

6. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické myeloidní leukemie (CML)

Daniela Žáčková, Edgar Faber, Petra Bělohávková, Hana Klamová, Michal Karas, Lukáš Stejskal, Kateřina Machová Poláková, Marie Jarošová, Jiří Mayer

6.1. Stanovení diagnózy CML

Diagnóza CML se stanovuje dle aktuálních doporučení *World Health Organization, European LeukemiaNet, European Society for Medical Oncology* a *National Comprehensive Cancer Network* (WHO, ELN, ESMO a NCCN) na základě výsledků **vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů, aspirátu kostní dřeně, analýzy karyotypu** (v případě potřeby zahrnující vyšetření fluorescenční *in situ* hybridizací; FISH) a **polymerázové řetězcové reakce s využitím reverzní transkriptázy (RT-PCR)**. Provedení trepanobiopsie kostní dřeně je možné provést k vyloučení dřevové fibrózy a ložisek blastů, které mají prognostický význam, v naprosté většině případů ale není nutné. Vyšetření karyotypu, FISH a RT-PCR jsou zaměřené na potvrzení **chromosomu Philadelphia (Ph)**, reciproké translokace mezi chromosomy 9 a 22 – **t(9;22)(q34;q11)** a leukemického **onkogenu *BCR::ABL1***. Pokud nelze při diagnóze prokázat Ph1 chromosom (5 % pacientů), musí být diagnóza CML potvrzena pomocí interfázní FISH a RT-PCR detekující ***BCR::ABL1***. U 98 % pacientů s CML se vyskytují 2 typy tzv. Major fúze ***BCR::ABL1***, e13a2 a e14a2, někdy ještě označované jako b2a2 a b3a2. Ve zbylých případech se vyskytují atypické fúze, např. e1a2 nebo e19a2. Iničiální vyšetření RT-PCR by mělo být schopno zachytit všechny fúzní varianty.

Nejčastěji je onemocnění diagnostikováno v **chronické fázi** (*chronic phase, CP*), kdy je v krevním obraze v typických případech přítomna leukocytóza s posunem doleva v neutrofilech, často se zvýšeným počtem bazofilů nebo eozinofilů. Bývá trombocytémie, nicméně normální nebo snížený počet trombocytů CML nevylučuje. V periferní krvi je běžná přítomnost erytoblastů. Asi 5–10 % nemocných je diagnostikováno v **blastické fázi** (*blastic phase, BP*) nebo v **akcelerované fázi** (*accelerated phase, AP*), které se souhrnně označují jako pokročilé fáze onemocnění (kritéria pro určení fází CML jsou uvedena v Tabulce 6.1.). Dle posledních WHO doporučení, publikovaných v roce 2022, je na základě dostupných poznatků od zařazování pacientů do AP upuštěno a na CML je nahlíženo jako na dvoufázové onemocnění, s důrazem kladeným na identifikaci rizikových faktorů pro progresi z CP, jakými jsou například mutace v ***BCR::ABL1*** kinázové doméně nebo přídatné cytogenetické abnormality v Ph1-positivních buňkách. Nedávná analýza dat z reálné klinické praxe v ČR ale ukazuje, že

minimálně při stanovení diagnózy je diferenciace mezi AP a vysoce rizikovou CP stále potřebná. V **případě** diagnózy onemocnění v **BP** je nezbytné doplnit **průtokovou cytometrii** k určení typu blastů a jejich procentuálního zastoupení.

Pacienti mohou mít vstupně různé, většinou **nespecifické příznaky**, jakými je únava, zvýšené pocení, zvýšené teploty či febrilie, hubnutí. K lékaři je mohou přivést i potíže způsobené splenomegalií a případně i hepatomegalií, jakými jsou bolesti břicha či pocity plnosti po jídle. Téměř polovina pacientů však nemá **žádné příznaky** a CML je u nich zjištěna náhodně, například při vyšetření krevního obrazu za jiným účelem. Při klinickém vyšetření pacienta je důležité se zaměřit na potvrzení splenomegalie a případné hepatomegalie, přičemž přesah sleziny přes levý žeberní oblouk je nezbytné změřit před zahájením jakékoli léčby. V pokročilých fázích CML je **vzácně** možné **extramedulární postižení**. U pacientů s výraznou leukocytózou může dojít k rozvoji **syndromu leukostázy**, který vyžaduje urgentní intervenci (viz odstavec 6.4.6).

6.2. Další doporučená vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou CML

Další vyšetření poslouží k posouzení komorbidit a současně umožní hodnocení toxicity podávané léčby. Vhodné je doplnit:

1. biochemické vyšetření s cílem posoudit funkční stav jater, pankreatu a ledvin, lipidový profil, glykemii a mineralogram
2. sérologické vyšetření na hepatitidy (z důvodu rizika závažné toxicity inhibitorů tyrosinové kinázy (TKI) při reaktivaci infekce)
3. elektrokardiogram (také ke stanovení QTc intervalu)
4. ke zvážení je sonografie abdominálních orgánů a echokardiografie.

6.3. Stanovení prognózy CML při diagnóze

Odhad prognózy u pacientů v CP se provádí pomocí výpočtů prognostických skóre (Tabulka 6.2.). Nejvíce bylo donedávna využíváno **Sokalovo skóre**, původně určené k odhadu prognózy nemocných léčených chemoterapií, dále pak **Hasfordovo** (také **EURO**) **skóre**, původně určené pro pacienty léčené interferonem, a **skóre EUTOS** (*European Treatment and Outcome Study*), primárně určené k odhadu optimální cytogenetické odpovědi na TKI. Podle posledních doporučení ELN z roku 2020 by mělo být preferováno nejnovější **skóre ELTS** (*EUTOS long-term survival score*), určené k odhadu mortality na CML a přežití nemocných léčených TKI, které by při léčbě TKI mělo mít nejoptimálnější prognostickou výpověď. Zdaleka ne ve všech

případech vychází podle jednotlivých skóre konkordantní výsledek kategorie rizika. Skóre ELTS bylo ověřeno na velkých souborech pacientů a ve srovnání se Sokalovým skóre by mělo mít díky menšímu vlivu věku a tím pádem zařazení více pacientů do skupiny s nízkým rizikem lepší výpovědní hodnotu. K výpočtu skóre je nutno použít hodnoty velikosti přesahu sleziny přes okraj levého žeberního oblouku a krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů vyšetřených před zahájením jakékoli léčby, a to včetně aferézy nebo cytoredukce hydroxyureou. Odkazy na online kalkulátory jednotlivých skóre jsou uvedeny v Tabulce 6.2.

Dalším prognostickým faktorem jsou **přídavné cytogenetické změny** nalezené při iniciálním vyšetření karyotypu v mitózách s Ph1 chromosomem. Tyto reflektují stupeň nestability genomu a mají na rozdíl od tzv. **variantního Ph chromosomu**, u nějž je do translokace kromě chromosomů 9 a 22 zahrnut jeden až několik dalších chromosomů, v naprosté většině provedených studií negativní prognostický význam. Aktuální doporučení ELN považují pacienta s přídavnými cytogenetickými změnami +8, +Ph, i(17q), +19, -7/7q, 11q23, aberací 3q26.2 nebo komplexním karyotypem, zjištěnými při diagnóze, za vysoce rizikového, a pokud se tyto změny objeví během léčby, hovoříme o jejím selhání. Prognostický význam je přičítán též fibróze kostní dřeně a výskytu ložisek blastů v trepanobiopsii při stanovení diagnózy. Trepanobiopsie by tedy měla být provedena v případě suchého aspirátu dřeně. Díky rozvoji na poli molekulární biologie a zavádění nových vysokokapacitních a vysoce citlivých vyšetřovacích metod, jako např. sekvenování nové generace (*next generation sequencing*, NGS), přibývá důkazů o přítomnosti **mutací dalších genů** asociovaných s hematologickými malignitami nebo polymorfismů v genech podílejících se na expresi a funkci buněčných transportérů ovlivňujících intracelulární koncentrace TKI. Význam těchto nálezů pro další osud pacientů je předmětem intenzivního výzkumu ve snaze stávající klinické skórovací systémy v dohledné době obohatit či nahradit relevantními biomarkery.

6.4. Léčba CML

Zavedením TKI do léčby se CML změnila z život ohrožujícího na chronické onemocnění. Prognózu nemocných více než CML ovlivňují věkově závislé komorbidity. Optimálně reagující pacienti dosahují přežití srovnatelné s přežitím běžné populace stejného věku. Cílem léčby se proto podle nových doporučení ELN stává normální přežití nemocného s dobrou kvalitou života bez nezbytnosti trvalé doživotní léčby. Dosavadní standardní cíl léčby tj. dosažení a udržení **velké molekulární odpovědi**, (*major molecular response*, **MMR** nebo **MR 3,0**, definované jako pokles hladiny transkriptu *BCR::ABL1* o 3 logaritmy vůči standardizované

hladině odvozené od pacientů v době diagnózy odpovídající 100 % *BCR::ABL1*) byl v podstatě nahrazen dosažením **hluboké molekulární odpovědi** (*deep molecular response*, DMR, která je definovaná jako **MR 4,0; MR 4,5; MR 5,0**, přičemž čísla určují logaritmický pokles *BCR::ABL1*), která ukončení léčby TKI při udržení DMR nebo alespoň MMR umožňuje. Cílem je dosažení **remise bez nutnosti léčby** či tzv. *treatment-free remission* (TFR). Přesto i v současnosti může výjimečně dojít v individuálních případech k tomu, že standardní cíl, jakým je dosažení MMR, je nahrazen cílem jiným, např. zvládnutím BP s dosažením hematologické odpovědi před alogenní transplantací krvetvorných buněk (ATKB) či dosažením poklesu hladiny *BCR::ABL1* transkriptů ≤ 1 % u pacientů léčených ve ≥ 3 . linii léčby. Definice jednotlivých léčebných odpovědí jsou uvedeny v Tabulce 6.3.

Léčba nemocných s CML se zahajuje ihned po stanovení diagnózy. V případě výrazné leukocytózy nebo při syndromu leukostázy je nezbytné zahájit léčbu ještě před průkazem Ph1 chromosomu nebo fúzního genu *BCR::ABL1* (viz odstavec 6.4.6). K iniciální cytoredukcí lze využít hydroxyureu v běžné dávce 3-4,5 g denně rozdělené do tří dávek, ale často je možné začít podávat přímo TKI. V úvodu je nezbytné léčbu podávat s dostatečnou hydratací, případně souběžně s alopurinolem v dávce 100-300mg denně a za případné alkalizace moči a/nebo aplikace diuretik jako komplexní prevence syndromu nádorového rozpadu. Léčbu lze ve většině případů vést ambulantně s častými kontrolami, nicméně ve vybraných případech (vysoký věk, komorbidita, riziko nespoupráce pacienta nebo raritně syndrom leukostázy) je plně na místě hospitalizace. Při výrazné trombocytémii a neochotné reakci na hydroxyureu a/nebo TKI první linie je možné přidat do léčby anagrelid v iniciální dávce 0,5 mg denně s možností následné eskalace.

6.4.1. Léčba první linie

Podle aktuálně platných doporučení a SPC jednotlivých TKI je pro léčbu první linie nemocných v chronické fázi CML možno zvolit jeden ze čtyř inhibitorů, které prokázaly účinnost ve srovnání s dosavadní standardní léčbou ve III. fázi randomizovaného klinického zkoušení. Jde o **imatinib, nilotinib, dasatinib a bosutinib**. Preference výběru záleží na posouzení rizika CML (nízké riziko: lze preferovat imatinib; střední a vysoké riziko: přednost mají spíše ostatní inhibitory) a komorbidit pacienta z hlediska možných nežádoucích účinků příslušného TKI (Tabulka 6.4). Anamnéza cévní mozkové příhody, ischemické choroby srdeční (ICHS) a ischemické choroby dolních končetin představují významné limitace pro léčbu nilotinibem v první linii. Také pacienti s hypertenzí, hypercholesterolémií a diabetes mellitus mohou být ve zvýšeném riziku nežádoucích účinků nilotinibu. Podobně pankreatitida, vyskytující se asi u 5 %

pacientů léčených nilotinibem, při výskytu v předchorobí představuje kontraindikaci pro podání nilotinibu. Nasazení imatinibu by se mělo zvážit u pacientů s chronickou renální insuficiencí. Přítomnost závažnějšího plicního onemocnění, plicní hypertenze a ICHS mohou být překážkou pro nasazení dasatinibu, zatímco u bosutinibu mohou sehrát roli chronická onemocnění gastrointestinálního systému. V České republice má v roce 2024 úhradu v první linii léčby imatinib, nilotinib a dasatinib. Výhoda TKI druhé generace vůči imatinibu nespočívá v dosažení statisticky signifikantně lepší pravděpodobnosti přežití nemocných, ale v rychlejším dosažení hlubších molekulárních odpovědí a v menší pravděpodobnosti výskytu náhlých přechodů do pokročilých fází onemocnění během léčby.

6.4.2. Další linie léčby

V případě potvrzeného rozvoje hematologické, cytogenetické nebo molekulární rezistence na TKI, kdy se v příslušných časových intervalech nepodařilo dosáhnout požadované odpovědi (viz dále) nebo byla nabytá odpověď ztracena, objevily se nové přídatné cytogenetické abnormality v Ph1 pozitivních buňkách nebo **mutace v ABL kinázové doméně**, mluvíme o tzv. **selhání léčby** příslušným TKI. Jedná se o situaci jednoznačně vybízející ke změně léčby. Podobně pak může být i vícečetná výměna přípravků vynucena výskytem nežádoucích účinků. Volba inhibitoru je opět daná vstupním rizikem pacienta, přítomností přídatných cytogenetických změn, úrovní rezistence (hematologická, cytogenetická nebo molekulární), přítomností specifické mutace v ABL kinázové doméně a komorbiditou nemocného. Zatímco léčbu ve druhé linii je možno opřít o alternativního zástupce 2. generace přípravků, ve 3. a dalších liniích se prognóza zhoršuje a léčbu je třeba intenzifikovat s využitím 3. generace TKI. **Ponatinib**, donedávna jediný zástupce 3. generace TKI na trhu, má ve svém portfoliu NÚ zvýšený výskyt závažných komplikací charakteru arteriálních uzávěrů. Současně se ale ukázal být zejména ve 3. a dalších liniích účinnějším přípravkem než zástupci 2. generace a v případě výskytu multirezistentní **mutace T315I** i jediným, který lze v této situaci v evropských podmínkách použít. Ve snaze vybalancovat účinnost a toxicitu přípravku je na základě výsledků randomizované studie OPTIC doporučeno dávku ponatinibu po dosažení léčebné odpovědi snížit ze standardních 45 mg/den na 30 či 15 mg 1x denně. Novou nadějí pro svízelnou léčbu v pokročilých liniích představuje **asciminib**, první z řady tzv. *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket* (STAMP) inhibitorů, který vazbou do myristoylové kapsy kinázy ABL mimikuje její autoinhibiční působení a změnou konformace kinázy ji inaktivuje. Od všech výše uvedených inhibitorů se liší nejen místem vazby, ale také selektivním působením na ABL kinázu bez ovlivnění jiných kináz. Ve studii ASCSEMBL prokázal ve 3. a dalších liniích

asciminib v porovnání s bosutinibem nejen významně vyšší účinnost, ale také příznivější bezpečnostní profil. Na základě těchto výsledků byl asciminib schválen v roce 2021 regulačními autoritami nejprve ve Spojených státech a následně i v Evropě a celosvětově pro klinické využití v indikaci selhání či nesnášenlivosti 2 a více TKI. V době aktualizace této kapitoly probíhají v ČR intenzivní jednání za účelem schválení úhrady léku pro jeho plné klinické využití.

Cílem léčby druhé linie je dosažení optimální odpovědi v daných časových intervalech jako při léčbě první linie (viz dále). Pro další linie léčby nebyla optimální léčebná odpověď ustanovena, ale absence poklesu hladiny transkriptů $BCR::ABL1 \leq 1\%$ je považována za nedostatečný efekt léčby. V takovém případě (tj. po selhání/nesnášenlivosti dvou a více TKI) lze u vysoce rizikových pacientů splňujících kritéria k provedení **alogenní transplantace krvetvorných buněk (ATKB)** indikovat provedení transplantace.

6.4.3. Léčba pokročilých fází CML

Podle výsledků prospektivních studií a SPC jednotlivých TKI lze pacienty nově diagnostikované v AP nebo BP léčit imatinibem nebo v případě potvrzené mutace T315I ponatinibem. V případě AP lze použít také nilotinib. Další inhibitory je možné použít v případě selhání imatinibu v další linii. Jejich výběr se řídí přítomností specifických mutací v ABL kinázové doméně (viz Tabulku 6.5.) a komorbiditou nemocného. Pokud se v případě akcelerace podaří dosáhnout optimální odpovědi (viz níže odstavec 6.5.), je možné nadále pokračovat v léčbě zvoleným TKI, protože tito pacienti by měli mít dobrou prognózu. V případě, že se optimální odpovědi nepodaří dosáhnout, je nezbytné indikovat ATKB. Provedení ATKB je nezbytné v případě progresu do BP během léčby. V této prognosticky velmi nepříznivé situaci je žádoucí pokus o opětovné navození CP před vlastní transplantací, a to zpravidla kombinací TKI (dasatinibu či ponatinibu) a chemoterapeutického režimu zvoleného dle typu přítomných blastů (*AML-like* či *ALL-like* indukční chemoterapie). U pacientů, které z jakýchkoli důvodů nelze transplantovat (věk, komorbidita, nedostupnost vhodného dárce), je možností pokračovat individuálně v TKI, podávat paliativní chemoterapii hydroxyureou anebo zkusit dle tolerance léčbu interferonem.

6.4.4. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Přestože počet ATKB u CML po zavedení TKI do praxe po roce 2000 výrazně klesl, v Evropě se i v současnosti indikuje asi 200 výkonů ročně, přičemž převahu mají pacienti v pokročilých stádiích CML (tj. druhá chronická fáze, AP, BP). Transplantace je indikována po selhání léčby

alespoň dvou TKI u pacientů, u nichž je nepravděpodobný úspěch dlouhodobé léčby TKI: AP bez dosažení optimální odpovědi na TKI, BP (optimálně hned po dosažení 2. chronické fáze). Další indikací mohou být vysoce rizikové přídavné cytogenetické abnormality v leukemickém klonu nebo cytogenetické změny v Ph-negativních mitózách, které signalizují rozvoj myelodysplastického syndromu (např. monosomie 7). Při léčbě relapsu po transplantaci lze použít TKI, jehož výběr se řídí výsledky léčby před transplantací, přítomností mutací v ABL kinázové doméně a komorbiditou nemocného, optimálně v kombinaci s infuzemi dárcovských lymfocytů.

6.4.5. Léčba CML v graviditě

V současnosti by už gravidita zjištěná při stanovení diagnózy nebo během léčby chronické fáze CML neměla být důvodem automaticky doporučené interrupce. V obou případech je podávání TKI nebo chemoterapie (hydroxyurey) kontraindikováno. U žen ve fertilním věku je proto během léčby TKI pro potvrzenou nebo neověřenou embryotoxicitu a teratogenicitu jednotlivých TKI podle SPC striktně doporučovaná antikoncepce. Pokud je v situaci nově zjištěné gravidity nemocná léčena TKI, terapii je nezbytné, a to nejlépe ještě v situaci nepotvrzené gravidity, ihned přerušit a konzultovat gynekologa a genetika k posouzení teratogenních vlivů na plod. Pokud je vyšetřením hladiny lidského choriogonadotropinu (v případě potřeby v kombinaci s ultrazvukovým vyšetřením) gravidita potvrzena a předtím již byla dosažena jakákoli úroveň molekulární odpovědi nebo kompletní cytogenetická odpověď, lze v graviditě pokračovat bez další intervence, pouze za častých kontrol nemocné, s vyšetřením kompletního krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem a kvantitativní RT-PCR (RT-qPCR) á měsíc. Takto lze postupovat také v situaci plánování gravidity, pro kterou je žádoucí, aby pacientka byla před pokusem o otěhotnění po dobu optimálně dvou let v hluboké nebo alespoň velké molekulární odpovědi. Léčba TKI by měla být přerušena první den menstruačního cyklu. V případě cytogenetické nebo hematologické progresse během těhotenství lze nasadit **interferon**, který neproniká v signifikantním množství placentární bariérou. V prvním trimestru je nicméně lépe vyhnout se i podávání interferonu. Při hematologické progresi s významnou leukocytózou lze provádět opakované leukaferézy pomocí separátoru krevních elementů. **Leukaferézy** jsou na místě také v situaci CML náhodně zjištěné v rámci vyšetření v časně graviditě. Pokročilé fáze CML jsou bez TKI a/nebo chemoterapie špatně zvládnutelné a na rozdíl od CP jsou při zjištění během gravidity významným důvodem k provedení interrupce. Během léčby TKI je kojení kontraindikováno.

6.4.6. Léčba syndromu leukostázy

Syndrom leukostázy je poměrně vzácnou komplikací, která vzniká u CML při vysokých počtech leukocytů (obvykle nad $400 \times 10^9/l$) v důsledku městnání bílých krvinek v mikrocirkulaci, jež vede k hypoxii a hypoperfuzi tkání. Klinicky se projevuje respirační tísní a měnlivou neurologickou symptomatologií s častými poruchami zraku a sluchu. Komplikacemi mohou být cévní mozkové příhody, infarkt myokardu, priapismus a finálně multiorgánové selhání. Mortalita těžkých forem může dosahovat až 70 %. Cílem léčby je obnovení cirkulace a normoxie, což se dosahuje současným snížením počtu leukocytů **aferézou** pomocí separátoru krevních elementů společně s **cytoredukcí** (nejlépe hydroxyureou), za současné hydratace, antikoagulace, prevence syndromu nádorového rozpadu a podpory diurézy. Cytaferézu je nezbytné provádět opakovaně až do úplného zvládnutí syndromu. **Priapismus** (s výskytem asi u 3 % mužů s CML při diagnóze) navíc vyžaduje v případě ischemické formy provedení aspirace krve z kavernozních těles. Pokud je aspirace bez odezvy, doporučuje se lokální podání alfa sympatomimetik adrenalinu nebo noradrenalinu v dávce 10 až 500 μg za současného monitorování nemocného. Výše uvedená komplexní léčba koordinovaná společně s urologickou intervencí by měly vést ke zvládnutí priapismu do 24 hodin, jinak v případě ischemického priapismu hrozí trvalé následky.

6.5. Monitorování léčby

Léčbu TKI je nezbytné monitorovat na hematologické a molekulární úrovni. Standardní cytogenetické monitorování bylo pro jeho nedostatečnou senzitivitu a zátěž nemocného podle posledních doporučení ELN sice z monitorovacího plánu vypuštěno, nicméně experti připouští, že v určitých situacích, jakými jsou: detekce přídatných cytogenetických změn v Ph-pozitivních buňkách, přítomnost atypických translokací a *BCR::ABL1* transkriptů, selhání léčby nebo podezření na progresi do pokročilých stadií CML, jej nelze ničím nahradit. Standardní cytogenetická vyšetření také umožnila časný záchyt přídatných cytogenetických změn v Ph-negativních buňkách. Na jejich přítomnost může upozornit jinak nevysvětlitelná cytopenie při standardně dávkované léčbě TKI, která tedy může být individuální indikací k provedení kontrolního aspirátu kostní dřeně. Cytogenetické vyšetření lze při selhání kultivace nahradit vyšetřením FISH v interfázních buňkách. Kromě těchto aspektů zaměřených na výsledek léčby CML je nezbytné současně sledovat rozvoj nežádoucích účinků TKI. Časové milníky a k nim se vztahující dosažení jednotlivých úrovní léčebné odpovědi na TKI v 1. a 2. linii ukazuje Tabulka 6.6.

K dosažení kompletní hematologické odpovědi je nezbytný ústup klinických symptomů, regrese hmatné splenomegalie společně s normalizací počtu leukocytů, trombocytů a nálezu v diferenciálním rozpočtu leukocytů, kde je povolena bazofilie do 5 %. Nezbytné je také vymizení extramedulárního postižení v případě, že bylo přítomno. Hematologické monitorování se provádí od stanovení diagnózy až do normalizace krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu leukocytů v týdenních až 2týdenních intervalech, přičemž intervaly kontrol se přizpůsobují klinickému stavu a laboratorním výsledkům pacienta.

Molekulární monitorování hladiny transkriptu *BCR::ABL1* v periferní krvi se doporučuje provádět minimálně jednou za tři měsíce do dosažení MMR. U vysoce rizikových pacientů podle vstupních prognostických faktorů lze zejména při sledování časně odpovědi během prvních měsíců léčby interval zkrátit na jeden měsíc s cílem ověřit trend vývoje hladiny transkriptu *BCR::ABL1*. Za optimální situace má mít hladina transkriptu *BCR::ABL1* před dosažením MMR při každém dalším vyšetření sestupný trend. Tento trend je podle některých autorů důležitější, než dosažení hodnot přesně korespondujících s optimální odpovědí ve stanovených časových intervalech (např. ve 3. měsíci terapie úroveň $\leq 10\%$ *BCR::ABL1* v **mezinárodním měřítku, international scale, IS**). Trend hladiny *BCR::ABL1* v IS odráží reakci CML buněk na léčbu, ale může být výrazně ovlivněn např. nepravidelným užíváním TKI pacientem. Následkem je **fluktuace** *BCR::ABL1* kolem určité hladiny. Při podezření na selhání léčby je potřeba odběr k vyšetření stavu molekulární odpovědi zopakovat. Je doporučováno, aby analýzy množství *BCR::ABL1* prováděla laboratoř, která vydává výsledky v IS, což je zajištěno pravidelnou účastí laboratoře v externích zkouškách kvality dle doporučení ELN. V případě, že pacient má extrémně raritní typ fúze *BCR::ABL1*, je nutné se obrátit na specializovanou laboratoř, která umožní tento typ fúze pomocí RT-qPCR měřit. Monitorování prahové hladiny TKI, tedy plazmatické hladiny před užitím další dávky, je podle platných doporučení indikované v běžné praxi pouze k potvrzení nespolutrpnosti pacienta nebo toxických účinků TKI. Nedoporučuje se jej používat jako podklad ke změně dávky TKI.

Mutace v ABL kinázové doméně je doporučováno vyšetřit vždy před změnou léčby i v případech, že změna TKI je indikována kvůli toxicitě či komorbiditám. Jelikož se mutace mohou vyskytovat v jakékoliv pozici nukleotidů v celé délce kinázové domény, jsou vhodné vyšetřovací metody na bázi sekvenování. Vzhledem k lepší senzitivitě se místo **klasického sekvenování (tzv. Sangerova)**, v současnosti doporučuje provádění **sekvenování nové generace (NGS)**. Při použití NGS musí laboratoř poskytovat relevantní výsledky s ohledem na skutečnost, že zatím neexistuje doporučení, jak interpretovat tzv. “low-level“ mutace, tj. mutace na velmi nízkých hladinách, tedy pod hladinou 10 %. Při prvním záchytu low-level mutace je

doporučeno analýzu opakovat v následujícím odběru pro potvrzení přetrvávání mutace a narůstajícího trendu. V takovém případě by měla být zvážena změna léčby.

6.6. Remise bez nutnosti léčby

Ukončení dlouhodobé léčby TKI se díky dosažení DMR u významného podílu pacientů a ve snaze snížit expozici nežádoucím účinkům a zmírnit ekonomický dopad nákladné léčby stalo novým trendem v péči o pacienty s CML, ověřeným řadou klinických studií i zkušeností z klinické praxe. Obecně lze konstatovat, že ke ztrátě velké molekulární odpovědi dochází asi u poloviny pacientů, přičemž u 80 % z nich se tak děje v prvních 6 měsících po vysazení. Po znovu zavedení terapie TKI po ztrátě MMR dojde k jejímu obnovení u naprosté většiny pacientů a podobně je tomu i u hluboké molekulární odpovědi. Riziko progresu CML je při včasném obnovení léčby TKI po ztrátě MMR sice nízké, ale nelze vyloučit, a to včetně neznámého rizika pozdních relapsů. Pro potřeby molekulárního monitorování po vynechání léčby je nutné spolupracovat s laboratoří, která má certifikát o detekci hluboké molekulární odpovědi na úrovni MR4,5. Kromě nároků na častý, pravidelný a dostatečně senzitivní molekulární monitoring byla specifikována kritéria pro výběr vhodných pacientů, zvyšující pravděpodobnost úspěšné a bezpečné TFR (Tabulka 6.7.). Kromě laboratorního sledování je třeba se po vysazení léčby zaměřit i na klinický stav pacientů a správnou anamnézu, protože u části z nich se rozvine **syndrom z vysazení TKI (TKI withdrawal syndrome, TWS)**, a to typicky v intervalu prvních týdnů nebo měsíců po vysazení asi u 30 % pacientů pod obrazem polymyalgií. Ke snížení výskytu a tíže syndromu z vysazení a také ke zvýšení úspěšnosti v dosažení TFR směřují víceré postupy, mimo jiné i postupná redukce dávky TKI před vlastním vysazením, prověřovaná v celonárodní české akademické klinické studii HALF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04147533).

V situaci, kdy u mladších pacientů nebylo dosaženo hluboké molekulární odpovědi jako základního předpokladu pro pokus o vysazení léčby, dále pacientů s významnou toxicitou TKI nebo u mladých pacientek plánujících graviditu je ke zvážení případná změna stávajícího TKI za účinnější přípravek za účelem zvýšení pravděpodobnosti dosažení DMR a následné TFR. Naopak, pokud nebylo hluboké molekulární odpovědi dosaženo ani po 5 letech TKI druhé generace, lze pro riziko toxicity zvážit převedení na imatinib.

6.7. Perspektivy

I přes velmi úspěšnou cílenou terapii a přežití blížící se celkové populaci je na poli CML stále celá řada výzev, k jejichž vyřešení směřuje značné výzkumné úsilí. Pokračuje výzkum a vývoj

nových léků ve snaze zúžit jejich selektivitu a zvýšit bezpečnost. Ve fázích klinického zkoušení jsou to například přípravky vodobatinib či PF-114. V rámci stávající dostupné léčby je významným trendem optimalizace dávky, ať již po dosažení optimální léčebné odpovědi, tak i u nově diagnostikovaných pacientů. Pracuje se též na identifikaci faktorů, které by pomohly nejen rozpoznat pacienty v potenciálním riziku progresu do pokročilé fáze, ale i pacienty, kteří bude nejvíce profitovat z vysazení terapie. Pokračuje i vývoj na poli molekulárně-biologických technologií, kde se dá očekávat zavádění vysoce senzitivních monitorovacích metod, jakými jsou digitální PCR či kvantitativní PCR na bázi DNA, ale i dalších generací sekvenovacích metod k průkazu mutací v dalších postižených genech, jejichž prognostický význam se bude dále upřesňovat.

***Upozornění:** Tato doporučení jsou pouze návodem, jak je možno u nemocných s CML postupovat. Autoři nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah těchto doporučení ani volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného – ta je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.*

6.8. Literatura

1. Abruzzese E, Trawinska MM, Perotti AP, de Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1): e2014028.
2. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011; 86(7): 533–539.
3. Apperley JF. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 455–474.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6): 872–884.
5. Branford, S., Kim DDH, Apperley JF, et al., Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2019. 33(8): p. 1835-1850.
6. Branford, S., Wang P, Yeung DT, et al., Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood*, 2018. 132(9): p. 948-961.
7. Branford S, Yeung DT, Parker WT, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood* 2014; 124(4):511–518.
8. Carella AM, Lerma E. Durable responses in chronic myeloid leukemia patients maintained with lower doses of imatinib mesylate after achieving molecular remission. *Ann Hematol* 2007; 86(10): 749–752.
9. Cervantes F, Correa J-G, Isabel Pérez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Ann Hematol* 2017; 96: 81–85.
10. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(7):e310–e316.
11. Copland M. Is There a Role for Dose Modification of TKI Therapy in CML? *Curr Hematol Malig Rep* 2019; 14: 337–345.
12. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3486–3492.
13. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2333–2340.
14. Cortes JE, Talpaz M, Gilda F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 101: 3794–3800.

15. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood* 2021; 138(21): 2042-2050.
16. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz.
17. Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer* 2007; 110(7): 1509–1519.
18. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35(3): 298–305.
19. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 118(26): 6760–6768.
20. Faber E. Urgentní stav. In Faber E, Indrák K. *Chronická myeloidní leukémie*. Praha, Galén, 2010, s. 181–186. ISBN 978-80-7262-680-9.
21. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26(9):2096–2102.
22. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 2014; 28(10):1988–1992.
23. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118: 686–692.
24. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11): 850–858.
25. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4): 966-984.
26. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376(10): 917–927.
27. Hochhaus A, Sauselle S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv41–iv51.
28. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30(5): 1044–1054.

29. Hochhaus A, Rea D, Boquimpani C, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia* 2023; 37: 617–626.
30. Hornak T, Mayer J, Cikatková P, et al. De novo accelerated phase of chronic myeloid leukemia should be recognized even in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2024; 99(4):763-766.
31. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016; 128(1): 17–23.
32. Ilander M, Olsson-Strömberg U, Schlums H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2017; 31(5): 1108–1116.
33. Itamura H, Kubota Y, Shindo T, et al. Elderly patients with chronic myeloid leukemia benefit from a dasatinib dose as low as 20 mg. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(6): 370–374.
34. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes JE. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* 2010; 24(1): 6–12.
35. Jarusková M, Curik N, Hercog R, et al. Genotypes of SLC22A4 and SLC22A5 regulatory loci are predictive of the response of chronic myeloid leukemia patients to imatinib treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36(1): 55.
36. Jarošová M, Moravcová J, Machová Poláková K. Cytogenetika a molekulární genetika. In Faber E, Indrák K. *Chronická myeloidní leukémie*. Praha, Galén, 2010, s. 29–50. ISBN 978-80-7262-680-9.
37. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evaluation of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002; 107: 76–94.
38. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24): 2260–2270.
39. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histo-cytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1703–1719.
40. Kim, T., Tyndel MS, Kim HJ, et al., Spectrum of somatic mutation dynamics in chronic myeloid leukemia following tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood* 2017; 129(1): 38-47.
41. Knoll BM, Seiter K. Infections in patients on BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor therapy: cases and review of the literature. *Infection* 2018; 46: 409–418.
42. Klamová H. Chronická myeloidní leukémie a těhotenství. *Postgrad Med* 2018;19(5):487–490.
43. Klamová H. Fertilita, těhotenství a chronická myeloidní leukémie. In Faber E, Indrák K. *Chronická myeloidní leukémie*. Praha, Galén, 2010, s. 173–180. ISBN 978-80-7262-680-9.

44. Krejčí M, Sedláček P, Jindra P, et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. *Transfuze Hematol dnes* 2016; 22(2):127–150.
45. Krishnan, V., Kim DDH, Hughes TP, Branford S, Ong ST., et al. Integrating genetic and epigenetic factors in chronic myeloid leukemia risk assessment: toward gene expression-based biomarkers. *Haematologica* 2022; 107(2): 358-370.
46. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. EPIC investigators. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 612–621.
47. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* 2012; 120(4): 761–767.
48. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic myeloid leukemia Version 1.2019 – August I 2018. www.nccn.org.
49. O’Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
50. Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30: 48–56.
51. Pffirmann M, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal Score for the prognosis of survival with CML. *Leukemia* 2020;34:2138-2149.
52. Polivkova V, Rohon P, Klamova H, et al. Interferon- α revisited: individualized treatment management eased the selective pressure of tyrosine kinase inhibitors on BCR-ABL1 mutations resulting in a molecular response in high-risk CML patients. *PLoS ONE* 2016; 11(5): e0155959.
53. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111(12): 5505–5508.
54. Racil Z, Koritakova E, Sacha T, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. *Am J Hematol* 2018; 93(10): E342–E345.
55. Racil Z, Razga F, Drapalova J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2013; 98(10): 124–126.
56. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021; 138(21): 2031-2041.

57. Réa D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017; 129(7): 846–854.
58. Roche-Lestienne C, Marceau A, Labis E, et al. Mutation analysis of TET2, IDH1, IDH2 and ASXL1 in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011; 25(10): 1661–1664.
59. Rohoň P, Faber E. Chronická myeloidní leukémie. In Pospíšilová Š, Dvořáková D, Mayer J. *Molecular hematologie*. Praha, Galén, 2013, s. 178–186. ISBN 978-80-7262-942-8.
60. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013; 122(4): 515–522.
61. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109(1): 58–60.
62. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251–2259.
63. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(6):747–757.
64. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024; 22(1): 43-69.
65. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63(4): 789–799.
66. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118: 1208–1215.
67. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30: 1648–1671.
68. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1037–1056.
69. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Radich JP, Kvasnicka HM. Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1-positive. In Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*. Revised 4th Edition. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2017, s. 30–36. ISBN 978-92-832-4494-3.
70. Voglová J. Průběh a prognóza. In Faber E, Indrák K. *Chronická myeloidní leukémie*. Praha, Galén, 2010, s. 65–72. ISBN 978-80-7262-680-9.

71. Zemanová K, Žižková H, Jurček T, et al. Chronická myeloidní leukémie – standardizace molekulárního monitorování hladiny transkriptů BCR-ABL1 v České republice. *Transfuze Hematol dnes* 2016; 22(1):56–64.

Přílohy

Tabulka 6.1. Definice akcelerované a blastické fáze chronické myeloidní leukemie podle kritérií *World Health Organization* (WHO) a *European LeukemiaNet* (ELN) (Vardiman et al., 2017; Baccarani et al., 2013).

Akcelerovaná fáze (AF) (je přítomno jedno či více kritérií) definice WHO	Akcelerovaná fáze (AF) (je přítomno jedno či více kritérií) definice ELN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10–19 % blastů v KD nebo PK ▪ ≥ 20 % bazofilů v PK ▪ Perzistující trombocytopenie ($<100 \times 10^9/l$) nezpůsobená léčbou nebo perzistující trombocytóza ($> 1000 \times 10^9/l$) nereagující na terapii ▪ Zvětšující se slezina a narůstající počet leukocytů nereagující na léčbu ▪ Klonální evoluce (tj. přídatné cytogenetické změny) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15–29 % blastů v KD nebo PK ▪ ≥ 20 % bazofilů v PK ▪ > 30 % blastů a promyelocytů v KD nebo PK, ale podíl blastů nižší než 30 % ▪ Perzistující trombocytopenie ($<100 \times 10^9/l$) nezpůsobená léčbou ▪ Přídatné “<i>major</i>” cytogenetické změny v Ph+ buňkách během léčby
Blastická krize (je přítomno jedno či více kritérií) definice WHO	Blastická krize (je přítomno jedno či více kritérií) definice ELN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 20 % blastů v KD nebo PK ▪ Extramedulární blastická infiltrace ▪ Velká ložiska nebo shluky blastů (CD34+, TdT+) v biopsii KD 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 30 % blastů v KD nebo PK ▪ Extramedulární blastická infiltrace

Zkratky: KD – kostní dřeň; PK – periferní krev.

Tabulka 6.2. Přehled prognostických skóre používaných u CML včetně internetových odkazů na stránky s asistovaným výpočtem skóre.

Skóre	Výpočet	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Sokalovo	$\text{Exp}[0.0116 (\text{věk} - 43,4) + 0,0345 (\text{velikost sleziny} - 7,51) + 0,188 ([\text{trombocyty}:700]^2 - 0,563) + 0,0887 (\text{blasty} - 2,1)]$	< 0,8	0,8 – 1,2	> 1,2
Hasfordovo (EURO)	$(0,666 \times \text{věk} [0 \text{ pokud je věk} < 50 \text{ let, jinak } 1] + 0,042 \times \text{velikost sleziny (cm pod žeberní oblouk)} + 0,0584 \times \text{blasty [\%]} + 0,0413 \times \text{eozinofily [\%]} + 0,2039 \times \text{bazofily} [0 \text{ pokud jsou bazofily} < 3 \%, \text{ jinak } 1] + 1,0956 \times \text{trombocyty} [0 \text{ pokud jsou trombocyty} < 1500 \times 10^9/\text{l, jinak } 1]) \times 1000$	≤ 780	781 – 1480	> 1480
Sokalovo a Hasfordovo skóre http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford				
EUTOS	Velikost sleziny x 4 + bazofily x 7	≤ 87	NS	> 87
skóre EUTOS https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html				
ELTS	$0,0025 \times (\text{věk v letech}/10)^3 + 0,0615 \times \text{velikost sleziny v cm pod žeberní oblouk} + 0,1052 \times \% \text{ blastů v periferní krvi} + 0,4104 \times (\text{počet trombocytů}/1000)^{-0.5}$	$\leq 1,5680$	$> 1,5680 \leq 2,2185$	> 2,2185
skóre ELTS https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html				

Zkratky: NS – neudáno (*not specified*).

Tabulka 6.3. Definice léčebných odpovědí podle expertů ELN. Upraveno dle *Baccarani M. et al., 2013.*

Léčebná odpověď	Definice
Kompletní hematologická odpověď	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocyty < 450 x 10⁹/l • Leukocyty < 10 x 10⁹/l • Absence nezralých elementů granulopoezy v diferenciálním rozpočtu leukocytů v periferní krvi • Bazofily < 5 % v periferní krvi • Nehmatná slezina • Ústup extramedulárního postižení
Cytogenetická odpověď	<ul style="list-style-type: none"> • Kompletní: 0 Ph+ metafází • Parciální: 1–35 % Ph+ metafází • Malá: 36–65 % Ph+ metafází • Minimální: 66–95 % Ph+ metafází • Žádná: > 95 % Ph+ metafází
Molekulární odpověď	<ul style="list-style-type: none"> • Velká (major, MMR, též MR 3,0): hladina transkriptů <i>BCR-ABL1</i>/kontrolní gen ≤ 0,1 % IS) • MR 4,0: buď hladina <i>BCR::ABL1</i> transkriptů ≤ 0,01 % IS nebo nedetekovatelné <i>BCR::ABL1</i> transkripty se součtem transkriptů kontrolního genu <i>ABL1</i> ≥ 10 000 a ≥ 24 000 pro kontrolní gen <i>GUSB</i> • MR 4,5: hladina <i>BCR::ABL1</i> transkriptů < 0,0032 % IS nebo nedetekovatelné <i>BCR::ABL1</i> transkripty se součtem transkriptů kontrolního genu <i>ABL1</i> ≥ 32 000 a ≥ 77 000 pro kontrolní gen <i>GUSB</i> • MR 5,0: hladina <i>BCR::ABL1</i> transkriptů < 0,001 % IS nebo nedetekovatelné <i>BCR::ABL1</i> transkripty se součtem transkriptů kontrolního genu <i>ABL1</i> ≥ 100 000 a ≥ 240 000 pro kontrolní gen <i>GUSB</i>

Tabulka 6.4. Přehled dávkování, nežádoucích účinků a rizika lékových interakcí TKI.

Inhibitor	Dávkování	Riziko lékových interakcí	Riziko prodloužení QTc intervalu	Klinicky důležité nežádoucí účinky
Imatinib	1. linie: 400mg v jedné dávce denně; AP nebo BP: 600–800mg denně	Nízké	Nízké	Hematologická toxicita Retence tekutin Dyspepsie, nauzea až zvracení Průjmy Svalové křeče Kožní vyrážky Zvýšení jaterních testů
Dasatinib	1. nebo 2. linie: 100mg v jedné dávce denně; AP nebo BP: 140mg denně	Antacida snižují vstřebávání; jinak nízké	Nízké	Hematologická toxicita Retence tekutin s tvorbou pleurálních výpotků Reaktivace CMV infekce Plicní hypertenze Cévní ischemické příhody* Srdeční selhání
Nilotinib	1. linie: 300mg dvakrát denně; 2. linie nebo AP: 400mg dvakrát denně	Zvýšené	Zvýšené	Hematologická toxicita Kožní vyrážky Změny sérových hladin minerálů Toxická pankreatitida Zvýšení jaterních testů Hyperglykemie Zvýšení hladiny krevních tuků Cévní ischemické příhody*
Ponatinib	2. linie, AP a BP: 45mg v jedné dávce denně	Nízké	Nízké	Hematologická toxicita Dyspepsie Toxická pankreatitida Zvýšení jaterních testů Cévní ischemické příhody* Žilní trombózy
Bosutinib	1. linie: 400mg v jedné dávce denně; 2. linie, AP nebo BP: 500mg denně	Zvýšené, antacida snižují vstřebávání	Zvýšené	Hematologická toxicita Průjmy Zvýšení jaterních testů Dyspepsie, nevolnost, zvracení Kožní vyrážky Toxická pankreatitida Snížení funkce ledvin

Zkratky: AP – akcelerovaná fáze CML, BP – blastická fáze CML.

Poznámka: všechny uvedené TKI nepříznivě působí na vývoj plodu, ženám v plodném věku se během léčby TKI jednoznačně doporučuje zajištění bezpečné antikoncepce. Při nechtěném otěhotnění je nezbytné ihned přerušit léčbu a informovat ošetřujícího hematologa. Během léčby TKI se také nedoporučuje kojení, přestože údaje o vylučování TKI do mateřského mléka jsou omezené. *zahrnuje arteriální okluze jako: infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, ischemickou chorobu dolních končetin ale i okluze jiných artérií.

Tabulka 6.5. Doporučení pro možnosti léčby v případě identifikace vybraných mutací ABL kinázové domény. Upraveno podle *Hochhaus et al., 2020; NCCN Guidelines, 2018.*

Mutace	Doporučení pro výběr TKI
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, V299L	nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, Y253H	bosutinib
T315I	ponatinib

Zkratky: TKI – inhibitor tyrosinové kinázy.

Tabulka 6.6. Kritéria pro posouzení účinnosti TKI v první a druhé linii léčby CML podle doporučení expertů ELN. Platí pro všechny fáze CML.

Doba hodnocení	Optimální odpověď	Varování	Selhání
V době diagnózy	NA	Vysoké riziko podle skóre ELTS nebo vysoce rizikové ACA/Ph+	NA
3 měsíce	$BCR::ABL1^1 \leq 10\%$	$BCR::ABL1 > 10\%$	> 10 % pokud potvrzeno za 1–3 měsíce
6 měsíců	$BCR::ABL1 \leq 1\%$	$BCR::ABL1 > 1–10\%$	$BCR::ABL1 > 10\%$
12 měsíců	$BCR::ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR::ABL1 > 0,1–1\%$	$BCR::ABL1 > 1\%$
Kdykoliv později	$BCR::ABL1 \leq 0,1\%$	> 0,1–1 %, ztráta MMR	>1 %, rezistentní mutace, vysoce rizikové ACA/Ph+

U pacientů cílem jejichž léčby je TFR, je v jakémkoli čase optimální odpovědí úroveň $BCR::ABL1 \leq 0,01\%$ (MR 4,0).

Pokud není MMR dosažena po 36 až 48 měsících, je možné uvažovat o změně léčby.

Zkratky: NA – nelze použít (*not applicable*); ELTS – EUTOS *long-term survival score*; ACA/Ph+ – přídatné cytogenetické abnormality v Ph pozitivních buňkách (*additional chromosomal abnormalities*); MMR – velká molekulární odpověď (*major molecular response*); $BCR::ABL1 \leq 0,1\%$ = MR 3,0 nebo lepší; TFR – remise bez potřeby léčby (*treatment-free remission*).

¹Hladina transkriptů $BCR::ABL1$ v mezinárodním měřítku IS.

Tabulka 6.7. Podmínky pro ukončení léčby TKI u pacientů s CML podle expertů ELN.

Upraveno podle *Hochhaus et al., 2020*.

Nezbytné podmínky

- první chronická fáze CML
- motivovaný pacient, informovaný souhlas
- souhlas pacienta s častým monitorováním po vysazení TKI: prvních 6 měsíců (á 4 týdny), 6. až 12. měsíc (á 8 týdnů) a následně á 12 týdnů
- dostupnost laboratoře provádějící kvalitní kvantitativní PCR s použitím IS a s rychlým dodáním výsledků PCR

Minimální podmínky (přerušení povoleno)

- léčba TKI první linie, léčba druhé linie pouze v případě intolerance jako jediného důvodu změny léčby
- bez anamnézy předchozího selhání léčby
- předchozí léčba TKI trvající > 5 let (déle než 4 roky v případě léčby TKI druhé generace)
- typický *BCR-ABL1* transkript (e13a2 nebo e14a2)
- trvání molekulární odpovědi (minimálně MR 4,0) po dobu > 2 let před vysazením TKI

Optimální podmínky (přerušení doporučeno ke zvážení)

- léčba TKI trvající > 5 let
- hluboká molekulární odpověď MR 4,0 trvá > 3 roky
- hluboká molekulární odpověď MR 4,5 trvá > 2 roky

Zkratky: TKI – inhibitor tyrosinové kinázy, PCR – polymerázová řetězová reakce (*polymerase chain reaction*), IS – mezinárodní škála (*International Scale*), MR – molekulární odpověď (*molecular response*).