kohën e bërë të analizës 38 pacientë kishin bërë exitus letalis dhe transformimi blastik kishte qënë prezent në 31% të këtij grup pacientësh.⁷⁶

Pra vihet re që jetëgjatësia e këtyre pacientëve është shumë më e vogël krahasuar me grupin e pacientëve me Leukemi mieloide kronike kromozom Philadelphia pozitive.

Këta pacientë përgjigjen mjaft pak nga Interferon dhe Hydroxyure duke pasur një përqindje më të lartë për transformim në faza më të avancuara dhe sigurisht duke pasur një mbijetësë inferiore krahasuar me grupin e pacientëve me kromozom Philadelphia pozitive.

Ndaj është mjaft e rëndësishme në momentin e diagnozës së Leukemisë mieloide kronike që të kerkojme për prezencën e kromozomit Philadelphia dhe më pas kemi një qartësi përsa i përket dhe prognozës së këtij pacienti dhe absolutisht mënyrës së mjekimit.

Leukemia mielomonocitare kronike

Leukemia mielomonocitare kronike është një çrregullim hemopoetik monoklonal me karakteristika të sindromit mielodisplazik dhe një neoplazie mieloproliferative. Diagnoza bëhet me prezencën e një monocitoze absolute për një periudhë më të gjatë se 3 muaj si edhe me prezencën e displazisë së palcës kockore. Gjithashtu mund të kemi dhe prezencë të anomalive citogenetike klonale. Për këtë sëmundje kemi edhe një stratifikim risku ku në bazë të këtij stratifikimi kemi një mbijetësë mesatare të pacientëve me 16, 31, 59 dhe 97 muaj respektivisht në bazë të riskut nga më e lartë në më të ulët. Terapi mjekimi mund të përdoren decitabinë dhe 5-azacitidinë me një remisjon komplet relativisht të ulët. E vetmja terapi kurative është transplantimi alogjenik i palcës së kockave por që shoqërohet me një risk të lartë morbiditeti dhe mortaliteti.⁷⁷

Përsa i përket klinikës, pacienti mund të paraqitet me tipare të anëmisë ose hemoragjisë, infeksionë, rënie në peshë dhe djersë natë. Lieni është zakonisht i zmadhuar në gjysmën e parë dhe pamja klinike në mënyrë superficiale i ngjan Leukemisë mieloide kronike. Por sigurisht na vijnë në ndihmë aspirimi i palcës kockore, imunofenotipi leukocitar dhe

analiza citogenetike që bëjnë të mundur diferencimin e kësaj Leukemie nga Leukemia mieloide kronike. Terapia e kësaj sëmundje është si më sipër.

Leukemia neutrofilike kronike

Leukemia neutrofilike kronike është një sëmundje e rrallë, e cila karakterizohet nga nëutrofilia, hepatosplenomegali, nivele të rritura të vitaminës B12. Mungesa e bazofilisë si edhe mungesa e transkripteve të BCR-ABL e dallon këtë formë Leukemie nga Leukemia mieloide kronike dhe nga leukemia mielomonocitare kronike. Rasti i parë është zbuluar në 1920.⁷⁸

Diagnoza bazohet gjerësisht në përjashtimin e faktorvë të tjerë të identifikueshëm si shkak i leukocitozës. Shumica e pacientëve nuk kanë simptoma të referueshme për nëutrofilinë dhe nuk kanë shenja fizike, por kanë një nivel minor të splenomegalisë. Trajtimi në disa raste mund të mos jetë i nevojshëm.

Leukemia eozinofilike

Pjesa më e madhe e rasteve me një numër të lartë eozinofilesh pa një shkak primar të identifikueshëm në të shkuarën, janë klasifikuar si shembuj të “syndromes hipereozinofilike”.

Leukemia eozinofilike kronike është një sëmundje myeloproliferative me një etiologji të panjohur ku kemi një persistencë të numrit të eozinofileve në gjak, palcën e kockave e për rrjedhojë kemi një infiltrim dhe dëmtim të organëve deri në mortalitet. Kjo sëmundje mund të karakterizohet edhe me manifestime kutanë.⁷⁹

Megjithatë, së fundmi është treguar se pacientë të tillë përgjigjen mirë ndaj trajtimit me Imatinib. Pra, në këtë mënyrë ka shumë gjasa që shumica por jo gjithë klasifikimet e mëparshme si, “sindrom hipereozinofilik” mund të jenë për arsye të një geni të fuzionuar dhe të klasifikohën në mënyrë më korrekte nën Leukeminë eozinofilike.

Në disa raste pacientët me Leukemi eozinofilike progresojnë drejt transformimit blastik në mënyrë të ngjashme me pacientët me Leukemi mieloide kronike Ph-pozitive. Pacientët me FIP1L1-PDGFR gen të fuzionuar, zakonisht përgjigjen mirë ndaj dozave të vogla të Imatinib dhe rezistenca ndaj Imatinib ka qenë një problem mjaft i rrallë.⁸⁰

Leukemia mielomonocitare juvenile

Leukemia mielomonocitare juvenile është një sëmundje e rrallë, e cila prek fëmijet nën moshën 12 vjeç. Kjo sëmundje prezanton pothuajse 2% të të gjithë Leukemive pediatrike.

Kjo sëmundje përfshin një spektër të gjerë të sëmundjeve mielodisplazike/mieloproliferative, që është mjaft e vështirë të klasifikohën. Pacientët zakonisht kanë simptoma të anëmisë me limfadenopati dhe hepatosplenomegali. Gjithashtu, disa pacientë kanë një varietet të rashit kutan.

Leukemia mielomonocitare juvenile është një sëmundje e rrallë dhe duhet theksuar mjaft agresive e moshës pediatrike. Pothuajse 90% e pacientëve kanë mutacionin PTPN-11, K-RAS në qelizat e tyre leukemike. Transplanti alogjenik mbetet terapia e vetme kurative e pacientëve me këtë diagnozë, por rekurenca e sëmundjes mbetet shkaku kryesor i dështimit të transplantit të palcës së kockave dhe në keto kushte mund të rekomandohet një procedurë e dytë transplantit. Azacitidina një agjent hypometilant së fundmi është raportuar në induktimin e remisioneve hematologjike dhe molekulare.⁸¹

Relapsi pas transplantit të palcës kockore është mjaft i shpeshtë, por mund të trajtohet në mënyrë të suksesshme dhe me infuzion limfocitar.

Tërheqja nga trajtimi me TKI

Trajtimi i pacientëve me Leukemi mieloide kronike me TKI ka bërë një revolucion në jetëgjatësinë e pacientëve duke bërë që jetëgjatësia e tyre të afrohet me atë të popullatës normal. Nga ana tjetër një terapi me TKI për gjithë jetën shoqërohet me një reduktim të cilesisë së jetës dhe me një vlerë ekonomike sinjifikative.⁸²

Janë duke u zhvilluar shumë studime klinike për të vlerësuar impaktin e tërheqjes nga trajtimi me TKI të shumë grupeve specifike të trajtimit me TKI për një kohë të gjatë. Tërheqja nga trajtimi me TKI është një opsion mjaft interesant veçanërisht për femrat të cilat janë duke planifikuar një familje, por nga ana tjetër është totalisht i justifikueshëm nga pikepamja ekonomike.

Por egzistojnë aktorë mjaft të rëndësishëm para ndërprerjes së mjekimit. Një ndërprerje e suksesshme e trajtimit me TKI varet ngushtë nga monitorimi i BCR-ABL1 dhe për shumë pacientë që kanë arritur një përgjigje të thellë molekulare remisioni i lirë nga trajtimi është një qëllim. Në rast se pacientët e humbasin këtë përgjigje të fituar është e pritshme ta fitojnë sërish në momentin e rifillimit të trajtimit me TKI.⁸³

Kjo ndërmarrje mund të bëhet e mundur vetëm në rastin e një përgjigje molekulare të thellë prej të paktën 1 viti, në pacientë të trajtuar të paktën prej 3 vitesh.

Evidenca të fundit tregojnë që 40-60% e pacientëve bëjnë relaps gjatë TFR, por të gjithë e fitojnë këtë përgjigje pas rifillimit të trajtimit me TKI. Ka gjithashtu të dhëna që ndërprerja e trajtimit me TKI në një rast të dytë në këtë grup popullate mund të jetë e suksesshme në një popullatë pacientësh të caktuar.⁸⁴

Rezultatet në këto studime klinike janë mjaft inkurajuese, p.sh. në rastin e tërheqjes nga studimi Imatinib thuajse 40% e pacientëve ruajtën të njëjtën përgjigje të thellë molekulare në një observim të bërë në këta pacientë në kohë të gjatë.

Në të gjitha rastet rekomandimet janë që tërheqja nga trajtimi me TKI bëhet vetëm në kushtet e një studimi klinik. Duhet theksuar se edhe studimet klinike të cilat janë të fokusuara në tërheqjen nga studimi me TKI të gjenerates së dytë janë po kaq inkurajuese.

Modifikimet e dozës janë përdorur gjerësisht për të parandaluar dhe për të menaxhuar toksicitetin e TKI nën një monitorim mjaft të ngushtë për të ulur efektet anësore dhe për të përmirësuar cilesinë e jetës së pacientëve. Këto studime do të çojnë në personalizimin e terapisë mieloide kronike në fazë kronike në të ardhmen.⁸⁵

Janë duke u zhvilluar shumë studime klinike në të gjithë botën dhe shumica e tyre janë fokusuar në remisionin e lirë nga trajtimi ose në pushimet nga TKI. Përveç kësaj, janë duke u zhvilluar shumë studime të tjera me përdorimin e TKI në kombinim me medikamente të tjera ose vetëm.

II METODOLOGJIA

Studimi :Studim prospektiv i randomizuar i kryer ne Sherbimin e Hematologjise prane QSUNT prej vitit 2012-2018.

Tema : Tirozinë Kinazë Inhibitorët në Leukeminë Mieloide Kronike dhe roli i monitorimit të tyre në jetëgjatësinë pa progresion të sëmundjes dhe në jetëgjatësinë e përgjithshme

2.1. Qëllimi i studimit

Qëllimi i studimit:Vleresimi i efikasitetit të trajtimit me imatinib dhe nilotinib në linje të parë në të sëmundjet shqiptare me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike dhe rëndësia e monitorimit të këtyre pacientëve në jetëgjatësinë pa progresion të sëmundjes dhe në jetëgjatësinë e përgjithshme.

Roli i monitorimit molekular në pacientët me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike me kromozom Philadelphia pozitiv nën trajtim me Imatinib versus Nilotinib në jetëgjatësinë pa progresion të sëmundjes dhe në jetëgjatësinë e përgjithshme.

Trajtimi me TKI që targeton BCR-ABL është së fundmi standarti i kujdesit për pacientin me LMC në fazë kronike.

Trajtimi me TKI të rinj vazhdon të përmirësojë menaxhimin e Leukemisë mieloide kronike duke ofruar në këtë mënyrë alternativa për pacientët rezistent ose intolerant ndaj terapisë standarte me TKI.

Imatinib është TKI i parë i përdorur dhe si rrjedhojë, bëri një revolucion në jetëgjatësinë e këtyre pacientëve, duke bërë që ajo të krahasohej me jetëgjatësinë e popullatës normale.

Inicimi i këtij studimi ishte i domosdoshëm pasi ka të dhëna që TKI në popullata të ndryshme kanë efikasitet të ndryshëm. Është hera e parë që në Shqipëri studiohet Leukemia mieloide kronike, duke na dhënë të dhëna të qarta mbi incidencën e kësaj sëmundjeje, mënyrën e menaxhimit të kësaj grup popullate pacientësh, të dhëna mbi efektet anësore të trajtimit me TKI, të dhëna për përgjigjen hematologjike, përgjigjen citogenetike, përgjigjen molekulare madhore, mbijetesën e përgjithshme të pacientëve me këtë diagnozë, mbijetesën pa progresion të sëmundjes.

Monitorimi i pacientëve me Leukemi mieloide kronike është një hallkë po aq e rëndësishme sa edhe trajtimi medikamentoz i pacientëve me TKI. Përgjigja e hershme molekulare ose EMR është mjaft e rëndësishme sepse pikërisht këta pacientë që arrijnë këtë përgjigje është treguar se kanë mundësi më të madhe për të pasur mbijetesë të përgjithshme dhe mbijetesë pa progresion të sëmundjes më të lartë, krahasuar me popullatën që kishte dështuar të arrinte këtë përgjigje.

Përdorimi i Nilotinib në vendin tonë bëhet për herë të parë në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike, ndaj është shumë i rëndësishëm vlerësimi i efikasitetit citogenetik të produktit, mënyra dhe frekuenca e monitorimit citogenetik gjatë përdorimit të produktit, efikasiteti dhe roli i Nilotinib në jetëgjatësinë pa sëmundje dhe në jetëgjatësinë e përgjithshme në pacientë që trajtohen me Nilotinib versus pacientëve që trajtohen me Imatinib me diagnozë Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.

Pacientë me Kromozom Philadelphia pozitive

Në këtë studim në do të prezantojmë rezultatet e një studimi në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike me kromozom Philadelphia pozitiv të trajtuar me Nilotinib 300 mg 2 herë në ditë kundrejt Imatinib 400 mg një herë në ditë në popullatën shqiptare.

Prezantim

Nilotinib dhe Imatinib janë tirozinë kinazë inhibitore të BCR-ABL të aprovuara për trajtimin e pacientëve me LMC në fazë kronike të sapodiagnostikuar kromozome Philadelphia pozitive.

Efikasiteti superior i Nilotinib mbi Imatinib si terapi në linje të parë në pacientë me LMC në fazë kronike është demonstruar më parë në studimin internacionale në fazë 3 ENEST.

2.2. Materiali dhe metoda

2.2.1 Pacientët, trajtimi dhe dizajni i studimit

Pacientë te përfshirë në studim ishin pacientë adultë me etni shqiptare me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike kromozom Philadelphia pozitive brenda 6 muajve nga diagnoza te cilet u ndane ne menyre rastesore ne nje studim prospektiv i randomizuar .

Trajtime të mëparshme me hydroxyurea deri në përgjigjen e prezencës së kromozomit Philadelphia ishin të lejuar.

2.2.2 Pacientët të cilët nuk mund të përfshiheshin ne studim :

Pacientë me Leukemi mieloide por me kromozom Philadelphia negativ.

Pacientë me probleme të funksionit kardiak , si insuficienca kardiake .

Pacientë me një histori pankreatiti kronik ose pankreatit akut brenda vitit të fundit të diagnozës së Leukemisë mieloide kronike nuk u lejuan te perfshihen ne studim .

Pacientë me një sëmundje të tjera malinje nuk mund të përfshiheshin në studim.

Pacientë me sëmundje të lindura të koagulimit si Hemofili A dhe B, sëmundja Von Willenbrand nuk u lejuan te perfshihen ne studim

Pacientë të cilët ishin shtatzanë ose në laktacion nuk u lejuan te perfshihen ne studim.

Pacientë me sëmundje kronike ose akute të heparit si p.sh., cirozë hepatike, hepatit kronik aktiv ose hepatit fulminant gjithashtu nuk u perfshine ne studim .

Pacientët u ndanë krejt rastësisht në një raport pothuajse 1:1, në një grup nën trajtim me Nilotinib dhe në grupin tjetër Imatinib.

Ndarja rastësore u rendit më pas në bazë te riskut Sokal në diagnozë dhe sigurisht para terapive të tjera të lejuara që u cituan më sipër.

Protokolli i studimit dhe gjithë amendamentet e bërë në të janë parë nga një bord institucional.

2.3.Objektivat e studimit

Objektivi numër një ishte përqindja e përgjigjes së hershme molekulare (EMR) në muajin e 3-të dhe përqindja e përgjigjes molekulare madhore në muajin e 6-të, 12-të, dhe te 18-të.

Objektivi numër dy, përgjigja citogenetike complete në muajin e 3-të dhe te 6-të.

Objektivi numër tre ishin efektet anësore hematologjike dhe jo hematologjike në dy grupet e trajtimit të pacientëve, përkatësisht Imatinib dhe Nilotinib dhe siguria e medikamentit.

Objektivi numër katër ishin mbijetesat e përgjithshme dhe mbijetesat pa progresion të sëmundjes dhe roli i monitorimit në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike nën trajtimin me TKIë

Progresioni pa evente është definuar si koha nga ndarja rastësore deri në fazën askelerimi/fazë blastike, vdekja nga çdo arsye, humbja e përgjigjes citogenetike parciale, humbja e përgjigjes citogenetike komplete, ose humbja e përgjigjes hematologjike komplete në një moment të caktuar .

2.4.Vlerësimi i përgjigjes.

Përgjigja molekulare është vlerësuar në një laborator, Central Labdia Labordiagnostik GmbH në Vjenë, me anë të reaksionit të vargut të polimerrazës duke përdorur kite nga MolecularMD si edhe standartizimin sipas IS.

Përgjigjet molekulare janë vlerësuar në momentin e diagnozës, në fund të muajit të 3-të si edhe në muajin e 6-të, 12-të dhe të 18-të të trajtimit të pacientëve me Imatinib ose Nilotinib në krahasim të krahasimit të trajtimit.

Përgjigjet citogenetike janë vlerësuar në muajin e 6-të dhe të 12-të të trajtimit të pacientëve me Imatinib ose Nilotinib në krahasim të krahasimit të trajtimit.

Mbijetesat e përgjithshme dhe mbijetesat pa progresion të sëmundjes është llogaritur nga një ndjekje mesatare e pacientëve prej 60 muajsh në të dy krahasimet e studimit.

Nga të gjitha kalkulimet si më sipër, është vlerësuar rëndësia e monitorimit të pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.

2.5.Analiza statistikore

Në studim janë përfshirë 61 pacientë në krahasim të studimit Nilotinib dhe 60 pacientë në krahasim të studimit Imatinib. Pacientët janë klasifikuar në bazë të riskut Sokal pikëzimit.

Përqindjet e përgjigjes molekulare dhe citogenetike janë kalkuluar duke ndarë numrin total të pacientëve që përgjigjen në një kohë të caktuar me numrin total të pacientëve të përfshirë në studim. Koha deri në përgjigje është kalkuluar si koha nga fillimi i trajtimit deri në arritjen e përgjigjes së parë. Për analizimin e të dhënave u përdor programi statistikor *SPSS 20.0*. Variablat kategorike u paraqitën sipas frekuencës absolute dhe relative të tyre të

shprehur në përqindje dhe u përdor testi statistikor i *Hi-katrorit* (χ^2) dhe testi ekzakt i *Fisher* për krahasimin e tyre.

Vlerat e $p \leq 0.05$ janë konsideruar sinjifikante dhe nuk janë bërë axhustime multivariate. Përqindja e përgjigjeve është siguruar në kohë të ndryshme specifike. Përqindja e pacientëve që përgjigjen në një kohë të caktuar konsiderohen të gjithë pacientët që arrijnë një përgjigje në ose më parë se pikëzimi kohor i indikuar.

Përqindja e MMR gjithashtu është prezantuar si një incidencë kumulative me një hap funksional të rritur bazuar në kohën kur pacientë të rinj që përgjigjen janë shënuar, duke reflektuar në këtë mënyrë përqindjen më të mirë të pacientëve që përgjigjen.

Analiza e efikasitetit përfshiu të gjithë pacientët të ndarë në mënyrë krejt rastësore në njërin krah të studimit ose në tjetrin. Analiza e sigurisë përfshin gjithë pacientët në studim. Efektet anësore janë kategorizuar në bazë të NCI ose Kriteve të zakonshme të terminologjisë për efektet anësore.

Pacientët dhe trajtimi

Një numër total prej pacientësh 121 (Nilotinib $n=61$; Imatinib $n=60$) janë përfshirë në studim në vitin 2011-2014 në klinikën e Hematologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”. Ishin 2 grupe pacientësh, të cilët u ndanë në një ndarje krejt rastësore. Moshë mesatare e pacientëve të përfshirë në këtë studim ishte 45 vjeç në krahun e Nilotinib dhe 44 vjeç në krahun e Imatinib. Pothuajse 1/3 e pacientëve kishin një risk të ulët dhe 2/3 e pacientëve kishin një risk të lartë sipas kategorizimit Sokal. Pacientët janë trajtuar me Hydroxyure fillimisht dhe kjo vetëm në rastet me një numër shumë të lartë leukocitësh, për të ulur masën tumorale deri në momentin e përgjigjes të prezencës ose jo të kromozomit Philadelphia.

2.6.REZULTATE

Karakteristikat e pacientëve

Moshë mesatare e pacientëve në krahun e studimit Nilotinib ishte 45 vjeç me një shtrirje të moshës nga 18 deri në 83 vjeç.

Moshë mesatare e pacientëve në krahun e studimit Imatinib ishte 44 vjeç me një shtrirje të moshës nga 18 deri në 81 vjeç.

Pra, vihet re se moshë mesatare e pacientëve në dy krahet e studimi ka qenë e përafërt.

Leukemia mieloide kronike është një sëmundje tipike e moshës adulte dhe incidenca e saj rritet me kalimin e viteve, por pavarësisht kësaj ka raste të kësaj sëmundje edhe në moshën pediatrike. Gjatë periudhës së studimit është diagnostikuar një rast i vetëm me këtë diagnozë në moshën pediatrike dhe kjo është diagnostikuar në klinikën hematologjike pediatrike. Bëhet fjalë për një pacient të seksit mashkull i diagnostikuar me Leukemi

mieloide kronike në fazë kronike në moshën 18 muajsh, i cili është nën trajtim me TKI në remision molekular madhor (MMR).

Në krahun e studimit Nilotinib 31 pacientë ose 51.8% e pacientëve ishin të seksit mashkull dhe pjesa tjetër ishte e seksit femër.

Në krahun e studimit Imatinib 55% e pacientëve ishin të seksit mashkull dhe pjesa tjetër ishte e seksit femër.

Raportime të ndryshme nga regjistrat Europianë të Leukemisë mieloide kronike raportojnë një incidence 0.7-1/100,000 banorë, me një moshë mesatare 57-60 vjeç dhe një raport mashkull/femër 1.2/1.7. Kjo incidencë ka qenë stabil me kalimin e kohës.⁸⁸

Në censusin e 2021, popullata e Shqipërisë rezultoi 2,887,994 me një ndarje 50.1% ose 1,440,571 meshkuj dhe 49.9% ose 1,437,423 femra.

Në vendin tonë për arsye ende të paqarta moshë mesatare e diagnozës me Leukemi mieloide kronike është shumë më e re me pacientin me moshë më të re, 18 muajsh dhe me pacientin me moshë më të madhe 83 vjeç, pacient ky i përfshirë në grupin e studimit Nilotinib 300mg x 2/ditë.

Karakteristikat sociodemografike dhe klinike të pacientëve

	NILOTINIB (61) 300mg x 2/d	IMATINIB (60) 400 mg/d	P
Moshë mesatare vjeç	45 (18 - 83)	44 (18 - 81)	0.8
Meshkuj	31 (51.8%)	33 (55%)	0.6
<i>Raca ose grupi etnik</i>			
Kaukaz	59 (97%)	57 (95%)	
Tjetër	2 (3%)	3 (5%)	0.7
Koha mesatare nga diagnoza	30 (14 - 88)	27 (14 - 67)	<0.01
<i>Risku Sokal</i>			
E ulët	21 (34.42%)	19 (32%)	
Intermediare	20 (33.78%)	21 (35%)	0.9
E lartë	20 (33.78%)	20 (33%)	
Përmasat e shpretkës ≥ 10 cm nën harkun brinjor	6 (10%)	8 (13%)	0.5
Hemoglobina mesatare g/dl	12.5 (5.6 - 17.1)	12.1 (6.4 - 17.3)	0.8
Numri i trombociteve 10 ³ /mm ³	412 (105 - 1250)	389 (110 - 1100)	0.2
Numri mesatar i leukociteve 10 ³ /mm ³	18 (12 - 330)	24 (16 - 440)	<0.01
Trajtime të mëparshme për LMC (hydroxyure)	31 (51%)	18 (30%)	0.02

Përsa i përket racës ose grupit etnik që i përkisnin pacientët në krahun e grupit Nilotinib ishin 59 pacientë, ose 97 % e pacientëve, të cilët i përkisnin racës së bardhë ose kaukaze dhe vetëm 2 pacientë nuk i përkisnin këtij grupi.

Në krahun e studimit Imatinib ishin 57 pacientë, ose 95% e pacientëve, të cilët i përkisnin racës së bardhë ose kaukaze. Dhe vetëm 3 pacientë, ose 5% e pacientëve të cilët i përkisnin një race ose grupi tjetër etnik.

Koha mesatare nga diagnoza në krahun e studimit Nilotinib ishte mesatarisht 30 ditë dhe varionte nga 14 deri në 88 ditë.

Koha mesatare nga diagnoza në krahun e studimit Imatinib ishte 27 ditë dhe varionte nga 14 deri në 67 ditë.

Është përdorur pikëzimi Sokal për të bërë shtresëzimin e pacientëve me Leukemi mieloide kronike në studimin tonë. Është një pikëzim i cili bëhet në diagnozë duke përdorur moshën e pacientit, përmasat e lienit, numrin e trombociteve dhe përqindjen e myeloblasteve. Është një pikëzim që mund t'i japë informacion klinikistit mbi prognozën e një pacienti të caktuar që në diagnozë.

Në shtresëzimin e bërë në grupin e pacientëve të trajtuar me Nilotinib ishin 21 pacientë ose 37.42% e pacientëve, të cilët u kategorizuan me risk të ulët sipas pikëzimit Sokal.

Në shtresëzimin e bërë në grupin e pacientëve të trajtuar me Imatinib ishin 19 pacientë ose 32% e pacientëve, të cilët u kategorizuan me risk të ulët sipas pikëzimit Sokal.

Në shtresëzimin e bërë në grupin e pacientëve të trajtuar me Nilotinib ishin 20 pacientë ose 33.78% e tyre, të cilët u kategorizuan me risk intermediar sipas pikëzimit Sokal.

Në shtresëzimin e bërë në grupin e pacientëve të trajtuar me Imatinib ishin 21 pacientë ose 35% e pacientëve, të cilët u kategorizuan me risk intermediar sipas pikëzimit Sokal.

Në shtresëzimin e bërë në grupin e pacientëve të trajtuar me Nilotinib ishin 20 pacientë ose 33.78% e pacientëve, të cilët u kategorizuan me risk të lartë sipas pikëzimit Sokal.

Në shtresëzimin e bërë në grupin e pacientëve të trajtuar me Imatinib ishin 20 pacientë ose 33% e pacientëve, të cilët u kategorizuan me risk të lartë sipas pikëzimit Sokal.

Splenomegalia është një tipar karakteristik i pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike dhe përmasat e lienit janë përfshirë në studimin tonë të matura ekografikisht ose/dhe me CT scan.

Përmasa e lienit është një ndër faktorët e riskut më të rëndësishëm dhe më të pavarur në Leukeminë mieloide kronike e megjithë këtë, roli i lienit në patogenezën e Leukemisë mieloide kronike është përcaktuar në një formë të varfër.⁸⁹

Në krahun e studimit Nilotinib ishin 6 pacientë ose 10% e pacientëve, të cilët kishin një lien me përmasa më të madh ose të barabartë me 10 cm nën harkun brinjor.

Në krahun e studimit Imatinib ishin 8 pacientë ose 13% e tyre, të cilët kishin një lien me përmasa më të madh ose të barabartë me 10 cm nën harkun brinjor.

Niveli mesatar i Hemoglobinës, e matur kjo në g/dl në krahun e grupit Nilotinib ishte 12.5 dhe varionte nga 5.6 deri në 17.1.

Niveli mesatar i Hemoglobinës, e matur kjo me g/dl në krahun e grupit Imatinib ishte 12.1 dhe varionte nga 6.4 deri në 17.5.

Numri mesatar i trombociteve ishte 412,000/ mm³ dhe varionte nga 105,000 deri në 1,250,000 për mm³ në krahun e studimit Nilotinib.

Numri mesatar i trombociteve ishte 389,000/ mm³ dhe varionte nga 110,000 deri në 1,100,000 për mm³ në krahun e studimit Imatinib.

Pacientët me Leukemi mieloide kronike kanë zakonisht një numër të rritur të leukociteve dhe kjo është zakonisht arsyeja e parë që këta pacientë paraqiten në konsultat e hematologjise. Aspirimi i palcës kockore mund të dallojë një reaksion leukomoid nga një fazë preleukemi mieloide kronike. Është studiuar edhe numri mesatar i leukociteve në momentin e diagnozës së pacientëve me Leukemi mieloide kronike të përfshirë në studimin tonë.

Në krahun e studimit me Nilotinib, numri mesatar i leukociteve ishte 18,000/mm³ dhe varionte nga 12,000 deri në 330,000 për mm³.

Në krahun e studimit Imatinib, numri mesatar i leukociteve ishte 24,000 dhe varionte nga 16,000 deri 440,000 për mm³.

Hydroxyurea është në një klasë medikamentesh që njihen me emrin antimetabolite dhe trajton kancerin, dhe në këtë rast Leukeminë mieloide kronike, duke ngadalësuar ose duke ndaluar rritjen e qelizave kancer në trupin e njeriut.

Hydroxyurea ka qenë medikamenti i vetëm i lejuar për trajtimin e pacientëve para trajtimit me tirozinë kinazë inhibitorë. Po ashtu, është studiuar edhe numri mesatar i ditëve të trajtimit me këtë medikament në të dy krahët e studimit. Allopurinol, një ksantinë oksidaze inhibitor, i është shtuar terapisë me hydroxyurea për t'u përgjigjur ndaj lizës tumorale dhe/ose nga çrregullimet metabolike.

Në krahun e studimit të trajtuar me Nilotinib, kanë qenë 31 pacientë ose 51% e tyre, të cilët morën një trajtim me hydroxyurea fillimisht.

Në krahun e studimit Imatinib, kanë qenë 18 pacientë ose 30% e tyre, të cilët u trajtuan me hydroxyurea para trajtimit me Imatinib.

Në fund të studimit prej 60 muajsh, pothuajse 92.68% e pacientëve në krahun Imatinib dhe 94.9% e pacientëve respektivisht në krahun e Nilotinib dhe Imatinib qëndruan nën trajtim. Arsyeja më e zakonshme për ndërprerje ose ulje të dozës gjatë studimit me këto medikamente ishin efektet anësore. Koha mesatare nën trajtim ka qenë 50 muaj në krahun e Nilotinib dhe 49.5 muaj në krahun Imatinib.

Në krahun e Nilotinib, 35 pacientë morën një dozë prej, ose më të madhe se 400 mg deri më të vogël ose të barabartë me 800 mg në ditë, ndersa 6 pacientë të tjerë morën një dozë më të madhe se 200 mg deri në më pak se 400 mg në ditë dhe intesiteti mesatar i dozës ka qenë 585 mg në ditë. Në krahun e Imatinib, 32 pacientë morën një dozë prej më të madhe se 200 mg dhe më të vogël ose të barabartë me 400 mg në ditë dhe 8 pacientë morën një dozë prej më të madhe se 400 mg në ditë deri më të vogël ose të barabartë me 600 mg në ditë. Intesiteti mesatar aktual i dozës ishte 389.3 mg në ditë.

Profili i sigurisë, efektet anësore hematologjike

Pjesa më e madhe e citopenive ndodhin në muajt e parë të trajtimit të Leukemisë mieloidë kronike dhe zakonisht janë të gradës së parë ose të dytë. Megjithatë, këto efekte anësore duhet të ndiqen në dinamikë. Zakonisht, mënyra më e mirë e trajtimit të tyre është me modifikimin e dozës apo qoftë edhe ndërprerjen për një periudhë të caktuar kohore ose rekomandohet terapia suportive me faktorë rritës si p.sh., faktorë stimulues të kolonive granulocitare dhe eritropoetinë. Nëse këto janë të pamjaftueshme, rekomandohen edhe trajtimi suportiv me masë eritrocitare ose me masa trombocitare. Ndaj, monitorimi i këtyre pacientëve është shumë i rëndësishëm të bëhet çdo javë në muajin e parë të trajtimit me Imatinib ose Nilotinib dhe më pas, çdo muaj për muajin e dytë dhe të tretë, e më pas çdo 3 muaj.

Pacientët, gjithashtu, duhet të edukohen të njohin shenjat dhe simptomat e efekteve anësore hematologjike, si p.sh., në rastin e anemisë, lodhje, dispne apo në rastin trombocitopenisë, njolla hemoragjike në lëkure. Në rastin e leukopenisë pacientët kanë një prirje ndaj infeksioneve të ndryshme që mund të jenë virale, bakteriale ose mykotike.

Në këtë mënyrë rekomandohet një ndjekje e ngushtë e pacientëve me Leukemi mieloidë kronike në fazë kronike nga konsultat e hematologjisë dhe duhet të egzistojë një bashkëpunim mjaft i mirë midis mjekut, e në këtë rast hematologut dhe pacientit.

Biopsia e palcës kockore në pacientë me Leukemi mieloidë kronike në remision komplet me pancitopeni sekondare nga Imatinib, në përgjithësi tregon hypoplazi të palcës me tipare morfologjike të anemisë aplastike ose të mielodisplazisë. Mielodisplazia e një linje ose e disa linjave mund të shoqërohet me eksces blastesh, e cila mund të evoluojë në Leukemi akute në pacientë me Leukemi mieloidë kronike.

Efekte anesore hematologjike

	NILOTINIB (Nr/%)	IMATINIB (Nr/%)	P
Anemi	31 (51%)	45 (75%)	<0.01
Neutropeni	33 (54%)	40 (67%)	0.2
Trombocitopeni	30 (50%)	36 (60%)	0.01

Janë studiuar sigurisht dhe efektet anësore hematologjike gjatë studimit me Nilotinib dhe Imatinib përkatësisht.

Në krahun e studimit Nilotinib është vënë re anemia si një efekt anësor në 31 pacientë ose në 51% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Imatinib është vënë re anemia si një efekt anësor në 45 pacientë ose në 75% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Nilotinib është vënë re neutropenia në 33 pacientë ose në 54% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Imatinib është vënë re neutropenia në 40 pacientë ose në 67% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Nilotinib është vënë re trombocitopenia në 30 pacientë ose në 50% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Imatinib është vënë re trombocitopenia në 36 pacientë ose në 60% të numrit total të pacientëve.

Efekte anësore jo hematologjike

	NILOTINIB (Nr/%)	IMATINIB (Nr/%)	P
Skuqje	20 (33%)	6 (10%)	0.01
Dhimbje koke	9 (15%)	4 (6%)	0.1
Nauze	7 (12%)	4 (6%)	0.3
Të vjella	4 (7%)	1 (2%)	0.2
Diarre	6 (10%)	15 (25%)	0.03
Lodhje	7 (12%)	5 (8%)	0.8
Mialgji	7 (12%)	6 (10%)	0.9
Edemë periferike	4 (7%)	11 (18%)	0.05
Edemë periorbitale	0 (0%)	9 (15%)	<0.01

Janë studiuar në këtë studim edhe efektet anësore jo hematologjike të dy grupeve të pacientëve.

Në krahun e studimit Nilotini, është vënë re skuqja në lëkure si një efekt anësor në 20 pacientë ose në 33% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Imatinib është vënë re skuqja në lëkure si një efekt anësor në 6 pacientë ose në 10% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Nilotinib është vënë re dhimbje koke si një efekt anësor në 9 pacientë ose në 15% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Imatinib është vënë re dhimbje koke si një efekt anësor në 4 pacientë ose në 6% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Nilotinib është vënë re nauze si një efekt anësor në 7 pacientë ose në 12% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Imatinib është vënë re nauze si një efekt anësor në 4 pacientë ose në 6% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Nilotinib është vënë re të vjella si një efekt anësor në 4 pacientë ose në 7% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Imatinib është vënë re të vjella si një efekt anësor në 1 pacient ose në 2% të numrit total të pacientëve.

Në krahun e studimit Nilotinib është vënë re diarre si një efekt anësor në 6 pacientë ose në 10% të numrit total të pacientëve .

Në krahuin e studimit Imatinib është vënë re diarre si një efekt anësor në 15 pacientë ose në 25% të numrit total të pacientëve.

Në krahuin e studimit Nilotinib është vënë re lodhje si një efekt anësor në 7 pacientë ose në 12% të numrit total të pacientëve.

Në krahuin e studimit Imatinib është vënë re lodhje në si një efekt anësor në 5 pacientë ose në 8% të numrit total të pacientëve.

Në krahuin e studimit Nilotinib është vënë re mialgji si një efekt anësor në 7 pacientë ose në 12% të numrit total të pacientëve.

Në krahuin e studimit Imatinib është vënë re mialgja si një efekt anësor në 6 pacientë ose në 10% të numrit total të pacientëve.

Në krahuin e studimit Nilotinib është vënë re edemë periferike si një efekt anësor në 4 pacientë ose në 7% të numrit total të pacientëve.

Në krahuin e studimit Imatinib është vënë re edemë periferike si një efekt anësor në 11 pacientë ose në 18% të numrit total të pacientëve.

Në krahuin e studimit Nilotinib nuk është vënë re edemë periorbitale si një efekt anësor.

Në krahuin e studimit Imatinib është vënë re edemë periorbitale si një efekt anësor në 9 pacientë ose në 15% të numrit total të pacientëve .

Efekte anësore në panelin biokimik

	NILOTINIB (Nr/%)	IMATINIB (Nr/%)	P
AST	25 (42%)	12 (20%)	0.06
ALT	43 (70%)	11 (18%)	<0.01
Lipazë	14 (23%)	6 (10%)	<0.01
Amilazë	10 (16%)	7 (12%)	0.4
Bilirubinë	27 (44%)	6 (10%)	<0.01
FAL	9 (15%)	18 (30%)	0.04
Glukozë	17 (28%)	11 (18%)	0.03
Kreatininë	2 (3%)	7 (12%)	0.08

Janë studiuar në këtë studim edhe efekte anësore në panelin biokimik të pacientëve nën studim.

Në krahu e studimit Nilotinib është vënë re një rritje e AST si një efekt anësor në 25 pacientë ose në 42% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Imatinib është vënë re një rritje e AST si një efekt anësor në 12 pacientë ose në 20% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Nilotinib është vënë re një rritje e ALT si një efekt anësor në 43 pacientë ose në 70% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Imatinib është vënë re një rritje e ALT si një efekt anësor në 11 pacientë ose në 18% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Nilotinib është vënë re një rritje e lipazës në 14 pacientë ose në 23% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Imatinib është vënë re një rritje e lipazës si një efekt anësor në 6 pacientë ose në 10% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Nilotinib është vënë re një rritje e amilazës si një efekt anësor në 10 pacientë ose në 16 % të numrit total të pacientëve .

Në krahu e studimit Imatinib është vënë re një rritje e amilazës në 7 pacientë ose në 12% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Nilotinib është vënë re një rritje e bilirubinës si një efekt anësor në 27 pacientë ose në 44% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Imatinib është vënë re një rritje e bilirubinës në 6 pacientë ose në 10% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Nilotinib është vënë re një rritje e FAL ose e fosfatazës alkaline si një efekt anësor në 9 pacientë ose në 15% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Imatinib është vënë re një rritje e FAL ose e fosfatazës alkaline si një efekt anësor në 18 pacientë ose në 30% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Nilotinib është vënë re një rritje e glicemisë si një efekt anësor në 17 pacientë ose në 28% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Imatinib është vënë re një rritje e glicemisë si një efekt anësor në 11 pacientë ose në 18% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Nilotinib është vënë re një rritje e kreatininës si një efekt anësor në 2 pacientë ose në 3% të numrit total të pacientëve.

Në krahu e studimit Imatinib është vënë re një rritje e kreatininës si një efekt anësor në 7 pacientë ose në 12% të numrit total të pacientëve.

Siguria, përmbledhje e efekteve anësore dhe menaxhimi i tyre.

Në të dyja krahet e studimit, efekti anësor më i zakonshëm që çoi në axhustim ose në ndërprerje të dozës ishte trombocitopenia.

Në krahun e studimit me medikamentin Nilotinib, 1 pacientë ndërpreu mjekimin për shkak të efekteve anësore që ishte neutropeni grada e 4-rt. Ndërsa në krahun e studimit Imatinib, një pacient ndërpreu mjekimin për shkak të efektit anësor që ishte pancitopenia në hemograme (dështim i palcës kockore). Menaxhimi i saj u bë me ndërprerjen e medikamentit dhe me faktorë rritës të kolonisë granulocitare në rastin neutropenisë. Ndërsa në rastin e dështimit të palcës kockore me faktorë rritës dhe me terapi suportive me masa eritrocitare e me masa trombocitare, përveç ndërprerjes së terapisë me Nilotinib ose Imatinib përkatesisht.

Efektet anësore më të zakonshme jo laboratorike ishin të gradës 1 ose të gradës 2. Efekti anësor më i zakonshëm jo laboratorik në krahun e studimit Nilotinib ishte rash kutan. Efekti anësor më i zakonshëm jo laboratorik në krahun e studimit Imatinib ishte edema periferike dhe edema e syve, e cila ka kontribuar në një frekuencë totale më të lartë të efekteve anësore të lidhura me retensionin e likideve në krahun e Imatinib (33%) krahasuar me krahun Nilotinib (7%).

Një efekt anësor jo laboratorik më i zakonshëm në krahun e studimit Imatinib ishte diarre në pothuajse 25% të pacientëve, dhe kjo kryesisht në muajt e parë të studimit. Menaxhimi i saj u bë kryesisht në një ndërprerje të terapisë për një kohë shumë të shkurtër.

Nuk janë shënuar evente iskemike kardiovaskulare duke përfshirë ketu edhe sëmundje të arterieve periferike në secilin krah të studimit.

Anomalitë laboratorike të njohura ose të raportuara për herë të parë ishin konsistente me profilin e sigurisë, tashmë të njohur të secilit medikament. Një rritje e nivelit të glicemisë ose anomali laboratorike të çdo gradë janë raportuar në 28% të rasteve në krahun e studimit Nilotinib versus 18% krahun e studimit Imatinib. Është raportuar vetëm një pacient në krahun e studimit Imatinib, i cili bëri diabet mellitus dhe ky pacient kishte histori familjare për diabet mellitus.

Një nga këta pacientë zhvilloi një rritje të gradës 4 të lipazës në një pikë të studimit, ndërsa pacientë të tjerë nuk kishin anomali biokimike të gradës 3-4.

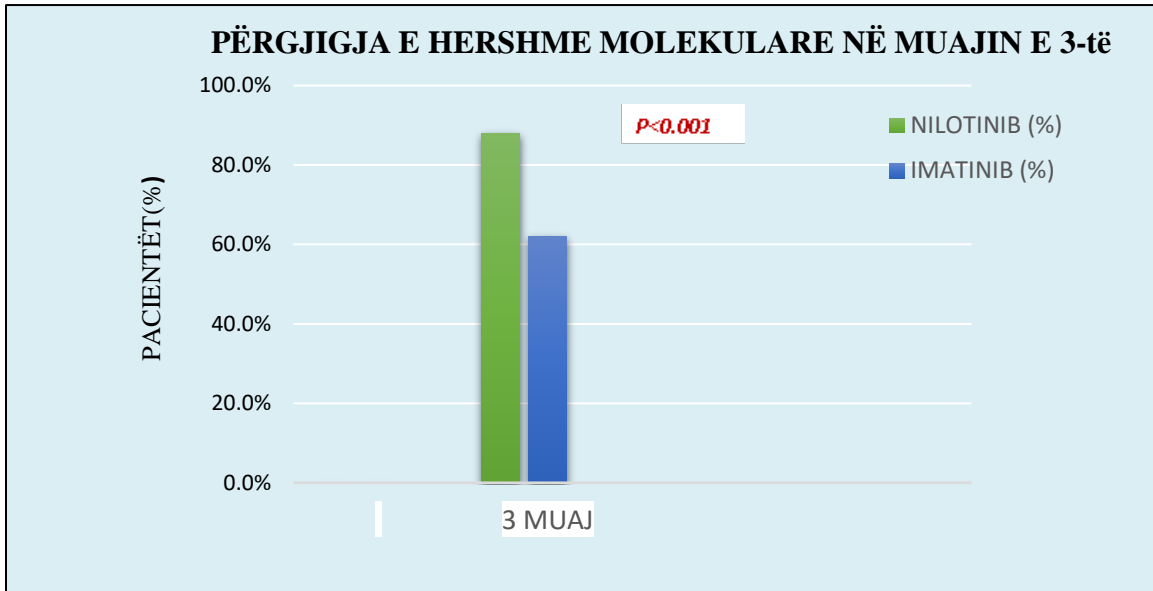
Përgjigja e hershme molekulare në muajin e 3-të

Është studiuar përgjigja e hershme molekulare në muajin 3-të në grupin tonë të pacientëve.

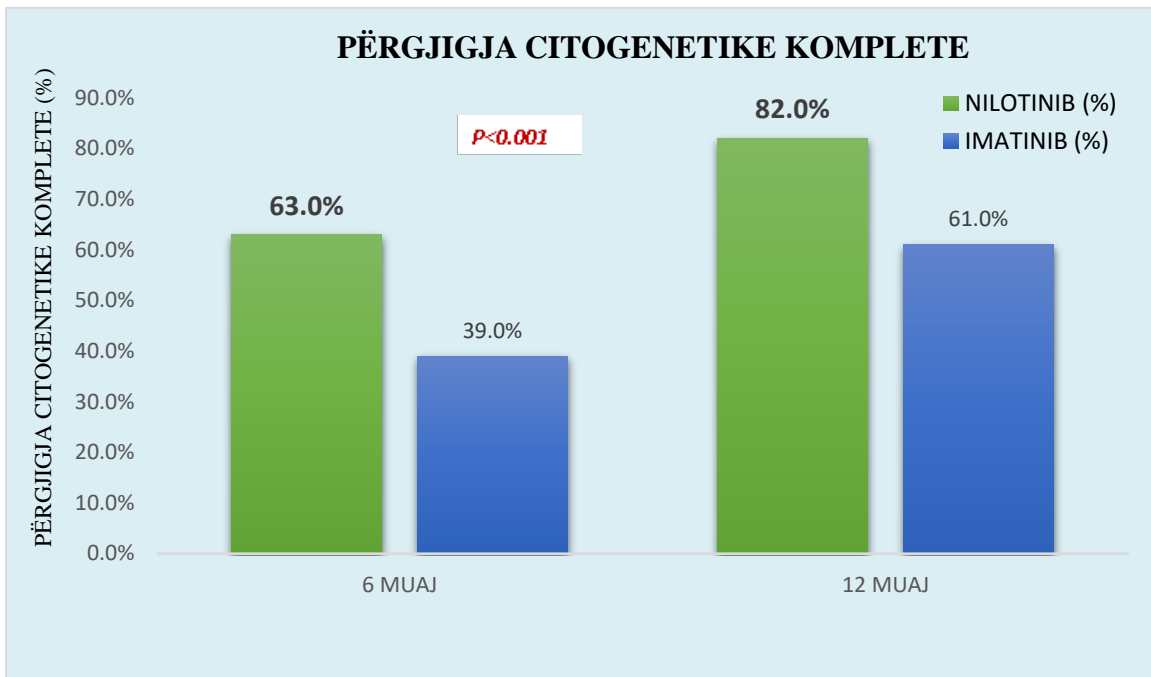
Në krahun e studimit Nilotinib ishin 88% e pacientëve, të cilët arritën në një përgjigje të hershme molekulare në muajin e 3-të të terapisë.

Në krahun e studimit Imatinib ishin 62% e pacientëve, të cilët arritën në një përgjigje të hershme molekulare në muajin e 3-të të terapisë.

Nga këto të dhena rekomandohet fillimi i trajtimit me Nilotinib në në linjë të parë në pacientët tanë pas diagnostikimit me Leukemi mieloide jo në fazë blastike dhe jo në fazë akselerimi.



Përgjigja citogenetike complete në muajin e 6-të dhe te 12-të .



Përgjigja citogenetike complete në muajin e 6-të ishte 39% në krahun e studimit Imatinib dhe 63% në krahun e studimit Nilotinib.

Përgjigja citogenetike në muajin e 12-të ishte 61% në krahun e studimit Imatinib dhe 82% në krahun e studimit Nilotinib.

Pra, është mjaft e qartë se Nilotinib është më efektiv në mundësinë e krijimit të një përgjigje citogenetike complete më të lartë në muajin e 6-të dhe të 12-të të studimit të pacientëve tanë. Këto rezultate janë të ngjashme me studimet e Imatinib versus Nilotinib në vende të ndryshme të botës, por sigurisht me diferencat dhe veçoritë e veta pasi kemi të bëjmë me grup popullatash genetikisht të ndryshme nga njëra-tjetra.

Në këtë studim Nilotinib ishte superior ndaj Imatinib, dhe kjo përkthehej në një progresion të sëmundjes më të ulët dhe në një mundësi transformimi drejt fazës së akselerimit ose fazës blastike mjaft më të ulët në grupin e studimit Nilotinib versus grupin e studimit Imatinib.

Të dhënat tona suportojnë Nilotinib si një zgjedhje në linjë të parë për pacientët e diagnostikuar me këtë sëmundje në fazë kronike.

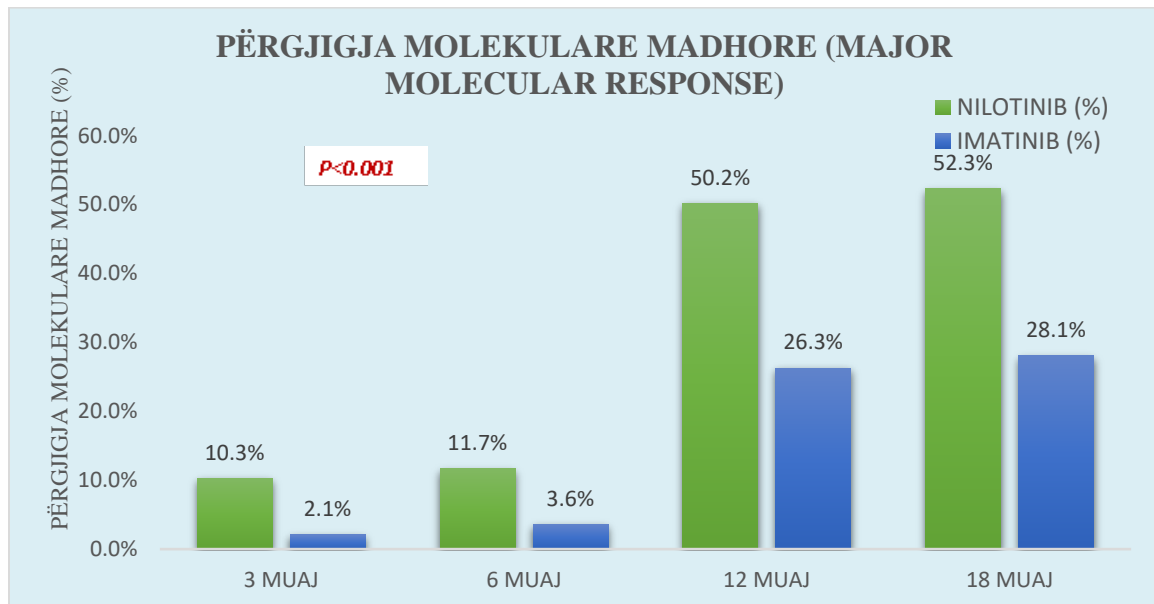
Përgjigja molekulare madhore në muajin e 3-të , 6-të ,12-të dhe te 18-të

Është studiuar në grupin tonë të studimit edhe përgjigja molekulare madhore në muajt 3, 6, 12, dhe 18.

Përgjigja molekulare madhore në muajin e 3-të ishte 10.3% në grupin e studimit Nilotinib 300 mgx2/po/d dhe vetëm 2.1 % me grupin e studimit Imatinib 400 mg/po/d.

Përgjigja molekulare madhore ishte 11.7% në grupin e studimit Nilotinib 300mgx2 po/d dhe vetëm 3.6% në grupin e studimit Imatinib 400 mg/po/d.

Është vënë re se përqindja e pacientëve që kishin arritur një përgjigje molekulare madhore në muajin e 3-të e ruanin atë edhe në muajin e 6-të dhe se përqindja e pacientëve që kishin arritur një përgjigje molekulare madhore në muajin e 12-të e ruanin atë edhe në muajin e 18-të.



Përgjigja molekulare madhore në muajin e 12-të ishte 50.2 % në krahun e studimit Nilotinib 300 mgx2 po/d, dhe në krahun e studimit Imatinib 400 mg/po/d ishte vetëm 26.3 %.

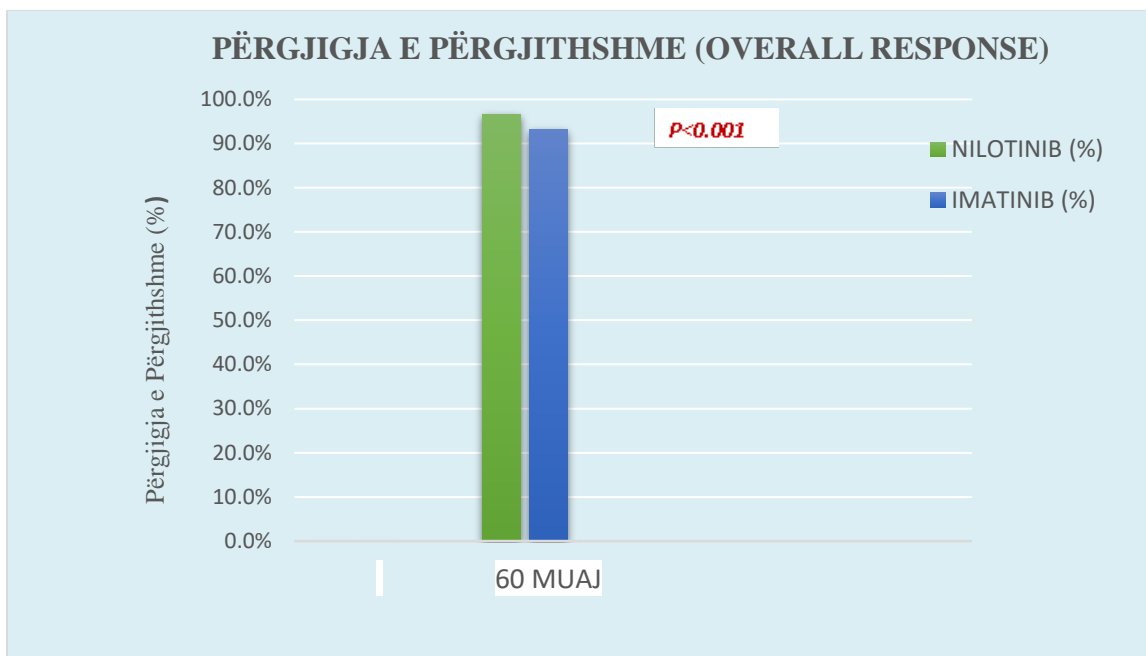
Përgjigja molekulare madhore në muajin e 18-të ishte 52.3% në krahun e studimit Nilotinib 300mg x2 po/d, dhe në krahun e studimit Imatinib 400mg/po/d vetëm 28.1%.

Është vënë re se përqindja e pacientëve që kishin arritur një përgjigje molekulare madhore në muajin e 12-të ishte pothuajse e njëjta përqindje që kishte arritur në këtë përgjigje pas 6 muajsh, pra në muajin e 18-të.

Asnjë pacient me progresion të sëmundjes në fazë akselerimi ose në fazë blastike nuk kishte arritur në një përgjigje të thellë molekulare.

Në kushtet e një përqindje të ngjashme të pacientëve që arrinin në një përgjigje molekulare madhore në muajin e 3-të, në muajin e 6-të, në muajin e 12-të dhe te 18-të, ne arritëm në një konkluzion mjaft të rëndësishëm, që ndoshta do të ishte e mjaftueshme një monitorim në muajin e 3-të dhe te 12-të te pacientëve me diagnozë Leukemi mieloide kronike në fazë kronike te sapodiagnostikuar nën trajtim me TKI , Imatinib ose Nilotinib në linje të parë.

Përgjigja e përgjithshme nga trajtimi



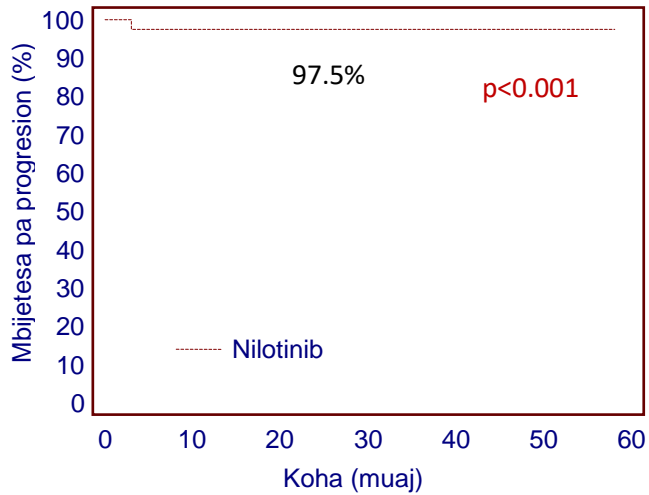
Përgjigja e përgjithshme nga trajtimi është kalkuluar në një ndjekje mesatare prej 60 muajsh në të dyja grupet e studimit Imatinib dhe Nilotinib.

Përgjigja e përgjithshme nga trajtimi ishte 96.7 % në krahun e studimit Nilotinib 300 mg x2 po/d dhe 93.3% në krahun e studimit Imatinib.

Në këto të dhëna vërehet superioriteti i Nilotinib versus Imatinib edhe pas një ndjekje mesatarisht prej 60 muajsh.

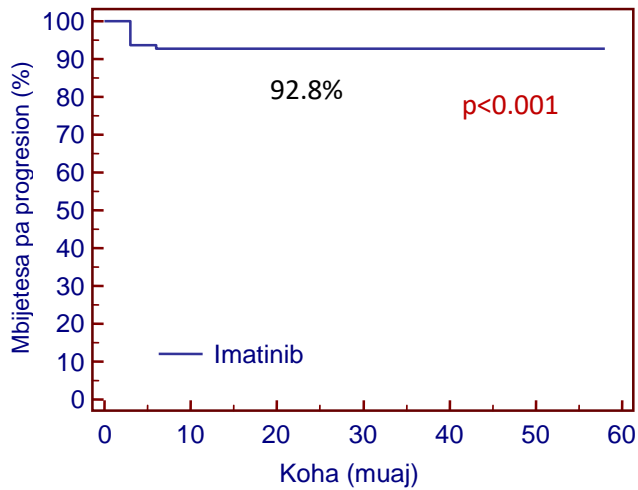
Mbijetesa pa progresion të sëmundjes

Është kalkuluar mbijetesa pa progresion të sëmundjes në grupin e trajtuar me Nilotinib 300 mg x2 po/d në një ndjekje mesatare prej 60 muajsh dhe kjo ka rezultuar në grafikun e mëposhtëm.



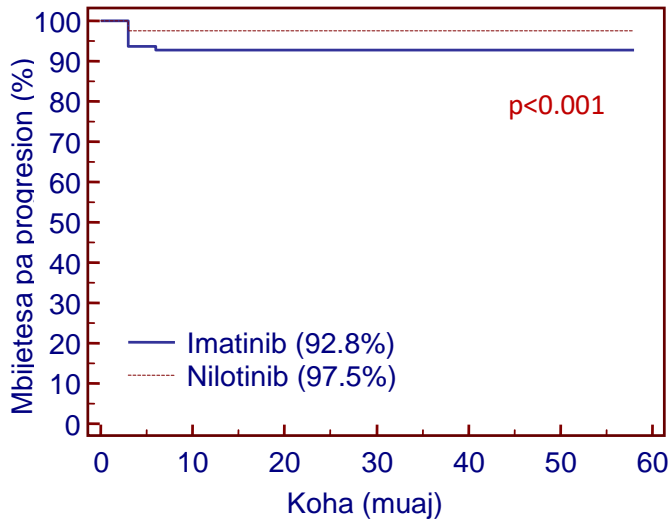
Mbijetesa pa progresion të sëmundjes në pacientë të trajtuar me Nilotinib. $P < 0.001$

Mbijetesa pa progresion të sëmundjes në pacientë të trajtuar me Nilotinib është 97.5% në një ndjekje mesatare prej 60 muajsh.



Mbijetesa pa progresion të sëmundjes në pacientë të trajtuar me Imatinib. $P < 0.001$

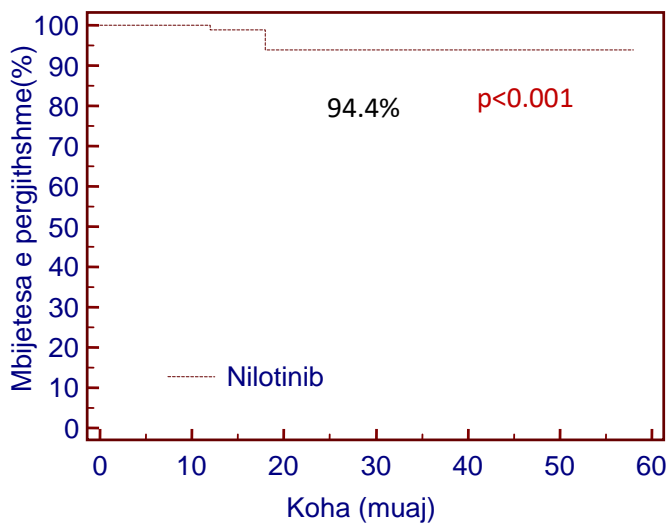
Mbijetesa pa progresion të sëmundjes në pacientë të trajtuar me Imatinib në një ndjekje mesatare prej 60 muajsh është 92.8%.



Mbijetesa pa progresion të sëmundjes mes dy medikamenteve. $P < 0.001$

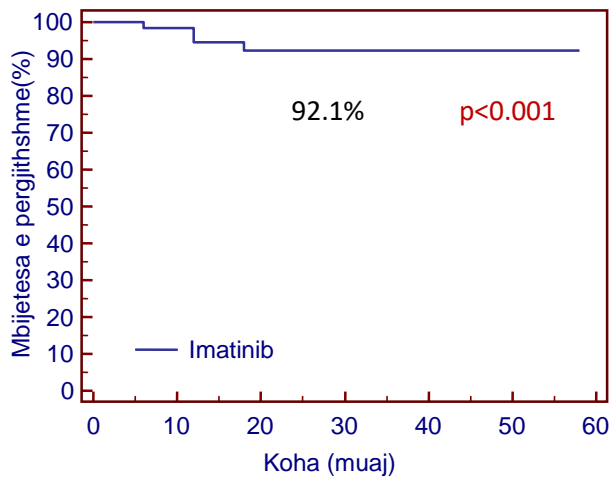
Ka një diferencë statistikisht sinjifikative midis dy medikamenteve në mbijetesën pa progresion të sëmundjes.

Pacientët të trajtuar me Nilotinib kanë një mbijetesë pa progresion të sëmundjes më të lartë krahasuar me pacientët e trajtuar me Imatinib.



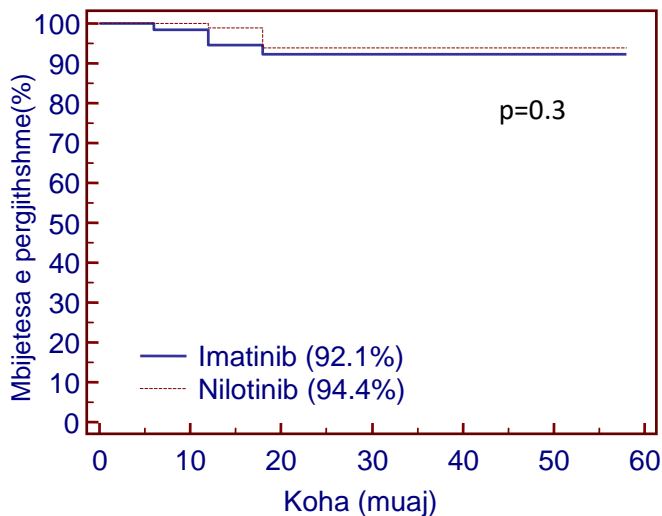
Mbijetesa e përgjithshme në pacientë të trajtuar me Nilotinib. $P < 0.001$

Mbijetesa e përgjithshme në pacientë të trajtuar me Nilotinib është 94.4 %.



Mbijetësa e përgjithshme në pacientë të trajtuar me Imatinib

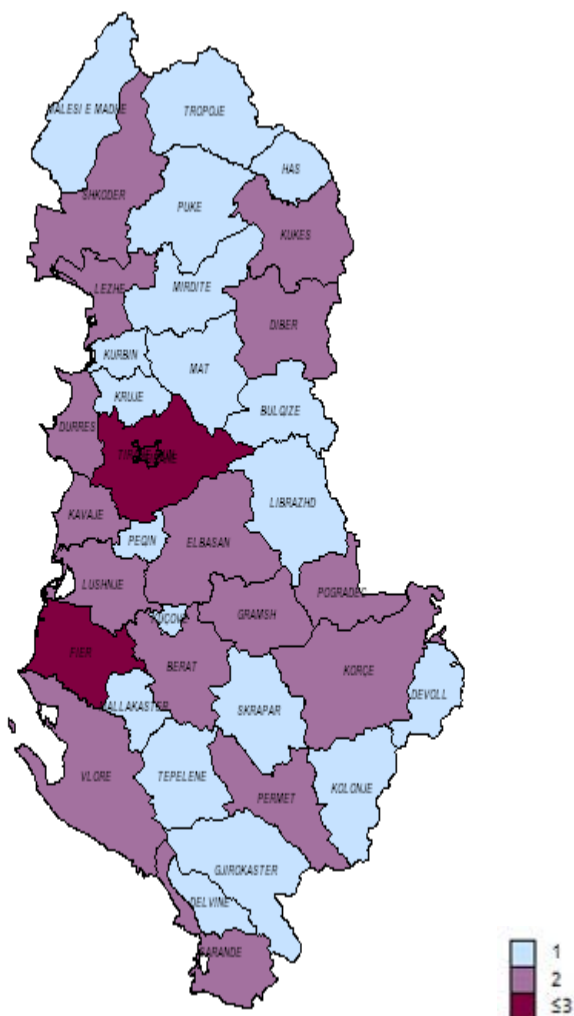
Mbijetesa e përgjithshme në pacientë të trajtuar me Imatinib është 92.1%



Tabelë krahasuese e mbijetesës së përgjithshme mes dy grupeve në studim.

Studimi i kryer në pacientët tanë ashtu sikurse në studimin ENEST tregon superioritetin e Nilotinib versus Imatinib në mbijetesën pa progresion të sëmundjes.

Pra, në këto kushte rekomandohet fort Nilotinib në linjë të parë të trajtimit të pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike, pasi e gjitha kjo përkthehet në një jetë me cilësore dhe në një prognozë më të mirë të pacientëve të trajtuar me Nilotinib në dozën 300 mg x2 po/, sigurisht nën një monitorim mjaft të afërt nga konsultatat te pacientëve tanë.



Shpërndarja gjeografike e pacientëve me Leukemi mieloide kronike në vendin tonë për 100,000 banorë

2.7.DISKUTIM

Rezultatet e këtij studimi kanë konfirmuar sigurinë dhe efikasitetin e Nilotinib dhe ashtu sikurse ka demonstruar edhe studimi ENEST më parë ky studim është mjaft specifik pasi na jep të dhëna mbi pacientë specifikë dhe pikërisht pacientë shqiptarë të sapodiagnostikuar

me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike nën trajtim në linjë të parë me imatinib dhe nilotinib .

Për shkak të diferencave midis etnive të popullatave mund të çojë në ndryshime të efikasitetit dhe të profilit të sigurisë së çdo medikamenti. Pikërisht këto lloj studimesh fokusohen në popullata pacientësh specifike, si p.sh. në këtë rast, në pacientë shqiptarë.¹⁰⁶

Ky është një hap përpara që i mundëson mjekët të bëjnë vendime trajtimi të personalizuar.

Përgjigjen kryesore ky studim e njohu në muajin e 3-të dhe të 12-të, kur një përgjigje statistikisht më e lartë e MMR (përgjigja molekulare madhore) në krahasim të studimit Nilotinib versus Imatinib, duke siguruar konfirmimin e parë prospektiv të rezultateve ENEST në një popullatë shqiptare.¹⁰⁶

Përveç kësaj Nilotinib induktoi një MMR (përgjigje molekulare madhore) më të shpejtë se Imatinib.

Në studimin ENEST analizat e kinetikës dhe të përgjigjes molekulare të arritura me Nilotinib dhe Imatinib, treguan një tendencë të ngjashme me studimin tone . Përmirësimet në përqindjen e MMR në pacientët e trajtuar me Nilotinib versus pacientëve të trajtuar me Imatinib kanë qenë konstante gjatë gjithë 5 viteve të ndjekjes. MMR (përgjigja molekulare madhore) kanë treguar që predikojnë një OS (mbijetesë të përgjithshme) dhe një PFS (mbijetesë pa progresion të sëmundjes) më të lartë. Nilotinib ka provuar të jetë superior krahasuar me Imatinib në të dyja këto parametra.⁹²

Krahasuar me studimin ENEST pacientët e përfshirë në këtë studim ishin më të rinj në moshë (mosha mesatare e pacientëve në studimin ENEST ishte 46 vjeç në krahasim të studimit Nilotinib dhe 48 vjeç në krahasim të studimit Imatinib krahasuar me 45 vjeç dhe 44 vjeç respektivisht në studimin tonë).

Arsyeja për këto diferenca nuk është e njohur ende dhe janë ende duke u studiuar.

Leukemia mieloide kronike shfaqet në çdo moshë.

Po ashtu, incidenca e saj rritet me moshën. Para prezantimit të Imatinib moshë ishte një faktor prognostik negativ. Pra, pacientët me një moshë më të re kanë një prognozë më të mirë pavarësisht indikatorëve të varfër prognostike.⁹³

Të dhënat për sa i përket sigurisë ishin mjaft të ngjashme me ato të studimeve të tjera dhe në studimin tonë nuk u identifikuan probleme të reja lidhur me sigurinë e medikamentit. Në një ndjekje prej vitesh, rash kutan, mialgja, nazofaringit, edema e syve dhe diarrea ishin të vetmet efekte anësore jo laboratorike që ndodhën në më shumë se 10% të pacientëve në secilin krah të studimit.

Në studime të tjera, një frekuencë më e madhe e eventeve kardiovaskulare janë raportuar gjatë trajtimit me Nilotinib sidomos kjo në rastin me sëmundje bashkëshoqëruese.

Një rritje të nivelit të glicemisë të gradës 1-2 ishte dicka më e zakonshme në krahun e studimit Nilotinib.

Nilotinib është shoqëruar me një rezultat më të mirë se Imatinib në të gjitha grupet e riskut.

Në konkluzion, rezultatet e këtij studimi demonstrojnë një përqindje më të lartë të MMR në muajin e 12-të në pacientë, të cilët trajtohen me Nilotinib 300 mg 2 herë në ditë versus Imatinib 400 mg një herë në ditë në pacientë shqiptarë me diagnozë LMC Ph+ në fazë kronike.¹⁰⁶

Në një ndjekje mesatare prej 5 vitesh balanca e beneficave të barit Nilotinib dhe Imatinib për trajtimin e pacientëve të rinj me dg. Leukemi mieloide kronike në fazë kronike është vlerësuar në mënyrë më të mirë se ndonjëherë në klinikën e Hematologjise në QSUT se ndonjëherë tjetër me parë. Nilotinib ka treguar një përgjigje më të lartë të përgjigjes dhe një përqindje më të ulët të progresionit të sëmundjes, një përqindje më të ulët të vdekjeve të lidhura me Leukeminë mieloide kronike dhe të mutacioneve BCR-ABL. Megjithatë, çdo TKI është shoqëruar me lloje të ndryshme efektsh anësore.

Në një studim të bërë pas konsolidimit me Nilotinib për 2 vite me një dozë 300 mg x2/po/d u studiua remisioni i lirë nga trajtimi. Remisioni i lirë nga trajtimi përkufizohet si ruajtja e një përgjigje të thellë molekulare pas ndërprerjes së medikamentit. Këta pacientë u monitoruan nga afër dhe në momentin e humbjes së përgjigjes së thellë molekulare, u rifillua trajtimi me Nilotinib. Të dhënat e këtij studimi tregojnë se është e sigurt të ndërpritet terapia me inhibitorë të tirozinë kinazës në pacientë me Leukemi mieloide kronike me një përgjigje të thellë molekulare pas dy vitesh trajtimi me Nilotinib.⁹⁴

Remisioni i lirë nga trajtimi përkufizohet si ruajtja e një përgjigje të thellë molekulare pas ndërprerjes së medikamentit. Këta pacientë u monitoruan nga afër dhe në momentin e humbjes së përgjigjes u vendosën sërish nën mjekim me Nilotinib.

Në të gjithë botën, më shumë se 2000 pacientë kanë tentuar remisionin e lirë nga trajtimi dhe në disa raste shumë të rralla është raportuar një transformim i sëmundjes në faza më të avancuara, siç janë faza e akselerimit ose faza blastike. Këto studime kanë kaluar edhe në praktikën klinike të shumë klinikistëve, megjithëse ka ende pyetje pse në disa pacientë ka një sukses në ndërprerjen e trajtimit me TKI e disa të tjerë jo. Të dhëna nga studime të ndryshme që janë ende duke u bërë, do na ndihmojnë të kemi një ide më të qartë se cilët janë kandidatët më të mirë për të tentuar ndërprerjen e trajtimit me TKI, si do të jete frekuenca e monitorimit, strategjitë optimale që një numër më i madh pacientësh të kenë akses në programet e ndërprerjes së trajtimit.⁹⁵

Duhet përmendur se të dhëna nga studime të shumta klinike dhe raporte të pacientëve të cilët kanë tentuar remisione pa trajtim, sugjerojnë se arritja e një përgjigjeje molekulare të thellë është mjaft e rëndësishme për një ndërprerje të suksesshme të TKI.

Pacientët të cilët kanë arritur një MR4 si përgjigjeje molekulare mund të konsiderohen si pacientë për të tentuar një remision pa trajtim në studime të ndryshme klinike, të cilat janë duke u zhvilluar edhe aktualisht.

Në vitet e fundit arritja e një përgjigjeje të hershme molekulare e barabartë kjo me një nivel BCR-ABL < 10% në bazë të IS ose shkallës internacionale dhe megjithëse studime të shumta kanë treguar rëndësinë e arritjes së kësaj përgjigjeje në muajin e 3-të. Vlera e kësaj përgjigjeje dhe intervenimi klinik bazuar në këtë përgjigje mbeten kontroverse për shkak të specificitetit të ulët për të parashikuar progresionin.⁹⁶

Megjithëse, arritja e përgjigjes së hershme molekulare EMR është një parashikues i mirë i së ardhmes kjo ende është e pamjaftueshme për të vendosur ndryshim terapi pasi disa pacientë që nuk e arrijnë këtë përgjigje sërish kanë një prognozë të mirë.

Duhet kombinuar përgjigjet e muajit të 3-të dhe të 6-të, për të diferencuar pacientët, por në të njëjtën kohë kjo mund të çonte në një vonëse për ndërrimin e terapisë në një terapi me potenciale në disa raste. NCNN rekomandon interpretimin me shumë kujdes të BCR-ABL1 me vlera lehtësisht më të larta se 10%, sidomos në rastet kur kemi një ulje të ndjeshme të kësaj vlere krahasuar me vlerën në momentin e diagnozës së Leukemisë mieloide kronike.⁹⁷

Në studime të tjera nivelet e BCR-ABL në muajin e 3-të janë parashikues kyç të së ardhmes së pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike. Udhëzimet e trajtimit për pacientët me Leukemi mieloide kronike përfshijnë analizën e muajit të tretë, si një analizë mjaft të rëndësishme dhe sensitive për të vlerësuar përgjigjen e trajtimit, pra, pikërisht EMR (përgjigje e hershme molekulare) me TKI në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.¹⁰⁷

Për pacientët me një BCR-ABL më të madhe se 10% në muajin e 3-të, nuk dihet ende nëse një ndryshim në terapi mund të përmirësojë të ardhmen e këtyre pacientëve

Pjesa më e madhe e pacientëve me Leukemi mieloide kronike kanë një jetëgjatësi të ngjashme me atë të popullatës normale. Një qëllim tjetër i trajtimit është të arrihet një përgjigje e thellë molekulare dhe të nderpritet me pas trajtimi për të parë mundësinë e një remisioni të lirë nga trajtimi. Një ndryshim në trajtim duhet të bëhet në rastin e intolerancës ose pamundësisë së arritjes së përgjigjes molekulare. Transplanti alogjenik i palcës duhet të shihet si një opsion terapeutik në faza të avancuara si faza e akselerimit ose faza blastike.⁹⁸

Përqindjet më të larta të përgjigjes molekulare dhe përqindjet më të ulëta të progresionit të Nilotinib krahasuar me barin Imatinib, indikojnë përdorimin e Nilotinib në linjë të parë

pasi mund të përmiresoje mbijetesën e përgjithshme në një mënyrë duke parandaluar progresionin e sëmundjes.⁹⁹

Me ardhjen e Imatinib dhe të TKI të gjeneratave të tjera, prognoza e pacientëve me Leukemi mieloide kronike është përmirësuar ndjeshëm. Në këtë mënyrë, shumica e pacientëve me këtë diagnozë jetojnë me këtë sëmundje dhe nuk do të jetë ajo shkak i vdekjes. Megjithatë kufizimet në fertilitet dhe në shtatëzani ,efektet anësore, toksiciteti financiar, aderenca me mjekimin, efekti në funksionët konjitive, aftësia për punë dhe aplikimi në popullatën pediatrike e të gjitha sa më sipër bëjnë që pacientët me këtë diagnozë, pavarësisht terapisë ekselente nuk jetojnë një jetë normale. Kurimi i sëmundjes së Leukemisë mieloide kronike, pra një sëmundje e padedektueshme në bazë të IS, pra shkallës internacionale, dhe mungesa e nevojës për terapi të përditshme duhet të jetë qëllimi final i këtij grupi pacientësh.¹⁰⁰

Siguria e observuar në të dy krahet të trajtimit ka qenë konsistente edhe me studime të tjera të kryera më parë.

Efektet anësore serioze të observuara në të dyja krahet e studimit dhe që çuan në ndërprerje të trajtimit për një periudhë të shkurtër kohore, ishin të ngjashme në krahun e studimit Imatinib dhe në krahun e studimit Nilotinib.

Rëndësia e përgjigjes së hershme daton para erës së TKI me Mahon et al të publikuara në 1998 dhe duke demonstruar rëndësinë e arritjes së një përgjigje hematologjike komplete pas 3 muajsh trajtimi me interferon. Rëndësia e përgjigjes së hershme molekulare u nënvizua nga Merrx et al, i cili zbuloi se $BCR-ABL1 < 20\%$ nga momenti i diagnozës pas dy muajve me terapi ishte parashikuese për një përgjigje citogenetike madhore.¹⁰¹

Në të dyja krahet e studimit, dështimi për të arritur një përgjigje molekulare të hershme është shoqëruar me një përqindje më të vogël të përgjigjes molekulare, një risk më të lartë të progresionit.

Pas një minimumi ndjekje prej 5 vitesh, përqindjet e përgjigjes së hershme molekulare, përgjigjes së thellë molekulare, përgjigja citogenetike, mbijetesë e përgjithshme dhe mbijetesë pa progresion të sëmundjes, ka qenë në mënyrë sinjifikative më e lartë në krahun e Nilotinib 300 mg 2 herë në ditë krahasuar me krahun Imatinib 400 mg po/d, e cila mund të përketet me arritjen e një përgjigje të hershme molekulare dhe rëndësinë e kësaj përgjigje në prognozën e pacientëve.

Mbijetesë pa progresion të sëmundjes (PFS) ishte gjithashtu më e lartë në krahun e studimit Nilotinib krahasuar me krahun e studimit Imatinib, duke tregur edhe njëherë superioritetin e Nilotinib në linjë të parë mjekimi në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike të sapodiagnostikuara.¹⁰⁷

Vlera e matjes se përgjigje molekulare në pacientë me këtë diagnozë është bërë gjithmonë e më e rëndësishme në aspekte të ndryshme të trajtimit të pacienteve. Rritja e niveleve të BCR-ABL1 mund të jetë e dhëna e parë që pacienti është rezistent ndaj TKI ose që kanë ndodhur mutacione të BCR-ABL.

Megjithëse ka evidencë që monitorimi molekular ka një rol të rëndësishëm, nuk duhet harruar vlera e përgjigjes citogenetike komplete.¹⁰²

Më shumë pacientë arritën një nivel BCR-ABL më të vogël ose të barabartë me 10% ose më të vogël ose të barabartë me 1% në bazë të IS (shkallës internacionale), në krahasim të studimit Nilotinib 300 mg 2 herë në ditë me një përqindje prej 88% versus 62% në krahasim të studimit Imatinib 100 mg 4 tab në ditë.

Një reduktim i intensitetit të dozës ose një ndërprerje e dozës është e shoqëruar me një dështim për të arritur një përgjigje të hershme molekulare në pacientë të trajtuar me Nilotinib, por jo në grupin e pacientëve të trajtuar me Imatinib.¹⁰³

Në pacientët e grupit nën trajtim me Nilotinib, risku Sokal kishte fare pak impakt në arritjen e përgjigjes së hershme molekulare në muajin e 3-të.

2.8.Konkluzione

Roli i monitorimit të pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike

Është thelbësore që mjekët hematologë të ndjekin në mënyrë të vazhdueshme gjatë gjithë terapisë pacientët me Leukemi mieloide kronike, të cilët janë duke u trajtuar me TKI . Në mënyrë tradicionale kjo është kryer çdo 3 muaj.

Studimi SIMPLICITY, një studim i gjerë i bërë në 7 vende të ndryshme, i cili ekzaminoi problemet e monitorimit të pacientëve, rezultoi se në vetëm 40% të pacientëve testoheshin me një nivel PCR 3 ose 4 herë në vit sidomos në vitin e parë kritik të trajtimit të tyre.

Ky studim zbuloi se standart rekomandimet e NCCN dhe ELN nuk kanë qenë të zbatuar sic duhet në praktikën klinike.

Në këtë mënyrë, pa një përgjigje ndaj TKI nuk mund të merren vendime të ndryshimit të terapisë. E gjithë kjo mund të ketë një ndikim sigurisht në të ardhmen e pacientëve .¹⁰⁴

Është e kuptueshme se në momentin që një pacient arrin një përgjigje të thellë molekulare MMR monitorimi mund të bëhet në një mënyrë më pak frekvente.

Në momentin e arritjes së një përgjigje të thellë molekulare, pacienti mund të futet në listë për t'u konsideruar për remision të lirë nga trajtimi.

Thujse 56% e pacientëve kanë përjetuar një gjendje ankthi në momentin e ndërprerjes së trajtimit dhe thujse e njëjta përqindje pacientësh përjetuan gjendje ankthi në momentin e rivendosjes së terapisë, në momentin e humbjes së përgjigjes së thellë molekulare. Në këtë mënyrë, klinikistët duhet të monitorojnë edhe mireqënien psikologjike të pacientëve pas ndërprerjes ose rifillimit të mjekimit me TKI.¹⁰⁵

Duke përdorur të gjitha këto të dhëna nga ky studim, në krahasim medikamenti Nilotinib versus Imatinib, ne kemi konfirmuar vlerën mjaft të rëndësishme parashikuese të nivelit të BCR-ABL në muajin e 3-të, në pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.

Është vënë re se përqindja e pacientëve me një përgjigje optimale në muajin e 3-të, ishte pothuajse e njëjta përqindje me pacientët në muajin e 6-të. Pacientët të cilët kishin arritur një përgjigje të thellë molekulare në muajin e 12-të, ishte e njëjtë edhe në muajin e 18-të.

Ndaj, në rekomandojmë një monitorim në muajin e 3-të dhe te 12-të, në pacientët me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike.

2.9.REKOMANDIME

1.Është mjaft i rëndësishëm monitorimi i pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike pas fillimit të terapisë me Imatinib ose me Nilotinib sidomos në vitin e parë dhe në të njëjtën kohë me kritik të trajtimit te tyre.

2. Rekomandohet fillimi i terapisë në linjë të parë me Nilotinib në paciente me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike duke u bazuar në rezultate si me sipër sugjerojnë se terapia në linjë të parë me Nilotinib, mund të lejojë më shumë pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike me kromozom Philadelphia pozitive për të arritur një përgjigje të hershme molekulare, më të thellë dhe për të pasur një të ardhme më të mirë të pacientëve.¹⁰⁶

3.Rekomandimi kryesor në këtë studim ishte që në vende me të ardhura të ulëta, si Shqipëria, ne duhet të monitorojmë pacientë me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike në muajin e 3-të dhe të 12-të, në vend të muajit 3-të, 6-të, 12-të dhe të 18-të, pasi ne arritëm në një konkluzion se pacientët që kishin një përgjigje optimale në muajin e 3-të, e kishin edhe në muajin e 6-të. Po ashtu, pacientët të cilët kishin një përgjigje optimale në muajin e 12-të, e kishin këtë përgjigje edhe në muajin e 18-të.¹⁰⁷

6. Për shkak të të ardhurave të ulëta dhe një kosto të lartë të monitorimit të këtyre pacientëve, sigurisht pa shkaktuar asnjë dëm tek pacientët dhe në prognozën e tyre, pas rezultateve të arritura në këtë studim, ne sugjerojmë që ndoshta kjo kosto e monitorimit duhet të shkojë për sigurimin e TKI ose inhibitorëve të tirozinë kinazës së gjeneratave të tjera për trajtimin e pacientëve në kushtet e prezencës vetëm të Imatinib dhe Nilotinib në këtë moment për trajtimin e këtij grupi pacientësh në vendin tonë.¹⁰⁷

7 Në konkluzion, ndoshta edhe për shkak të uljes së kosto-efikasitetit të trajtimit të pacientëve me Leukemi mieloide kronike në fazë kronike të trajtuar në linjë të parë me Nilotinib, duhet menduar edhe për ndërprerjen e mjekimit nën një kontroll mjaft të ngushtë nga mjeku hematolog i cili në një moment të dytë nëse këta pacientë bëjnë relaps mund të vendosë që të filloje sërish trajtimin me TKI .

Në këtë grup mund të përfshihen pacientë të cilët janë trajtuar me Nilotinib ose me një TKI të një gjenerate tjetër për tre vite ose edhe më shumë dhe që kanë arritur një përgjigje të thellë molekulare dhe që kjo e fundit i bën pacientë legjitim për të ndërprerë marrjen e këtij mjekimi.

3.0.BIBLIOGRAFIA

1.RefeMichael W. Deininger; Chronic Myeloid Leukemia: An Historical Perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008 (1): 418. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.418>renca

2.Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, et al. . Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2408-17; PMID:17151364; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062867>

3. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol.* 2010 Oct;47(4):302-11. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.07.001. PMID: 20875546.

4. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94 Suppl 2:S241-7. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25814090.

5. Maren Rohrbacher, Joerg Hasford, Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML), *Best Practice & Research Clinical Haematology*, Volume 22, Issue 3, 2009, Pages 295-302, ISSN 1521-6926,

6. Corso A, Lazzarino M, Morra E, Merante S, Astori C, Bernasconi P, Boni M, Bernasconi C. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation--a retrospective study of 443 patients. *Ann Hematol.* 1995 Feb;70(2):79-82. doi: 10.1007/BF01834384. PMID: 7880928.

7. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS core. *Blood.* 2011;118(3):686-692. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Singer JW, Adamson JW, Arlin ZA, Kempin SJ, Clarkson BD, Fialkow PJ. Chronic myelogenous leukemia: in vitro studies of hematopoietic regulation in a patient undergoing intensive chemotherapy. *J Clin Invest.* 1981 Jun;67(6):1593-8. doi: 10.1172/jci110193. PMID: 6940866; PMCID: PMC370732.
9. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol.* 2011;730:33-61. doi: 10.1007/978-1-61779-074-4_4. PMID: 21431633.
10. Pane F, Intrieri M, Quintarelli C, Izzo B, Muccioli GC, Salvatore F. BCR/ABL genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene.* 2002 Dec 9;21(56):8652-67. doi: 10.1038/sj.onc.1206094. PMID: 12476311.
11. Sazawal S, Chhikara S, Singh K, Chaubey R, Mahapatra M, Seth T, Saxena R. Distribution of common BCR-ABL fusion transcripts and their impact on treatment response in Imatinib treated CML patients: A study from India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019 Apr-Jun;62(2):256-260. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_726_17. PMID: 30971550.
12. Sanada I, Yamamoto S, Ogata M, Kawakita M, Kawano F, Fujiwara H, Tanaka R, Kumagai E, Takatsuki K. Detection of Philadelphia chromosome in chronic neutrophilic leukemia. *Jpn J Clin Oncol.* 1985 Sep;15(3):553-8. PMID: 3863979.
13. Schemionek M, Elling C, Steidl U, Bäumer N, Hamilton A, Spieker T, Göthert JR, Stehling M, Wagers A, Huettner CS, Tenen DG, Tickenbrock L, Berdel WE, Serve H, Holyoake TL, Müller-Tidow C, Koschmieder S. BCR-ABL enhances differentiation of long-term repopulating hematopoietic stem cells. *Blood.* 2010 Apr 22;115(16):3185-95. doi: 10.1182/blood-2009-04-215376. Epub 2010 Jan 6. PMID: 20053753; PMCID: PMC2858483.
14. Skorski T, Nieborowska-Skorska M, Wlodarski P, et al. Blastic transformation of p53-deficient bone marrow cells by p210bcr/abl tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(23):13137-13142. doi:10.1073/pnas.93.23.13137
15. Sherbenou DW, Hantschel O, Kaupe I, et al. BCR-ABL SH3-SH2 domain mutations in chronic myeloid leukemia patients on imatinib. *Blood.* 2010;116(17):3278-3285. doi:10.1182/blood-2008-10-183665
16. Dai Z, Pendergast AM. Abi-2, a novel SH3-containing protein interacts with the c-Abl tyrosine kinase and modulates c-Abl transforming activity. *Genes Dev.* 1995 Nov 1;9(21):2569-82. doi: 10.1101/gad.9.21.2569. PMID: 7590236.
17. Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF. Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature.* 328:1987-342344
18. Puill L, Liu J, Gish Get al. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway. *EMBO J.* 13:1994-764773

19. Harrison DA. The Jak/STAT pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(3):a011205. Published 2012 Mar 1. doi:10.1101/cshperspect.a011205
20. IlariaRLJrVan EttenRAP210 and P190(BCR/ABL) induce the tyrosine phosphorylation and DNA binding activity of multiple specific STAT family members. *J Biol Chem.* 27119963170431710
21. Bedi A, Zehnbauser BA, Barber JP, Sharkis SJ, Jones RJ. Inhibition of apoptosis by BCR-ABL in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1994 Apr 15;83(8):2038-44. PMID: 8161775.
22. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(10):1440-1454. doi:10.1016/j.mayocp.2015.08.010
23. Thompson, P. A., Kantarjian, H. M., & Cortes, J. E. (2015). Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic proceedings, 90*(10), 1440–1454. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.010>
24. Levy RA, Mardones MA, Burch MM, Krause JR. Myeloid sarcoma as the presenting symptom of chronic myelogenous leukemia blast crisis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2014;27(3):246-249. doi:10.1080/08998280.2014.11929127
25. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014005. Published 2014 Jan 2. doi:10.4084/MJHID.2014.005
26. García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy and Safety. *Front Oncol.* 2019;9:603. Published 2019 Jul 3. doi:10.3389/fonc.2019.00603
27. Yilmaz M, Abaza Y, Jabbour E. Selecting the best frontline treatment in chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(2):145-157. doi:10.1007/s11899-015-0254-5
28. Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemother Res Pract.* 2014;2014:357027. doi:10.1155/2014/357027
29. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014007. Published 2014 Jan 2. doi:10.4084/MJHID.2014.007
30. Flynn KE, Atallah E. Quality of Life and Long-Term Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(2):80-85. doi:10.1007/s11899-016-0306-5
31. Paul TR, Uppin SG, Uppin MS, Jacob RT, Rao DR, Rajappa SJ. Evaluation of Cytopenias Occurring in Imatinib Treated Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010;26(2):56-61. doi:10.1007/s12288-010-0030-6

32. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014007. Published 2014 Jan 2. doi:10.4084/MJHID.2014.007
33. Valent P. Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML): Current concepts on pathogenesis and new emerging pharmacologic approaches. *Biologics*. 2007;1(4):433-448.
34. Jorge Cortes, Hagop Kantarjian; How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood* 2012; 120 (7): 1390–1397. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-378919>
35. Tsukagoshi S. [Hydrea, an effective drug for chronic myelogenous leukemia]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1992 Nov;19(13):2275-80. Japanese. PMID: 1444498.
36. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Apr;11(2):71-9. doi: 10.1007/s11899-016-0309-2. PMID: 26922746.
37. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Chronic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(4):589-612. doi:10.1016/j.hoc.2017.04.007
38. Lau A, Seiter K. Second-line therapy for patients with chronic myeloid leukemia resistant to first-line imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Jun;14(3):186-96. doi: 10.1016/j.clml.2013.11.002. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24456839
39. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Jun;15(6):323-34. doi: 10.1016/j.clml.2015.03.006. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25971713; PMCID: PMC5141582.
40. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):237-242. doi:10.1182/hematology.2020006911
41. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, Rimpiläinen J, Mustjoki S, Smykla R, Wild R, Luo R, Arnan M, Brethon B, Eccersley L, Hjorth-Hansen H, Höglund M, Klamova H, Knutsen H, Parikh S, Raffoux E, Gruber F, Brito-Babapulle F, Dombret H, Duarte RF, Elonen E, Paquette R, Zwaan CM, Lee FY. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):1005-12. doi: 10.1182/blood-2008-02-140665. Epub 2008 May 13. PMID: 18477770.
42. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, Robak T, Khoroshko N, Masszi T, Skotnicki A, Hellmann A, Zaritsky A, Golenkov A, Radich J, Hughes T, Countouriotis A, Shah N. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5143-50. doi: 10.1182/blood-2006-11-056028. Epub 2007 Feb 22. PMID: 17317857.

43. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Charbonnier A, Khoroshko N, Paquette RL, Deininger M, Collins RH, Otero I, Hughes T, Bleickardt E, Strauss L, Francis S, Hochhaus A. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3204-12. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9260. Epub 2008 Jun 9. PMID: 18541900.
44. Weisberg, E., Manley, P., Mestan, J. *et al*. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of *BCR-ABL*. *Br J Cancer* **94**, 1765–1769 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603170>
45. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):6041-51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884523; PMCID: PMC4979100.
46. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-1145. doi:10.1182/blood-2010-03-277152
47. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P. 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 Nov 15;110(10):3540-6. doi: 10.1182/blood-2007-03-080689. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17715389.
48. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Shou Y, Gallagher NJ, Blakesley R, Baccarani M, Cortes J, le Coutre PD. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011 Jan 27;117(4):1141-5. doi: 10.1182/blood-2010-03-277152. Epub 2010 Nov 22. PMID: 21098399; PMCID: PMC4916554.
49. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1044-54. doi: 10.1038/leu.2016.5. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26837842; PMCID: PMC4858585.

50. König H, Copland M, Chu S, Jove R, Holyoake TL, Bhatia R. Effects of dasatinib on SRC kinase activity and downstream intracellular signaling in primitive chronic myelogenous leukemia hematopoietic cells. *Cancer Res.* 2008;68(23):9624-9633. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-1131
51. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood.* 2011 Oct 27;118(17):4567-76. doi: 10.1182/blood-2011-05-355594. Epub 2011 Aug 24. Erratum in: *Blood.* 2013 Oct 3;122(14):2524. PMID: 21865346; PMCID: PMC4916618.
52. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, Durrant S, Kantarjian HM, Khoury HJ, Zaritskey A, Shen ZX, Jin J, Vellenga E, Pasquini R, Mathews V, Cervantes F, Besson N, Turnbull K, Leip E, Kelly V, Cortes JE. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol.* 2014 Jul;89(7):732-42. doi: 10.1002/ajh.23728. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24711212; PMCID: PMC4173127.
53. Merkulova A, Mitchell SC, Stavrou EX, Forbes GL, Schmaier AH. Ponatinib treatment promotes arterial thrombosis and hyperactive platelets. *Blood Adv.* 2019;3(15):2312-2316. doi:10.1182/bloodadvances.2019000034
54. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf (Accessed on January 22, 2014).
55. Jain P, Kantarjian H, Jabbour E, Gonzalez GN, Borthakur G, Pemmaraju N, Daver N, Gachimova E, Ferrajoli A, Kornblau S, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J. Ponatinib as first-line treatment for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2015 Sep;2(9):e376-83. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00127-1. PMID: 26436130; PMCID: PMC4587395.
56. Chan O, Talati C, Isenalumhe L, et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2020;4(3):530-538. doi:10.1182/bloodadvances.2019000268
57. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf (Accessed on January 22, 2014).
58. Gafter-Gvili A, Leader A, Gurion R, Vidal L, Ram R, Shacham-Abulafia A, Ben-Bassat I, Lishner M, Shpilberg O, Raanani P. High-dose imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients--systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2011 Aug;86(8):657-62. doi: 10.1002/ajh.22076. PMID: 21761431.
59. Petzer AL, Fong D, Lion T, et al. High-dose imatinib induction followed by standard-dose maintenance in pre-treated chronic phase chronic myeloid leukemia patients--final a

analysis of a randomized, multicenter, phase III trial. *Haematologica*. 2012;97(10):1562-1569. doi:10.3324/haematol.2011.060087

60. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deringer M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):6041-51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884523; PMCID: PMC4979100.

61. Barrett AJ, Ito S. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century. *Blood*. 2015;125(21):3230-3235. doi:10.1182/blood-2014-10-567784

62. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011 Jan 20;117(3):755-63. doi: 10.1182/blood-2010-08-301341. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966165.

63. Stein B, Smith BD. Treatment options for patients with chronic myeloid leukemia who are resistant to or unable to tolerate imatinib. *Clin Ther*. 2010 May;32(5):804-20. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.05.003. PMID: 20685492; PMCID: PMC4086628.

64. Breccia M, Alimena G. Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors (Tki) as Salvage Therapy for Resistant or Intolerant Patients to Prior TKIs. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014003. Published 2014 Jan 2. doi:10.4084/MJHID.2014.003

65. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012;119(8):1838-1843. doi:10.1182/blood-2011-10-383000

66. Nicolini FE, Ibrahim AR, Soverini S, et al. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. *Haematologica*. 2013;98(10):1510-1516. doi: 10.3324/haematol.2012.080234

67. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, Foà R, Breccia M. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719826444. Published 2019 Mar 1. doi:10.1177/2040620719826444

68. Nicolini FE, Houry HJ, Akard L, et al. Omacetaxine mepesuccinate for patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to two or more tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(7):e78-e79. doi:10.3324/haematol.2012.083006

69. Cortes JE, Kantarjian HM, Rea D, et al. Final analysis of the efficacy and safety of omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic- or accelerated-phase chronic myeloid le

ukemia: Results with 24 months of follow-up. *Cancer*. 2015;121(10):1637-1644. doi:10.1002/cncr.29240

70. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood*. 2012;120(13):2573-2580. doi:10.1182/blood-2012-03-415307

71. Champlin R, Jabbour E, Kebriaei P, Anderlini P, Andersson B, de Lima M. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1(Suppl 1):S96-S100. doi:10.1016/j.clml.2011.03.028

72. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124(3):344-353. doi:10.1182/blood-2014-02-514778

73. Trajkovska I, Georgievski B, Cevreska L, Gacovski A, Hasan T, Nedeska-Minova N. Early and Late Complications in Patients with Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cell - Case Report. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(3):340-343. Published 2017 May 9. doi:10.3889/oamjms.2017.038

74. Porter DL, Roth MS, McGarigle C, Ferrara JL, Antin JH. Induction of graft-versus-host disease as immunotherapy for relapsed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994 Jan 13;330(2):100-6. doi: 10.1056/NEJM199401133300204. PMID: 8259165.

75. Pidala J, Kim J, Schell M, et al. Race/ethnicity affects the probability of finding an HLA-A, -B, -C and -DRB1 allele-matched unrelated donor and likelihood of subsequent transplant utilization. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):346-350. doi:10.1038/bmt.2012.150

76. Onida F, Ball G, Kantarjian HM, Smith TL, Glassman A, Albitar M, Scappini B, Rios MB, Keating MJ, Beran M. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2002 Oct 15;95(8):1673-84. doi: 10.1002/cncr.10832. PMID: 12365015.

77. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Jan;95(1):97-115. doi: 10.1002/ajh.25684. PMID: 31736132.

78. Reilly, J.T. (2002), CHRONIC NEUTROPHILIC LEUKAEMIA: A DISTINCT CLINICAL ENTITY?. *British Journal of Haematology*, 116: 10-18.

79. Vidyadharan S, Joseph B, Nair SP. Chronic Eosinophilic Leukemia Presenting Predominantly with Cutaneous Manifestations. *Indian J Dermatol*. 2016;61(4):437-439. doi:10.4103/0019-5154.185716

80. Gotlib, J., Cools, J. Five years since the discovery of *FIP1L1-PDGFR*A: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia* **22**, 1999–2010 (2008).
81. Franco Locatelli, Charlotte M. Niemeyer; How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125 (7): 1083–1090.
82. Guru Murthy GS, Atallah E. Treatment-Free Remission in CML: the US Perspective. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019 Feb;14(1):56-61. doi: 10.1007/s11899-019-0496-8. PMID : 30645715.
83. Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2019;94(3):346-357. doi:10.1002/ajh.25342
84. Legros L, Rousselot P, Giraudier S, Tulliez M, Hugué F, Nicolini FE, Mahon FX. Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. *Blood.* 2012 Aug 30;120(9):1959-60. doi: 10.1182/blood-2012-02-408229. PMID: 22936742; PMCID: PMC3433098.
85. Copland M. Is There a Role for Dose Modification of TKI Therapy in CML?. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(4):337-345. doi:10.1007/s11899-019-00524-w
86. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2251-9. doi: 10.1056/NEJMoa0912614. Epub 2010 Jun 5. PMID: 20525993.
87. Press RD. Major molecular response in CML patients treated with tyrosine kinase inhibitors: the paradigm for monitoring targeted cancer therapy. *Oncologist.* 2010;15(7):744-749. doi:10.1634/theoncologist.2010-0055
88. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94 Suppl 2:S241-7. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25814090.
89. Mirle Schemionek, Christian Elling, Linda Kamp, Tilmann Spieker, Wolfgang E. Berdel, Carsten Mueller-Tidow, Steffen Koschmieder; Role of the Spleen In CML: Lessons from an Inducible Transgenic Mouse Model.. *Blood* 2010; 116 (21): 3384. doi:
90. Schmitt-Graeff A, Hochhaus A. Hämatologische Nebenwirkungen der Tyrosinkinaseinhibition mit Imatinib [Hematological side effects of tyrosine kinase inhibition using imatinib]. *Pathologe.* 2006 Feb;27(1):40-6. German. doi: 10.1007/s00292-005-0806-x. PMID: 16421705.

91. Vener C, Banzi R, Ambrogi F, et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020; 4(12):2723-2735. doi:10.1182/bloodadvances.2019001329
92. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menses HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016 May;30(5):1044-54. doi: 10.1038/leu.2016.5. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26837842; PMCID: PMC4858585.
93. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Younger patients with chronic myeloid leukemia do well in spite of poor prognostic indicators: results from the randomized CML study IV. *Ann Hematol.* 2014;93(1):71-80. doi:10.1007/s00277-013-1937-4
94. Takahashi N, Nishiwaki K, Nakaseko C, et al. Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan. *Haematologica.* 2018;103(11):1835-1842. doi:10.3324/haematol.2018.1948
95. Molica M, Noguera NI, Trawinska MM, Martinelli G, Cerchione C, Abruzzese E. Treatment free remission in chronic myeloid leukemia: Lights and shadows. *Hematol Rep.* 2020;12(Suppl 1):8950. Published 2020 Sep 21. doi:10.4081/hr.2020.8950
96. Harrington P, Kizilers A, de Lavallade H. The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(2):79-84. doi:10.1007/s11899-017-0375-0
97. Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1):168-176. doi:10.1182/asheducation-2018.1.168
98. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
99. Jabbour EJ, Hughes TP, Cortés JE, Kantarjian HM, Hochhaus A. Potential mechanisms of disease progression and management of advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(7):1451-1462. doi:10.3109/10428194.2013.845883
100. Flynn KE, Atallah E. Quality of Life and Long-Term Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(2):80-85. doi:10.1007/s11899-016-0306-5
101. Harrington P, Kizilers A, de Lavallade H. The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(2):79-84. doi:10.1007/s11899-017-0375-0

102. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer*. 2008;112(10):2112-2118. doi:10.1002/cncr.23427

103. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014;123(9):1353-1360. doi:10.1182/blood-2013-06-510396

104. Goldberg SL, Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, et al. First-line treatment selection and early monitoring patterns in chronic phase-chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol*. 2017;92(11):1214-1223. doi:10.1002/ajh.24887

105. Sharf, G., Marin, C., Bradley, J.A. *et al.* Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: the patient perspective and areas of unmet needs. *Leukemia* **34**, 2102–2112 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0867-0>

106. NILOTINIB VS IMATINIB IN ALBANIAN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE. Author(s): Alma Cili, Pal Xhumari, Polikron Pulluqi, Tatjana Caja, Elsuarta Calliku, Adella Perolla ,Arben Ivanaj

(Abstract release date: 05/17/18) EHA Library. Cili A. 06/14/18; 216302; PB1910

107. THE IMPORTANCE OF MOLECULAR MONITORING CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) PATIENTS ON MONTHS 3 AND 12 IN LOW INCOME-COUNTRIES LIKE ALBANIA

Author(s): Alma Cili, Polikron Pulluqi, Tatjana Caja, Elsuarta Calliku , Adela Perolla, Arben Ivanaj

(Abstract release date: 05/14/20) EHA Library. Cili A. 06/12/20; 297876; PB1960

Përmbajtja e temës

Përmbajtja e temës	Faqja
Parathënie.....	7

Kapitulli I _____

1. Sfondi teorik	
1.1.Leukemia mieloide kronike	8
1.2.Epidemiologjia.....	9
1.3.Stadifikimi	10
1.4.Citokinetika	11
1.5.Citogenetika.....	11
1.6.Biologjia molekulare	12
1.7.Klinika.....	15
1.8.Diagnoza	16
1.9.Trajtimi.....	18
1.10.Monitorimi	35

Kapitulli II _____

2.1. Qëllimi i studimit.....	40
2.2. Materiale dhe metoda	42
2.2.1 Pacientët e përfshirë.....	42
2.2.2 Pacientët e përjashtuar.....	42
2.3. Objektivat e studimit	43
2.4. Vlerësimi i përgjigjes	43
2.5. Analiza statistikore	44
2.6.Rezultate	45
2.7.Diskutim.....	61
2.8.Konkluzione.....	67
2.9.Rekomandime	68
3.0.Bibliografia	70

