

# **KROONILINE MÜELOIDNE LEUKEEMIA**

Diagnoosimise ja ravi juhis

Eesti Hematoloogide Selts

2006

# Sisukord

1. Koostamise eesmärk
2. Eessõna
3. Sissejuhatus
4. Mõisted ja lühendid
5. Diagnostilised kriteeriumid ja uuringud
  - 5.1. Diagnostilised kriteeriumid ja staadiumitesse jaotamine
  - 5.2. Diagnostilised ja organsüsteemide funktsiooni hindamiseks teostatavad uuringud
  - 5.3. Täpsustavad uuringud
6. Prognostilised faktorid
  - 6.1. Ebasoodsa prognoosi näitajad diagnoosimisel
  - 6.2. Sokali riski skoor
  - 6.3. Hasfordi riski skoor
  - 6.4. Tsütogeneetiline klonaalne evolutsioon
7. Kroonilise müeloidse leukeemia ravi
  - 7.1. Kroonilise faasi ravi
    - 7.1.1. Tsütogeneetilist ravivastust indutseeriv ravi
      - 7.1.1.1. Alfa-interferooni ja keemiaravi kombinatsioon
      - 7.1.1.2. Imatiniib
      - 7.1.1.3. Vereloome tüvirakkude siirdamine
    - 7.1.2. Palliatiivne ravi
      - 7.1.2.1. Hüdroksüürea
      - 7.1.2.2. Busulfaan
    - 7.1.3. Kroonilise faasi ravi juhised sõltuvalt vanusest
      - 7.1.3.1. Alla 40 aasta
      - 7.1.3.2. 41 kuni 55 aastat
      - 7.1.3.3. Üle 55 aasta
  - 7.2. Aktseleratsioonifaasi ravi
    - 7.2.1. Alla 60 aasta
    - 7.2.2. 61 kuni 74 aastat
    - 7.2.3. Üle 74 aasta
  - 7.3. Blastse kriisi ravi
    - 7.3.1. Kui patsient ei ole saanud imatiniibi
    - 7.3.2. Kui patsient on saanud imatiniibi
8. Lisad
  - 8.1. Aktseleratsioonifaasis ja blastses kriisis kasutatavad keemiaravi skeemid
  - 8.2. Üldseisundi hindamine WHO järgi
  - 8.3. Uued ravimid
  - 8.4. Imatiniibi 100% soodustuse saamiseks
9. Kasutatud kirjandus

## 1. Koostamise eesmärk

Krooniline müeloidne leukeemia on harva esinev vereloomekoe kasvaja. Veel hiljuti kuulusid haiguse ravivõtete hulka vaid keemiaravi, alfa-interferoon ja allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Nüüdseks on neile lisandunud uued ravimid nagu türosiinkinaasi inhibiitorid, mis on paljude patsientide prognoosi oluliselt parandanud. Imatiniib on nende seas enam uuritud ja oma efektiivsust tõestanud. Ülejäänud ravimid on veel kliiniliste uuringute järgus.

Antud ravijuhise koostamise eesmärk on valida maailmas olemasolevate võimaluste seast teaduspõhisele medistiinile toetuvad ja kohalikke olusid arvestavad kroonilise müeloidse leukeemia diagnoosimise ja ravi meetodid ning tagada nende ühtlustatud kasutamine Eestis. Eksperimentaalsete ja piisava tõenduseta ravimite kasutamine on soovitatav vaid kliiniliste uuringute raames.

## 2. Eessõna

Kroonilise müeloidse leukeemia diagnoosimine, ravi planeerimine ja muutmine, haigete jälgimine kuulub hematoloogi ülesannete hulka. Ravi eesmärgid sõltuvad patsiendi vanusest ja somaatilisest staatusest ja on seega erinevad: patsiendi elukvaliteedi parandamine, elu pikendamine, haiguse progressiooni pidurdamine ja parimal juhul haigusest tervistumine.

Ravijuhise loomisel osalesid akadeemilise ja/või kliinilise taustaga arstid kahest hematoloogia osakonnast Eestis (prof. Hele Everaus, Marju Hein, Ain Kaare, Diana Loigom, Katrin Palk, Mirja Varik). Koostamisel võeti aluseks Rootsi kroonilise müeloidse leukeemia ravijuhis, kasutati internetikirjandust - MEDLINE'i andmebaasi, 2004-2005 a. toimunud suuremate konverentside (EHA, ASH) materjale ja 2006 a. aset leidnud kroonilise müeloidse leukeemia ümarlaua kokkuvõtet. Arutelud toimusid 27.06.2005, 21.08.2005, 15.10.2005, 28.11.2005, 19.05.2006.

Ravijuhis esitati tutvumiseks ja täiendamiseks Eesti Hematoloogia Seltsi liikmetele ja kinnitati seltsi koosolekul 09.06.2006. Juhis on kooskõlastatud Sotsiaalministeeriumi ja Eesti Haigekassaga.

Ravijuhis vaadatakse läbi kord iga kahe aasta järel ning viiakse sisse täiendused ja parandused.

## 3. Sissejuhatus

Krooniline müeloidne leukeemia on müeloproliferatiivsete haiguste hulka kuuluv pahaloomuline kasvaja, mis on vereloome pluripotentse tüviraku klonaalne haigus. Seda iseloomustab müeloidrea rakkude ülemäärane proliferatsioon luuüdis.

Kasvajarakud kannavad Philadelphia kromosoomi, mis on esimene kromosomaalne defekt, mida seostati spetsiifilise haigusega. 1960. a. kirjeldati seda kui 22. kromosoomi lühenemist ja 1973 a. kui translokatsiooni (t 9;22). Philadelphia kromosoom on olemas 95% patsientidest. Ülejäänud 5%-l juhtudest on tegu variantse translokatsiooniga. Sel puhul on haaratud teised kromosoomid, kuid tulemus on sama – BCR-ABL (p210 kd) fusioongen. Viimane kodeerib valku - türosiinkinaasi, mis soodustab kasvajarakkude proliferatsiooni ja aitab vältida programmeeritud rakusurma e. apoptoosi.

Philadelphia kromosoomi kannavad müeloidsed ja erütroidsed rakud, megakariöotsüüdid ning B-lümfotsüüdid, mis kinnitab, et tegemist on vereloome tüviraku haigusega.

Krooniline müeloidne leukeemia on harva esinev haigus ja moodustab 15-20% täiskasvanute leukeemia juhtudest, 100 000 elaniku kohta registreeritakse 1-2 esmasjuhtu aastas. Lastel esineb seda haigust veelgi harvem, moodustades vaid 2-5% lapsea leukeemia juhtudest, haigestumus 100 000 lapse kohta on alla 1 esmasjuhu aastas.

Keskmine vanus diagnoosimisel on 53 eluaastat, kuid haigus võib esineda igas vanusegrupis: <10% patsientidest on <20-aastased, ligikaudu 30% on >60-aastased. Meeste seas on haigestumus veidi kõrgem, suhe on 1,4:1.

Ajavahemikul 1998–2005 on Eestis täiskasvanutel diagnoositud kokku 99 kroonilise müeloidse leukeemia esmasjuhtu. Diagnoosimisel oli kroonilises faasis 63%, aktseleratsioonifaasis 25% ning blastses kriisis 2% haigetest. Keskmine vanus diagnoosimisel oli 59 eluaastat (24 kuni 82 a).

Seisuga 31.05.2006 on Eestis arvel 55 kroonilise müeloidse leukeemia diagnoosiga isikut.

Haiguse kulus eristatakse kolme faasi: kroonilist faasi, aktseleratsioonifaasi ning blastset kriisi. Kirjanduse andmetel diagnoositakse enamik juhtudest haiguse kroonilises faasis. Patsiendil võivad esineda subjektiivsed vaevused nagu nõrkus, isutus, kehakaalu langus ning valu või raskustunne vasakul pool ülakõhus, haiguse progresseerumisel võivad lisanduda luuvalud. Tüüpilised verepildi muutused on neutrofiilne leukotsütoos (neutrofiilse rea vahe- ja noorvormid, eosinofiilia, basofiilia), sageli trombotsütoos. Splenomegalia esineb diagnoosimisel pooltel juhtudest, haiguse progresseerudes pea kõikidel juhtudel.

Krooniline faas kestab ravi korral 5-8 (kuni 9) aastat. Aktseleratsioonifaasi kestus on keskmiselt 6-18 kuud (5 aasta elulemus jääb <5%), blastse kriisi elulemus 3-6 kuud. Osadel kroonilises faasis patsientidel võib blastne kriis areneda kiiresti ilma aktseleratsioonifaasi läbimata.

Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb kroonilist müeloidset leukeemiat eristada idiopaatilisest müelofibroosist, essentsiaalsest trombotsüteemiast, tõelisest polütsüteemiast, müelodüsplastilisest sündroomist, ägedast müeloidsest leukeemiast ning leukemoidsetest reaktsioonidest.

Eristamine põhineb luuüdi morfoloogilisel leiul ning Philadelphia kromosoomi ja BCR-ABL fusioongeeni määramisel konventsionaalsel metafasis tsütogeneetilisel uuringul, FISH või PCR meetodi abil.

## 4. Mõisted ja lühendid

### Täielik hematoloogiline ravivastus

- Perifeerse vere näitajate normaliseerumine (leukotsüüdid  $<10 \times 10^9/L$ , valemis puuduvad noorvormid, basofiile  $<5\%$ , trombotsüüdid  $<450 \times 10^9/L$ , Hgb  $>110$  g/L)
- Põrn pole palpeeritav

### Tsütogeneetilise ravivastuse mõiste ja kriteeriumid

- Tsütogeneetilist vastust hinnatakse luuüdi konventsionaalsel tsütogeneetilisel uuringul vähemalt 20 metafaasis või kahel järjestikusel määramisel, kui ühes uuringus metafaaside hulk jääb alla 20.

Täielik tsütogeneetiline ravivastus ( <i>complete cytogenetic response</i> )	0% Ph+ metafaase
Osaline tsütogeneetiline ravivastus ( <i>partial cytogenetic response</i> )	1-35% Ph+ metafaase
Vähene tsütogeneetiline ravivastus ( <i>minor cytogenetic response</i> )	36-65% Ph+ metafaase
Minimaalne tsütogeneetiline ravivastus ( <i>minimal cytogenetic response</i> )	66-95% Ph+ metafaase
Tsütogeneetiline vastus puudub	96-100% Ph+ metafaase

### Täieliku tsütogeneetilise vastuse kadumine

- $>10\%$  Ph+ metafaaside ilmumine ühel uuringul või  $>1\%$  kahel järjestikusel uuringul

### Molekulaarse ravivastuse kriteeriumid

Määramismeetodid on RQ-PCR verest.

- Oluline molekulaarne vastus (*major molecular response*) - BCR-ABL  $\leq 0,10$
- Täielik molekulaarne vastus (*complete molecular response*)- BCR-ABL pole määratav

Täielik hematoloogiline ravivastus, täielik tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus peavad kinnitust leidma kahes järjestikusel uuringus.

### Tsütogeneetiline klonaalne evolutsioon

- kromosoomide struktuuri muutused Ph+ kloonis (lisaks Philadelphia kromosoomile), mis esinevad vähemalt kahes metafaasis.

### Tsütogeneetilise ja molekulaargeneetiliste uuringute võrdlus

- Konventsionaalne metafaasi tsütogeneetiline uuring (karüotüüpiseerimine) on skriiningmeetod, mille abil on võimalik diagnoosida ka teisi samaaegseid tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid; BCR ja ABL geenide vahel võib leida krüptilisi fusioone, mida ei ole võimalik karüotüüpiseerimisel kindlaks teha
- Ravi (eriti  $\alpha$ -IFN) käigus on tsütogeneetilise uuringu teostamiseks vajalikke jagunevaid rakke raske saada, mistõttu PCR-tehnika on mugavam (perifeerse vere näit vastab luuüdi näidule)
- RQ-PCRi on võimalik teostada nii perifeerse vere kui ka luuüdi rakkudest. Kvantitatiivselt määratav BCR-ABL mRNA on vajalik minimaalse residuaalse haiguse monitooringuks imatiniibravi käigus ja allogeense vereloome tüvirakkude transplantatsiooni järgselt.

Soovitav on teha diagnostiline referentsanalüüs, mille suhtes saab hinnata hilisemaid ravivastuseid.

- FISH on suunatud analüüs, mida kasutatakse BCR ja ABL geenide vahelise fusiooni, nii selle klassikalise variandi kui ka teiste variantide, tõestamiseks; saab teostada rakukultuuril, mis jääb üle pärast karütüpiseerimist või luuüdi/perifeerse vere äigepreparaadil
- Konventsionaalne tsütogeneetiline uuring ja FISH on võrreldavad, kui on uuritud vähemalt 20 metafaasi
- Klassikaline tsütogeneetiline uuring on parem haigete uurimiseks blastse kriisi faasis

## Lühendid

KML	krooniline müeloidne leukeemia
Ph kromosoom	Philadelphia kromosoom
BCR-ABL	<i>Breakpoint Cluster Region</i> – <i>Abelson</i> fusioongen
RT-PCR	pöördtranskriptaasi polümeraasahelreaktsioon
RQ-PCR	<i>real time</i> kvantitatiivne polümeraasahelreaktsioon
FISH	fluorestsents <i>in situ</i> hübridisatsioon
$\alpha$ -INF	alfa-interferoon
AST	aspartaataminotransferaas
ALT	alaniinaminotransferaas
LDH	laktaatdehüdrogenaas
ALP	alkaalne fosfataas
CRV	C-reaktiivne valk
EBMT	European Group of Blood and Marrow Transplantation
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research

## 5. Diagnostilised kriteeriumid ja uuringud

KML esinemisele viitavad järgnevad tunnused:

- kõrvalekalded vereanalüüsis: leukotsütoos, neutrofiilia (müeloidse rea vahe- ja noorvormid), basofiilia, eosinofiilia, trombotsütoos
- suurenenud põrn
- üldsümptomid – väsimus, kõhnumine, suurenenud higistamine
- Umbes 1/3 patsientidest on diagnoosimisel asümptomaatilised

KML diagnoosimiseks on vajalik:

- vere ja luuüdi tsütoloogiline uuring ning luuüdi histoloogiline uuring
- Philadelphia kromosoomi olemasolu tõestamine konventsionaalse tsütogeneetilise uuringu (karüotüüpiseerimise) abil luuüdis või
- BCR-ABL translokatsiooni olemasolu tõestamine PCR või FISH meetodi abil vastavalt perifeerses veres või luuüdis
- blastse kriisi puhul raku pinnamarkerite immuunfenotüpeerimine  
Blastse kriisi puhul esineb 50% juhtudest müeloidne fenotüüp, 25% lümfoidne fenotüüp, 25% diferentseerumata või segatüüpi fenotüüp.

### 5.1. KML staadiumite diagnostilised kriteeriumid

Staadiumid (Kantarjian et al.)

- Krooniline faas
  - Blaste perifeerses veres või luuüdis <15%
  - Blaste + promüelotsüüte perifeerses veres või luuüdis <30%
  - Basofiile perifeerses veres või luuüdis <20%
  - Trombotsüütide arv >100x10<sup>9</sup>/L
- Aktseleratsioonifaas\*
  - Blaste perifeerses veres või luuüdis 15-29%
  - Blaste + promüelotsüüte perifeerses veres või luuüdis >30%, kusjuures blaste <30%
  - Basofiile perifeerses veres või luuüdis ≥20%
  - Trombotsüütide arv <100x10<sup>9</sup>/L (ei ole tingitud ravist)
- Blastne kriis\*
  - Blastide hulk perifeerses veres või luuüdis ≥30%
  - Ekstramedullaarne blastne infiltratsioon (v. a. põrn ja maks) – lümfisõlmes, pleuras, nahas jm.

\*Täidetud peab olema vähemalt üks kriteerium

### 5.2. Diagnostilised ja organsüsteemide funktsiooni hindamiseks teostatavad uuringud

- Anamnees  
Erilist tähelepanu pöörata kaebustele, mis viitavad:

- üldisele haigusseisundile
  - hüperviskoossusele
  - veritsusele
  - põrna suurenemisele
- Objektiivne uuring  
Erilist tähelepanu pöörata
    - põrna suurenemisele (hinnata palpatoorselt sentimeetrites vasaku roidekaare aluses piirkonnas)
    - ekstramedullaarse haiguse sümptomitele
- Analüüsid
    - leukotsüütide, trombotsüütide, erütrotsüütide arv ja hemoglobiini väärtus
    - vere äigepreparaadi morfoloogiline iseloomustus
    - LDH, kusihape seerumis
    - ALT, AST, ALP, kreatiniin, albumiin, CRV seerumis
    - HIV-seroloogia, hepatiidimarkerid
    - veregrupp ja reesusfaktor
    - uriini analüüs
- Luuüdi aspiratsioon  
Saadud materjalist teostatakse:
    - morfoloogiline uuring
    - tsütogeneetiline uuring
- Luuüdi biopsia
    - Histoloogiline uuring annab olulist teavet kasvajalise infiltratsiooni ulatuse, fibroosi olemasolu ning astme ja blastide koldelise esinemise kohta.
- Radioloogilised uuringud
    - sonograafiline uuring kõhuõõne organitest (vajadusel kompuutertomograafia)
    - röntgenülesvõte rindkerest

### 5.3. Täpsustavad uuringud

- FISH (luuüdi aspiraadi või vere äigepreparaat)
  - Soovitav juhul, kui kahtlustatakse KML-i, kuid konventsionaalsel metafaasi tsütogeneetilisel uuringul ei leita Ph-kromosoomi (alternatiiv: RQ-PCR)
  - Eelistatud materjal on luuüdi, perifeerset verd kasutada vaid sel juhul, kui luuüdi pole võimalik saada
- RQ-PCR (perifeersest verest)
  - BCR-ABL mRNA tõestamiseks; soovitatav juhul, kui kahtlustatakse KML-i, kuid kariotüüpiseerimisel ei leita Ph-kromosoomi (alternatiiv: FISH)
- Immuunfenotüüpiseerimine ja/või immuunhistokeemiline uuring (luuüdi ja/või perifeerne veri).
  - Näidustatud diagnoositud/arvatava blastse kriisi korral

## 6. Prognostilised faktorid

### 6.1. Ebasoodsa prognoosi näitajad diagnoosimisel

- Vanus  $\geq 60$  a.
- Põrna suurus  $\geq 10$  cm allpool vasakut roidekaart
- Blastide hulk  $\geq 3\%$  perifeerses veres või  $\geq 5\%$  luuüdis
- Basofiilide hulk  $\geq 7\%$  perifeerses veres või  $\geq 3\%$  luuüdis
- Trombotsüütide arv  $\geq 700 \times 10^9/L$  perifeerses veres

### 6.2. Sokali riski skoor

(töötati välja konventsionaalset keemiaravi saavate patsientide jaoks 1984. a.)

- Arvestab haige vanust, põrna suurust roidekaarest, trombotsüütide ja blastide hulka perifeerses veres
- Sokali riskiskaala mõõdab ka oletatavat ravivastust  $\alpha$ -IFN- le:
  - madal risk: vastus  $\alpha$ -IFN-le on  $>50\%$  ja keskmine elulemus selles grupis  $>10$  a.
  - keskmine ja kõrge risk: vastus  $\alpha$ -IFN- le  $<25\%$  ja keskmine elulemus  $<10$  a.

### 6.3. Hasfordi riski skoor

(töötati välja  $\alpha$ -IFN-i saavate patsientide jaoks 1998. a.)

- Prognostiline indeks, mis näitab oodatavat elulemust  $\alpha$ -IFN-i saavate KML patsientide rühmades:

madal risk –	elulemus 98 kuud,	5-aasta elulemus 76%
keskmine risk –	elulemus 65 kuud,	5-aasta elulemus 55%
kõrge risk –	elulemus 42 kuud,	5-aasta elulemus 25%
- Võimalik, et Hasfordi skoori saab kasutada ka imatiniibravi saavatel patsientidel
- Arvutamisel võetakse arvesse patsiendi vanus, põrna suurus (palpatoorselt; cm vasakust roidekaarest), trombotsüütide arv ning blastide, eosinofiilide ja basofiilide hulk perifeerses veres diagnoosimise ajal (diferentsiaalloodus peab hõlmama vähemalt 200 rakku)

	SOKAL	HASFORD
Vanus (aastates)	0.116 (vanus - 43.4)	0.666 kui vanus $\geq 50$
Põrn (cm allpool roidekaart)	0.0345 (põrn - 7.51)	0.042 x põrn
Trombotsüütide arv ( $\times 10^9/L$ )	0.188 [(Tr:700) <sup>2</sup> - 0.563]	1.0956 kui Tr >1500
Müeloblaste veres (%)	0.0887 (müeloblastide % - 2.10)	0.0584 x müeloblastide %
Basofiile veres (%)	ei arvestata	0.20399 kui basofiile >3%
Eosinofiile veres (%)	ei arvestata	0.0413 x eosinofiile
Relatiivne risk	summa	eelnevate summa x 1000
Madal	<0.8	<780
Keskmine	0.8-1.2	781-1480
Kõrge	>1.2	>1480

- Käesolevas ravijuhises kasutatakse riski hindamiseks Hasfordi riski skoori

## 6.4. Tsütogeneetiline klonaalne evolutsioon

Kui KML diagnoositakse kroonilises faasis ja muud kaugelarenenud haiguse tunnused puuduvad, on ebaselge, kas tsütogeneetiline klonaalne evolutsioon omab negatiivset prognostilist tähendust või mitte.

Aktseleratsioonifaasi ja blastse kriisi korral on klonaalne evolutsioon ebasoodne prognostiline marker (halvem ravivastus ja lühem progressioonivaba elulemus).

Aktseleratsioonifaasi ajal esineb 20-40%-l patsientidest tsütogeneetilist klonaalset evolutsiooni, mille puhul on kõige sagedasemad kromosomaalsed aberratsioonid 8 kromosoomi trisoomia (30-40%), lisa- Philadelphia kromosoom (20-30%) ja 17. kromosoomi isokromosoom (15-20%).

Tsütogeneetilise klonaalset evolutsiooni alusel eristatakse järgmisi prognostilisi gruppe:

- <16% metafasiidest on tsütogeneetilise klonaalset evolutsiooni (kannavad mingi kromosoomi defekti), kusjuures 17. kromosoom on normaalse struktuuriga – prognoos on hea, keskmine elulemus on 54 kuud;
- $\geq 16\%$  metafasiidest kannavad 17. kromosoomi defekti või  $\geq 16\%$  metafasiidest kannavad mingi muu kromosoomi defekti ja esinevad aktseleratsioonifaasi muud tunnused - mõlemal juhul on prognoos halb, keskmine elulemus on 6-7 kuud;
- ülejäänud on prognostilises vahegrupis keskmise elulemusega 13-24 kuud.

## 7. Kroonilise müeloidse leukeemia ravi

### 7.1. Kroonilise faasi ravi

#### 7.1.1. Tsütogeneetilist vastust indutseeriv ravi

Eesmärk on saavutada täielik tsütogeneetiline/molekulaarne ravivastus ja elulemuse pikenedamine, parimal juhul haigusest tervistumine. Tsütogeneetilist vastust indutseeriv ravi on näidustatud, kui prognoositav elulemus on üle 3 kuu.

##### 7.1.1.1. Alfa-interferooni ja keemiaravi (hüdroksüurea) kombinatsioon

$\alpha$ -INF on olnud KML ravis kasutusel alates 1980-ndate aastate esimesest poolest esialgu monoterapiana, hiljem kombinatsioonis keemiaraviga: hüdroksüurea või tsütosiin-arabinoosiidiga. Randomiseeritud uuringud on tõestanud kombineeritud ravi suuremat efektiivsust. Pikaajalise elulemuse näitajad on kahes kombinatsioonis võrdsed, mistõttu on eelistatud  $\alpha$ -INF-i ja hüdroksüurea kombinatsioon.

Ravi  $\alpha$ -INF-ga alustatakse annuses 3 MU *s.c.* 1 x päevas (3 MU/m<sup>2</sup> x 3-5 nädalas), samaaegselt hüdroksüurea 1 g *p.o.* 1 x päevas. 15-ndast ravipäevast alustatakse  $\alpha$ -INF-i annuse suurendamist ja eskaleeritakse kuni 5 MU/m<sup>2</sup> *s.c.* 1 x päevas. Kõrvaltoimete püsimisel 2 või enam nädalat võib  $\alpha$ -INF-i annust alandada kuni 3 MU/m<sup>2</sup> päevas, samas hüdroksüurea annust suurendades.

Ravi ajal püütakse hoida leukotsüütide arv väärtuses 2-4x10<sup>9</sup>/L ja trombotsüütide arv vahemikus 100-150x10<sup>9</sup>/L. Kui leukotsüütide ja trombotsüütide hulk langeb alla eelpool nimetatud väärtuste, tuleb hüdroksüurea annust alandada. Kui leukotsüütide ja trombotsüütide väärtused tõusevad esimese 4 ravinädala jooksul, tuleb hüdroksüurea annust suurendada. Kui leukotsüütide ja trombotsüütide väärtuste tõus jätkub ka pärast 4-ndat ravinädalat, võib  $\alpha$ -INF-i annust suurendada kuni 8 MU/m<sup>2</sup> päevas. Säilitusravis tuleb  $\alpha$ -INF-i annust tiitrida varieerides ravikordade arvu nädalas.

Pärast 6-kuulist ravi  $\alpha$ -INF-i ja hüdroksüureaga tuleb tsütogeneetilist uuringut korrata 3-kuuliste intervallidega ja pärast 2-aastast ravi 4-6-kuuliste intervallidega.

Ravi optimaalne kestus on täpselt teadmata. Uuringud on näidanud, et vaatamata saavutatud täielikule tsütogeneetilisele ravivastusele jääb haigus molekulaarsel tasandil siiski püsima. Seega soovitatakse täieliku tsütogeneetilise ravivastuse korral jätkata  $\alpha$ -INF-l põhinevat ravi veel 2 aastat ja kui ravivastus püsib, ka edaspidi.

$\alpha$ -INF-l põhineva ravi suboptimaalse ravivastuse kriteeriumid:

- täielikku hematoloogilist ravivastust ei saavutata 3-kuulise ravi järel
- olulist tsütogeneetilist ravivastust ei saavutata 12-kuulise ravi järel
- hematoloogilise või tsütogeneetilise ravivastuse kadumine

$\alpha$ -INF ravi talumatuse kriteeriumiks on:

ühe või enama mitte-hematoloogilise kõrvaltoime (*grade*  $\geq 3$ ) püsimine kauem kui 1 kuu.

$\alpha$ -INF -i sagedasemad ja enamväljendunud (*grade*  $\geq 3$ ) kõrvaltoimed:

- hematoloogilised  
neutropeenia (25%), trombotsütopeenia (16,5%), aneemia (4,3%)
- mitte-hematoloogilised  
väsimus (24%), lihas- ja liigesvalu (8%), palavik, peavalu, pearinglus, depressioon, iiveldus, kõhuvalu, diarröa (3-4%).

NB! Ravi ajal hüdroksüureaga, eriti neil, kes samal ajal on saanud ravi  $\alpha$ -INF-ga, on kirjeldatud haavanduvat vaskuliiti ja gangreeni.

Suboptimaalse ravivastuse või ravimi talumatuse korral tuleb katkestada  $\alpha$ -INF-l põhinev ravi ja kaaluda teisi ravivõimalusi.

Täielik hematoloogiline ravivastus saavutatakse 50-80% juhtudest, tsütogeneetiline vastus kuni 70% juhtudest, oluline tsütogeneetiline vastus kuni 30% ja täielik tsütogeneetiline vastus kuni 10% juhtudest.

Keskmine elulemus  $\alpha$ -INF foonil on 5-7 aastat (madala riskiga patsientide elulemus kuni 9 aastat), täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutanutel on 10 aasta elulemus 70-85%.

Ravi eesmärgiks on saavutada vähemalt oluline tsütogeneetiline ravivastus, sest nende patsientide elulemus on pikem võrreldes nendega, kes tsütogeneetilist vastust ei saavuta või on see ebaoluline (minimaalne või vähene).

Parimad ravitulemused saadakse madala riski gruppi kuuluvatel patsientidel. Kõrgriski patsientide rühmas (Hasfordi skoor) ei anna  $\alpha$ -INF-l põhinev ravi elulemuse pikendamist ka sel juhul, kui saavutatakse täielik tsütogeneetiline ravivastus. Neile patsientidele  $\alpha$ -INF-l põhinevat ravi ei soovitata.

### 7.1.1.2. Imatiniib

Imatiniib on spetsiifiline BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitor. Esimesed kliinilised uuringud imatiniibiga Philadelphia kromosoomiga KML ravis algasid 1998. a. 2001. a. novembris registreeriti ravimi näidustusteks Philadelphia kromosoomiga KML krooniline faas  $\alpha$ -INF-i ebaefektiivsuse ja talumatuse puhul, haiguse aktseleeratsiooni faas ning blastne kriis. III faasi randomiseeritud prospektiivse uuringu käigus (IRIS) võrreldi imatiniibi ning  $\alpha$ -INF ja tsütosiin-arabinoosiidi kombinatsiooni efektiivsust esmasdiagnoositud haiguse kroonilise faasi ravis.

18 kuud kestnud ravi järgselt saavutati:	imatiniib	$\alpha$ -INF + tsütosiin-arabinoosiid
täielik hematoloogiline ravivastus	95%	55,5%
täielik tsütogeneetiline ravivastus	76%	14%
oluline tsütogeneetiline ravivastus	87%	35%
oluline molekulaarne ravivastus	40%	2%

Sellest johtuvalt registreeriti 2003. a. jaanuaris imatiniibi näidustuseks ka esmasdiagnoositud Philadelphia kromosoomiga KML krooniline faas, kui allogeenne tüvirakkude siirdamine pole esmavaliku raviks.

Imatiniibi standardannus haiguse kroonilise faasi ravis on 400mg päevas. Eesmärk on saavutada täielik tsütogeneetiline ravivastus. Hea efekti korral tuleb ravi jätkata samas annuses pidevalt. Halva ja suboptimaalse ravivastuse korral on soovitatav ravi muuta. Edasisteks ravivõimalusteks on imatiniibi annuse tõstmine, allogeenne tüvirakkude siirdamine, eksperimentaalsed ravimid (kliiniliste uuringute raames).

Aktseleratsioonifaasis ja blastses kriisis alustatakse ravi annuses 600-800 mg päevas (annus sõltub varasemast ravist), suboptimaalse ravivastuse korral tuleb annust suurendada 800 mg-ni päevas või kaaluda teisi ravivõimalusi.

Haiguse varases kroonilises faasis saavutatakse imatiniibi foonil 4,5 aastat kestnud raviga täielik hematoloogiline ravivastus kuni 98% juhtudest, oluline tsütogeneetiline vastus kuni 92% ja täielik tsütogeneetiline vastus kuni 86% juhtudest. Viimased pikaajalise elulemuse andmed on pärit 54 kuud kestnud III faasi randomiseeritud uuringust (IRIS): keskmine 4,5 aasta elulemus sõltuvalt riskigrupist (Hasfordi järgi) on 81-94%, keskmine haiguse progressioonivaba elulemus on 93%; täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutanutel on 4,5 aasta elulemus 90-97%. Ühelgi patsiendil, kel saavutati 12 kuud kestnud ravi tulemusena oluline molekulaarne vastus (BCR-ABL vähenemine  $\geq 3$  log võrra), ei progresseerunud haigus aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi (jälgimisperiod 54 kuud) (4).

Patsientidel, kes alustavad imatiniibravi haiguse hilises kroonilises faasis, on ravitulemused mõnevõrra halvemad: täielik tsütogeneetiline ravivastus saavutatakse 40-64% juhtudest, keskmine elulemus on 86-88% ning 5 aasta progressioonivaba elulemus 69%.

Kuigi imatiniibiga saadakse parimad ravitulemused madala ja keskmise riski gruppi kuuluvatel patsientidel, on ravim oma efektiivsust tõestanud ka kõrge riski puhul. Nimelt kõrge riskiga patsientide grupis, kus 12 kuud kestnud raviga saavutati täielik tsütogeneetiline ravivastus, on 4,5 aasta elulemus 90% (4).

Imatiniibravi foonil on risk aktseleratsioonifaasi/blastse kriisi tekkeks 1-4 aasta jooksul vastavalt 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9% aastas.

Senised üksikud väikesearvulised uuringud näitavad, et ravi katkestamisel, isegi täieliku molekulaarse ravivastuse korral, tekib retsidiiv. Seetõttu ollakse praegu seisukohal, et ravi imatiniibiga peab hea ravivastuse korral jätkuma pidevalt, ravimit tuleb võtta samal kellaajal ühtegi päeva vahele jätmata.

### **Haiguse monitooring enne ravi alustamist imatiniibiga ja selle käigus**

#### Kliinilise vere analüüs koos valgeverre valemiga

iga 2 nädala järel kuni täieliku hematoloogilise ravivastuseni, edaspidi iga 4 nädala järel

#### Konventsionaalne tsütogeneetiline uuring luuüdist

iga 6 kuu järel kuni täieliku tsütogeneetilise ravivastuseni, edaspidi iga 12 kuu järel

#### RQ-PCR perifeersest verest

iga 3 kuu järel

- Kontrolli mutatsioonide olemasolu ravi ebaõnnestumise, suboptimaalse ravivastuse või transkriptsioonitaseme tõusul.

### **Halb ravivastus ja suboptimaalne ravivastus imatiniibravi korral**

Imatiniibravi eesmärkideks on ajalises ja tähtsuse järjekorras täieliku hematoloogilise ravivastuse, täieliku tsütogeneetilise ravivastuse, olulise molekulaarse ravivastuse ja täieliku molekulaarse ravivastuse saavutamine. Kuigi aeg ravivastuse saavutamiseni ei ole mitte alati prognoostilise tähendusega, on siiski kasulik defineerida ajamomendid, millal mingit tüüpi ravivastuse saavutamine on rahuldav ning julgustab senise ravi jätkamist, või mitterahuldav ning nõuab ravistrateegia muutmist. Järgnevas tabelis on ära toodud erinevatel ajamomentidel saavutatud ravivastused, mis on käsitletavad kui ravi ebaõnnestumine või suboptimaalne ravivastus. Ravi ebaõnnestumine tähendab, et ravi imatiniibiga antud annuses ei ole enam

antud patsiendile sobiv. Suboptimaalse ravivastuse puhul on ravi jätkamisel imatiniibiga antud ajamomendil teatud kasu olemas, kuid pikemas perspektiivis ei pruugi ravitulemus olla soodne. Hoiatus viitab võimalusele, et standardannuses imatiniib ei pruugi olla piisavalt efektiivne, patsienti tuleb eriti hoolikalt jälgida ravivastuse muutuste suhtes ja eriti tähelepanelik olla nende suhtes, kellel imatiniibi annust on juba eskaleeritud ning et edaspidi võib olla vajalik ravi muutmine.

	Halb ravivastus	Suboptimaalne ravivastus	Hoiatus
Diagnoosimisel			- Kõrge risk - Del9q+ - Lisa-kromosomaalsed muutused Ph+rakkudes
3 kuud	- Ei ole saavutatud hematoloogilist ravivastust (stabiilne või haiguse progressioon)	- Vähem kui täielik hematoloogiline ravivastus	
6 kuud	- Vähem kui täielik hematoloogiline ravivastus - Tsütogeneetilise ravivastuse puudumine (Ph+ rakke üle 95%)	- Vähem kui osaline tsütogeneetiline ravivastus (Ph+ rakke üle 35%)	
12 kuud	- Vähem kui osaline tsütogeneetiline ravivastus (Ph+ rakke üle 35%)	- Vähem kui täielik tsütogeneetiline ravivastus	- Vähem kui oluline molekulaarne ravivastus
18 kuud	- Vähem kui täielik tsütogeneetiline ravivastus	- Vähem kui oluline molekulaarne ravivastus	
Mistahes ajamomendil	- Täieliku hematoloogilise ravivastuse kadu (1) - Täieliku tsütogeneetiline ravivastus kadu (1) - Mutatsioonid (3)	- Lisa-kromosomaalsed muutused Ph+ rakkudes (1) - Olulise molekulaarse ravivastuse kadu (1) - Mutatsioonid (3)	-Trans-kriptsioonitaseme tõus (2) - Lisa kromosomaalsed muutused Ph+ rakkudes

- (1) Peab kinnituma vähemalt kahes analüüsis
- (2) BCR-ABL PCR positiivne vastus või RQ-PCR BCR-ABL transkriptsioonitaseme tõus pole ravi muutmise näidustuseks. Kahekordne transkriptsioonitaseme tõus viitab võimalikele mutatsioonidele.
- (3) Mutantsed Ph+ rakukloonid võivad püsida muutumatult madalal tasemel või olla transitoorsed. Osade mutatsioonide poolt põhjustatud resistentsust on võimalik ületada

imatiniibi annust tõstes. T3151 mutatsioonist tingitud resistentsuse puhul ravimi annuse tõstmine efekti ei anna.

### **Imatiniibi hematoloogiline toksilisus**

#### Kroonilises faasis:

Neutrofiilide hulk  $<1,0 \times 10^9/L$  ja/või trombotsüütide hulk  $<50 \times 10^9/L$

1. ravi tuleb katkestada, kuni näitajad taastuvad (neutrofiilide hulk  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  ja trombotsüütide hulk  $\geq 75 \times 10^9/L$ ),
2. seejärel jätkata ravi esialgses annuses (400 mg päevas),
3. kui tsütoopenia süveneb taas (neutrofiilide hulk  $<1,0 \times 10^9/L$  ja trombotsüütide hulk  $<50 \times 10^9/L$ ), pöörduda 1. punkti juurde ja jätkata edaspidi ravi annuses 300 mg päevas.

#### Aktseleratsioonifaasis ja blastses kriisis:

Neutrofiilide hulk  $<0,5 \times 10^9/L$  ja /või trombotsüütide hulk  $<10 \times 10^9/L$  (tekib vähemalt 1 kuu kestnud ravi järel)

1. esmalt tuleb kindlaks teha, kas tsütoopenia on leukeemiast tingitud,
2. kui tsütoopenia pole leukeemiaga seotud, tuleb ravimi annust alandada 400 mg-ni päevas,
3. kui tsütoopenia püsib 2 nädalat, tuleb ravimi annust alandada 300 mg-ni päevas,
4. kui tsütoopenia püsib 4 nädalat ja pole leukeemiast tingitud, tuleb ravi katkestada, kuni neutrofiilide hulk  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  ja trombotsüütide hulk  $\geq 20 \times 10^9/L$ , seejärel jätkata ravi annuses 300 mg päevas.

### **Imatiniibi mitte-hematoloogiline toksilisus**

- maksa toksilisus

kui bilirubiini väärtus tõuseb  $>3$  x üle normi ülapiiri ja transaminaaside väärtus  $>5$  x üle normi ülapiiri, tuleb ravi katkestada, kuni näitajad taanduvad (Bil  $<1,5$  x üle normi ülapiiri ja transaminaasid  $<2,5$  x üle normi ülapiiri). Edaspidi jätkata ravi redutseeritud annustes: 400 → 300 mg päevas, 600 → 400 mg päevas.

Mistahes raske mitte-hematoloogilise kõrvaltoime puhul tuleb ravi katkestada ja jätkata pärast toksilisuse lahenemist. Sõltuvalt seisundi raskusastmest tuleb vajadusel annust redutseerida.

#### **7.1.1.3. Vereloome tüvirakkude siirdamine**

Allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine on ainus teadaolev ravimeetod, mis võimaldab KML puhul haigusest tervistumist.

Allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine on näidustatud järgmistel juhtudel:

- Esimese valiku ravina sobiva doonori olemasolul noorematel kõrgriski rühma kuuluvatel patsientidel
- Teise valiku ravina patsientidele, kellel esmavaliku ravi – imatiniibi - foonil saavutati suboptimaalne ravivastus. Sobiva doonori olemasolul jätkata ravi allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega pärast esimesi progressiooni tunnuseid niipea kui võimalik.
  - Patsientidel, kellele on plaanis teostada allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, tuleks vältida siirdamiseelselt ravi  $\alpha$ -IFN-ga.
- Juhtudel, kus haigus on progresseerunud aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi ja imatiniibi või polükemoteraapiaga on saavutatud teine krooniline faas.

Aktseleratsioonifaasis ja blastses kriisis tuleks väga halbade ravitulemuste tõttu allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist vältida.

Vanemaealistel ja kaasuvate haigustega patsientidel tuleb kaaluda tavapärase müeloablatiivse konditsioneerimisskeemi asemel redutseeritud intensiivsusega konditsioneerimisskeemi kasutamist.

Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise edukust mõjutavad kõige enam järgmised faktorid:

- haiguse faas,
- doonori tüüp (sugulasdoonor *versus* registridoonor),
- patsiendi vanus,
- patsiendi ja doonori sugu,
- aeg diagnoosimisest kuni siirdamiseni.

Nimetatud riskifaktoreid arvestades on võimalik välja arvutada EBMT skoor (või Gratwohli skoor), mille alusel saab hinnata siirdamisest tulenevaid riske.

faktor		skoor
vanus	<20 a.	0
	20-40 a.	1
	>40 a.	2
doonori tüüp	sugulasdoonor	0
	registridoonor	1
KML-i faas	krooniline faas	0
	aktseleratsiooni faas	1
	blastne kriis	2
aeg diagnoosimisest kuni siirdamiseni	<12 kuu	0
	>12 kuu	1
doonori ja patsiendi sugu	naisdoonor ja meespatsient	1
	muud variandid	0

skoor	5 aasta haigusvaba elulemus (%)	siirdamisest tulenev suremus (%)
0	60	20
1	60	23
2	47	31
3	37	46
4	35	51
5	19	71
6-7	16	73

Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt tekkinud retsidiivi ravivõimalused:

- doonori lümfotsüütide infusioon
- imatiniib
- doonori lümfotsüütide infusiooni ja imatiniibi kombinatsioon

Autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise osa KML ravis on marginaalne ja kasutatakse peamiselt haiguse  $\alpha$ -IFN tundlikkuse taastamiseks.

Imatiniibraviga täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutamisel tuleb kaaluda autoloogsete vereloome tüvirakkude kogumist, säilitamist ning kasutamist hilisema ravitundlikkuse kaotamise puhul.

### 7.1.2. Palliatiivne ravi

Ravi eesmärkideks on leevendada patsiendi sümptomeid ja hoida leukotsüütide väärtus  $10 \times 10^9/L$  piires. Palliatiivse raviga pole võimalik saavutada tsütogeneetilist ravivastust ja haigusest tervistumist ega pidurdada haiguse progressiooni.

Ravi näidustusteks on:

- leukotsüütide väärtus  $>20 \times 10^9/L$  ja/või
- haigussümptomite olemasolu (väsimus, kaalulangus, suurenenud higistamine, palavik, luuvalud, splenomegaliast tingitud valu või raskustunne kõhus).

Palliatiivset ravi rakendatakse, kui:

- patsiendi somaatiline staatus on halb (WHO *grade 3-4*), kusjuures see pole põhihaigusega seotud,
- patsient põeb komplitseeritud kaasuvaid haigusi või haigust, mis oluliselt halvendavad tema seisundit ja prognoosi,
- tsütogeneetilist ravivastust indutseeriva ravi efekt on suboptimaalne, kusjuures allogeenne tüvirakusiirdamine pole sobiva doonori puudumisel või muul patsiendipoolisel põhjusel võimalik.

Esmavaliku ravim on hüdroksüurea, mis tuleks ebapiisava toime või talumatuse korral asendada busulfaaniga.

#### 7.1.2.1. Hüdroksüurea

on KML ravis kasutusel alates 1960-ndate aastate lõpust ja on tänapäeval palliatiivse ravi valikpreparaadiks. Hüdroksüurea on eelistatud busulfaanile, sest tema kõrvaltoimed on vähem toksilised ning esinevad harvem.

Ravimi algannus on tavaliselt 20-30 mg/kg päevas, koguannus võib olla vahemikus 1-4 g päevas. Leukotsüütide arvu alanedes tuleb ravimi annust vähendada, eesmärk on hoida nende väärtus  $<10 \times 10^9/L$ . Säilitusannuse tiitrimine on individuaalne. Toime saabub kiiremini (2 nädala jooksul) ja püsib lühemat aega kui busulfaanil.

Hematoloogiline ravivastus saavutatakse  $>75\%$  juhtudest, tsütogeneetiline ravivastus väga harva (oluline tsütogeneetiline ravivastus erinevatel andmetel 1-2%); haiguse progressiooni ravim ei pidurda.

Eelnev ravi hüdroksüureaga ei mõjuta edaspidi  $\alpha$ -IFN-i, imatiniibi ja tüvirakusiirdamise ravitulemusi ning patsiendi elulemust.

Hüdroksüuread kasutatakse enne tüvirakusiirdamist ja remissiooni indutseerivas ravis kombineerituna  $\alpha$ -IFN-ga.

#### 7.1.2.2. Busulfaan

on KML ravis kasutusel alates 1953. a. Tänapäeval on busulfaan palliatiivse ravi teise valiku preparaat ja näidustatud hüdroksüurea ebapiisava toime või talumatuse korral. Eelnev ravi

busulfaaniga vähendab tüvirakusiirdamise järgset elulemust, seega on eelistatud hüdroksüürea.

Ravimi algannus on 0,1 mg/kg päevas (maksimaalselt 8mg päevas). Toime ei pruugi saabuda esimese 10-15 päeva jooksul, sel ajal ravimi annust ei suurendata. Kui leukotsüütide arv alaneb 50% võrra, tuleb busulfaani annust alandada ja jätkata ravi 0,05 mg/kg päevas; kui leukotsüütide arv langeb  $<20 \times 10^9/L$ , tuleb ravi busulfaaniga katkestada, korrata vereanalüüsi üks kord kuus ja jätkata raviga taas, kui leukotsüütide arv tõuseb  $>50 \times 10^9/L$ . Eesmärgiks on hoida leukotsüütide arv vahemikus  $20-50 \times 10^9/L$ .

Osaline hematoloogiline ravivastus saavutatakse kuni 90% patsientidest, tsütogeneetiline ravivastus väga harva (oluline tsütogeneetiline vastus 0,9-5%). Ravim haiguse progressiooni ei pidurda.

### **Jagatud vastutus**

Patsienti tuleb põhjalikult teavitada erinevatest ravivõimalustest. Paljudel juhtudel osutuvad patsiendi isiklikud soovid otsustavateks.

### **7.1.3. Kroonilise faasi ravi juhised sõltuvalt vanusest**

Ravijuhises on arvesse võetud patsiendi vanus ja tema kuulumine haiguse riskigruppi Hasfordi järgi.

#### **7.1.3.1. Vanus <40 a.**

##### Kõrge risk

Patsiendile, kelle Gratwohli skoor on 1-2, tuleb soovitada allogeenset tüvirakkude siirdamist võimalusel 1 aasta jooksul haiguse diagnoosimisest.

Imatiniib on esmavaliku ravimiks, kui:

- EBMT skoor on üle 3
- allogeenne tüvirakkude siirdamine pole sobiva doonori puudumisel võimalik

Halva ravivastuse korral:

1. allogeenne tüvirakkude siirdamine
2. imatiniibi annust tõsta 600 kuni 800 mg-ni päevas. Kui 3-kuulise ravi järgselt saavutatakse tsütogeneetilise vastuse paranemine, jätkata valitud raviga samas annuses. Kui ravivastus ei parane, on soovitatav allogeenne tüvirakkude siirdamine.

Suboptimaalse ravivastuse korral on esmalt soovitatav imatiniibi annust tõsta ja kui see ei anna soovitud tulemusi, jätkata allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Kui allogeenne tüvirakkude siirdamine pole võimalik ja ravivastus imatiniibile on halb, võib jätkata sama raviga, kuni püsib täielik hematoloogiline ravivastus, või minna üle konventsionaalsele keemiaravile (hüdroksüürea, busulfaan).

##### Keskmine ja madal risk

Patsiendile, kelle Gratwohli skoor on 1, tuleb esimese valikuna soovitada allogeenset tüvirakkude siirdamist võimalusel 1 aasta jooksul haiguse diagnoosimisest.

Imatiniib on esmavaliku ravimiks, kui:

- EBMT skoor on üle 2
- allogeenne tüvirakkude siirdamine pole sobiva doonori puudumisel võimalik

Halva ravivastuse puhul

1. allogeenne tüvirakkude siirdamine (eriti keskmise riski puhul)
2. imatiniibi annust tõsta 600 kuni 800 mg-ni päevas. Kui 3-kuulise ravi järgselt saavutatakse tsütogeneetilise vastuse paranemine, jätkata valitud raviga samas annuses. Kui ravivastus ei parane, on soovitatav allogeenne tüvirakkude siirdamine.

Suboptimaalse ravivastuse korral on esmalt soovitatav imatiniibi annust tõsta ja kui see ei anna soovitud tulemusi, jätkata allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Kui allogeenne tüvirakkude siirdamine pole võimalik ja vastus imatiniibile on halb või suboptimaalne, võib esialgu jätkata sama raviga, kuni püsib hematoloogiline ravivastus, või minna üle konventsionaalsele keemiaravile (hüdroksüurea, busulfaan).

### 7.1.3.2. Vanus 41-55 a.

Selle rühma Gratwohli skoor on 2-4, mille puhul on allogeense tüvirakkude siirdamisega seotud suremus 31-51% ning haigusvaba elulemus 35-47%.

#### Kõrge risk

Patsiendile, kelle Gratwohli skoor on 2-3, tuleb esimese valikuna soovitada allogeenset tüvirakkude siirdamist võimalusel 1. aasta jooksul haiguse diagnoosimisest.

Imatiniib on esmavaliku ravimiks, kui:

- Gratwohli skoor on üle 4
- allogeenne tüvirakkude siirdamine pole sobiva doonori puudumisel võimalik

Halva ravivastuse korral

1. allogeenne tüvirakkude siirdamine
2. imatiniibi annust tõsta 600 kuni 800 mg-ni päevas. Kui 3-kuulise ravi järgselt saavutatakse tsütogeneetilise vastuse paranemine, jätkata valitud raviga samas annuses. Kui ravivastus ei parane, on soovitatav allogeenne tüvirakusiirdamine.

Suboptimaalse ravivastuse korral on esmalt soovitatav imatiniibi annust tõsta ja kui see ei anna soovitud tulemusi, jätkata allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Kui allogeenne tüvirakkude siirdamine pole võimalik ja vastus nii imatiniibile kui ka  $\alpha$ -IFN-l põhinevale ravile on halb, võib esialgu jätkata sama raviga, kuni püsib hematoloogiline ravivastus, või minna üle konventsionaalsele keemiaravile (hüdroksüurea, busulfaan).

#### Keskmine ja madal risk

Esimese valiku ravivõimalused:

1. imatiniib
2.  $\alpha$ -IFN-i ja keemiaravi (hüdroksüurea) kombinatsioon

Halva või suboptimaalse ravivastuse ja  $\alpha$ -IFN-i talumatuse korral on teise valiku ravivõimalused:

1. imatiniibi annust tõsta 600 kuni 800 mg-ni päevas  
Kui 3-kuulise ravi järgselt saavutatakse tsütogeneetilise vastuse paranemine, jätkata valitud raviga samas annuses pidevalt.

2. allogeenne tüvirakkude siirdamine
3. vahetada ravi esimese valiku alternatiivi vastu

Kui allogeenne tüvirakkude siirdamine pole võimalik ja ravivastus nii imatiniibile kui ka  $\alpha$ -IFN-l põhinevale ravile on halb või suboptimaalne, võib esialgu jätkata sama raviga, kuni püsib hematoloogiline ravivastus, või minna üle konventsionaalsele keemiaravile (hüdroksüurea, busulfaan).

### 7.1.3.3. Vanus >55 a.

Järgnevad ravisoovitused on mõeldud heas somaatilises staatuses (WHO Grade 0-2) patsientidele.

#### Kõrge risk

Esmavaliku ravimiks on imatiniib.

Halva või suboptimaalse vastuse korral:

1. imatiniibi annust tõsta 600 kuni 800 mg-ni päevas  
Kui 3-kuulise ravi järgselt saavutatakse tsütogeneetilise vastuse paranemine, jätkata valitud raviga samas annuses. Kui ravivastus ei parane, on soovitatav ravi muuta.
2. allogeenne tüvirakkude siirdamine

Kui allogeenne tüvirakkude siirdamine pole võimalik ja ravivastus imatiniibile pärast annust tõstmist jääb halvaks/suboptimaalseks, võib esialgu jätkata sama raviga, kuni püsib hematoloogiline ravivastus, või minna üle konventsionaalsele keemiaravile (hüdroksüurea, busulfaan).

#### Keskmine ja madal risk

Esimese valiku ravivõimalused:

1. imatiniib
2.  $\alpha$ -IFN + hüdroksüurea

Halva või suboptimaalse ravivastuse ja  $\alpha$ -IFN-i talumatuse korral on teise valiku ravi:

1. imatiniibi annust tõsta 600 kuni 800 mg-ni päevas  
Kui 3-kuulise ravi järgselt saavutatakse tsütogeneetilise vastuse paranemine, jätkata valitud raviga samas annuses pidevalt.
2. vahetada ravi esimese valiku alternatiivi vastu
3. allogeenne tüvirakusiirdamine

Kui allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine pole võimalik ja ravivastus nii imatiniibile kui ka  $\alpha$ -IFN-l põhinevale ravile on halb/suboptimaalne, võib esialgu jätkata sama raviga, kuni püsib hematoloogiline ravivastus, või minna üle konventsionaalsele keemiaravile (hüdroksüurea, busulfaan).

Patsientide puhul, kes on seni saanud  $\alpha$ -IFN-l põhinevat ravi (kombinatsioonis hüdroksüureaga või monoterapiat), on järgmised ravivõimalused:

- kui senise raviga on saavutatud oluline tsütogeneetilise vastus, on soovitatav jätkata sama raviga
- $\alpha$ -IFN-l põhineva ravi suboptimaalse vastuse või talumatuse korral vahetada ravi imatiniibi vastu

Patsientide puhul, kes on seni saanud ravi hüdroksüurea või busulfaaniga ja kelle puhul on näidustatud tsütogeneetilist vastust indutseeriv ravi, on soovitatav alustada ravi imatiniibiga.

## 7.2. Kroonilise müeloidse leukeemia aktseleeratsioonifaasi ravi

Ägeda leukeemia konventsionaalse raviga saavutatakse ravivastus umbes 20% patsientidest, teine krooniline faas ligi 10% juhtudest. Patsiendi keskmine elulemus aktseleeratsioonifaasis on 4-8- kuud; 5 aasta elulemus jääb <5%.

### 7.2.1. Vanus ≤ 60 a.

Akseleeratsioonifaasis on esmavaliku ravimiks imatiniib.

Kui patsient ei ole saanud ravi imatiniibiga, on valikpreparaadiks imatiniib annuses 600 mg päevas. Ravitulemusi tuleb hinnata 3-kuulise ravi järgelt. Kui hematoloogilist ravivastust ei saavutata või kui haigus progresseerub, on soovitatav imatiniibi annust tõsta 800 mg-ni päevas ja jätkata ravi 3 kuu jooksul.

Kui aktseleeratsioonifaas tekib imatiniibravi vältel, tuleb imatiniibi annust tõsta (600 mg või 800 mg päevas). Ravitulemusi tuleb hinnata 3-6-kuulise ravi järgelt.

Eesmärk on saavutada hematoloogiline ravivastus hiljemalt 6-kuulise ravi järgelt.

- Kui ravivastus ei parane või kui haigus progresseerub, tuleb ravi imatiniibiga lõpetada.
- Kui imatiniibiga saavutatakse hematoloogiline ravivastus/haiguse teine krooniline faas, on sobiva doonori olemasolul soovitatav allogeenne tüvirakusiirdamine niipea kui võimalik.
- Kui saavutatakse hematoloogiline ravivastus ja tüvirakkude siirdamine pole võimalik, tuleb imatiniibiga jätkata (samas annuses) haiguse progressioonini.

Teise valiku raviks on ägeda müeloidse leukeemia induktsiooni sarnane ravi („7+3“, MEA, ICE).

- Kui keemiaraviga saavutatakse hematoloogiline ravivastus/teine krooniline faas, on sobiva doonori olemasolul soovitatav allogeenne tüvirakusiirdamine niipea kui võimalik.
- Kui tüvirakusiirdamine pole sobiva doonori puudumisel või muul põhjusel võimalik, järgneb konsolidatsioon (tsütosiin-arabinosiid, amsakriin + tsütosiin-arabinosiid).
- Haiguse progresseerumise või resistentsuse korral on näidustatud palliatiivne ravi.

### 7.2.2. Vanus 61-74 a.

Akseleeratsioonifaasis on esmavaliku ravimiks imatiniib.

Kui patsient ei ole saanud ravi imatiniibiga, on valikpreparaadiks imatiniib annuses 600 mg päevas. Ravitulemusi tuleb hinnata 3-kuulise ravi järgelt. Kui hematoloogilist ravivastust ei saavutata või kui haigus progresseerub, on soovitatav imatiniibi annust tõsta 800 mg-ni päevas ja jätkata ravi 3 kuu jooksul.

Kui aktseleeratsioonifaas tekib imatiniibravi vältel, tuleb imatiniibi annust tõsta (600 mg või 800 mg päevas). Ravitulemusi tuleb hinnata 3-6-kuulise ravi järgelt.

Eesmärk on saavutada hematoloogiline ravivastus hiljemalt 6-kuulise ravi järgelt.

- Kui ravivastus ei parane või kui haigus progresseerub, tuleb ravi imatiniibiga lõpetada.

- Kui imatiniibiga saavutatakse hematoloogiline ravivastus/haiguse teine krooniline faas, tuleb sama ravi samas annuses jätkata haiguse progressioonini.

Teise valiku raviks on ägeda müeloidse leukeemia induktsiooni sarnane ravi. Haiguse progresseerumise või resistentsuse korral, on näidustatud palliatiivne ravi.

### **7.2.3. Vanus $\geq$ 75 a.**

Sellesse vanuserühma kuuluva patsiendi puhul on näidustatud palliatiivne ravi (tsütosiin-arabinoosid 100mg/m<sup>2</sup> 1-2 x päevas i.v. 5-10 päeva; etoposiid p.o. jne.)

## **7.3. Kroonilise müeloidse leukeemia blastse kriisi ravi**

Blastse kriisi ravi sõltub:

- eelnevalt haiguse kroonilises faasis saadud ravist (imatiniib),
- vereloome tüvirakkude doonori olemasolust

### **7.3.1. Kui patsient ei ole saanud imatiniibi**

Kui patsient ei ole saanud imatiniibi, on blastse kriisi faasis valikpreparaadiks imatiniib annuses 600 mg päevas.

Blastse kriisi ravis on saadud häid tulemusi imatiniibiga, ravivastus saavutatakse kuni 55%-l müeloidse blastse kriisi juhtudest ja kuni 70%-l lümfoidse blastse kriisi juhtudest. Võrreldes varem kasutatud tsütosiin-arabinoosiidil baseeruva kemoterapiaga on imatiniibi efektiivsus suurem: ravivastus, varase elulemuse ja suremuse näitajad on paremad. Imatiniibravi tulemus on siiski suhteliselt lühiajaline - keskmine elulemus 7 kuud.

Ravi eesmärk on vähendada tuumorimassi. Kui imatiniibiga saavutatakse hematoloogiline ravivastus/haiguse teine krooniline faas, on sobiva doonori olemasolul soovitatav allogeenne tüvirakusiirdamine niipea kui võimalik.

Imatiniibravi tulemusi tuleb hinnata 3-kuulise ravi järgselt. Kui hematoloogilist ravivastust ei saavutata või kui haigus progresseerub, on soovitatav imatiniibi annust tõsta kuni 800 mg-ni päevas ja jätkata ravi 3 kuu jooksul. Kui ravitulemused ei parane või kui haigus progresseerub, tuleb ravi imatiniibiga lõpetada. Kui ravi foonil saavutatakse hematoloogiline vastus ja tüvirakkude siirdamine pole võimalik, tuleb imatiniibiga jätkata (samases annuses) haiguse progressioonini.

### **7.3.2. Kui patsient on saanud imatiniibi**

Juhtudel, kus aktseleeratsioon/blastne kriis tekib imatiniibravi vältel, rakendatakse sõltuvalt immuunfenotüübist kas ägeda müeloidse leukeemia või ägeda lümfoidse leukeemia kombinatsioon-kemoterapiat. Ägeda müeloidse leukeemia raviskeeme (baseeruvad tsütosiin-arabinoosiidil) rakendatakse müeloidse, diferentseerumata või segatüüpi blastse kriisi raviks. Ravivastus saavutatakse 20-30% haigetest. Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiaga saavutatakse ravivastus 50-60% patsientidest. Kõikidel juhtudel on ravivastus lühiajaline.

Kui keemiaraviga saavutatakse hematoloogiline ravivastus/teine krooniline faas, on sobiva doonori olemasolul soovitatav allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine niipea kui võimalik.

**Vanus <60 a.**

Esmavaliku ravi on imatiniib või polükemoteraapia. Kui esialgse raviga (imatiniib 600-800 mg või polükemoteraapia) saavutatakse hematoloogiline vastus/teine krooniline faas, on sobiva doonori olemasolul soovitatav vereloome tüvirakkude siirdamine niipea kui võimalik. Kuni 40-aastastel patsientidel, kellel puudub sobiv sugulasdoonor, on soovitatav allogeenne mittesugulasdoonori tüvirakkude siirdamine. Sobiva doonori puudumisel tuleb jätkata ravi imatiniibiga pidevalt. Haiguse progresseerumisel on näidustatud palliatiivne ravi.

**Vanus 61-74 a.**

Esmavaliku ravi on imatiniib või polükemoteraapia. Haiguse progresseerumise korral on näidustatud palliatiivne ravi.

**Vanus >75 a.**

Näidustatud on palliatiivne ravi.

## 8. Lisad

### 8.1. Aktseleeratsioonifaasis ja blastses kriisis kasutatavad keemiaravi skeemid

#### 8.1.1. Vanus <60 a.

##### „7+3” ehk DA

Daunorubitsiin 45-50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-3. päev
Tsütosiin-arabinoosiid 100-200 mg/m <sup>2</sup>	i.v. püsiinfusioonina	1.-7. päev

##### MEA

Mitoksantroon 12 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-4. päev
Etoposiid 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-4. päev
Tsütosiin-arabinoosiid 1 g/m <sup>2</sup> x 2	i.v.	1.-4. päev

##### ICE I

Idarubitsiin 10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-3. päev
Tsütosiin-arabinoosiid 100 mg/m <sup>2</sup> x 2	i.v.	1.-7. päev
Etoposiid 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-5. päev

##### ICE II

Idarubitsiin 10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1., 3. ja 5. päev
Tsütosiin-arabinoosiid 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. püsiinfusioonina	1.-10. päev
Etoposiid 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-5. päev

##### AMSA - TSÜTOSIIN-ARABINOSIID

Amsakriin 200 mg/m <sup>2</sup> x 1	i.v.	1.-3. päev
Tsütosiin-arabinoosiid 1 g/m <sup>2</sup> x 2	i.v.	1.-3. päev

#### 8.1.2. Vanus >60 a.

##### „7+3” ehk DA

MEA (redutseeritud skeem 1.-3. päev)

ICE (redutseeritud skeem)

Idarubitsiin 10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1. ja 3. päev
Tsütosiin-arabinoosiid 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. püsiinfusioonina	1.-5. päev
Etoposiid 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-5. päev

##### „5+2”

Daunoblastiin 45-50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-2. päev
Tsütosiin-arabinoosiid 100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. püsiinfusioonina	1.-5. päev

### 8.5. Üldseisundi hindamine WHO järgi

0- normaalne füüsiline aktiivsus, asümptomaatiline

- 1- vähesel määral langenud füüsiline aktiivsus, tuleb toime igapäevaste toimingutega, ambulatoorne ravi
- 2- ei ole võimeline töötama, saab enam-vähem hakkama igapäevaste toimingutega, kuid vajab mõnikord abi, voodis <50% ajast
- 3- ei tule iseendaga toime, vajab pidevalt abi või haiglaravi, haiguse kiire progresseerumine, voodis >50% ajast, voodihaige, vajab aktiivset abistamist

### 8.3. Uued ravimid

Kuna KML aktseleeratsioonifaasi ja blastse kriisi ravi tulemused on halvad, siis uuritakse intensiivselt paljude uute ravimite efektiivsust haiguse selles faasis. Järgnevate ravimite kasutamine on võimalik kliiniliste uuringute raames: dasatiniib (BMS-354825), AMN-104, detsitabiin, homoharringtoniin (kombinatsioonis tsütosiin-arabinoosiidiga,  $\alpha$ -IFN-ga), troksatsitabiin, klofarabiin, farnesüültransferaasi inhibiitorid, histooni deatsetülaasi inhibiitorid, VEGF ja mTOR inhibiitorid, imatiniib kombinatsioonis  $\alpha$ -IFN-ga, tsütosiin-arabinoosiidiga, idarubitsiiniga, arseenitrioksiidiga jt.-ga.

### 8.4. Imatiniibi 100% soodustuse saamiseks

Eesti Haigekassa kompenseerib imatiniibi ambulatoorsete ravimite loetelu raames 100% ulatuses alates 1. juulist 2006. a.

Kui patsiendile on näidustatud imatiniibravi, siis enne selle väljakirjutamist:

- tuleb raviotsus kooskõlastada konsiiliumiga (lisaks raviarstile veel vähemalt 2 hematoloogiga), täites lüngad järgmisel lehel toodud vormis,
- võtta vormile patsiendi allkiri, mis kinnitab tema nõusolekut andmete edastamiseks haigekassasse soodustuse saamiseks,
- edastada täidetud vorm haigekassasse.

Nimetatud patsiendile hakkab 100% soodustus kehtima 5 päeva möödumisel andmete edastamisest, v.a. juhtudel, kui haigekassa soovib raviarstilt täiendavat informatsiooni.

**Konsiiliumi (vähemalt 3 hematoloogi) otsus imatiniibravi alustamiseks:**

Patsiendi nimi ja isikukood (trükitähtedega): \_\_\_\_\_

Haigusloo nr: \_\_\_\_\_

Kroonilise müeloidse leukeemia staadium (krooniline faas, aktseleratsioonifaas, blastne kriis): \_\_\_\_\_

Philadelphia kromosoomi olemasolu kinnitatud (millal): \_\_\_\_\_

Senine spetsiifiline ravi (luuüdi siirdamine, tsütogeneetilist vastust indutseerivad ravimid, palliatiivsed ravimid, kemoterapia): \_\_\_\_\_

Verelooma tüvirakkude siirdamise näidustatus (on, ei ole, selgitus) \_\_\_\_\_

Prognostiline risk Hasfordi skoori alusel (madal, keskmine, kõrge): \_\_\_\_\_

Somaatiline staatus WHO skaalal (0...3): \_\_\_\_\_

**Konsiiliumi otsus**, sh imatiniibi annustamise osas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- ✓ Ravi jätkamise kinnitab konsiilium orienteeruvalt 6-kuuliste intervallidega alates ravi alustamisest

Hematoloogide nimed ja allkirjad:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Otsuse kuupäev: \_\_\_\_\_

Raviarsti kontaktandmed: \_\_\_\_\_

**Patsiendi taotlus:**

Soovin ravimile Glivec (imatiniib) 100%-list soodustust ning nõustun selle saamiseks oma andmete edastamisega Eesti Haigekassale.

Patsiendi nimi: \_\_\_\_\_

Allkiri:

Taotlus edastatakse Eesti Haigekassa faksile 6 208 449 või skanneerituna elektronposti teel aadressil [info@haigekassa.ee](mailto:info@haigekassa.ee)

- ✓ 100% soodustus hakkab kehtima 5 päeva möödumisel taotluse edastamisest, v.a. juhtudel, kui haigekassa soovib raviarstilt täiendavat informatsiooni

## 9. Kasutatud kirjandus

- 1) Rootsi kroonilise müeloidse leukeemia ravijuhis
- 2) Giles F, Cortes J et al. Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 18(2004) 753-774
- 3) Talpaz M, et al. High Dose Imatinib (STI571, Gleevec) Provides Durable Long-Term Outcomes for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase or Myeloid Blast Crisis: Follow-Up of the Phase II Studies. *Blood*; 102:905a. Abstract 3369.
- 4) Simonssen, B. Beneficial Effects of Cytogenetic and Molecular Response on Long-term Outcomes in patients with Newly Diagnosed CML in Chronic phase treated with Imatinib: update from the IRIS Study *Blood* 2005, 106 (II) Abs. 166. ASH 2005
- 5) Stone, R.M. Optimizing Treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. *The Oncologist* 2004; 9: 259-270
- 6) Lee, S.J. Chronic myeloid leukaemia (Review). *British Journal of Haematology* 2000, 111:993-1009
- 7) Sawyers, C. L. Chronic myeloid leukemia (Review) *The New England Journal of Medicine*; 1999