Současný stav léčby chronické myeloidní leukemie pomocí inhibitorů tyrozinové kinázy

Hana Klamová

Ústav hematologie a krevní transfuze, Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK, Praha

Chronická myeloidní leukemie (CML) je klonální myeloproliferativní onemocnění, které představuje 15–20 % nově diagnostikovaných leukemií. Je příkladem onemocnění, u kterého nové poznatky v molekulární biologii umožnily jak důkladné poznání podstaty nemoci, tak také objev nového principu léčby v podobě inhibice tyrozinové kinázy Bcr-Abl, jako hlavního terapeutického cíle. Zavedení inhibitorů tyrozinových kináz (TKI) do klinické praxe znamenalo převratnou změnu v léčebné strategii a významně ovlivnilo jak prognózu, tak také kvalitu života. V současné době jsou k dispozici tři přípravky do první linie – imatinib, nilotinib a dasatinib, v případě selhání nebo netolerance ještě další dva, bosutinib a ponatinib. Předpokládané 10leté celkové přežití se tak z původních 20 % zvýšilo na 80 až 90 %. Předpokládaný medián přežití pacientů diagnostikovaných v chronické fázi, kteří dobře odpovídají na léčbu, je v současné době díky inhibitorům tyrozinové kinázy odhadován na 25 let a více. Chronická myeloidní leukemie se tak z onemocnění s nedobrou prognózou změnila v onemocnění chronické a v jednu z nejlépe léčitelných hematologických malignit.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie, tyrozinkinázové inhibitory, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib.

Current approach for chronic myeloid leukemia treatment with tyrosin kinase inhibitors

Chronic myeloid leukaemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease which represents 15–20 % of newly diagnosed leukaemias. It is an example of a disease where the new findings in molecular biology enabled detailed recognition of disease nature as well as the discovery of a new treatment principal by tyrosin-kinase Bcr-Abl inhibition as a main therapeutic target. The introduction of tyrosin kinase inhibitors (TKI) to clinical practice has meant revolutionary change in treatment strategy and has significantly influences both the prognoses and the quality of life. Currently, three agents are available for the first line treatment: imatinib, nilotinib and dasatinib. In the case of failure or intolerance there are two more: bosutinib and ponatinib. Estimated 10 years survival has raised from former 20 % to 80–90 %. Expected median survival of patients diagnosed in chronic phase who are good treatment responders is estimated to 25 years and more. CML has changed from a bad prognosis disease to a chronic illness and one of the best treatable haematological malignancies.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib.

Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je klonální nádorové myeloproliferativní onemocnění, s incidencí 1,2 případů na 100 000 obyvatel, které představuje 20 % nově diagnostikovaných leukemií. Je charakterizována přítomností Filadelfského chromozomu (Ph) – vzniklého reciprokou translokací mezi chromozomy 9 a 22 – a fúzního genu *BCR-ABL1* z translokace rezultujícího. Gen kóduje konstitutivně aktivovanou tyrozinovou kinázu

Bcr-Abl, která je klíčovou molekulou vedoucí ke vzniku onemocnění (1). Tato kináza zcela změní řídicí proces v buňce takovým způsobem, že se vymkne kontrole, nemocná buňka se rychleji množí, žije déle, není schopná plnit své běžné funkce a dává tak vznik klinickému obrazu onemocnění.

První informace o léčbě CML pochází z roku 1885. Nemocným byl podáván arsenik, busulfan, hydroxyurea, od 80. let minulého století interferon alfa, následně v kombinaci s cytosi-

narabinosidem. Medián přežití takto léčených pacientů se však pohyboval od pěti do sedmi let, alogenní transplantace krvetvorných buněk byla v té době realizovatelná pouze u mladších nemocných s nalezeným shodným dárce. Nové poznatky v molekulární biologii z období konce minulého století umožnily nejen poznání podstaty nemoci ale také objev zcela nového principu léčby v podobě inhibice tyrozinové kinázy Bcr-Abl, která se tak stala hlavním terapeutickým cílem.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Hana Klamová, CSc., Hana.Klamova@uhkt.cz
Ústav hematologie a krevní transfuze, Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK
U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(3): 120–126
Článek přijat redakcí: 26. 3. 2016
Článek přijat k publikaci: 29. 4. 2016

Obr. 1. Mechanismus účinku imatinibu; selektivní blokování leukemické tyrozinkinázy imatinibem. Vlevo situace před podáním léku, vpravo po podání léku. **BCR-ABL** – abnormální gen produkující nadměrné množství tyrozinkinázy. Imatinib zablokuje místo pro ATP, nedojde k přenosu molekuly fosfátu na substrát, ten nenaváže aktivátor (efektor) a nedojde ke spouštění procesů vedoucích k leukemizaci buňky

Mechanismus účinku imatinibu

Obr. 2. Doporučení pro léčbu nově diagnostikované CML v chronické fázi

Inhibitory tyrozinové kinázy – cílená léčba CML

Zavedení inhibitorů tyrozinové kinázy do klinické praxe v roce 2001, kdy prvním z nich byl imatinib, znamenalo zcela zásadní změnu léčebného přístupu k pacientům s CML a vedlo k doslova revolučnímu zlepšení prognózy většiny nemocných s významným prodloužením předpokládaného celkové přežití a přežití bez progresu

nemoci. Pro léčbu pacientů s CML již existuje pět tyrozinkinázových inhibitorů. V České republice jsou v současné době v klinické praxi dostupné tři z nich, a to **imatinib**, **nilotinib** a **dasatinib**. Další dva účinné přípravky **bosutinib** a **ponatinib** nemají v současné době v České republice schválenou úhradu a lze je tedy zatím podat pouze po schválení žádosti o mimořádnou úhradu revizním lékařem nebo v rámci klinických studií.

Imatinib, inhibitor tyrozinové kinázy první generace, schválený v roce 2001 americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration, FDA) pro léčbu CML byl prvním molekulárně cíleným lékem užitým v léčbě nádorového onemocnění, který prošel všemi fázemi klinického zkoušení, prokázal výbornou účinnost a dobrou snášenlivost, a stal se tak vůbec nejrychleji schváleným protinádorovým lékem pro užití v klinické praxi. Účinkuje jako selektivní kompetitivní inhibitor tyrozinových kináz *Abl*, *Bcr-Abl*, *c-Kit*, *PDGFRα*, *PDGFRβ* a *Arg*. Interakcí s bílkovinou *Bcr-Abl* zablokuje místo pro ATP, nedochází proto k přenosu aktivního fosfátu na tyrosin bílkovin, které patří k substrátům leukemické tyrozinové kinázy. Inhibicí fosforylace tyrozinových zbytků proteinů se zastaví aktivace signálních drah, které se podílí na vzniku leukemického fenotypu buňky. Dochází k inhibici proliferace patologického klonu, tedy leukemických buněk a současně také k jejich apoptóze. Imatinib sice nezabraňuje vzniku leukemického genu *BCR-ABL1*, brání však v realizaci jeho účinku na úrovni proteinové (2) (obrázek 1).

Nejdůležitější studií, která definitivně potvrdila místo imatinibu v léčbě CML, byla prospektivní randomizovaná klinická studie IRIS – International Randomized Study of Interferon versus STI-571. Osm let od zahájení studie dosahovali pacienti léčení imatinibem celkového přežití (overall survival; OS) v 85 %, bez progresu do akcelerované fáze (accelerated phase; AP) a blastické krize (blast crisis; BC) 92 %, přežití bez události (event. free survival; EFS) 81 %. Také profil bezpečnosti léčby zůstal nezměněn (3). Podobných optimistických výsledků je dosažováno také v běžné klinické praxi, kdy zkušenosti s léčbou CML v první linii jsou již více než 15leté také v České republice (4, 5, 6). Imatinib se většinou užívá jedenkrát denně, dostupné jsou tablety s obsahem 400 mg a 100 mg. Z nežádoucích účinků lze zaznamenat změny v krevním obraze v prvních týdnech léčby, z dlouhodobých otoky hlavně obličeje a víček, svalové křeče, bolesti žaludku, řešitelné většinou symptomatickou léčbou. V současné době je diskutována také otázka bezpečné možnosti vysazení imatinibu u pacientů s dlouhodobou hlubokou molekulární odpovědí. Výsledky sledování v rámci klinické studie STIM (STop IMatinib Trial) zatím ukazují, že v mediánu sledování 50 měsíců od ukončení léčby v dosažené odpovědi zůstává kolem 40 %

Tab. 1. Definice léčebných odpovědí (dle ELN 2013)

Léčebná odpověď	Definice
Kompletní hematologická odpověď (CHR) ¹	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trombocyty < 450 × 10⁹/l ■ Leukocyty < 10 × 10⁹/l ■ Absence nezralých elementů granulopoiezy v diferenciálu PK ■ Bazofily < 5 % v PK ■ Nehmatná slezina
Cytogenetická odpověď (CyR) ²	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kompletní (CCyR): 0 Ph+ metafází ■ Parciální (PCyR): 1–35 % Ph+ metafází ■ Minor: 36–65 % Ph+ metafází ■ Minimal: 66–95 % Ph+ metafází ■ Žádná: > 95 % metafází
Molekulární odpověď (MR)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Velká (major, MMR, též MR3,0): hladina BCR-ABL1/ABL transkriptů ≤ 0,1 % IS ■ MR4,0: buď hladina BCR-ABL1 transkriptů < 0,01 % IS nebo nedetekovatelné onemocnění v cDNA s > 10 000 ABL1 transkripty ■ MR4,5: hladina BCR-ABL1 transkriptů < 0,032 % IS nebo nedetekovatelné onemocnění v cDNA s > 32 000 ABL1 transkripty ■ MR5,0: hladina BCR-ABL1 transkriptů < 0,001 % IS nebo nedetekovatelné onemocnění v cDNA s > 100 000 ABL1 transkripty

CHR – kompletní hematologická odpověď (complete hematologic response); CCyR – kompletní cytogenetická odpověď (complete cytogenetic response); PCyR – parciální cytogenetická odpověď (partial cytogenetic response); MR – molekulární odpověď (molecular response); MMR – velká molekulární odpověď (major molecular response); IS – mezinárodní škála (international scale); ELN – Evropská leukemická síť (The European LeukemiaNet)

¹Musí být splněny všechny podmínky; ²Cytogenetickou odpověď lze hodnotit pouze na základě konvenční cytogenetické analýzy nejméně 20 metafází z kostní dřeně

Tab. 2. Hodnocení léčebné odpovědi pacientů léčených TKI v první linii (dle ELN)

	Optimální odpověď	Varování	Selhání
V době diagnózy	-	Vysoké riziko nebo CCA/Ph+	-
3 měsíce	BCR-ABL1 ≤ 10 % a/nebo Ph+ ≤ 35 %	BCR-ABL1 > 10 % a/nebo Ph+ 36–95 %	Bez CHR a/nebo Ph+ > 95 %
6 měsíců	BCR-ABL1 < 1 % a/nebo Ph+ 0	BCR-ABL1 1–10 % a/nebo Ph+ 1–35 %	BCR-ABL1 > 10 % a/nebo Ph+ > 35 %
12 měsíců	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 > 0,1–1 %	BCR-ABL1 > 1 % a/nebo Ph+ > 0
Posléze a kdykoliv	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	Ztráta CHR; ztráta KCyR; potvrzená ztráta MMR, mutace, CCA/Ph+

CHR – kompletní hematologická odpověď; KCyR – kompletní cytogenetická odpověď; potvrzená ztráta MMR – potvrzená ztráta velké molekulární odpovědi ve 2 následujících vzorcích; CCA/Ph+ – klonální chromozomální abnormality v Ph pozitivních buňkách; CCA/Ph- – klonální chromozomální abnormality v Ph negativních buňkách

pacientů (7). Aktuálně probíhá se stejným cílem, tj. zhodnotit bezpečnost ukončení léčby, celoevropská klinická studie EURO-SKI (European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Study).

I přes vysokou účinnost imatinibu v první linii léčby však existuje skupina nemocných, kteří jsou na tuto léčbu rezistentní nebo ji netolerují, je proto u nich neúčinná. Mezi časté důvody rezistence na IM patří mutace v kinázové doméně BCR-ABL a také aktivace na BCR-ABL nezávislých signálních drah např. příslušníky rodiny Src kináz. Situaci pak řešíme změnou léčby za TKI druhé nebo třetí generace, kterými jsou dasatinib, nilotinib, bosutinib event. ponatinib (8).

Dasatinib, TKI druhé generace, je od imatinibu strukturálně odlišný selektivním kompetitivním inhibitorem tyrozinových kináz Abl, Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR-alfa a kináz rodiny Src (SFK), k nimž jsou řazeny kinázy Lck, Fyn, Hck, Lyn a Yes

a také kinázy ephrinového receptoru (EPH). In vitro je jako blokátor tyrozinové kinázy Bcr-Abl 325× účinnější než imatinib a 16× účinnější než nilotinib, efektivní také v inhibici mutované varianty Bcr-Abl kinázy, s výjimkou mutace T315I. Pacientům do druhé linie léčby, tedy rezistentním nebo netolerujícím imatinib jej lze v ČR podávat ve všech třech fázích onemocnění od roku 2006 na základě výsledků pěti multicentrických klinických studií START – Src/Abl Tyrosine kinase inhibition Activity: Research Trials of dasatinib. Nejvýznamnější z nich START – C stanovila také optimální terapeutickou dávku 100 mg jednou denně u pacientů v chronické fázi s hodnoceným celkovým přežitím 92 % a přežitím bez progresu 80 % a také 59 % dosažených velkých CyR (cytogenetických odpovědí) a 49 % kompletních CyR v mediánu sledování 15,2 měsíců (9). Doporučená terapeutická dávka pro pokročilé

fáze CML je 140 mg jednou denně. Účinnost a bezpečnost léčby potvrdila také u nově diagnostikovaných nemocných studie DASISION s významně vyššími počty dosažených cytogenetických a molekulárních odpovědí ve srovnání s imatinibem (10). Dasatinib tak lze po schválení FDA od roku 2010 podávat také v první linii léčby.

V ČR dosud jeho úhrada zdravotními pojišťovnami pro tuto linii léčby není schválena.

Z dlouhodobých nežádoucích účinků terapie dasatinibem se vyskytují zejména plicní výpotky, z hematologických změny v krevním obraze.

Nilotinib, další TKI druhé generace, strukturálně odvozený od imatinibu selektivně kompetitivně inhibuje tyrozinové kinázy Bcr-Abl, Kit, PDGFR, CSF-1R a ephrin-A4 receptorových kináz a k Abl kinázové doméně se váže s 30krát větší afinitou než imatinib. Významná je také jeho schopnost in vitro inhibovat 32 ze 33 klinicky relevantních mutací, které způsobují rezistenci na imatinib. Lék není účinný u mutace T315I a jeho účinnost je také nižší u mutací Y253H, F359V a E255K (11). Na základě výsledků multicentrické studie rozšířené dostupnosti pro chronickou fázi (chronic phase; CP) a akcelorovanou fázi (accelerated phase; AP) CML pacientů rezistentních nebo netolerujících imatinib s názvem ENACT – Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials, kam bylo zařazeno 1 600 nemocných, včetně pacientů z ČR byl nilotinib v roce 2007 schválen v dávce 400 mg dvakrát denně jako léčba druhé linie pacientů v CP a AP rezistentních nebo netolerujících imatinib (12). V roce 2010 publikovaná studie Kantarjiana a spol. hodnotící výsledky léčby nilotinibem v CP v první léčebné linii přispěla ke schválení léku také u nově diagnostikovaných nemocných v dávce 300 mg dvakrát denně. Z projevů nežádoucích účinků léčby můžeme pozorovat během prvních týdnů změny v krevním obraze, bolesti hlavy, kožní vyrážky. V poslední době je v souvislosti s léčbou nilotinibem diskutován vyšší výskyt cukrovky, zvýšených hladin krevních tuků a také výskyt cévních ischemických příhod (13).

Bosutinib je TKI druhé generace, podobě jako dasatinib duální inhibitor kináz Abl a Src. Již výsledky prvních klinických studií u pacientů léčených bosutinibem z důvodu rezistence nebo nesnášenlivosti IM zaznamenávají u 41 % kompletní cytogenetické remise, z nich 64 % velkých molekulárních odpovědí. Celkové přežití bylo ve 2 letech 92 %, přežití bez progresu

(PFS) 79 % (14). Nežádoucí účinky vyššího stupně byly zaznamenány u 10 % léčených pacientů. Jedná se tedy o další TKI vhodný pro léčbu CML ve všech fázích ve druhé a dalších liniích léčby. Doporučená denní dávka je 500 mg, při nežádoucích účincích lze snížit na 300 mg denně. V současné době probíhá studie BELA fáze III - Bosutinib Efficacy and safety in chronic myeloid Leukemia, porovnávající bosutinib s imatinibem v první linii léčby. Z dlouhodobých nežádoucích účinků se u bosutinibu vyskytují hlavně zažívací potíže a zejména průjem (u 84 %) a také zvýšení jaterních testů a pankreatických enzymů.

Ponatinib je multipotentní inhibitor tyrozinové kinázy třetí generace, vhodný pro léčbu CML ve všech fázích po selhání nebo netoleranci jedné nebo více předchozích TKI. Je účinný in vitro u všech mutací rezistentních vůči imatinibu, včetně polyrezistentní mutace T315I. Klinická studie celkem 74 nemocných s CML (z nich 44 v CP), kdy většina byla předléčena minimálně dvěma TKI a vstupně přítomna u jedné třetiny mutace T315I hodnotila 50 % dosažených kompletních cytogenetických remisí, u pacientů s mutací T315I u 8 z 9 nemocných (15). Pravděpodobnost dosažení velké molekulární odpovědi byla 42 %. Zde 23 % nemocných ukončilo studii pro významnou kardiovaskulární toxicitu, která je také nejzávažnějším nežádoucím účinkem léčby v podobě cévních ischemických příhod postihující tepenný i žilní systém, kromě teplot, bolestí břicha event. zánětu slinivky břišní. Od roku 2012 je lék schválen FDA k léčbě CML ve všech fázích (a také Ph+ALL) v situaci rezistence nebo netolerance ostatních TKI. Do studie II. fáze, nazvané Ponatinib Ph+ALL and CML Evaluation (PACE) bylo zařazeno 449 pacientů rezistentních nebo nesnášejících předchozí léčbu dasatinibem nebo nilotinibem, nebo byli nosiči mutace T315I. U všech pacientů v CP bylo po 12 měsících přežití bez progresu 80 % a celkové přežití 94 %. U nemocných s mutací T315I bylo dosaženo 66 % CCyR a 56 % MMR (16). Pro ponatinib ani bosutinib není v současné době v ČR schválena úhrada, lze však požádat revizního lékaře o souhlas s úhradou mimořádnou.

Hodnocení účinnosti léčby TKI

Po stanovení diagnózy a fáze onemocnění je potřeba vyjádřit vstupní prognostické faktory výpočtem tzv. rizikového skóre dle Sokala, Hasforda a nově také v podobě EUTOS skóre

pomocí automatického kalkulátoru na adrese: https://www.leukemia-nete.org/content/leukemias/cml/cml_score/. Úspěšnost léčby definuje typ léčebné odpovědi, kterou hodnotíme jako hematologickou, cytogenetickou a molekulární (tabulka 1). Kvalita odpovědi monitorovaná ve stanovených časových bodech je dle European LeukemiaNet (ELN) doporučení hodnocena jako optimální, varování a selhání léčby (tabulka 2). Správné zhodnocení kvality dosažené odpovědi v daných časových bodech (3., 6., 12. a 18. měsíci léčby) má význam při rozhodování o dalším léčebném postupu (17, 18). V současné době je např. diskutováno dosažení tzv. časné molekulární odpovědi ve 3. měsíci léčby a její význam pro další osud pacientů. Důležité je také hodnocení nežádoucích účinků nebo-li toxicity léčby dle kritérií National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTCAE v3.0). (<http://ctep.cancer.gov>). Nežádoucí účinky hodnocené stupněm 1 nebo 2 jsou většinou řešitelné symptomatickou léčbou, závažnější, hodnocené stupněm 3 nebo 4 vyžadují redukci dávky, dočasné přerušení event. definitivní ukončení léčby konkrétním TKI. Pozornost je třeba věnovat také možnosti lékových interakcí, které mohou efekt léčby významně ovlivnit.

Jak léčíme CML v době TKI

Současná léčba CML v ČR vychází z doporučení ELN (European LeukemiaNet), NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology) (<http://www.nccn.org>), ESMO (Evropská společnost klinické onkologie), ČHS (Česká hematologická společnost) a Doporučení CELL (Česká leukemická skupina pro život) a je následující (19, 20, 21, 22):

Cytoredukce a podpůrná léčba - hydroxyurea ke snížení symptomatické leukocytózy a/ nebo trombocytózy, anagrelid k selektivní redukci vysokého počtu trombocytů. Při hyperleukocytóze leukaferéza, event. trombocytaferéza. Jako prevenci hyperurikémie podáváme alopurinol a doporučujeme dostatečnou hydrataci a monitorování parametrů vnitřního prostředí. Po provedené cytoredukci jsou v klinické praxi v první linii léčby, tedy u nově diagnostikované CML v chronické fázi lékem volby tři tyrozinkinázové inhibitory, a to imatinib, nilotinib nebo dasatinib. **(Výše úhrady dasatinibu v první linii léčby CML z prostředků veřejného zdravotního pojištění ČR není k 31. 3. 2016 stanovena).**

Při dosažení optimální odpovědi dle ELN kritérií pokračujeme v podávané léčbě, při selhání léčby je doporučením změna na jiný TKI. Při odpovědi typu varování pacienta častěji monitorujeme, při léčbě imatinibem lze podat vyšší dávku. Někteří pacienti mohou profitovat ze změny léčby (23). Inhibitor tyrozinové kinázy lze změnit také při netolerovatelných projevech nežádoucích účinků léčby. Randomizovaná studie, přímo srovnávající účinnost a toxicitu nilotinibu, dasatinibu a bosutinibu event. ponatinibu ve druhé linii léčby dosud provedena nebyla. Při volbě TKI proto vycházíme také z přítomnosti a znalosti typu mutace v kinázové doméně BCR-ABL1, existujících komorbidit pacienta, známých projevů toxicity léčby, event. lékových interakcí, které mohou efekt léčby významně ovlivnit (<http://medicine.jupui.edu/flockhart/table.htm>). **V ČR dosud léčba bosutinibem a ponatinibem není hrazena.** Cílem léčby pokročilých fází CML (akcelerovalé fáze a blastického zvratu) je dosažení chronické fáze nemoci léčbou TKI většinou v kombinaci s intenzivní chemoterapií typu indukční chemoterapie podávané u akutní lymfoblastické nebo myeloblastické leukemie. A právě zde má své nezastupitelné místo následné provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-TKB), která u všech pacientů které lze transplantovat přináší jedinou šanci na dlouhodobé přežití (24).

Závěr

Vstup inhibitorů tyrozinových kináz do klinické praxe před 15 lety znamenal zcela zásadní převrat v léčbě CML. Díky existenci již pěti typů TKI, kterými lze v současné době léčit, se významně prodloužilo přežití nemocných bez progresu nemoci i celkové přežití, výrazně se zlepšila také kvalita jejich života. V ČR probíhá léčba TKI včetně monitorování molekulární odpovědi, vyšetřování mutací v kinázové doméně BCR-ABL1 a také možností ev. realizace alogenní transplantace v hematologických a hematatoonkologických centrech. Předpokládaný medián přežití pacientů diagnostikovaných v chronické fázi, kteří dobře odpovídají na léčbu je v současné době odhadován na 25 let a více a CML se tak z onemocnění s nedobrou prognózou změnila v jednu z nejlépe léčitelných hematologických malignit. Léčbou dobře kontrolované onemocnění nezkracuje zásadně přirozenou délku života dané věkové skupiny a většina nemocných vede zcela plnohodnotný život bez výraznějšího omezení.

LITERATURA

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342–350.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344 (14): 1031–1037.
3. Deininger M, P'Brien DG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon and STI-571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained and low risk for progression or events in patients with newly diagnose chornic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood* 2009; 114(22): 462(abstract 1126).
4. Zackova D, Klamova H, Dusek L, a spol. Imatinib as the first-line treatment of patients with chronic myeloid leukemia diagnosed in the chronic phase: Can we compare real life data to the results from clinical trials? *Am J Hematol* 2011; 86(3): 318–21.
5. Faber E, Mužík J, Koza V, et al. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperative patients from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000- a report from the populaion-based CAMELIA Registry. *Eur J Haematol* 2011; 87: 157–168.
6. Klamova H, Zackova K, Faber E, et al. The Outcome of Unselected Patients with CML in Chronic Phase Treated with Imatinib In the First Line and the Prognostic Value of ELN Defined Responses-Population Based Analysis of 458 Patients Treated Between 2003–2009. *Blood* 2010; 116: Abs. No. 1239.
7. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Onvol* 2010; 11: 1029–1035.
8. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 548–556.
9. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses on patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 200–1206.
10. 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: 2260–2267.
11. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl dinase domain mutations, drug resistance, and the road to cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 2242–2249.
12. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, a kol. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromo-some-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110(10): 3540–3546.
13. Ráčil Z, Rázga F, Drápalová J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2013; 98(10): 124–126.
14. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendor TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase chronic Ph+ CML patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; doi:101182/blood-2011-05-355594.
15. Cortes JE, Talpaz M, Bixby D, et al. A phase 1 trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myelogenous leukemia and other hematologic malignancies. *Blood* 2010; 116(2)(abstr.210).
16. Cortes EJ, Kim DW, Pinilla-Ibart J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013; 369: 1783–1796.
17. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update Concept and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–6051.
18. Goldman JM. Treatment strategie for CML. In: Rowe JM, Hehlman R. *Best Practice&Research Clinical Haematology* 2009; 22: 303–313.
19. 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.
20. Hochhaus A, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for the Diagnosis, Treatment and follow-up. *Ann Onc* 2008; 19: 63–64.
21. Klamová H, Voglová J. Chronická myeloidní leukemie. *Transfuzie Hematol. Dnes* 2010; 16: 17–20.
22. Žáčková D, Klamová H. Chronická myeloidní leukemie. In: *Postupy diagnostiky a léčby leukemií a jejich infekčních komplikací u dospělých pacientů. Doporučení České leukemické skupiny pro život (CELL)*. Editoři: Doubek M. a Mayer J., 2013; 50–79.
23. Baccarani M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(s. 6): 171.
24. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012; 120(4): 737–747.