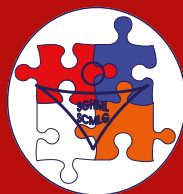


Smernice za lečenje

odraslih bolesnika sa hroničnom
mijeloidnom leukemijom (HML) 2014

SGHML, Srpska grupa za hroničnu mijeloidnu leukemiju

SRPSKA GRUPA ZA HRONIČNU MIJELOIDNU LEUKEMIJU
SERBIAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA GROUP



Smernice za lečenje odraslih bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom (HML) 2014

SGHML, Srpska grupa za hroničnu mijeloidnu leukemiju

Doc. dr Ivana Urošević, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

Prof. dr Nebojša Anđelković, Klinički centar Kragujevac

Dr Irena Čojbašić, Klinički centar Niš

Prof. dr Andrija Bogdanović, Klinički centar Srbije, Beograd

Prošlo je skoro 7 godina od kada je Srpska grupa za HML prikazala nacionalni vodič za dijagnostiku i lečenje bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom u Srbiji, koji je predstavljao konsenzus onoga što je bilo dostupno u Srbiji te 2007. godine.

U međuvremenu, sa sticanjem saznanja o dugotrajnim efektima lečenja bolesnika sa HML, sa pojavom novih lekova od kojih su neki dostupni i u Srbiji, kao i sa novim stavovima međunarodnih nadnacionalnih grupa kao što je to Evropska grupa za leukemije (ELN, European Leukemia Net grupa), postalo je potrebno uskladiti naše načine praćenja i lečenja bolesnika sa HML u Srbiji. Pored toga, 2012. godine, SGHML je, takođe, dala predlog da se omogući lečenje određenih bolesnika sa HML primenom i nilotiniba u prvoj terapijskoj liniji, što je odobreno od strane stručnih tela, te se čeka dalja operativna realizacija ove terapije.

Imajući u vidu da su načini lečenja HML značajno unapređeni u poslednjih nekoliko godina, a na prvom mestu sa pojavom novih lekova iz grupe inhibitora tirozin kinaze (TKI) u prvoj terapijskoj liniji u Evropi i svetu, Srpska grupa za HML je smatrala da svoje stavove treba da nazove Smernice, čime se omogućava elastičnije donošenje terapijskih odluka u toku praćenja lečenja bolesnika sa HML, i time omogućava sagledavanje individualnih razlika između bolesnika sa HML.

Naše nove Smernice su prikazane u dva navrata na sastanku SGHML u Beogradu decembra 2012. godine, a potom i na zajedničkom sastanku hematološke sekcije SLD* i DLV** kao i SGHML u Irigu novembra 2013. godine, posle čega su uobličene kao dokument. Ove Smernice za lečenje i praćenje su zasnovane na našem ranijem Vodiču iz 2007. godine, kao i na novim ESMO kriterijumima (2012), zatim na preporukama Evropske mreže za leukemije, ELN iz 2013. godine, na preporukama iz Američkog NCCN panela iz 2014. godine, te na rezultatima velikih kliničkih studija objavljenih u više uglednih časopisa iz hematologije i onkologije. Svi stavovi u ovim Smernicama dati su na osnovu podataka iz publikovanih velikih kliničkih studija (tip dokaza A), analiza velikih kohortnih studija (tip dokaza B), kao i stavova nadnacionalnih grupa i panela koji se bave HML.

U odnosu na prethodni Vodič iz 2007. godine, nisu značajno izmenjene definicije same bolesti kao i definicije faza bolesti, koje su sadržane u dosadašnjim publikacijama pa i udžbenicima (Hematologija 2013). Takođe, u pogledu procene rizika bolesti, pojava EUTOS skora nije značajnije izmenila naše shvatanje o agresivnosti bolesti koje su procenili prethodni scoring sistemi, Sokal i Hasford, kao i sistem rizika u alogenoj transplantaciji (EBMT). Stoga u ovim Smernicama neće biti detalja vezanih za ove definicije koje su sada već deo standardnih kriterijuma za procenu praćenja bolesnika (hematološki odgovor, veliki/major i kompletan citogenetski odgovor, molekularna procena i veliki molekularni odgovor/MR3/MR4).

Pored toga, u trenutku sastavljanja ovih Smernica (januar 2014), inicijalna terapija za skoro sve bolesnike sa HML u hroničnoj fazi je imatinib mesilat. Kako je predlog SGHML za primenu inicijalne terapije za bolesnike sa HML zasnovan na grupama rizika prema Sokalu, prošao ocenu stručnih komisija 2012. i 2013. godine, u ovim Smernicama će biti okvirno reči i o proceni inicijalne terapije primenom ne samo imatiniba već i nilotiniba, čime će biti moguće ove smernice primeniti u dužem vremenskom periodu bez većih modifikacija.

Sadržaj izmenjenih Smernica:

- terapijske mogućnosti u inicijalnom lečenju
- procena terapijskog odgovora
- kriterijumi za procenu odgovora kao i kriterijumi za promenu terapije

* SLD - Srpsko lekarsko društvo;

** DLV - Društvo lekara Vojvodine

- mesto alogene transplantacije matičnih ćelija
- druge terapijske opcije
- toksičnost terapije i modifikacije doze lekova
- pitanja fertilitnosti, koncepcije i trudnoće

Odlike HML

Hronična mijeloidna leukemija je retka bolest, čija je incidenca u Srbiji prema podacima prikupljenim u okviru EUTOS projekta 1,03 bolesnika na 100.000 odraslih stanovnika. Srednja starost bolesnika pri dijagnozi je 58 godina, ali je 20% bolesnika mlađe od 40 godina života, dok je takođe, 20% bolesnika starije od 70 godina. Prema skalama procene rizika, odnosno biologije same bolesti u trenutku dijagnoze, te rizika dalje brze evolucije bolesti, 26% bolesnika ima visok skor po Sokalu, a najveći broj bolesnika, 44%, ima umeren stepen rizika. Za razliku od drugih zemalja Evrope, samo 30% bolesnika ima nizak Sokalov skor. Slično se ponaša i Euro/Hasfordov skor rizika, gde 47% bolesnika ima umeren, 15% visok i 38% nizak rizik bolesti. Nažalost, većina bolesnika sa HML u Srbiji se dijagnostifikuje u trenutku velike tumorske mase (43% bolesnika ima leukocite $>100 \times 10^9/L$, a 26% ima masivnu splenomegaliju, $>5\text{cm}$ pod LRL^{***}), dok je 10% bolesnika dijagnostifikovano u fazi kasne akceleracije ili blastne transformacije bolesti. Pored toga, treba istaći da samo 35% bolesnika nema komorbiditet, i da su najčešće prisutne hipertenzija i kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti (42%, 26% i 10%), što značajno utiče na odluku o terapiji.

Shodno dijagnostičkim kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO/WHO) iz 2008. godine, kao i ESMO kriterijumima iz 2012. godine, za dijagnozu tipične hronične mijeloidne leukemije, neophodni su genetski i molekularno genetski markeri, kao što su prisustvo Filadelfija hromozoma u najmanje 2 mitoze (ICCN kriterijum) u kostnoj srži ili perifernoj krvi konvencionalnom citogenetikom (optimalni broj za dijagnozu >10 mitoza), kao i nalaz BCR-ABL fuzionog gena primenom RT-PCR tehnike pri dijagnozi u situacijama kada Filadelfija hromozom nije prisutan, ili postoje sumnje u njegov integritet.

Odlika hronične mijeloidne leukemije je pojava dve ili tri faze u razvoju bolesti. Kako se najbolji terapijski uspeh postiže u inicijalnoj, hroničnoj fazi

*** LRL - levi rebarni luk

bolesti, ELN grupa je još 2006. godine definisala osnovne kriterijume za optimalnu primenu inhibitora tirozin kinaza u lečenju HML i ti kriterijumi su prihvaćeni u Vodiču SGHML iz 2007. godine, a i nalaze se u drugim bitnim kasnijim publikacijama na osnovu kojih se zasnivaju i ove Smernice (ESMO 2012, ELN 2009 i ELN 2013). Hroničnu fazu bolesti odlikuje procenat blasta u kostnoj srži ili perifernoj krvi $<15\%$. ELN kriterijumi iz 2006-2013. su, takođe, definisali fazu akceleracije sa procentom blasta od $15-29\%$ u perifernoj krvi ili u kostnoj srži, pri čemu zbir blasta i promijelocita može biti i $>30\%$ uz blaste $<30\%$ (blasti $>30\%$ su kriterijum za blastnu transformaciju), uz eozinofiliju i/ili bazofiliju u perifernoj krvi od $>20\%$. Međutim, ELN panel je, 2013. godine, sagledao ove kriterijume kao i efikasnost terapije sa TKI i smatra da je trenutno nedovoljno dokaza za njihovu izmenu, ali da ih zbog efikasnosti terapije sa TKI u ranoj akceleraciji tim bolesnicima treba pružiti šansu za efikasno lečenje ovim lekovima. Sličan značaj imaju i dodatne citogenetske aberacije, kao i kompleksne translokacije u okviru Filadelfija hromozoma, jer nema dovoljno dokaza o njihovom nepovoljnom prognostičkom značaju u sklopu terapije sa TKI, ali je izvesno da pojava aberacija koje se nalaze u major ili minor putu citogenetske evolucije HML predstavljaju znake transformacije bolesti (dodatna Ph, izo17, +8, -7, -19), te ih tako i treba posmatrati.

Citogenetsko i molekularno praćenje bolesnika

U sklopu lečenja bolesnika sa HML, od velike je važnosti pratiti ukupni terapijski odgovor u smislu progresivnog smanjivanja veličine leukemijske mase, te postizanje stabilnog molekularnog odgovora. U odnosu na prethodni Vodič iz 2007. godine, kao i ranije preporuke ELN iz 2006. i 2009. godine, nove studije i preporuke su istakle da nije bitna samo dubina odgovora na terapiju, već je bitna i brzina postizanja tog odgovora, pa su izmenjene i kritične tačke za donošenje bitnih terapijskih odluka u lečenju bolesnika (tabela 1). Danas je cilj terapije HML izmenjen. Smatra se da je postizanje kompletnog citogenetskog odgovora (CCgR), odnosno BCR-ABL/ABL $<1\%$, do 6 meseci terapije, kao i postizanje velikog molekularnog odgovora, MR3 ($<0,1\%$) do kraja prve godine lečenja, bitno za dugoročni uspeh terapije, značajno smanjivanje rizika transformacije bolesti, kao i za eventualno razmatranje drugih opcija lečenja u budućnosti. Pored toga, nedavno su izmenjeni i načini prikazivanja molekularnog odgovara u skladu sa sve širim prihvatanjem Međunarodne skale (IS) kako u Evropi tako i širom sveta (Leukemia 2012). Prema najnovijim ELN preporukama,

postoji odgovarajuća ekvivalentnost citogenetskog i molekularnog odgovora: BCR-ABL/ABL <10% odgovara PCgR (Ph+ <35%), dok BCR-ABL/ABL <1% odgovara CCgR (Ph+ 0%).

Shodno ELN preporukama, i naše Smernice su promenile vrednovanje odgovarajućih tipova odgovora u skladu sa novim stavovima (tabela 1 i 2).

Planirano praćenje odgovora, pored osnovnog kliničkog i hematološkog, podrazumeva i citogenetsko i molekularno praćenje prema sledećem predlogu:

- za sve bolesnike na TKI obavezna je citogenetska procena na 6 i 12 meseci lečenja, dok se na 3 meseca citogenetika radi opciono, ako do tada nije postignut stabilan hematološki odgovor, postoji značajna hematološka toksičnost koja može da bude deo rezistencije na TKI ili postoji neodgovarajući molekularni odgovor u toku prva 3 meseca (BCR-ABL/ABL odnos >10%);
- u kasnijem praćenju lečenja bolesnika sa povoljnim, optimalnim terapijskim odgovorom, citogenetika se planira na 24 meseca i dalje na svake dve godine, sem u slučaju neodgovarajućeg molekularnog odgovora, ili pojave znakova koji bi ukazivali na progresiju bolesti;
- idealni broj mitozu u fazi praćenja terapije sa TKI je 20 radi kvalitetnijeg sagledavanja terapijskog odgovora, a u situacijama sa niskim mitotskim indeksom, nalaz citogenetike se mora ponoviti ili kombinovati sa nalazima molekularne genetike;
- citogenetsko praćenje bolesnika koji se leče alogenom transplantacijom kostne srži zavisi od neposrednog protokola same transplantacije, kao i procene prihvatanja kalema i citogenetskog himerizma. Ove procene zavise od procene tima za transplantaciju i predlaže se da se citogenetika uradi na oko 3 meseca (D100) i na oko 6 meseci (D180) od transplantacije. Dalje citogenetske procene zavise od znakova aktivnosti bolesti posle alogene transplantacije i prvenstveno su zasnovane na molekularnim, a ne citogenetskim analizama;
- molekularna procena, kvantitativni RQ-PCR na BCR-ABL/ABL sa ABL genom kao kontrolnim genom, prema međunarodno usaglašenim kriterijumima već posle 3 meseca terapije, jer su publikovani radovi pokazali da vrednost BCR-ABL/ABL odnosa >10% (IS) ukazuju na neuspeh terapije sa odgovarajućim TKI;
- dalja molekularna procena tokom prve godine lečenja je obavezna na 6 i 12 meseci, a potom, u drugoj godini terapije i dalje, zavisi od

postignutog nivoa redukcije BCR-ABL transkripta, kao i od tehničkih mogućnosti, ali bi bilo dobro da se uradi bar dva puta godišnje kod stabilnih bolesnika;

- kao minimalni kriterijum molekularnog odgovora uzima se BCR-ABL/ABL odnos od $\leq 0,1\%$ (IS) koji je sada definisan kao MR3, uz uslov da je broj ABL kopija ≥ 10.000 (Leukemia 2012);
- u slučaju porasta odnosa BCR-ABL/ABL za više od 1 log (10x) neophodna je procena trenda posle mesec dana i dalje mesečno do definitivne terapijske odluke;
- ukoliko bude moguće, kod bolesnika sa rezistencijom na lečenje inhibitorima tirozin kinaze, preporučuje se određivanje prisustva mutacija sekvencioniranjem BCR-ABL domena u slučaju hematološkog i/ili citogenetskog recidiva bolesti;
- molekularno praćenje posle transplantacije kvantitativnim RQ-PCR na BCR-ABL/ABL, a prema protokolu i stavu centra za transplantaciju, na 3-6 meseci u toku prve dve godine od transplantacije i dalje godišnje, odnosno u zavisnosti od dalje kinetike odnosa BCR-ABL/ABL.

Terapijske mogućnosti za bolesnike sa HML

Napredak istraživanja biologije HML u poslednjih 20 godina doveo je do značajnog terapijskog napretka i do promena u stavovima u lečenju bolesnika. Današnje mogućnosti lečenja zavise na prvom mestu od faze bolesti u trenutku dijagnoze, prognostičkih faktora rizika, mogućnosti i rizika transplantacije matičnih ćelija hematopoeze i moraju se procenjivati za svakog bolesnika pojedinačno. Te mogućnosti su:

- inhibitori tirozin kinaze (imatinib mesilat, nilotinib hidrohlorid, dasatinib...)
- alogena transplantacija matičnih ćelija
- terapija sa alfa Interferonom sa/bez AraC
- hemioterapija sa hidroksiureom...

Dalje preporuke u ovim Smernicama se odnose samo na bolesnike koji se nalaze u hroničnoj fazi bolesti ili u fazi rane akceleracije.

Bolesnici u blastnoj transformaciji ili u fazi akceleracije sa tendencijom ka transformaciji bolesti (blasti $>15\%$) treba da budu posebno sagledani u sklopu bolesti i opšteg stanja, stabilizovani tokom 2-3 meseca, pa ponovo procenjeni, te shodno toj proceni dalje lečeni u smislu akutne leukemije ili HML u fazi akceleracije.

Na tabeli 1 dati su kriterijumi za procenu terapijskog odgovora shodno preporukama ELN panela iz 2013. godine. Cilj terapije koji se očekuje u ovom trenutku je što brže postizanje odgovora, kako potpunog hematološkog odgovora, tako i potpunog citogenetskog odgovora u prvih 6 meseci lečenja te eventualno potpunog citogenetskog odgovora u bolesnika koji sporije reaguju do kraja prve godine terapije. Takođe, cilj lečenja je i postizanje najmanje velikog (major) molekularnog odgovora do najviše 12 meseci terapije.

ELN panel je 2006. godine uveo pojam suboptimalnog odgovora na imatinib. Međutim, novi predlog ELN panela iz 2013. godine, ukida ovu graničnu grupu bolesnika i bolje definiše optimalni odgovor i neuspeh terapije u odgovarajućim vremenskim tačkama. Sa druge strane, ELN panel smatra da postoji određeni prostor između kriterijuma za ova dva tipa odgovora u kome bolesnike treba vrlo pažljivo pratiti i donositi odluke na osnovu ukupnog toka lečenja (kinetika odgovora na terapiju), a ne samo na osnovu pojedinačnih nalaza u trenutku odgovarajuće procene (što zavisi od individualne procene lekara odnosno tima koji prati lečenje bolesnika) i to definiše kao **upozorenje**. Predlog ELN panela definiše **optimalan odgovor** kao onaj koji omogućava najbolji i najstabilniji dugoročni povoljan ishod lečenja i ne zahteva promenu terapije. **Neuspeh terapije** sa TKI, ELN panel definiše kao stanje u kome dalje lečenje postojećom terapijom nije odgovarajuće te je neophodna promena terapije da bi se smanjio rizik od progresije bolesti i smrtnog ishoda. U tom smislu, treba razlikovati i primarni neuspeh, nemogućnost postizanja odgovarajućeg odgovora u datom vremenskom okviru (primarna rezistencija) i sekundarni neuspeh odnosno gubitak prethodno postignutog odgovora, što definitivno ukazuje na nastanak rezistencije (sekundarna), te se u ELN preporukama u tom trenutku preporučuje detaljno ispitivanje prisustva mutacija u kinetičkom domenu BCR-ABL kao jednog od čestih uzroka kasnog neuspeha.

Sa druge strane, preporuke ELN panela iz 2013. godine ne razmatraju posebno tipove TKI lekova u prvoj liniji terapije (izjednačavaju se imatinib, nilotinib, dasatinib). Kako je predlogom SGHML iz 2012. godine planirano da se bolesnici sa visokim „intermediate” i sa „high risk” Sokalovim skorom leče inicijalno primenom nilotiniba u dozi od 2x300mg, to se u potpunosti uklapa u ELN predloge.

Mogućnosti za primenu druge linije terapije u lečenju bolesnika sa HML u svetu, u ovom trenutku je mnogo veća nego u Srbiji, jer je nama na

raspolaganju samo jedan inhibitor tirozin kinaze registrovan za drugu liniju lečenja, nilotinib u dozi od 2x400mg dnevno. Možemo da kažemo da se druga linija terapije definiše kao uvođenje nilotiniba u dozi od 2x400mg, što je jedina odobrena terapijska opcija u Srbiji, bilo da se bolesnik prevodi sa imatiniba ili se povećava doza nilotiniba. Druga linija terapije, uvodi se u trenutku kada postoje ispunjeni kriterijumi za neuspeh po ELN predlogu 2013, kao i u situacijama kada dolazi do gubitka postojećeg postignutog odgovora (tabela 1 i shema 2 i 3.). Procenu bolesnika i odluku o promeni terapije treba doneti posle 6 meseci, a u nekih bolesnika do kraja prve godine lečenja. Osnovni cilj preporuka ELN grupe i naših Smernica je da svi bolesnici do kraja prve godine postignu optimalni odgovor na terapiju TKI (BCR-ABL <0,1%). Naime, pacijente kod kojih se za 6 meseci ne postigne parcijalni citogenetski odgovor (Ph+ >35%) i/ili je nivo BCR-ABL >10% i pacijente koji za 12 meseci ne postignu kompletni citogenetski odgovor (Ph+ >0%) i/ili je nivo BCR-ABL >1%, treba prebaciti na drugu generaciju inhibitora tirozin kinaze. U slučaju da je nivo BCR-ABL transkripta 0,1-1%, potrebno je ponoviti molekularno testiranje za 3 meseca i napraviti finalnu procenu do 18 meseci, do kada pacijent treba da postigne MR3, tj. BCR-ABL <0,1%.

Procena efikasnosti druge linije terapije se takođe sprovodi shodno preporukama ELN grupe iz 2013. godine (tabela 2). Uspešnost terapije se procenjuje takođe u vremenskom sledu, a glavni cilj lečenja je postizanje kompletnog citogenetskog odgovora i MR3 do kraja prve godine terapije, što je prikazano na tabeli 2 i shemi 4. U slučaju neuspeha u postizanju optimalnog odgovora primenom druge linije terapije, kao i slučaju gubitka prethodno postignutog odgovora na drugu liniju terapije, u ovom trenutku u Srbiji bolesnike je jedino moguće lečiti primenom Interferona sa AraC tokom 6-12 meseci u zavisnosti od postignutog citogenetskog odgovora, godina bolesnika i komorbiditeta, dok kod bolesnika mlađih od 50/55 godina, treba insistirati na traženju HLA podudarnog davaoca radi transplantacije matičnih ćelija.

Procena mogućnosti za alogenu transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze od HLA podudarnog srodnog ili dobrovoljnog davaoca

Kako sve bolesnike inicijalno treba lečiti inhibitorima tirozin kinaza (imatinib, nilotinib), sem izuzetno, transplantacija matičnih ćelija hematopoeze nije inicijalna opcija u prvoj liniji lečenja, sem u izuzetnim situacijama.

U kasnijem toku lečenja, transplantaciju treba razmotriti kod svih bolesnika mlađih od 50/55 godina, kod kojih nije postignut optimalni odgovor shodno ELN preporukama, kao i kod bolesnika kod kojih postoji gubitak prethodnog odgovora odnosno inicijentni recidiv bolesti.

U trenutku uvođenja druge linije TKI terapije treba proceniti postojanje HLA podudarnog srodnog davaoca, kao i sprovesti pretraživanje davalaca u nacionalnom registru. U slučaju neuspeha u postizanju optimalnog odgovora na drugu liniju terapije ili gubitka odgovora na drugu liniju terapije, treba razmotriti alogenu transplantaciju matičnih ćelija od HLA podudarnog dobrovoljnog davaoca iz nacionalnog ili međunarodnih registara, posebno kada je EBMT skor umeren (do 3), mada i u bolesnika sa EBMT skorom visokog rizika dolazi u obzir alogena transplantacija u slučajevima „salvage“ terapije (terapije spasavanja), o čemu treba da donese odluku tim Centra za transplantaciju.

Druge terapijske opcije u bolesnika sa HML

Hidroksiurea

- hidroksiurea u dozi do 2 gr/d može se primeniti inicijalno u cilju redukcije leukocitne mase, a pre započinjanja terapije sa inhibitorima tirozin kinaze;
- bolesnike koji nisu kandidati za lečenje imatinibom (loš performans, pridružena oboljenja...), kao i bolesnike kod kojih je prekinuta terapija sa TKI, treba lečiti primenom hidrokisuree.

Interferon 2a

- interferon kao terapijska opcija primenjuje se kod bolesnika kod kojih postoji želja za koncepcijom odnosno trudnoćom, kod kojih je primena imatiniba stoga kontraindikovana;

- u nekih bolesnika koji su morali da obustave inhibitore tirozin kinaze zbog toksičnosti, ili neuspeha, treba razmotriti primenu eskalacionih doza Interferona 2 α do maksimalne doze od 5 MU/m² dnevno uz AraC (20mg/m²/d 10 dana mesečno odnosno aproksimativno 100mg nedeljno) do procene na 6/12 meseci u zavisnosti od podnošenja terapije interferonom.

Preporučene doze imatiniba i nilotiniba, način primene i neželjeni efekti

Shodno preporukama proizvođača inicijalne doze imatiniba su 400 mg dnevno i nilotiniba 2x300 mg dnevno u prvoj terapijskoj liniji.

U slučaju pojave hematološke i nehematološke toksičnosti, lek treba obustaviti do popravljivanja nalaza shodno uputstvima proizvođača (SmPC), te u slučaju značajne toksičnosti ili recidivantne toksičnosti doze leka treba korigovati (redukovati) uz dalje intenzivno praćenje toksičnosti (posebno nehematološke kao što su to jetra, pankreas, elektroliti).

Kada je u pitanju redukcija doze nilotiniba, doza od 300 mg leka dnevno je najmanja moguća doza, pa treba razmotriti reeskalaciju doze na 2x300 mg ukoliko toksičnost to dozvoljava.

Kada je u pitanju toksičnost imatiniba, naročito značajna recidivantna toksičnost, ima smisla razmotriti nastavak lečenja primenom nilotiniba u dozi od 2x300 mg uz praćenje odgovora i podnošljivosti.

U slučaju primene nilotiniba u drugoj terapijskoj liniji u dozi od 2x400 mg dnevno, takođe pri pojavi nepodnošenja leka treba modifikovati, redukovati dozu na 400 mg jednokratno, a po stabilizaciji nalaza, pokušati ponovo sa reeskalacijom leka na punu terapijsku dozu od 2x400 mg.

Reference

1. NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2014, www.clinicaltrials.gov
2. Lisa G. Shaffer, Niels Tommerup, Editors. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: S. Karger, 2005
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984; 63: 789-799.

4. 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: 850-858.
5. Bogdanović A. Hronična mijeloidna leukemija. U *Klinička hematologija*. D. Marisavljević, B. Mihaljević, I. Elezović i sar (urednici), Zavod za udžbenike Srbije, Beograd, 2013. 432-448.
6. Bogdanović AD, Đordjević V, Milošević V, Denčić Fekete M, et al. Imatinib in clinical practice in treatment of CML. Results of large cohort from single university center in Southern Europe. *Hematologica/Hematology J*, 2010; 95, S2: 1320
7. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–20.
8. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 6041–51.
9. Srpska grupa za hroničnu mijeloidnu leukemiju. Nacionalni vodič za dijagnostiku i lečenje HML, Beograd, 2007.
10. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013; 122: 872-84.
11. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii72–vii77, 2012.
12. Cross NC, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012;26(10):2172-5.
13. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, et al; IRIS Investigators. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009; 23: 1054-61.

14. Kantarjian HM, Baccarani M, Jabbour E, Saglio G, Cortes JE. Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors: The Future of Frontline CML Therapy. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 1674–83.
15. Cortes J, Goldman JM, Hughes T. Current issues in chronic myeloid leukemia: monitoring, resistance, and functional cure. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10 Suppl 3: S1-S13.
16. Müller MC, Cross NC, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, Hehlmann R, Branford S, Saglio G, Hochhaus A.(2009). Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 23:1957-1963
17. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, Flinn IW, Kurokawa M, Moiraghi B, Yu R, Blakesley RE, Gallagher NJ, Saglio G, Kantarjian HM. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012. doi: 10.1038/leu.2012.134.
18. Quintás-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian HM. Early cytogenetic and molecular response during first-line treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term implications. *Cancer* 2011; 117: 5261-70.
19. O'Brien S, Berman E, Moore JO, Pinilla-Ibarz J, Radich JP, Shami PJ, Smith BD, Snyder DS, Sundar HM, Talpaz M, Wetzler M. NCCN Task Force report: tyrosine kinase inhibitor therapy selection in the management of patients with chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 Suppl 2: S1-25.

Tabela 1. Procena odgovora na bilo koji TKI u prvoj liniji (ELN 2013)

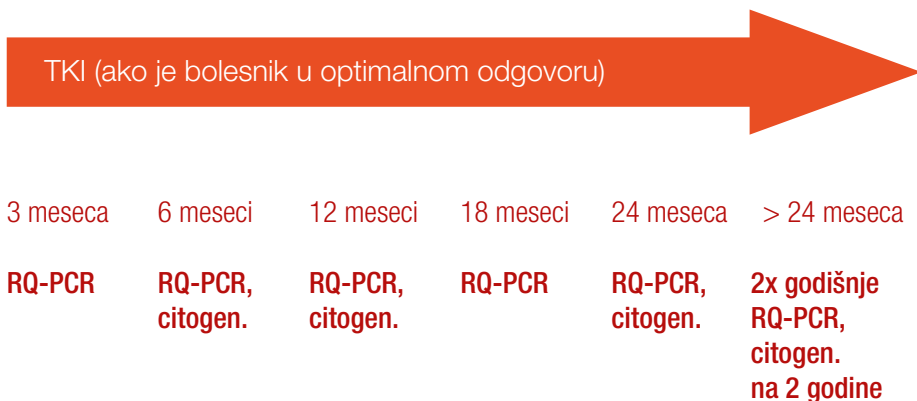
	optimalni odgovor	neuspeh	upozorenja
Inicijalno	–	–	Visok Sokal, ACA* u Ph+
3 meseca	Ph+ <35% i/ili BCR-ABL ≤10%	bez HR i/ili Ph+ >95%	Ph+ 35-95% i/ili BCR-ABL >10%
6 meseci	Ph+ 0% (CCgR) i/ili BCR-ABL <1%	Ph+ >35% i/ili BCR-ABL >10%	Ph+ 1-35% i/ili BCR-ABL 1-10%
12 meseci	BCR-ABL ≤0,1% (MR3; MMR)	Ph+ >0% i/ili BCR-ABL >1%	BCR-ABL >0,1-1%
Bilo kada	BCR-ABL ≤0,1% (MR3; MMR)	gubitak CHR gubitak CCgR gubitak MR3 mutacije ACA u Ph+	ACA u Ph- (-7, 7q-)

Tabela 2. Procena odgovora na bilo koji TKI u drugoj liniji (ELN 2013)

	optimalni odgovor	neuspeh	upozorenja
Inicijalno	–	–	odsustvo CgR na I liniju
3 meseca	Ph+ <65% i/ili BCR-ABL ≤10%	bez CHR ili Ph+ >95%	Ph 65-95% i/ili BCR-ABL >10%
6 meseci	Ph+ <35% i/ili BCR-ABL ≤10%	Ph+ >65% i/ili BCR-ABL >10% i/ili nove mutacije	Ph+ 35-65%
12 meseci	Ph+ 0% (CCgR) i/ili BCR-ABL ≤1%	Ph+ >35% i/ili BCR-ABL >10% i/ili nove mutacije	Ph+ 1-35% i/ili BCR-ABL 1-10%
Posle 12m	BCR-ABL ≤0,1% (MR3; MMR)	gubitak CHR gubitak CCgR gubitak MR3 mutacije ACA u Ph+	ACA u Ph- (-7, 7q-) BCR-ABL >0,1%

* ACA- dodatne hromozomske promene

Shema 1. Praćenje bolesnika na terapiji TKI

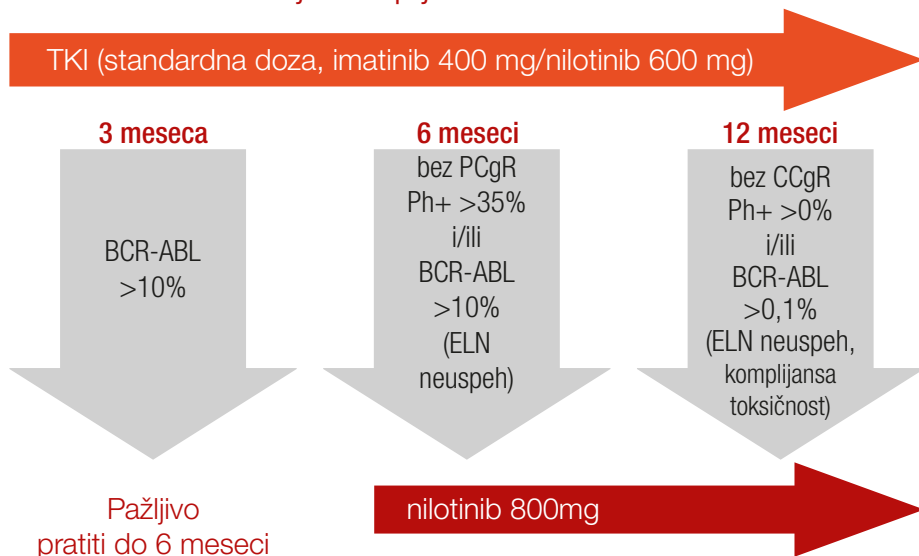


Za bolesnike sa neobjašnjenom citopenijom, neželjenim reakcijama, promenama RQ-PCR za 1 log (10x) obavezna kompletna procena.

Predlog citogenetskog i molekularnog praćenja bolesnika na TKI terapiji

- **citogenetika:** na 6, 12 i 24 meseca, potom za bolesnike u CCgR na 2 godine, sem u slučaju neodgovarajućeg molekularnog odgovora ili pojave znakova koji bi ukazivali na progresiju bolesti;
- **molekularna genetika (RQ-PCR):** na 3 meseca do 12. meseca. Od 12. meseca na 6 meseci (2 puta godišnje) ako je odgovor stabilan, MR3 i bolji (modifikacija ELN 2013);
- pri redovnom molekularnom monitoringu, kod bolesnika sa stabilnim MR3-MR4 citogenetika na 2 godine ili pri promeni molekularnog odgovora za 1 log;
- bolesnici na II liniji u CCgR posle 12m prate se kao i drugi koji nisu menjali terapiju.

Shema 2. Prva linija terapije sa TKI - SGHML 2014

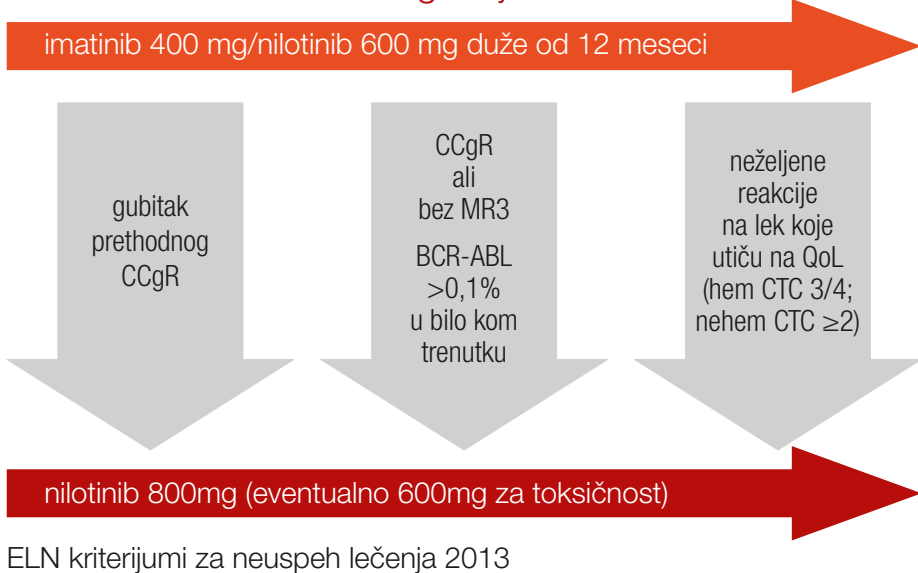


Cilj je da bolesnici do 6/12 meseci postignu optimalni odgovor po ELN 2013. Bolesnici sa Ph < 35% na 6 meseci i dobrim padom BCR-ABL/ABL odnosa na 3 i 6 meseci ne menjaju dozu leka do procene na 12 meseci.

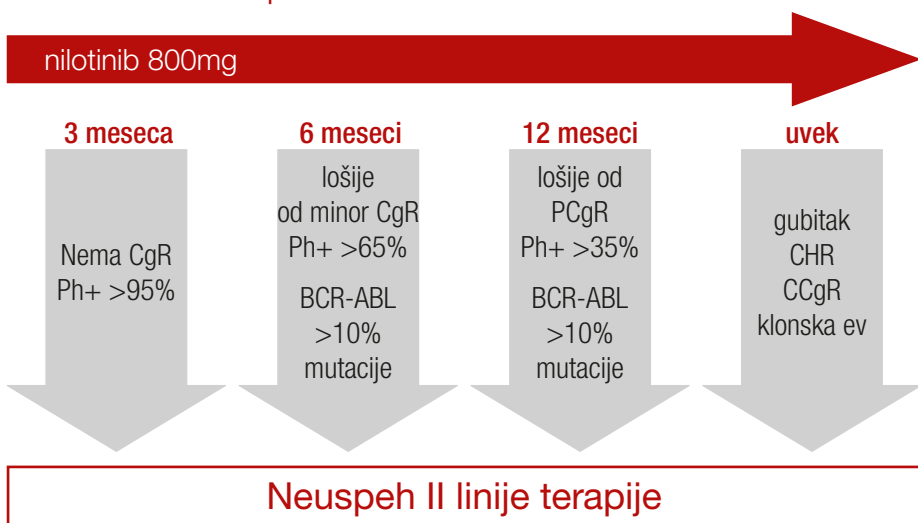
Naime, pacijente kod kojih se za 6 meseci ne postigne parcijalni citogenetski odgovor (Ph+ >35%) i/ili je nivo BCR-ABL >10%, kao i pacijente koji za 12 meseci ne postignu kompletni citogenetski odgovor (Ph+ >0%) i/ili je nivo BCR-ABL >1%, treba prebaciti na drugu generaciju inhibitora tirozin kinaze.

U slučaju da je nivo BCR-ABL transkripta 0,1-1%, potrebno je ponoviti molekularno testiranje za 3 meseca i napraviti finalnu procenu do 18 meseci, do kada pacijent treba da postigne MR3, tj. BCR-ABL <0,1%.

Shema 3. Bolesnici na dugotrajnom TKI - SGHML 2014



Shema 4. Kada prekinuti nilotinib - SGHML 2014



alogeni transplantacija za <50/55g ili HU/BF za bolesnike bez davaoca za BMT ili 6/12 meseci terapija IFN+AraC

