

Léčebná doporučení pro pacienty s CML

Shrnutí doporučení Evropské leukemické sítě (European LeukemiaNet, ELN) (2013)
pro léčbu chronické myeloidní leukémie určené pro pacienty

Vydala



CML AdvocatesNetwork

Obsah

Předmluva pracovní skupiny	2
Aktuálně dostupná léčba CML	3
Cíle léčby CML	4
Riziková skóre v době diagnózy.....	5
Mezníky v léčbě CML.....	5
Definice léčebné odpovědi	5
Míra odpovědi a varovná znamení u první linie léčby.....	7
Míra odpovědi a varovná znamení u druhé linie léčby.....	8
Výběr léčby v chronické fázi.....	9
Výběr léčby ve fázi akcelerace.....	10
Vysazení léčby	10
Typy vedlejších účinků	10
Bud'te aktivním pacientem.....	11
Několik úvah a tipů	11
Hledáte podpůrnou skupinu pacientů s CML?	12
Poděkování	12

Předmluva pracovní skupiny

Chronická myeloidní leukémie (CML) je chronické onemocnění krve a kostní dřeně, které je důsledkem přeměny kmenových buněk. Kmenové buňky jsou jako semínka v kostní dřeni, která dozrávají do jedné ze tří hlavních krevních buněk: bílých krvinek, červených krvinek nebo krevních destiček. Kmenové buňky CML jsou narušené a vedou k nadměrné tvorbě bílých krvinek, které jsou vyplavovány do krevního oběhu a cirkulují po celém organismu. Obvykle, i když ne vždy, se zvětšuje slezina. Nakonec buňky CML nahradí normální krevní buňky v kostní dřeni a brání tvorbě normálních krevních buněk. Jak nemoc postupuje, počet normálních, zdravých bílých krvinek klesá. Kromě toho může dojít k nadměrné tvorbě nezralých leukemických buněk zvaných blasty.

V buňkách CML je část jednoho chromosomu (číslo 9) vyměněna s částí jiného chromozomu (číslo 22), což vede k vytvoření tzv. filadelfského chromosomu. V důsledku toho se gen zvaný ABL, který se normálně nachází na chromosomu 9, přesune a spojí se s genem zvaným BCR, který se normálně nachází na chromosomu 22. Spojením genů ABL a BCR vzniká abnormální gen se zvýšenou a ne přesně kontrolovanou aktivitou enzymu zvaného tyrosinkináza BCR-ABL. Nekontrovaná aktivita enzymu tyrosinkinázy má za následek množení bílých krvinek a je považována za příčinu vzniku CML. Revoluci v léčbě CML v posledních 15 letech přinesla blokáda aktivity tyrosinkinázy BCR-ABL.

Vědecká organizace European LeukemiaNet (ELN), kterou financuje Evropská unie, vypracovala léčebná doporučení v letech 2006, 2009 a 2013. Tato doporučení vycházejí z konsenzu 32 odborníků na CML z Evropy, Ameriky, Asie a Tichomoří a jsou založena na nejnovějších vědeckých poznatcích dostupných v době vydání. Byla vytvořena pro lékaře, aby zajistili pacientům s CML, jako jste vy, nejlepší standard péče, a měla by být považována za standard péče poskytované lékaři, kteří léčí pacienty s CML.

Pro pacienty může být těžké doporučení pro léčbu CML pochopit. Připravili jsme proto tento materiál v laickém jazyce, abychom pacientům s CML přiblížili zjednodušený souhrn informací obsažených v doporučeních ELN.

Aktualizace doporučení ELN z roku 2013 zohledňuje dostupnost nových léků k léčbě CML. Jsou zde definovány důležité cílové hodnoty při monitorování účinnosti léčby a vysvětlen význam diagnostických testů sloužících ke sledování pacientů. Tento materiál je věnován pouze obsahu doporučení z roku 2013 a je platný do té doby, než ELN připraví novou anebo aktualizovanou verzi doporučení pro léčbu CML.

Doufáme, že pro vás bude tento souhrn užitečnou pomůckou, až budete se svým lékařem probírat vaše onemocnění a možnosti vaší léčby. Tento materiál si také můžete vzít s sebou, až příště půjdete k vašemu lékaři.

Tento souhrn připravila pracovní skupina zastánců pacientů:

- **Jan Geissler** (předseda pracovní skupiny), CML Advocates Network / LeukaNet, Německo,
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Itálie
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, Francie
- **Euzebiusz Dziwinski**, Národní asociace pro pomoc pacientům s CML, Polsko,
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Spojené království,
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Česká republika,
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Izraelská organizace pro pacienty s CML, Izrael
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Holandsko.

Souhrn kontrolovali následující odborníci:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, Univerzitní nemocnice St Orsola, Bologna, Itálie,
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Univerzita v Bordeaux, Francie,
- **Prof. Guiseppe Saglio**, Turínská univerzita, Itálie,
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, Univerzitní lékařské centrum VU Amsterdam, Holandsko,
- **Prof. Pia Raanani**, Lékařské centrum Rabin, Petach Tikva, Izrael.

Tento materiál je výsledkem projektu určeného skutečně pacientům. Autorská a vlastnická práva k tomuto materiálu patří výhradně organizaci CML Advocates Network. Je dostupný v řadě jazyků na <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Aktuálně dostupná léčba CML

Chronická myeloidní leukémie (CML) se z život ohrožujícího onemocnění stala pro mnoho pacientů léčitelnou chorobou. Pro pacienty, kteří jsou dobře léčeni a vykazují adekvátní odpověď na léčbu, již CML není takovou hrozbou jako dříve. Od doby, kdy byl v roce 2001 jako první do klinické praxe schválen imatinib, bylo v léčbě CML dosaženo značného pokroku. Mnoho pacientů se těší nejen dlouhodobému přežití, ale také dobré kvalitě života.

Proto vytvořila organizace European LeukemiaNet (ELN) léčebná doporučení, a to v letech 2006, 2009 a 2013. U některých pacientů se může léčba od doporučení uvedených v tomto materiálu lišit. Rozdíly mohou být dány konkrétním stavem onemocnění nebo individuálním stavem pacienta. Tento souhrn můžete použít jako výchozí informace pro svůj rozhovor s lékařem. Pokud váš lékař ve vašem případě nepostupuje podle doporučení ELN, můžete se ho zeptat, proč tak činí.

Léčba je předepisována v určitém pořadí a označuje se jako léčba první linie, druhé linie a třetí linie. Pacienti obvykle užívají inhibitor BCR-ABL. Inhibitory BCR-ABL se označují také jako inhibitory tyrosinkinázy neboli TKI. Tyto léky blokují aktivitu BCR-ABL, tedy genu, který je příčinou CML. Tyto léky mohou zmírnit chorobu na minimum a obnovit zdraví. Stále ale není jisté, zda mohou CML též vyléčit.

V současnosti je nabídka dostupných léků následující:

1. **imatinib** (Glivec®)
2. **dasatinib** (Sprycel®)
3. **nilotinib** (Tasigna®)
4. **bosutinib** (Bosulif®)
5. **ponatinib** (Iclusig®)

Dostupné léky k léčbě CML jsou popsány dále:

1. Imatinib a kombinace

Imatinib je první inhibitor tyrosinkinázy BCR-ABL používaný v léčbě CML. U většiny pacientů vede obvykle k dobré léčebné odpovědi. Celkové přežití pacientů po 5 letech se uvádí mezi 92 % a 97 %. Nicméně někteří pacienti nemusejí na léčbu reagovat vůbec nebo na ni nemusejí reagovat dostatečně. Takoví pacienti jsou označováni jako rezistentní. Jiní pacienti nemusejí léčbu snášet. Většina těchto rezistentních pacientů nebo pacientů s nesnášenlivostí je převedena na léčbu jiným inhibitorem tyrosinkinázy. Imatinib se také používal v kombinaci s cytarabinem a interferonem alfa, ale u těchto kombinací nebylo dosaženo lepšího přežití než se samotným imatinibem. Imatinib se obecně používá jako léčba první volby, ale ve zvláštních případech ho lze použít i ve druhé nebo ve třetí linii. Obvyklá dávka je 400 mg denně, ale s úspěchem byly podávány i jiné dávky.

2. Dasatinib nebo nilotinib

Lékař vám mohl předepsat i jiný inhibitor BCR-ABL – buď dasatinib nebo nilotinib, které jsou často označovány jako inhibitory tyrosinkinázy druhé generace. Důvodem může být vaše aktuální zdravotní situace nebo změna vlastností leukemických buněk. Leukemické buňky někdy podléhají biologickým změnám způsobeným mutacím, čímž si vytvoří rezistenci na současnou léčbu. Některé rezistentní buňky nemusejí dobře odpovídat na dasatinib nebo na nilotinib nebo na oba tyto léky. Dasatinib a nilotinib se můžou podávat také v první linii namísto imatinibu. První výsledky klinických studií provedených u pacientů léčených v první linii ukazují, že těmito léky je dosahováno rychlejší a hlubší léčebné odpovědi než při léčbě imatinibem. Volba léku ve vašem konkrétním případě může být ovlivněna i profilem vedlejších účinků daného léku nebo dalších léků, které současně užíváte, přítomností rezistence dané určitými mutacemi a dalšími chorobami, které kromě CML můžete mít. Dasatinib nebo nilotinib můžou být podávány ve druhé linii v případě rezistence nebo nesnášenlivosti imatinibu nebo hned zpočátku jako léčba první linie. V určitých případech je lze užít také ve třetí linii.

3. Bosutinib

Pokud jste byl (a) léčen (a) jedním nebo více uvedenými inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL a nebylo dosaženo léčebné odpovědi, rozvinula se u vás rezistence nebo jste předchozí léčbu nesnášeli, můžete dostat bosutinib (inhibitor tyrosinkinázy druhé generace). Inhibitor tyrosinkinázy BCR-ABL, bosutinib, může být předepsán ve druhé linii u pacientů, u nichž nejsou imatinib, nilotinib a dasatinib považovány za vhodnou terapeutickou možnost.

4. Ponatinib

U některých pacientů je další léčebnou možností inhibitor tyrosinkinázy BCR-ABL ponatinib (inhibitor tyrosinkinázy třetí generace). Pokud nevykazujete odpověď na první linii léčby imatinibem, dasatinibem nebo nilotinibem, můžete užívat ponatinib jako druhou linii léčby. Pokud nevykazujete odpověď dva jiné inhibitor tyrosinkinázy nebo je nesnášíte, můžete dostat ponatinib také jako třetí linii léčby. Pouze ponatinib je účinný v případě přítomnosti genetické mutace zvané T315I, která způsobuje rezistenci na všechny ostatní výše uvedené léky. Pokud jste ovšem měl (a) v minulosti onemocnění srdce nebo jiné srdečně cévní problémy, lékař pečlivě zváží, zda je pro vás léčba ponatinibem vhodná.

5. Transplantace kmenových buněk

Pokud žádný z těchto léků dobře nezabírá, může být léčebnou možností u pacientů s CML v chronické fázi, kteří vykazují rezistenci alespoň na jeden inhibitor tyrosinkinázy druhé generace nebo tento lék nesnášejí, transplantace kmenových buněk. U pacientů s CML ve fázi akcelerace je transplantace kmenových buněk léčebnou možností v případě, kdy nebylo dosaženo optimální léčebné odpovědi. Pacienti v blastické fázi by měli podstoupit transplantaci kmenových buněk pouze v případě, že se podaří dosáhnout druhé chronické fáze pomocí intenzivní chemoterapie s případným souběžným podáváním inhibitoru tyrosinkinázy.

Transplantace kmenových buněk představuje podání zdravých kmenových buněk od dárce, což se označuje jako alogenní transplantace kmenových buněk. Nové kmenové buňky mohou pomoci vašemu organismu vytvářet dostatek zdravých červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček. Když je transplantace úspěšná, může vaši chorobu zcela vyléčit. Transplantace může ale také vést k závažným zdravotním komplikacím a dokonce k úmrtí. To je důvod, proč transplantace není ve většině případů první léčebnou volbou.

O podávání inhibitorů tyrosinkinázy před anebo po transplantaci kostní dřeně u pacientů s CML dosud nemáme dostatek údajů, dle dosavadních informací se však jeví jako bezpečné. Pacienti dostávají tyto léky před anebo po transplantaci kostní dřeně v případě vysokého rizika relapsu onemocnění.

6. Interferon alfa a kombinace

Před zavedením imatinibu do léčby v roce 2001 byl lékem volby v případě, že nebyla vhodná transplantace kmenových buněk, interferon alfa. Interferon alfa navozuje smrt buněk CML. Interferon alfa samotný ve vysokých dávkách umožní dosažení dobré léčebné odpovědi pouze u malého počtu pacientů a léčba je doprovázena častými vedlejšími účinky. V současné době je interferon alfa zkoušen v klinických studiích v kombinaci s inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL s cílem navodit imunitní reakci proti buňkám CML. Inhibitory tyrosinkinázy by neměly být podávány v těhotenství z důvodu možného poškození plodu. Proto lze interferon alfa využít ke kontrole choroby před porodem.

7. Hydroxyurea

Hydroxyurea je perorální chemoterapie, kterou lze podávat krátkodobě před zahájením léčby inhibitory tyrosinkinázy, např. před potvrzením diagnózy CML, nebo při velmi vysokém počtu krevních buněk v době diagnózy. Snižuje počet bílých krvinek.

Cíle léčby CML

Lidé s CML reagují na léčbu různě. Lze ale stanovit obecné cíle a mezníky, které pomohou vám i vašemu lékaři zjistit zda u vás léčba zabírá. Patří mezi ně:

- návrat počtu krevních buněk k normálu (hematologická odpověď),
- vymizení nebo snížení počtu leukemických buněk, které lze stanovit podle vymizení filadelfského chromozomu (úplná cytogenetická odpověď) a snížení hladiny BCR-ABL (různé stupně molekulární odpovědi).

Následující kapitoly a tabulky shrnují poslední léčebná doporučení pro léčbu chronické myeloidní leukémie, která publikovalo 32 odborníků na CML ve spolupráci s organizací European LeukemiaNet (ELN).

Jde o obecná doporučení. Vaše aktuální léčebné cíle se mohou v čase měnit podle stavu CML v době diagnózy, vašeho věku, vedlejších účinků, které se u vás objeví, odpovědi na léčbu a celkového zdravotního stavu. Během léčby u vás bude lékař sledovat stav CML podle vyšetření krve a kostní dřeně. Podle těchto vyšetření může lékař posoudit, zda byly vaše léčebné cíle splněny. Níže uvedené tabulky vám pomůžou pochopit výsledky vašich vyšetření a volbu vaší léčby.

Riziková skóre v době diagnózy

Odpověď na léčbu inhibitory tyrosinkinázy a výsledek léčby mohou být ovlivněny několika faktory, jakými jsou váš věk, velikost sleziny nebo počet určitých krevních buněk. Tyto faktory je třeba vyšetřit před zahájením jakékoliv léčby a označují se jako vstupní prognostické faktory. Jejich hodnoty se používají k výpočtu skóre relativního rizika, které určí, zda je u vás CML v době diagnózy spojena s vysokým nebo s nízkým rizikem. Když budete znát míru rizika, pomůže to vám i vašemu lékaři vybrat správnou léčbu.

K výpočtu skóre rizika se používají tři prognostické systémy: Sokalův, Hasfordův a EUTOS, přičemž všechny tři systémy jsou považovány za rovnocenné.

Existují i další faktory, jejichž přítomnost v době diagnózy znamená méně příznivou prognózu. Patří mezi ně některé přídatné změny chromosomů v buňkách s filadelfským chromosomem, jako je trisomie 8. a 19. chromosomu, označované jako velké chromosomální změny.

Mezníky v léčbě CML

Definice léčebné odpovědi

Slovo "odpověď" popisuje, jak vaše CML reaguje (odpovídá) na léčbu.

Optimální odpověď

je takovou léčebnou odpovědí, která umožní délku přežití podobnou jako u obecné populace. Není zde žádná indikace ke změně zavedené léčby.

Selhání

znamená, že daná léčba pravděpodobně z dlouhodobého hlediska nebude zabírat a je třeba ji změnit. Vy a váš lékař byste měli pokud možno probrat možnosti změny léčby.

Varovná znamení

jsou známky, že vaše onemocnění neodpovídá na danou léčbu požadovaným způsobem. Lékař vás může vyšetřovat častěji a případně se může rozhodnout i pro změnu léčby.

Cílem léčby CML je dosáhnout remise onemocnění. U CML je remise definována jako:

- **Úplná hematologická odpověď (CHR)** – počet krevních buněk se vrátil k normálu a vyšetření neukazují žádné nezralé bílé krvinky. Také slezina, pokud byla původně zvětšená, se zmenšila do normální velikosti.
- **Úplná cytogenetická odpověď (CCyR)** – pomocí cytogenetické analýzy buněk kostní dřeně nelze najít žádné buňky s filadelfským chromosomem.
- **Velká molekulární odpověď (MMR)** – pomocí PCR (vyšetření krve, které umožňuje zachytit a určit i velmi malý počet specifických částí genu) lze stále zachytit BCR-ABL, ale v nízké míře (hladina BCR-ABL je pod 0,1 %). Lékaři tuto situaci hodnotí jako výbornou odpověď.
- **Hluboká molekulární odpověď (MR4 nebo MR4,5)** – pomocí PCR lze stále zachytit CML, ale ve velmi malé míře blížící se hranici záchytu (hladina BCR-ABL je u MR4 pod 0,01 % a u MR4,5 pod 0,0032 %).
- **Molekulárně nedetekovatelné onemocnění** – pomocí PCR nelze zachytit BCR-ABL v krvi ani v kostní dřeni. Nicméně většina lidí s CML může mít stále určité minimální množství BCR-ABL genu, které nelze současnými metodami zachytit.

Na rozdíl od jiných pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, pacienti s CML, kteří jsou v remisi onemocnění, nejsou vyléčeni. Z tohoto důvodu a podle současných poznatků nelze doporučit ukončení léčby mimo klinické studie, s výjimkou jednotlivých případů, kdy jsou pacienti po vysazení léčby řádně sledováni a kvalitně monitorováni v měsíčních intervalech. I když vyšetření neodhalí ve vašich buňkách žádné stopy CML, může se nemoc znovu objevit a vést k relapsu (návrat aktivity onemocnění).

Lékař po vás bude chtít, abyste v určitých intervalech podstoupil(a) vyšetření, aby mohl sledovat stav nemoci a odpověď vašeho organismu na léčbu. Tabulka 1 shrnuje, jak budou vypadat vaše laboratorní výsledky, pokud budete v remisi, a jak často budete vyšetřován(a).

Tab. 1

Remise (odpověď)		Vyšetření
Hematologická Úplná (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> Počet krevních destiček < 450 x 10⁹/l Počet bílých krvinek < 10 x 10⁹/l Diferenciální rozpočet bez nezralých granulocytů a < 5 % bazofilních leukocytů Nehmatná slezina 	<p>Vyšetření krve v době diagnózy. Poté každých 15 dní až do dosažení a potvrzení úplné hematologické odpovědi.</p> <p>Dále vyšetření nejméně jednou za 3 měsíce nebo podle potřeby.</p>
Cytogenetic Žádná	> 95 % buněk s filadelfským chromosomem	<p>Cytogenetické vyšetření kostní dřeně v době diagnózy, po 3, 6 a 12 měsících do dosažení a potvrzení úplné cytogenetické odpovědi. Dále po 12 měsících. Pokud je při molekulárním vyšetření dosaženo MMR, je cytogenetické vyšetření kostní dřeně požadováno pouze v případě, když není k dispozici standardizovaná molekulární vyšetření.</p> <p>V případě varovných známek opakovat všechna cytogenetická a molekulární vyšetření každý měsíc.</p> <p>Při selhání léčby nebo při progresi do fáze akcelerace nebo blastické fáze je třeba provést cytogenetické vyšetření buněk kostní dřeně, molekulární vyšetření (PCR) a mutační analýzu.</p>
Minimální	66–95 % buněk s filadelfským chromosomem	
Malá	36–65 % buněk s filadelfským chromosomem	
Částečná	1–35 % buněk s filadelfským chromosomem	
Úplná (CCyR)*	Žádné buňky s filadelfským chromosomem (mezi nejméně 20 hodnocenými buňkami)	
Molekulární Velká (MMR)	≤ 0,1 % BCR-ABL na mezinárodní stupnici (IS)	<p>Molekulární vyšetření (PCR): každé 3 měsíce až do dosažení a potvrzení MMR (BCR-ABL ≤ 0,1 %). Potom nejméně každých 3–6 měsíců.</p>
Hluboká molekulární remise MR ^{4.0}	Buď zachytitelné onemocnění s < 0,01 % BCR-ABL (IS), nebo nezachytitelné onemocnění s > 10 000 kopiemi genu ABL ve vzorku	
MR ^{4.5}	Buď zachytitelné onemocnění s < 0,0032 % BCR-ABL (IS), nebo nezachytitelné onemocnění s > 32 000 kopiemi genu ABL ve vzorku	
Nezachytitelné	Pomocí vyšetření PCR nelze v krvi zachytit žádný gen BCR-ABL	
Mutační analýza	Žádné přítomné mutace	<p>Mutační analýza pomocí Sangerova sekvenování (speciální metoda pro záchyt mutací) se doporučuje pouze v případě progresu, selhání nebo varovných známek.</p>

≤ znamená méně nebo rovno, > znamená více než

* Lze měřit také pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) – jiná metoda záchytu filadelfského chromosomu v krevních buňkách.

Míra odpovědi a varovná znamení u první linie léčby

Jste v chronické fázi CML a užíváte 400 mg imatinibu denně nebo 100 mg dasatinibu denně nebo 300 mg nilotinibu dvakrát denně jako první inhibitor tyrosinkinázy po stanovení diagnózy? Podívejte se na tabulku 2, která ukazuje definice cílů léčby.

Tab. 2

Čas	Optimální odpověď	Varovná znamení	Selhání
Na začátku (= těsně před zahájením druhé linie léčby)	(Pro toto stadium neplatí)	Vysoké riziko dle Sokalova/EUTOS/Hasfordova skóre nebo přídavné velké chromosomální změny v buňkách s filadelfským chromosomem*	(Pro toto stadium neplatí)
Po 3 měsících	BCR-ABL \leq 10 % dle vyšetření PCR a/nebo \leq 35 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	BCR-ABL $>$ 10 % dle vyšetření PCR a/nebo 36–95 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	Bez úplné hematologické odpovědi a/nebo $>$ 95 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření
Po 6 měsících	BCR-ABL $<$ 1 % dle vyšetření PCR a/nebo žádné buňky s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	BCR-ABL- 1–10 % dle PCR a/nebo 1–35 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	BCR-ABL $>$ 10 % dle vyšetření PCR a/nebo $>$ 35 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření
Po 12 měsících	BCR-ABL δ 0,1 % dle vyšetření PCR	BCR-ABL 0,1–1 % dle vyšetření PCR	BCR-ABL $>$ 1 % dle vyšetření PCR a/nebo nejméně jedna buňka s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření
Poté a kdykoliv během léčby	BCR-ABL \leq 0,1 % dle vyšetření PCR	Přídavné velké chromosomální změny v buňkách, které nemají filadelfský chromosom (např. poruchy v chromosomu 7 bez přítomnosti změn na chromosomech 9 a 22)	<ul style="list-style-type: none"> • Ztráta úplné hematologické odpovědi, úplné cytogenetické odpovědi nebo MMR** • Mutace • Přídavné velké chromosomální změny v buňkách s filadelfským chromosomem

*Buňky s filadelfským chromosomem se také nazývají Ph-pozitivní nebo Ph+ buňky a buňky bez filadelfského chromosomu se nazývají Ph-negativní neboli Ph– buňky.

**Ztrátu MMR je třeba potvrdit při dvou po sobě následujících molekulárních vyšetřeních, přičemž při jednom z nich musí být hladina BCR-ABL \geq 1 %.

Míra odpovědi a varovná znamení u druhé linie léčby

Užíváte dasatinib, nilotinib, bosutinib nebo ponatinib jako léčbu následující po jiném inhibitoru tyrosinkinázy? Podívejte se do tabulky 3, kde najdete definice a cíle léčby. Tyto definice vycházejí především z údajů zjištěných u nilotinibu a dasatinibu, a dokud nebude k dispozici více údajů, používají se provizorně také pro bosutinib a ponatinib. Tyto definice nelze použít pro léčbu po selhání dvou jiných inhibitorů tyrosinkinázy, tj. pro hodnocení účinnosti třetí linie léčby!

Tab. 3

Čas	Optimální odpověď	Varovná znamení	Selhání
Na začátku (= těsně před zahájením druhé linie léčby)	(Pro toto stadium neplatí)	Absence či ztráta úplné hematologické odpovědi nebo absence úplné cytogenetické odpovědi na inhibitory tyrosinkinázy v 1. linii nebo vysoké riziko dle Sokalova/EUTOS/Hasfordova skóre	(Pro toto stadium neplatí)
Po 3 měsících	BCR-ABL \leq 10 % dle vyšetření PCR a/nebo \leq 65 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	BCR-ABL > 10 % dle vyšetření PCR a/nebo 66–95 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	Bez úplné hematologické odpovědi nebo > 95 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření nebo nové mutace
Po 6 měsících	BCR-ABL \leq 10 % dle vyšetření PCR a/nebo <35 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	35–65 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	BCR-ABL > 10 % dle vyšetření PCR a/nebo > 65 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření a/nebo nové mutace
Po 12 měsících	BCR-ABL < 1 % dle vyšetření PCR a/nebo žádné buňky s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	BCR-ABL 1–10 % dle vyšetření PCR a/nebo 1–35 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření	BCR-ABL > 10 % dle vyšetření PCR a/nebo > 35 % buněk s filadelfským chromosomem v cytogenetickém vyšetření a/nebo nové mutace
Poté a kdykoliv během léčby	BCR-ABL \leq 0,1 % dle vyšetření PCR	Přidatné velké chromosomální změny v buňkách, které nemají filadelfský chromosom (např. poruchy v chromosomu 7) nebo BCR-ABL > 0,1 % dle vyšetření PCR	<ul style="list-style-type: none"> • Ztráta úplné hematologické odpovědi, • Ztráta úplné/částečné cytogenetické odpovědi • Nové mutace • Ztráta MMR* • Přidatné velké chromosomální změny v buňkách s filadelfským chromosomem

* Ztráta MMR má být potvrzena při dvou po sobě následujících molekulárních vyšetřeních, přičemž při jednom z nich musí být hladina BCR-ABL \geq 1 %.

Výběr léčby v chronické fázi

Jste v chronické fázi CML? Podívejte se do tabulky 4, která ukazuje možnosti první, druhé a třetí linie léčby včetně transplantace kmenových buněk. Výběr léku závisí na charakteristikách onemocnění, vašem celkovém stavu, rozdílech ve vedlejších účincích jednotlivých léků a dalších faktorech.

Tab. 4

Linie léčby	Jací pacienti?	Jaká léčba?
1. linie	Všichni pacienti	Imatinib 400 mg jednou denně, nilotinib 300 mg dvakrát denně nebo dasatinib 100 mg jednou denně. Stanovení typu HLA* pacientů a jejich příbuzných se má provádět pouze v případě varovných známek (vysoké riziko, přídatné velké chromosomální změny v buňkách s filadelfským chromosomem)
2. linie (po imatinibu, nilotinibu nebo dasatinibu)	Pacienti s projevy toxicity léčby a nesnášenlivostí	<i>U pacientů s nesnášenlivostí:</i> změna na jakýkoliv jiný inhibitor tyrosinkinázy schválený v 1. linii ve standardní dávce
2. linie (po imatinibu)	Pacienti se selháním léčby	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg jednou denně) nebo ponatinib (45 mg jednou denně). Stanovit typ HLA u pacientů a jejich příbuzných.
2. linie (po nilotinibu)	Pacienti se selháním léčby	Dasatinib, bosutinib nebo ponatinib. Stanovit typ HLA u pacientů a jejich příbuzných. Zvážit transplantaci kmenových buněk.
2. linie (po dasatinibu)	Pacienti se selháním léčby	Nilotinib, bosutinib nebo ponatinib. Stanovit typ HLA u pacientů a jejich příbuzných. Zvážit transplantaci kmenových buněk.
3. linie (po dvou inhibitory tyrosinkinázy)	Pacienti, u nichž selhala odpověď na léčbu dvěma inhibitory tyrosinkinázy a/nebo s nesnášenlivostí těchto dvou léků Všichni vhodní pacienti	Jakýkoliv ze zbývajících inhibitorů tyrosinkinázy. Je doporučena transplantace kmenových buněk, je-li proveditelná (stav a věk pacienta, dostupnost vhodného dárce).
Jakákoliv linie	Pacienti, kteří jsou nositeli mutace T315I	Ponatinib. Stanovit typ HLA u pacientů a jejich příbuzných. Zvážit transplantaci kmenových buněk.

* Lidské leukocytární antigeny (HLA) jsou speciální ukazatele, které se nacházejí ve většině buněk vašeho těla. Váš imunitní systém tyto ukazatele využívá ke zjištění, jaké buňky patří vašemu tělu a jaké ne. Stanovení typu HLA ukáže, jak moc se tyto ukazatele pacienta shodují s ukazateli dárce kmenových buněk. Čím větší shoda, tím je nižší pravděpodobnost, že darované imunitní buňky budou napadat buňky pacienta.

Výběr léčby ve fázi akcelerace

Pokud jste ve fázi akcelerace nebo v blastické fázi onemocnění, podívejte se do tabulky 5, kde najdete možnosti léčby.

Tab. 5

Fáze akcelerace a blastická fáze	Jací pacienti?	Jaká léčba?
Fáze akcelerace a blastická fáze u nově diagnostikovaných pacientů	Pacienti, kteří nikdy neužívali inhibitor BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib 400 mg dvakrát denně, dasatinib 70 mg dvakrát denně nebo 140 mg jednou denně. • Transplantace kmenových buněk u všech pacientů v blastické fázi a u pacientů ve fázi akcelerace, kteří nedosáhli optimální odpovědi. • Před transplantací kmenových buněk může být nutná chemoterapie.
Fáze akcelerace a blastická fáze jako progresse z chronické fáze	Pacienti, kteří dříve užívali inhibitor BCR-ABL a u nichž došlo k progresi	<ul style="list-style-type: none"> • Jakýkoliv inhibitor tyrosinkinázy neužívaný před progresí (v případě mutace T315I ponatinib), s případným současným podáváním chemoterapie a s následnou transplantací kmenových buněk u všech vhodných pacientů. • V případě léčbou nekontrolovatelné rezistentní blastické fáze není transplantace kmenových buněk doporučena. U těchto pacientů může být vhodnější chemoterapie anebo paliativní péče.

Vysazení léčby

Odborníci ELN doporučují, aby pacienti s CML, kteří vykazují optimální odpověď na léčbu, užívali standardní doporučenou dávku TKI trvale. V klinických studiích byl u některých pacientů s hlubokou molekulární odpovědí trvající alespoň dva roky imatinib vysazen. Asi u 40 % z nich byla zachována stejná míra odpovědi. To se nyní označuje jako remise bez léčby. Tito pacienti byli sledováni jeden až čtyři roky. V současné době ale nemáme k dispozici dostatek údajů, na jejichž základě by bylo možné doporučit vysazení léčby mimo rámec dobře připravených a kontrolovaných studií. Takové studie probíhají a zkoušeny jsou také další možnosti, jako je přerušované užívání imatinibu.

Vysazení léčby lze zvážit u jednotlivých pacientů také mimo klinické studie, pokud lze zajistit vysoce kvalitní a prověřené molekulární sledování v měsíčních intervalech. To může být důležité zejména pro ženy, které plánují těhotenství, protože těhotenství se při léčbě inhibitory tyrosinkinázy důrazně nedoporučuje.

Typy vedlejších účinků

Různé léky mají různé vedlejší účinky. Platí to také pro inhibitory tyrosinkinázy. Váš lékař je při výběru léčby zváží a vezme v úvahu konkrétní stav vaší CML i další zdravotní faktory, které s CML nesouvisí.

Vedlejší účinky inhibitorů tyrosinkinázy lze obecně rozdělit do tří tříd:

1. První třída zahrnuje významné účinky, ke kterým obvykle dochází v první fázi léčby. Tyto vedlejší účinky jsou zvládnutelné, ale někdy je nutné léčbu přechodně vysadit nebo snížit dávku. Trvalé vysazení léčby je nutné asi u jednoho pacienta z deseti.
2. Druhá třída zahrnuje méně významné vedlejší účinky, ke kterým dochází časně během léčby a které mohou přetrvávat a přecházet do chronicity. Jsou rovněž zvládnutelné a snesitelné, ale zhoršují kvalitu života. Brání pacientům užívat léky podle předpisu, což je hlavní důvod selhání léčby. Řada z těchto vedlejších účinků se objevuje u všech inhibitorů tyrosinkinázy, ale s různou četností výskytu a závažností, takže pro některé pacienty může být změna inhibitoru tyrosinkinázy přínosná.

3. Třetí třída zahrnuje pozdní komplikace (například ty, které přímo nesouvisí s účinky léku), které z dlouhodobého hlediska mohou mít nepříznivý vliv na srdce a krevní cévy, dýchací ústrojí, či další orgány, jako jsou játra nebo slinivka břišní, na imunitní systém nebo metabolismus.

Všechny inhibitory tyrosinkinázy mohou mít nepříznivý vliv na srdce, a proto je třeba je podávat s opatrností u pacientů se srdečním selháním. Svého lékaře byste tedy měl(a) informovat, pokud jste měl(a) dříve problémy se srdcem.

Nilotinib je spojen převážně s postižením tepen. Léčbu dasatinibem provázejí komplikace postihující plíce a pohrudnici (tenká blána která pokrývá povrch plic a vystýlá hrudní dutinu). O vedlejších účincích bosutinibu a ponatinibu bylo v době aktualizace doporučení ELN v roce 2013 k dispozici jen málo údajů. Od té doby byly publikovány přesvědčivé údaje o vedlejších účincích těchto léků i o jejich řešení.

Pozdní nebo dlouhodobé vedlejší účinky a komplikace inhibitorů tyrosinkinázy druhé generace nejsou dosud zcela pochopeny. Všechny pacienty je třeba stále sledovat.

Bud'te aktivním pacientem

Několik úvah a tipů

Tato doporučení nemají nahrazovat radu lékaře, jejich účelem je pomoci vám lépe porozumět léčbě CML, vyšetřením a výsledkům. Abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků, asi budete chtít být aktivním pacientem. Zde je několik tipů:

1. **Najděte si lékaře, který toho ví o vaší nemoci hodně** a léčí řadu pacientů s CML. Je to zvláště důležité, pokud máte chorobu v pokročilém stadiu, pokud jsou vaše výsledky nejednoznačné nebo pokud jste měl(a) při léčbě závažné nebo neobvyklé vedlejší účinky. Zkušenosti se počítají.
2. **Diskutujte** se svým lékařem o své nemoci ve všech etapách léčby, zvláště před její změnou či vysazením. Ptejte se, dokud nedostanete odpověď, které rozumíte.
3. **Chťejte znát cíle své léčby.** Možná bude dobré si vést záznamy o vaší léčbě a výsledcích vašich vyšetření.
4. **Ujistěte se, zda váš lékař sleduje, jak u vás léčba zabírá.** Nevynechávejte pravidelné návštěvy u lékaře, protože CML, která není pod kontrolou, je život ohrožující chorobou.
5. **Máte vedlejší účinky?** Zapište si je a promluvte si o nich s lékařem při příští kontrole. Může vám je pomoci vyřešit, ale jen když mu o nich řeknete.
6. **Zeptejte se svého lékaře, zda by pro vás nebyla možností účast v klinické studii.** V některých případech by mohla být přínosná nejen pro vás, ale i pro budoucí pacienty.
7. **Dejte léčbě čas, aby zabrala.** Rozhodnutí změnit léčbu by mělo vycházet ze spolehlivých údajů. Pokud nejsou výsledky vašich vyšetření jednoznačné, je rozumné provést vyšetření znovu.
8. **Působit mohou jen léky, které skutečně užíváte.** Nezapomeňte užívat léčbu tak, jak vám byla předepsána. V případě CML je prokázáno, že nedodržování předepsané léčby může ohrozit její úspěšnost. Své případné úvahy o přerušení či ukončení léčby proberte nejprve se svým lékařem.
9. **Využívejte podpůrné skupiny a podělte se o své zkušenosti.** Spojte se s jinými lidmi, kteří žijí se stejnou nemocí, a s podpůrnými skupinami pacientů s CML, které jsou již ve více než 70 zemích. Můžete navštívit stránky CML Advocates Network, kde najdete seznam podpůrných skupin pacientů s CML: <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **Řekněte si o pomoc rodině a přátelům.** Můžete také zvážit, zda nevíť rodinného příslušníka nebo přítele na kontrolu k lékaři, aby vám pomohl poslouchat a zapisovat si poznámky. Pamatujte si – nemusíte být na všechno sám/sama.

Hledáte podpůrnou skupinu pacientů s CML?

Podpůrné skupiny pacientů vám můžou pomoci kontaktovat se s ostatními pacienty s CML, dozvědět se více o své nemoci, najít užitečné informace nebo nalézt zkušeného lékaře v případě, že budete chtít znát tzv. "druhý názor". Podpůrnou skupinu ve vaší zemi můžete najít v seznamu na stránkách organizace CML Advocates Network: <http://www.cmladvocates.net/members>

Poděkování

Tento souhrn sítě CML Advocates Network vychází z článku *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013* (Evropská doporučení LeukemiaNet pro léčbu chronické myeloidní leukémie: 2013). Byl publikován v lékařském časopise Blood v roce 2013 (Baccarani M, et al. Blood. 2013;122: 872–884). Kopii původního článku můžete získat od svého lékaře, z univerzitní knihovny nebo v podpůrné pacientské skupině.

Pracovní skupina by chtěla poděkovat Marion Alzerové za přípravu návrhu tohoto souhrnu a za jeho redakční zpracování.

Za celé a konečné znění tohoto souhrnu je zcela a beze zbytku zodpovědná organizace CML Advocates Network (<http://www.cmladvocates.net/>) pod záštitou nadace Leukemia Patient Advocates Foundation, Münstzgraben 6, 3000 Bern, Švýcarsko. Vedení projektu, náklady na překlad a tisk jsou financovány z neomezeného edukačního grantu, který organizaci CML Advocates Network poskytuje společnost Bristol-Myers Squibb.

Verze: 19. září 2014 (v3.4/2014)