

Doporučení pro léčbu pacientů s onemocněním CML

Shrnutí doporučení Evropské leukemické sítě (European LeukemiaNet, ELN) 2020 pro léčbu pacientů s chronickou myeloidní leukémií

Vydal:



Obsah

Předmluva pracovní skupiny.....	2
Úvod.....	3
Diagnostické postupy.....	3
CML v různých populacích (epidemiologie).....	3
Prognostické faktory v čase diagnózy.....	4
Definice léčebné odpovědi.....	4
Monitorování, léčebná odpověď a milníky.....	5
Aktuálně dostupná léčba CML.....	6
Léčba v první linii.....	6
Imatinib (Glivec® nebo Gleevec® nebo generický imatinib).....	7
Dasatinib (Sprycel®).....	7
Nilotinib (Tasigna®).....	7
Bosutinib (Bosulif®).....	7
Radotinib (Supect®).....	8
Interferon alpha (IFN α).....	8
Generika.....	8
Náklady TKI a efektivita nákladů.....	8
Léčba v druhé linii.....	8
Léčba po druhé linii.....	9
Ponatinib (Iclusig®).....	9
Toxicita, nežádoucí účinky a komplikace.....	10
Možnosti léčby rezistentních mutací <i>BCR-ABL1</i>	11
Léčba CML v pokročilé fázi.....	11
Transplantace kmenových buněk.....	12
Kvalita života.....	12
Remise bez léčby.....	12
Těhotenství a rodičovství.....	13

Předmluva pracovní skupiny

Chronická myeloidní leukémie (CML) je vzácné nádorové onemocnění krve a kostní dřeně. CML vychází z kmenových buněk kostní dřeně. Kmenové buňky normálně dozrávají do tří hlavních linií krvinek: bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček. U CML se kmenové buňky stanou abnormálními a vytvoří se příliš mnoho bílých krvinek. Tyto patologické buňky v průběhu času nahradí zdravé buňky v kostní dřeni, které se nemohou dále tvořit. S tím, jak se nemoc vyvíjí, tak počet normálních bílých krvinek klesá.

Existují tři fáze CML:

Chronická fáze (chronic phase, CP) – Jde o počáteční fázi, kdy tělo produkuje příliš velké množství bílých krvinek. Tato fáze může trvat měsíce až roky. Pokud se objeví příznaky, je pravděpodobné, že budou mírné a téměř nepostřehnutelné.

Akcelerovaná fáze (accelarated phase, AP) – V případě, že nedojde k léčbě, buňky CML mohou procházet dalšími biologickými změnami a nemoc může přejít do pokročilejší fáze.

Blastická fáze (blast phase, BP) – V této fázi se v kostní dřeni a krvi vyskytuje 20 % a více nezralých leukemických buněk nazývaných blasty. Nemoc se zhoršuje a pacient se cítí špatně.

Každá buňka lidského organismu obsahuje 22 párů chromozomů a 2 pohlavní chromosomy (XX či XY). Každý chromozom obsahuje tisíce genů. V buňkách CML se část chromozomu 9 spojuje s částí chromozomu 22. To vede ke vzniku tzv. filadelfského (Ph1) chromozomu. Výsledkem je, že gen zvaný *ABL1*, který se běžně nachází na chromozomu 9, se připojí ke genu zvanému *BCR* umístěnému na chromozomu 22. Výsledkem je abnormální gen na chromozomu 22, který se nazývá *BCR-ABL1*. Tento gen řídí produkci proteinu, který má funkci tyrozinkinázy. Tyrozinkinázy normálně pomáhají buňkám dělit se a množit se. Abnormální gen však vytváří tyrozinkinázu, která produkuje příliš mnoho bílých krvinek. Léčba zaměřená na blokování abnormální aktivity této tyrozinkinázy způsobila revoluci v léčbě CML.

Evropská leukemická síť (European LeukemiaNet, ELN), veřejně financovaná výzkumná síť, poskytla **doporučení pro léčbu CML** poprvé v roce 2006, přičemž v letech 2009, 2013 a nyní v roce 2020 byla doporučení aktualizována. Současná doporučení pro dospělé pacienty s CML byla schválena 34 odborníky na CML z Evropy, Ameriky a oblasti Asie a Tichomoří na základě nejlepších dostupných vědeckých údajů v době zveřejnění. ELN připravila doporučení pro lékaře a pacienty za účelem zlepšení porozumění CML.

Aktualizace doporučení ELN z roku 2020 odráží skutečnost, že jsou k dispozici nové možnosti léčby. Zejména byla pro léčbu CML schválena první generická forma inhibitoru tyrozinkinázy (tyrosine kinase inhibitor, TKI). Bylo také zavedeno nové hodnocení dlouhodobého přežití pomocí skóre dlouhodobého přežití (long-term survival score, ELTS) a byly identifikovány nové rizikové faktory. Diagnostické testy jsou nyní popsány podrobněji. Všude tam, kde je to možné, se doporučuje monitorování léčebné odpovědi prostřednictvím kvantitativní polymerové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR). U vhodných pacientů, kteří mají přístup k častému a kvalitnímu molekulárnímu monitorování, se jako cíl může zvážit přerušení léčby a dosažení remise bez léčby (treatment-free remission, TFR). Nyní jsou rovněž k dispozici nová doporučení pro plánování rodičovství.

Shrnuli jsme pro vás doporučení ELN, která můžete použít k projednání svého onemocnění a možnosti léčby s lékařem. Shrnutí připravila následující pracovní skupina obhájců pacientů:

- **Denis Costello**, (předseda pracovní skupiny), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / LeukaNET, Německo
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patients Organisation, Izrael
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Česká republika
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Itálie
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Německo
- **Rita Christensen**, LYLE - Patient organization for Lymphoma, Leukemia and MDS, Dánsko
- **Jelena Cugurovic**, CML Association of Serbia, Srbsko
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukaemia Care, Spojené království

Shrnutí zkontrolovali následující odborníci:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Německo
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, University of Bordeaux and Bergonié Institute, Francie
- **Prof. Guiseppe Saglio**, University of Turin, Itálie
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Izrael

Úvod

Léčba chronické myeloidní leukémie (CML) se v posledních letech změnila. CML se vyvinula z život ohrožujícího nádorového onemocnění do zvládnutelné nemoci. Většina pacientů může těžit z vysoce účinné skupiny léků nazývaných inhibitory tyrozinkinázy (tyrosine kinase inhibitors, TKI). V současnosti je k dispozici několik TKI. Léčba je nicméně nákladná a může vést ke komplikacím. Nemoc by proto měla být léčena lékaři, kteří jsou speciálně vyškoleni k léčbě konkrétních potřeb každého jednotlivého pacienta.

Mnoho pacientů s CML v chronické fázi na léčbu reaguje dobře a dosahuje téměř běžné délky života. Někteří pacienti jsou schopni dosáhnout stabilní hluboké molekulární odpovědi (deep molecular response, DMR). Takoví pacienti mohou být rovněž vhodní pro přerušování užívání TKI a další život bez nutnosti užívání léků. Tento stav se nazývá remise bez nutnosti podávání terapie (treatment-free remission, TFR) a je vhodným cílem pouze pro pacienty, kteří mají přístup k účinným lékům a kvalitnímu laboratornímu sledování. U většiny pacientů patří mezi hlavní cíle léčby dosažení velké molekulární odpovědi (major molecular response, MMR) a normální přežití.

Diagnostické postupy

Ke zjištění, zda má pacient CML, se provádí několik testů a vyšetření. Patří mezi ně:

- **Fyzikální vyšetření** – Váš lékař vás vyšetří, zejména pak vyhodnotí velikost vaší sleziny a jater. Máte-li CML, vaše slezina, případně i játra mohou být zvětšeny.
- **Kompletní krevní obraz** – Provede se odběr krve ze žíly za účelem vyhodnocení různých typů krvinek a jejich množství.
- **Cytologické a cytogenetické vyšetření** – Pomocí duté jehly se provede odběr vzorku kostní dřeně (**aspirát kostní dřeně**). Tento test umožňuje lékaři určit formu a funkci krvinek v kostní dřeni a fázi CML. Váš lékař vám může odebrat malý kousek tkáně z kosti, aby zjistil, zda obsahuje blasty (**biopsie kostní dřeně**). Přítomnost blastů nebo vazivové tkáně v tomto vzorku znamená, že pacient může být ve větším riziku. Buňky kostní dřeně se dále hodnotí pomocí cytogenetického vyšetření. **Analýza pruhování chromozomů (chromosome banding analysis, CBA)** je doporučována k detekci filadelfského chromozomu a ostatních abnormalit, které značí rizikovější pacienty. Pokud byl identifikován gen *BCR-ABL1* (gen způsobující CML), ale cytogenetickými testy nebyl nalezen filadelfský chromozom, měl by být proveden další test nazvaný **fluorescenční in situ hybridizace (FISH)**.
- **Kvalitativní polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction, PCR)** – Tento vysoce citlivý test detekuje *BCR-ABL1* ve vaší krvi nebo kostní dřeni. Tento test musí být proveden v době diagnózy CML. Dále se se použije kvantitativní test PCR, který se bude opakovat v průběhu léčby k monitoraci léčebné odpovědi, aby se zajistila účinnost léčby.
- **Elektrokardiogram (EKG)** – Záznam srdečních elektrických signálů z povrchu těla ke kontrole, zda netrpíte onemocněním srdce či poruchami srdečního rytmu.
- **Biochemické vyšetření krve** – Ze vzorku krve, který byl odebrán z vaší žíly, se provedou biochemické testy. Výsledky se následně porovnají se standardními hodnotami značícími fyziologický stav.

Lékař vás může požádat, abyste podstoupili další vyšetření dle vašeho celkového zdravotního stavu, anamnézy a dalších onemocnění, pro která se léčíte.

CML v různých populacích (epidemiologie)

CML může postihnout kohokoli v jakékoli věkové skupině. V západních zemích jsou pacienti v průměru starší (starší 50 let). V Africe nebo Asii je CML častější u mladších věkových skupin, včetně dětí a dospívajících.

Věk hraje při léčbě CML důležitou roli a při rozhodování o léčbě je třeba ho brát v úvahu. Starší pacienti jsou častěji léčeni pro jiné nemoci. U mladších pacientů je klíčovým hlediskem léčby plánování rodičovství a problémy týkající se těhotenství.

Prognostické faktory v čase diagnózy

Odezvu na léčbu pomocí TKI může ovlivnit váš věk, velikost sleziny a další charakteristiky, jako je počet krevních buněk v čase diagnózy CML. Tyto prognostické faktory musí být posouzeny před zahájením jakékoliv terapie. Prognostické faktory se používají k výpočtu skóre relativního rizika u každého pacienta. Znalost vašeho rizikového skóre pomůže vám a vašemu lékaři vybrat nejlepší léčbu.

K předpovědi celkového přežití pacientů s CML se dosud používaly tři prognostické systémy: dle Sokala, Euro skóre a EUTOS. Nový systém, EUTOS long-term survival score neboli ELTS byl vyvinut v roce 2016. Odborníci v ELN doporučují využití nového skóre namísto dříve používaných. ELTS se zaměřuje na úmrtí plynoucí z onemocnění CML spíše než na úmrtí z jiných příčin. Většina pacientů s CML má normální délku života srovnatelnou s celkovou populací a neumírá v důsledku onemocnění CML.

Vaši prognózu či rizikost mohou ovlivnit i jiné prognostické faktory přítomné v době diagnózy CML a musí být pečlivě sledovány. Mezi tyto faktory patří obsah vazivové tkáně ve vzorku biopsie kostní dřeně a další změny chromozomů, tzv. přidatné chromozomální změny (additional chromosomal aberrations, ACA) v buňkách s filadelfským chromozomem.

Definice léčebné odpovědi

Cílem léčby TKI je dosáhnout remise nemoci. Pojem remise obecně znamená zmírnění či vymizení příznaků a projevů onemocnění. U CML se odpověď na léčbu hodnotí měřením množství leukemických *BCR-ABL1* pozitivních buněk. Rozlišujeme léčebnou odpověď na těchto úrovních:

- **Kompletní hematologická odpověď (complete hematologic response, CHR)** — Počet krevních buněk se vrátí k normálu. Krevní testy neukazují žádné nezralé bílé krvinky. Rovněž, pokud byla slezina původně zvětšená, vrátila se do normální velikosti.
- **Kompletní cytogenetická odpověď (complete cytogenetic response, CCyR)** — Cytogenetická analýza buněk kostní dřeně neukazuje žádné buňky nesoucí filadelfský chromozom. Analýza musí být provedena na nejméně 20 metafázích (metafáze je fáze během procesu buněčného dělení)
- **Velká molekulární odpověď (major molecular response, MMR)** — Kvantitativní test PCR může přítomnost *BCR-ABL1* detekovat i nadále, ale v nízkých hodnotách (pod 0,1 %). To je považováno za vynikající odpověď.
- **Hluboká molekulární odpověď (MR4 nebo MR4.5)** — Test PCR stále dokáže detekovat *BCR-ABL1*, ale na velmi nízké úrovni, blížíci se nejnižšímu limitu detekce (*BCR-ABL1* pod 0,01 % pro MR4 a pod 0,0032 % pro MR4.5). Některé laboratoře, které nedokáží detekovat *BCR-ABL1* při těchto nízkých hodnotách, nemoc popisují jako molekulárně nezjistitelnou. Laboratoře musejí uvádět citlivost svých PCR testů. Detekovat lze úrovně *BCR-ABL1*, jejichž hodnota je $\leq 0,001$ % (viz Tabulka 1).

Molekulární odezva se měří standardizovaným způsobem podle mezinárodní stupnice (International Scale, IS). Testující laboratoř vyhodnotí počet kopií fúzního genu *BCR-ABL1* (používá se také pojem transkript) ve vztahu k počtu kopií referenčního genu, jak je uvedeno v Tabulce 1 (*ABL1* a *GUSB* jsou mezinárodně akceptované kontrolní geny).

Tabulka 1.

	MMR	MR ⁴	MR ^{4.5}	MR ⁵
Minimální počet kopií referenčních genů ve vzorku	10 000 <i>ABL1</i> nebo 24 000 <i>GUSB</i>	10 000 <i>ABL1</i> nebo 24 000 <i>GUSB</i>	32 000 <i>ABL1</i> nebo 77 000 <i>GUSB</i>	100 000 <i>ABL1</i> nebo 240 000 <i>GUSB</i>
Kopie genu <i>BCR-ABL1</i> podle mezinárodní stupnice	$\leq 0,1$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,001$ %

\leq znamená je nižší nebo se rovná

Monitorování, léčebná odpověď a milníky

Váš lékař bude sledovat vaši odpověď na léčbu TKI prováděním testů (jak je uvedeno v Tabulce 2). Někteří pacienti reagují dobře a jejich léčba pokračuje. Někteří pacienti nereagují na léčbu optimálně nebo se mohou stát rezistentními na užívaný TKI a potřebují změnu léčby. A jsou i pacienti, kteří mohou potřebovat změnu léčby z důvodu její nesnášenlivosti. I u zprvu dobře reagujících pacientů se může objevit nová mutace *BCR-ABL1*, vedoucí zpravidla k selhání léčby.

V řadě zemí je k dispozici vysoce kvalitní molekulární testování. K monitorování léčebné odpovědi již není nutné cytogenetické testování. Kdykoli je to možné, ke stanovení množství *BCR-ABL1* v krvi by se měla použít kvantitativní PCR.

Tabulka 2.

Krevní testy	Každé 2 týdny, dokud není dosaženo kompletní hematologické odpovědi. V některých případech může být žádoucí častější testování.
Molekulární testování	Kvantitativní PCR: Minimálně každé 3 měsíce i po dosažení a potvrzení MMR. V některých případech může být žádoucí častější testování.
Cytogenetické testování	Analýza počtu pruhů na chromozomech (CBA): Měla by se provádět pouze u pacientů s neobvyklou výměnou genetického materiálu mezi chromozomy (tzv. atypické translokace), se vzácnými nebo neobvyklými kopiemi <i>BCR-ABL1</i> , které nelze vyhodnotit kvantitativní PCR, aby se vyloučily přídatné chromozomální abnormality u pacientů, kteří nereagují nebo jsou rezistentní na léčbu, nebo u pacientů, u kterých dojde k progresi do akcelerované nebo blastické fáze. Fluorescenční in situ hybridizace (FISH): Může být zapotřebí u pacientů s neobvyklými genovými transkripty <i>BCR-ABL1</i> .

Pacienti, kteří dosáhli MMR, dosáhli vynikající odpovědi. Nicméně být v remisi není totéž, jako být vyléčený/á. I když testy nemohou najít žádné stopy CML ve vašich buňkách, onemocnění se může vrátit. Z toho důvodu je pravidelné monitorování velmi důležité. Možná bude nutné pokračovat v léčbě nebo dokonce ji změnit.

K hodnocení účinnosti vaší léčby se používají následující milníky monitorování:

- **Optimální odpověď** znamená, že vaše léčba vede k žádoucímu snížení množství *BCR-ABL1*, jak je uvedeno v Tabulce 3. Zavedená léčba by u vás měla nadále pokračovat.
- **Varování** znamená, že vaše nemoc na léčbu nereaguje tak, jak se očekávalo. Lékař vás může častěji kontrolovat, aby rozhodl o nutnosti změny léčby.
- **Selhání** znamená, že vaše léčba není dostatečně účinná. S vaším lékařem byste měli prodiskutovat možnosti změny léčby.

Tabulka 3 ukazuje milníky monitorování a úrovně odpovědi na léčbu u CML.

Tabulka 3.

Čas	Optimální odpověď	Varování	Selhání
Při diagnóze	V této fázi není relevantní	Vysoce rizikové přídavné chromozomální změny (ACA) v buňkách s filadelfským chromozomem Vysoké riziko dle skóre ELTS	V této fázi není relevantní
Po 3 měsících	$BCR-ABL1 \leq 10\%$ dle PCR	$BCR-ABL1 > 10\%$ dle PCR	$BCR-ABL1 > 10\%$ dle PCR, pokud je výsledek potvrzen během následujících 1-3 měsíců
Po 6 měsících	$BCR-ABL1 \leq 1\%$ dle PCR	$BCR-ABL1 > 1-10\%$ dle PCR	$BCR-ABL1 > 10\%$ dle PCR
Po 12 měsících	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$ dle PCR	$BCR-ABL1 > 0,1-1\%$ dle PCR	$BCR-ABL1 > 1\%$ dle PCR
Poté a kdykoli během léčby	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$ dle PCR*	$BCR-ABL1 > 0,1-1\%$ dle PCR Ztráta $\leq 0,1\%$ (MMR)*	$BCR-ABL1 > 1\%$ dle PCR Rezistentní mutace Vysoce rizikové přídavné chromozomální změny (ACA) v buňkách s filadelfským chromozomem

* Ztráta MMR (hladina $BCR-ABL1 > 0,1\%$) také znamená selhání po TFR.

U pacientů, kteří se pokoušejí o TFR, je optimální odpověď $BCR-ABL1 \leq 0,01\%$ (MR⁴).

O změně léčby lze uvažovat, pokud jste po 36 až 48 měsících léčby nedosáhli MMR.

Aktuálně dostupná léčba CML

ELN vydává specifická doporučení pro léčbu CML. Volba léčby závisí na vašem osobním zdravotním stavu a na fázi CML v čase diagnózy. Váš lékař také vyhodnotí vaše rizikové skóre, celkový zdravotní stav a další zdravotní faktory. Při naplánování nejlepší terapie pro vás se v úvahu berou také cíle, kterých je u vás žádoucí dosáhnout a které se mohou od doporučení ELN lišit. Váš lékař bude možná muset zvážit, zda jsou některé léky dostupné.

Cíle léčby se mohou v průběhu času změnit. U některých pacientů může být cílem léčby normální přežití nebo dobrá kvalita života s pouze malými nebo mírnými vedlejšími účinky. U jiných pacientů může být požadovaným cílem dosažení stabilní hluboké molekulární odpovědi a přerušování léčby.

Léčba CML je definována podle pořadí, ve kterém jsou obvykle léky předepisovány: první linie (označovaná jako první léčba po stanovení diagnózy), druhá linie, třetí linie, čtvrtá a pátá linie.

Léčba v první linii

Pacienti s příznaky CML nebo vysokými hladinami bílých krvinek mohou být krátce léčeni hydroxyureou, a to až do okamžiku potvrzení diagnózy CML genetickým testem. Hydroxyurea je orálně (ústí) užívaná chemoterapie, která snižuje počet bílých krvinek. Hydroxyureu lze použít před zahájením první linie léčby CML pomocí TKI.

TKI fungují tak, že blokují aktivitu tyrozinkinázy Bcr-Abl1. $BCR-ABL1$ je mutovaný gen, který způsobuje CML. TKI mohou snížit množství leukemických buněk na minimum, obnovit zdraví a dobrou kvalitu života. Někteří pacienti dokonce dosahují nedetekovatelných hladin $BCR-ABL1$, které jim umožňují posléze přerušit léčbu TKI.

Několik TKI bylo schváleno pro léčbu v první linii a jsou k dispozici ve většině zemí. Optimální volba TKI se řídí celkovým zdravotním stavem pacienta a cíli léčby, o nichž společně rozhodují pacient a lékař. Během těhotenství není dovoleno (je kontraindikováno) užívání žádného z TKI.

Imatinib (Glivec® nebo Gleevec® nebo generický imatinib)

Imatinib byl první TKI, který byl použit k léčbě CML. Proto se mu říká TKI první generace. Imatinib je také léčbou CML v první linii. Terapie imatinibem vede u většiny pacientů s CML k dobré léčebné odpovědi a normální délce života. Po 1 roce léčby dosáhlo MMR přibližně 20 % až 60 % pacientů a po 5 letech léčby dosáhlo MMR přibližně 60 % až 80 % pacientů. Asi 35 % až 70 % pacientů pravděpodobně dosáhne DMR (MR⁴ nebo hlubší) po 5 letech. Celkově 90 % až 95 % pacientů žilo po 5 letech a až 85 % bylo naživu po 10 letech.

Standardní dávka v chronické fázi CML je 400 mg jednou denně, ale může se snížit na 300 mg, pokud je dosaženo optimální odpovědi a imatinib není dobře tolerován. U pacientů s diagnostikovanou akcelerovanou fází lze uvažovat o dávce 400 mg dvakrát denně. Pacienti, u kterých nemoc během léčby imatinibem postoupí do pokročilejší fáze, by měli být převedeni na TKI druhé generace. U pacientů, kteří dosáhnou MMR na léčbě imatinibem, lze dávku snížit (viz Tabulka 4).

U pacientů léčených imatinibem nebyly hlášeny žádné kontraindikace jeho použití a život ohrožující komplikace nejsou známy. Pacienti se špatnou funkcí srdce nebo ledvin však musí být pečlivě sledováni. U některých pacientů užívajících imatinib se mohou objevit svalové křeče a pocit únavy. Rovněž byly popsány následující příznaky: zadržování vody v těle, trávicí obtíže, bolesti kloubů a kožní vyrážka. Tyto příznaky mohou po nějaké době užívání léku nebo po krátkém přerušení léčby imatinibem ustoupit.

Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib byl vyvinut po imatinibu, a proto se nazývá TKI druhé generace. Dasatinib lze použít jako léčbu CML v první linii. Je účinnější než imatinib a může tak vést k rychlejší a hlubší odpovědi, zatímco přežití pacientů je u obou léků podobné. Dasatinib je také účinný proti určitým mutacím, které jsou rezistentní na imatinib.

Schválená dávka je 100 mg jednou denně v chronické fázi CML a 70 mg dvakrát denně v pokročilé fázi CML. Někteří pacienti dokonce dosáhli dobré léčebné odezvy již při dávce 50 mg, a navíc s mírnějšími vedlejšími účinky.

Dasatinib může poškodit plíce a pleuru (pohrudnici, serózní blánu obalující plíce). Neměl by se používat jako léčba první volby u pacientů, kteří mají onemocnění plic nebo srdce. Tyto komplikace se mohou také objevit po dlouhodobé léčbě dasatinibem. Další nežádoucí účinky dasatinibu se obecně podobají nežádoucím účinkům, které způsobuje imatinib.

Nilotinib (Tasigna®)

Váš lékař může také předepsat nilotinib, další TKI druhé generace používaný v první linii léčby CML. Podobně jako dasatinib vede i nilotinib k rychlejší a hlubší léčebné odpovědi než imatinib, zatímco přežití pacientů je u všech zmíněných léků podobné. Nilotinib je také účinný proti některým mutacím rezistentním na imatinib.

Nilotinib je pro léčbu v první linii schválen v dávce 300 mg dvakrát denně. Ve druhé a dalších léčebných liniích je doporučena dávka 400 mg dvakrát denně. Vyšší dávky mohou vést ke kardiovaskulárním (srdečně-cévním) vedlejším účinkům a měly by být používány s opatrností.

Nilotinib byste neměli užívat jako léčbu v první linii, pokud máte onemocnění srdce či jiná srdečně-cévní onemocnění nebo zánět slinivky břišní. Pacienti s vysokým krevním tlakem, vysokými hladinami cholesterolu nebo s diabetes mellitus (cukrovkou) by měli nilotinib používat s opatrností. Srdečně-cévní vedlejší účinky se obvykle vyskytují více u nilotinibu než u imatinibu.

Bosutinib (Bosulif®)

Další možností léčby CML v první linii pomocí TKI druhé generace je bosutinib. Podobně jako dasatinib a nilotinib má bosutinib silnější účinek a může vést k rychlejší a hlubší léčebné odpovědi než imatinib. Bosutinib může být také předepisován pacientům, kteří mají mutace rezistentní na imatinib.

Schválená dávka bosutinibu pro první linii je 400 mg jednou denně a pro druhou linii 500 mg jednou denně. Vyšší dávky nejsou doporučovány. Nižší dávky lze použít, pokud se u pacientů vyskytnou nežádoucí účinky a léčebná odpověď je optimální.

Průjem postihuje téměř každého třetího pacienta, u kterého byla zahájena léčba bosutinibem, ale časem zpravidla vymizí. V úvodu léčby mohou být zvýšeny jaterní testy.

Radotinib (Supect®)

Radotinib, další TKI druhé generace, je k dispozici pro léčbu v první linii dostupný pouze v Jižní Koreji. U pacientů léčených radotinibem v dávce 300 mg dvakrát denně byl pozorován významně vyšší podíl molekulárních odpovědí, než při léčbě imatinibem. Léčba radotinibem často vede ke zvýšení jaterních testů.

Interferon alpha (IFN α)

Před zavedením imatinibu byl nejlepší dostupnou léčbou CML interferon alfa (IFN α). Interferon alfa aktivuje imunitní systém proti buňkám CML. Dnes jsou k dispozici vylepšené formy interferonu alfa známé jako pegylovaný interferon (PEG-IFN α). Probíhá několik studií testujících různé kombinace PEG-IFN α s TKI za účelem dosažení rychlejší a hlubší molekulární odpovědi a zvýšení podílu pacientů, u kterých bude možno zvážít přerušení terapie a dosažení TFR.

Generika

Generická forma imatinibu je nyní k dispozici po celém světě a očekává se, že brzy bude k dispozici generický dasatinib. Generické TKI jsou levnější než původní produkty TKI, a proto jsou pro pacienty cenově dostupnější. Nižší náklady na léky mohou zlepšit dodržování lékové compliance (pravidelnosti v užívání léků), a to zejména u pacientů, kteří musí za své léky platit. *Poznámka recenzenta: V podmínkách ČR je léčba TKI plně hrazena z veřejného zdravotního pojištění.*

Generické TKI jsou přijatelnou alternativou k původnímu TKI, pokud je zaručena stejná kvalita. Dávkování generika by mělo být stejné jako u původního TKI. Přechod pacienta z původního na generický lék vyžaduje častější molekulární monitorování a hodnocení nežádoucích účinků po dobu až 6 měsíců, s cílem zajistit bezpečnost a účinnost léčby. Poté by mělo být monitorování léčebné odpovědi stejné jako u původního TKI. V ideálním případě by pacienti s CML neměli přecházet mezi různými generickými přípravky se stejnou účinnou látkou, ale měli by dlouhodobě setrvat na jednom zvoleném přípravku.

Náklady TKI a efektivita nákladů

Většina pacientů s CML bude pokračovat v užívání TKI po celý život. Nákladová efektivita léčby je důležitým faktorem výběru správného TKI. Studie prokázaly, že generický imatinib je nákladově efektivní počáteční léčbou chronické fáze CML.

Léčba v druhé linii

Léčba v druhé linii je léčba onemocnění po použití počáteční léčby (léčby v první linii). Vy a váš lékař se můžete rozhodnout, zda změnit původní TKI v první linii na jiný TKI v linii druhé. Není to neobvyklé a takové rozhodnutí by mohlo být učiněno z následujících důvodů:

- Selhání nebo rezistence: je třeba změnit vaši současnou léčbu a zkontrolovat přítomnost mutací
- Nesnášenlivost či komplikace související s léčbou: z těchto důvodů a také s ohledem na léčebnou odpověď lze zvážít změnu léčby
- Varování: pokračování v léčbě nebo její změnu je třeba zvážít na základě nedostatečné odpovědi na léčbu, její snášenlivosti, zdravotního stavu pacienta a jeho dalších přidružených onemocnění

Imatinib, dasatinib, nilotinib a bosutinib mohou být použity i ve druhé linii léčby v dávkách popsanych výše ve stati o první linii léčby. Hodnocení léčebné odpovědi je identické jako v první linii (Tabulka 3). Neexistují žádné studie srovnávající TKI navzájem a výběr TKI je individuální pro každého pacienta. Proto ELN nedoporučuje použití žádného specifického TKI druhé generace, s výjimkou případů, kdy pacienti mají mutaci *BCR-ABL1*. Možnosti léčby v případě specifických mutací jsou uvedeny v Tabulce 5. Pacienti v chronické fázi, kteří nedosáhli cytogenetické odpovědi na léčbu a nemají další možnosti léčby, by měli pokračovat v dosud užívaném TKI. Pokračování v léčbě, zdá se, prodlužuje celkové přežití u těchto pacientů. U všech ostatních pacientů se selháním terapie ve druhé linii je třeba zvážít léčbu ve třetí a případně i dalších liniích.

Léčba po druhé linii

I pro pacienty nereagující na léčbu dvěma a více TKI existují možnosti další léčby. Přežití však nemusí být optimální u pacientů s hladinou *BCR-ABL1* > 1 % nebo u pacientů, kteří nedosáhnou kompletní cytogenetické odpovědi. Volba TKI do třetí a dalších linií závisí na přítomnosti mutací *BCR-ABL1*. Ponatinib je jediný TKI, který je účinný na specifickou mutaci T315I. Transplantace kmenových buněk by měla být zvážena jako možnost léčby u pacientů, kteří nemají adekvátní odpověď na dva nebo více TKI.

Ponatinib (Iclusig®)

Lékem s nejsilnějším účinkem ze všech schválených TKI je ponatinib. Ponatinib, TKI třetí generace, vám může být předepsán, pokud jste nedosáhli léčebné odpovědi na dva předchozí TKI. Ponatinib vám může být také předepsán, pokud máte mutaci Bcr-Abl zvanou T315I. Tato mutace může způsobit rezistenci na všechny ostatní TKI kromě ponatinibu. Váš lékař však může dojít k závěru, že ponatinib pro vás není vhodný, pokud máte srdečně-cévní problémy.

Schválená počáteční dávka ponatinibu je 45 mg jednou denně. U ponatinibu se vyskytly srdečně-cévní nežádoucí účinky, ke kterým dochází častěji při vyšších dávkách léku. ELN proto doporučuje zahájit léčbu nižší dávkou 30 mg nebo 15 mg u pacientů s kardiovaskulárními riziky. Dávka se zvyšuje pouze v nutných případech. Snížení dávky ponatinibu na 15 mg denně je možno zvážit při dosažení CCyR nebo MMR.

Stručné shrnutí volby TKI pro CML v chronické fázi je uvedeno v Tabulce 4.

Tabulka 4.

Linie léčby	Kteří pacienti?	Která léčba?
1. linie*	Všichni pacienti	Imatinib 400 mg jednou denně či nižší dávka při dosažení MMR 300 mg jednou denně, pokud je lék špatně snášen Dasatinib 100 mg jednou denně (případně snížení dávky až na 50 mg jednou denně) Nilotinib 300 mg dvakrát denně Bosutinib 400 mg jednou denně nebo nižší dávka, není-li tolerován Radotinib 300 mg dvakrát denně (pouze Jižní Korea)
2. linie	Selhání léčby nebo rezistence	Jakýkoliv TKI nepoužitý v 1. linii , na základě analýzy mutací <i>BCR-ABL1</i> ** : např. při F317L/V/I/C, T315A nilotinib 400 mg dvakrát denně nebo bosutinib 500 mg jednou denně.
	Intolerance a nežádoucí účinky	Jakýkoliv TKI nepoužitý v 1. linii , volba závisí na stavu pacienta a odpovědi na léčbu. Dávky může být nutné upravit.
3. pozdější linie	Selhání léčby nebo rezistence	Jakýkoliv TKI nepoužitý v 1. linii , na základě analýzy mutací <i>BCR-ABL1</i> : například u T315I ponatinib 45 mg jednou denně nebo v nižší dávce, pokud je léčba hůře tolerována; snížení dávky po dosažení odpovědi; ponatinib je také upřednostňován po selhání první a druhé linie, kdy nejsou přítomny žádné specifické mutace.
	Nedostatečná odpověď na 2 nebo více TKI	Zvážit transplantaci kmenových buněk

* Hydroxyurea se podává symptomatickým pacientům až do potvrzení CML, IFNα v kombinaci s TKI je nově zkoušený přístup k léčbě CML v 1. linii

** Specifické mutace viz Tabulku 5.

Toxicita, nežádoucí účinky a komplikace

Stejně jako je tomu u všech léků, i léčba TKI vede k nežádoucím vedlejším účinkům a komplikacím, které se jinak nazývají nežádoucí účinky. Při výběru TKI pro jednotlivého pacienta lékař zvaží tyto nežádoucí účinky, jeho celkový zdravotní stav a stadium onemocnění CML. Podle ELN je třeba zvažít následující typy nežádoucích účinků:

1. Hematologické nežádoucí účinky, jakými je abnormální pokles krvinek v krevním obraze (neutropenie, trombocytopenie a anémie). K těmto změnám obvykle dochází během první fáze léčby. Možná budete muset na chvíli snížit dávku, ale změna TKI obvykle není nutná.
2. Nehematologické nežádoucí účinky:
 - „Nežádoucí účinky“, které ovlivňují to, jak léčbu snášíte, a zhoršují kvalitu vašeho života. Kvůli těmto nežádoucím účinkům musí léčbu změnit zhruba 30 % pacientů.
 - Změny, které ovlivňují vaše zdraví a kvalitu života nebo dokonce vedou k smrti, lze nazývat „komplikacemi“. Až 15 % pacientů vyžaduje kvůli těmto komplikacím změnu léčby.

Stejně jako u všech léků může použití jakéhokoli TKI vést k toxicitě, která však není srovnatelná s chemoterapií. Toxicita způsobuje komplikace, které hrají roli při výběru správného TKI pro každého pacienta. Pokud máte nebo jste měli určité onemocnění nebo stav, pak to může být důvod, proč vám nenasadit konkrétní TKI.

Například onemocnění srdce a tepen (kardiovaskulární onemocnění) je silnou kontraindikací pro použití nilotinibu v první linii a ponatinibu v druhé nebo třetí linii, pokud existuje jiná možnost léčby. Silnou kontraindikací pro podání dasatinibu v první linii je omezení přísunu kyslíku do organismu (respirační selhání) a onemocnění plic a pohrudnice. Imatinib by neměl být podáván pacientům se závažnými poruchami funkce ledvin (renální selhávání). V současné době nejsou známy žádné další silné kontraindikace pro užití imatinibu nebo bosutinibu.

Riziko ucpaní či uzávěru tepen v podobě tzv. tepenné uzávěrové choroby (arteriálního okluzivního onemocnění) je nejvyšší u ponatinibu, následovaného nilotinibem. U ostatních TKI je toto riziko mnohem nižší.

K rozvoji pohrudničního neboli pleurálního výpotku (hromadění tekutiny v okolí plic) dochází hlavně u dasatinibu.

U kteréhokoli TKI se může objevit průjem nebo zácpa. K průjmu dochází zejména při užívání bosutinibu, ale obvykle časem ustoupí. S dávkou 400 mg bosutinibu jednou denně mohou být problémy menší a použití loperamidu může pomoci příznakům předcházet nebo je léčit.

Hladina cukru v krvi může být zvýšena (hyperglykemie) hlavně u nilotinibu a musí být pečlivě sledována. U nilotinibu se může také objevit vysoká hladina cholesterolu v krvi.

Jaterní toxicita (hepatotoxicita) může být způsobena jakýmkoli TKI, ale vyskytuje se hlavně u bosutinibu a nilotinibu. Zpravidla dojde pouze ke zvýšení jaterních testů, aniž by došlo k vážnému poškození jater.

Ke snížení počtu krevních buněk (cytopenie) dochází u všech TKI během několika prvních týdnů léčby. Tyto účinky lze obvykle zvládnout podpůrnou péčí.

Nilotinib a bosutinib mohou vést ke zvýšení bílkoviny nazývané lipáza. Někdy to může vést k zánětu slinivky břišní, a pak se upřednostňuje jiný TKI.

Možnosti léčby rezistentních mutací *BCR-ABL1*

Zkušenosti s léčbou pacientů s CML v první linii ukazují, že 10 % až 15 % pacientů je rezistentních na imatinib a méně než 10 % pacientů je rezistentních na TKI druhé generace. Rezistence znamená, že není dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi. Rezistence se může objevit, když pacienti neužívají léčbu podle pokynů nebo když mají specifickou mutaci *BCR-ABL1*, která na TKI nereaguje. Mutace jsou důvodem rezistence u jednoho ze tří rezistentních pacientů v chronické fázi a u dvou ze tří rezistentních pacientů v akcelerované nebo blastické fázi.

V Tabulce 5 jsou uvedeny TKI doporučené pro případ výskytu rezistentní mutace *BCR-ABL1* (v kterékoliv linii léčby):

Tabulka 5.

Které mutace?	Která léčba?
Pacienti, kteří mají mutaci T315I	Ponatinib
Pacienti, kteří mají mutaci F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib* nebo ponatinib
Pacienti, kteří mají mutaci V299L	Nilotinib nebo ponatinib
Pacienti, kteří mají mutaci Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib* nebo ponatinib

* Účinnost bosutinibu u pacientů s mutacemi E255V nebo E255K čeká na potvrzení

Léčba CML v pokročilé fázi

Do pokročilé fáze CML postoupí velmi málo pacientů. Odborníci ELN doporučují, aby lékaři postupovali podle pokynů v Tabulce 6 pro zvládnutí nemoci v pokročilé fázi.

Tabulka 6.

Doporučená strategie pro léčbu CML v pokročilé fázi	
Prevence progresu onemocnění eliminací <i>BCR-ABL1</i>	<ul style="list-style-type: none"> Zajištění dobře fungující léčby pomocí TKI
Výskyt vysoce rizikových přídatných chromozomálních změn (ACA) jako známka časně progresu nemoci	<ul style="list-style-type: none"> Pečlivé sledování a zvážení posílení léčby pomocí ponatinibu nebo transplantaci kmenových buněk
Primární blastická fáze	<ul style="list-style-type: none"> Zahájení léčby imatinibem a v případě přítomnosti specifických mutací změna na příslušný TKI druhé generace
Rezistence vůči TKI druhé generace v první nebo druhé linii	<ul style="list-style-type: none"> Užití ponatinibu při nepřítomnosti kardiovaskulárních rizikových faktorů či užití léku, který je testován v klinických studiích Zvážení transplantace kmenových buněk
Selhání ponatinibu	<ul style="list-style-type: none"> Doporučuje se časná transplantace kmenových buněk, protože riziko progresu onemocnění je vysoké
Akcelerovaná fáze	<ul style="list-style-type: none"> Pacient je považován za vysoce rizikového; nedostaví-li se optimální léčebná odpověď, měla by být provedena transplantace kmenových buněk
Progrese do blastické fáze	<ul style="list-style-type: none"> Pokus o návrat nemoci do druhé chronické fáze Výsledky dostupných TKI v této indikaci jsou špatné (přežití kratší než 1 rok) Zvážení přidání chemoterapie Volba TKI by měla být provedena s ohledem na předchozí terapii a mutace <i>BCR-ABL1</i> Po dosažení druhé chronické fáze neprodleně provedení transplantace kmenových buněk

Transplantace kmenových buněk

Pokud žádný z léků doporučených pro CML není účinný nebo dostupný, může lékař doporučit, abyste dostali kmenové buňky od zdravého dárce. Tento postup se nazývá alogenní transplantace kmenových buněk a může vést k úplnému vyléčení.

Transplantace kmenových buněk může být možností u pacientů s CML v chronické fázi, kteří nereagují na léčbu dvěma či vícero TKI nebo léčbu nesnášejí. V zemích, kde je celoživotní léčba TKI příliš nákladná, může být transplantace kmenových buněk levnější možností léčby pacientů v chronické fázi CML. Transplantace kmenových buněk zůstává možností pro pacienty v akcelerované fázi, kteří nedosahují optimální léčebné odpovědi, a pro pacienty v blastické fázi. Před transplantací kmenových buněk jsou pacienti léčeni pomocí TKI. V nekontrolované rezistentní blastické fázi se transplantace kmenových buněk nedoporučuje. U těchto pacientů může být vhodnější chemoterapie a/nebo paliativní (úlevná) péče.

Kvalita života

Díky úspěšné léčbě pomocí TKI mnoho pacientů s CML nyní žije téměř stejně dlouho jako lidé bez tohoto onemocnění. Kvalita života tak nabývá na stále větším významu a ukázalo se, že dotazníky vyplňované samotnými pacienty jsou užitečné pro pochopení dlouhodobých výzev, kterým pacienti čelí. K dalšímu zlepšení kvality života všech pacientů s CML v budoucnu je zapotřebí dalšího výzkumu.

Remise bez léčby

Pacienti, kteří dobře reagovali na léčbu TKI a kteří si po dlouhou dobu udržovali hlubokou molekulární odpověď, již možná nemusí další léčbu TKI potřebovat. Někteří z těchto pacientů se mohou pokusit přerušit léčbu pod lékařským dohledem. Takové přerušení léčby je známé jako remise bez léčby (treatment-free remission, TFR). Jiní pacienti, kteří také splňují podmínky pro přerušení léčby, mohou podle svých preferencí v léčbě pokračovat.

V souladu s doporučeními ELN **musí** být před přerušením léčby splněna následující kritéria:

- Pacient je v první chronické fázi CML.
- Pacient je motivován ukončit léčbu a dobře komunikuje.
- Pacient má přístup k vysoce kvalitní kvantitativní PCR s rychle dostupnými výsledky testů.
- Pacient souhlasí s častějším monitorováním po přerušení léčby. To znamená měsíčně po dobu prvních 6 měsíců, každé 2 měsíce po dobu druhého půl roku a poté každé 3 měsíce.

Kromě toho musí být před ukončením léčby splněny následující **minimální požadavky**:

- Pacient užívá aktuální TKI v první nebo druhé linii, ve druhé linii pouze pokud byla důvodem ke změně TKI nesnášenlivost.
- Pacient má typické transkripty *BCR-ABL1*.
- Pacient dostával TKI déle než 5 let (nebo více než 4 roky v případě TKI druhé generace).
- Pacient je v DMR (MR⁴ nebo lepší) déle než 2 roky.
- Pacient neměl předchozí selhání léčby.

Doplňková kritéria pro přerušení léčby jsou považována za **optimální** pokud:

- Pacient je léčen TKI déle než 5 let.
- Pacient je v DMR déle než 3 roky, pokud se jedná o MR⁴.
- Pacient je v DMR déle než 2 roky, pokud se jedná o MR^{4,5}.

Ne všichni pacienti jsou schopni udržet TFR po přerušení léčby, i když byla splněna všechna výše uvedená kritéria. V klinických studiích se onemocnění znovu objevilo přibližně u 50 % pacientů po přerušení TKI. Stalo se to většinou během prvních 6-8 měsíců. Proto je během prvního roku přerušení léčby velmi důležité časté molekulární testování. Přestože se onemocnění zřídka vrátí po více jak jednom roce TFR, může k tomu dojít i mnohem později. Pacienti by proto měli být sledováni každé 3 měsíce po celý život, aby se zabránilo nepozorované progresi onemocnění. Pacienti s molekulární rekurencí (návratem) mohou obvykle znovu zahájit léčbu TKI. Většina z těchto pacientů (90 % – 95 %) poté opět dosáhne hluboké molekulární odpovědi.

Poradte se svým lékařem, pokud uvažujete o pokusu o TFR. Váš lékař by měl s vámi zhodnotit možná rizika a přínosy. Konečné rozhodnutí o ukončení léčby TKI byste měli učinit vy a váš lékař společně.

Těhotenství a rodičovství

Pokud se nacházíte v období, kdy plánujete mít rodinu, bude vás pravděpodobně zajímat, jak může vaše nemoc a léčba tyto plány ovlivnit.

Ukázalo se, že muži, kteří užívají TKI první nebo druhé generace, nemají vyšší riziko výskytu abnormalit u svých dětí. Z toho důvodu nemusí muži, kteří plánují zplodit dítě, přestat užívat imatinib, bosutinib, dasatinib nebo nilotinib. V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o účincích jiných TKI na spermie nebo potomky.

U žen jsou však všechny TKI během těhotenství kontraindikovány a musí být vysazeny, protože TKI mohou poškodit nenarozené děti. Ženám se doporučuje, aby s lékařem projednaly možnosti pokračování nebo přerušování léčby a pokračování nebo přerušování těhotenství zejména u žen, jejichž onemocnění je v pokročilejší fázi. V případě potřeby lze během těhotenství použít ke kontrole CML IFN α . Ženy nesmí užívat TKI během kojení, protože malé množství léků přechází do mateřského mléka.

Ženy, které chtějí otěhotnět a splňují podmínky k TFR, mohou léčbu TKI přerušit. Ženy, které ztratí MMR během těhotenství, obvykle nemusí znovu zahájit léčbu před porodem. Ženy, které ztratí MMR před otěhotněním, by měly léčbu znovu zahájit. Jakmile znovu dosáhnou setrvalé DMR, mohou se pokusit o druhé přerušování léčby a poté zkusit otěhotnět.

Uznání

Shrnutí vychází z článku *Doporučení European LeukemiaNet 2020 pro léčbu chronické myeloidní leukémie*, který byl publikován v lékařském časopise *Leukemia* v roce 2020 (kompletní reference: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. Doporučení European LeukemiaNet 2020 pro léčbu chronické myeloidní leukémie. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Originální článek naleznete a můžete si ho stáhnout na adrese <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Pracovní skupina by chtěla poděkovat Lidiji Pecové za podporu řízení projektu a Marion Alzer za vypracování a úpravu tohoto shrnutí.

Tento dokument je výsledkem projektu zaměřeného na pacienty. Za úplný a konečný redakční obsah nese plnou a plnou odpovědnost CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), kterou zaštiťuje Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Švýcarsko.

Projekt včetně překladů do různých jazyků byl financován prostřednictvím neomezeného vzdělávacího grantu společnosti Pfizer, který byl udělen CML Advocates Network.

Autorství a vlastnictví tohoto dokumentu náleží výhradně CML Advocates Network.

Tento dokument je k dispozici v několika jazycích na <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Verze: 15 SEP 2020 (v1.0/2020)