

**Smjernice KROHEM-a za  
kroničnu mijeloičnu Philadelphia  
pozitivnu leukemiju 2020  
v.1.0**

Zagreb 17.6.2020.

# Radna skupina KROHEM-a za izradu smjernica KML

- Dubravka Sertić
- Rajko Kušec
- Delfa Radić Krišto
- Renata Zadro
- Jasminka Sinčić Petričević
- Ivana Franić Šimić
- Ivana Horvat
- Nadira Duraković
- Ozren Jakšić
- Pavle Rončević
- Alen Ostojić
- Dubravka Županić Krmek
- Dragana Grohovac

# Uvod

- Ishod bolesnika s novo dijagnosticiranom Philadelphia pozitivnom KML u kroničnoj fazi (KF) danas je gotovo isti kao kod osoba bez KML
- Razvijena je osjetljiva i specifična dijagnostika za praćenje MRD
- Postoji na tržištu više TKI koji se razlikuju po djelotvornosti, podnošljivosti, ranoj i kasnoj toksičnosti te cijeni
- Učinjeno je mnogo velikih kliničkih studija te je sada jasnije mjesto različitih TKI u liječenju KML i koji terapijski odgovor treba dostignuti, da bi ishod liječenja bio optimalan
- Donesene su preporuke European LeukemiaNet 2020 \* koje čine osnovu za izradu KROHEM-ih smjernica

\*Hochhaus A i sur. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984.

# Dijagnostički postupnik

- KKS, mikroskopski diferencijalni leukogram
- Citomorfologija koštane srži (citološki aspirat obavezan, biopsija kosti se preporuča, može biti važno zbog stupnja fibroze, te može otkriti nakupine blasta - svakako učiniti ukoliko se sumnja na uznapredovalu bolest)
- Citogenetika koštane srži (G-pruganje, FISH)
- Kvalitativni RT-PCR na BCR-ABL1 iz KS uz određivanje podtipa BCR-ABL1\*
- Imunofenotipizacija KS (može otkriti početnu limfoblastičnu transformaciju usprkos broju blasta koji odgovara kroničnoj fazi - važno zbog određivanja liječenja)

\*2-4% bolesnika ima atipični prijepis BCR-ABL1 gdje nedostaje ABL1 exon a2 (e13a3 ili e14a3) ili su rezultat atipičnog BCR veznog mjesta (e1a2, e6a2, e8a2, e19a2). U takvim slučajevima bolest se ne može pratiti standardiziranim kvantitativnim PCR. Iznimka je prijepis e1a2 koji je moguće pratiti ali nije standardiziran prema IS i češći je kod Ph+ALL.

# Dijagnostički postupnik II

- Fizikalni pregled (veličina slezene u cm ispod LRL obavezno radi određivanja rizika, UZV je korisno učiniti ali nije obavezno)
- Standardna biokemija uz serologiju na B hepatitis, kolesterol, amilazu ili lipazu, HbA1c
- EKG
- Ostale pretrage mogu biti bazirane individualno kod bolesnika s komorbiditetom i značajnostima u anamnezi

\*

# ELN definicija ubrzane faze (AF) i blastične transformacije (BT)

Ubrzana faza	Blastična transformacija
Blasti u PK ili KS 15-29% ili blasti + promijelociti u KS >30% uz blaste <30% Bazofili u krvi $\geq 20\%$ Perzistentna trombocitopenija ( $<100 \times 10^9/L$ ) nevezano uz terapiju Klonalne kromosomalne promjene u Ph+ stanicama (ACA/Ph+, "major route"), nastale tijekom liječenja	Blasti u PK ili KS $\geq 30\%$ Ekstramedularna proliferacija blasta (osim u slezeni)
ELN kriteriji se koriste u svim glavnim studijama liječenja inhibitorima tirozin kinaze (TKI)	

# Kriteriji ubrzane faze KML prema SZO

## Jedan ili više hematoloških/citogenetskih kriterija ili kriterija odgovora na TKI

Trajni ili progresivni porast broja leukocita ( $> 10 \times 10^9/L$ ) rezistentan na liječenje	Rezistencija na TKI prve linije (ili nepostizanje potpunog hematološkog odgovora*)
Trajna ili progresivna splenomegalija rezistentna na liječenje	Hematološka, molekularna ili citogenetička pojava rezistencije na dva uzastopna TKI
Trajna trombocitoza ( $> 1000 \times 10^9/L$ ) rezistentna na liječenje	Pojava dvije ili više mutacije na BCR-ABL1 tijekom liječenja TKI
Trajna trombocitopenija ( $< 100 \times 10^9/L$ ) neovisna o liječenju	
20% ili više bazofila u perifernoj krvi	
10 – 19% blasta** u perifernoj krvi i/ili koštanoj srži	
Dodatne genske promjene Ph <sup>+</sup> stanica pri dijagnozi uključujući „major route“ abnormalnosti (drugi Ph, trisomija 8, izokromosom 17q, trisomija 19), kompleksni kariotip ili abnormalnosti 3q26.2	
Pojava nove genske promjene Ph <sup>+</sup> stanica tijekom liječenja	

Prisutnost velikih nakupina ili slojeva malih, abnormalnih megakariocita na bioptatu uz značajnu fibrozu retikulina ili kolagena može se protumačiti kao vjerojatan dokaz ubrzane fazi iako je takav nalaz obično povezan s jednim ili više gore navedenih kriterija

\*Kompletan hematološki odgovor: leukociti  $< 10 \times 10^9/L$ ; trombociti  $< 450 \times 10^9/L$ ; bez nezrelih granulocita u diferencijalnoj krvnoj slici; nepalpabilna slezena

\*\*prisutnost limfoblasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži, čak i  $< 10\%$ , nosi mogućnost predstojeće blastične transformacije i zahtijeva daljnju kliničku i genetsku obradu; 20% ili više blasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži ili infiltrativna proliferacija blasta na ekstramedularnoj lokaciji je odlika blastične faze KML

# Izračun i usporedba prognostičkih rizičnih bodovnih sustava za KML

Bodovni sustav	Izračun	Definicija rizičnih skupina
Sokal	$\begin{aligned} & \text{Exp } 0,0116 \times (\text{dob} - 43,4) \\ & + 0,0345 \times (\text{veličina slezene} - 7,51) \\ & + 0,188 \times [(\text{trombociti} / 700)^2 - 0,563] \\ & + 0,0887 \times (\text{blasti u PK} - 2,10) \end{aligned}$	Nizak rizik < 0,8
		Umjeren rizik 0,8 – 1,2
		Visok rizik > 1,2
ELTS	$\begin{aligned} & 0,0025 \times (\text{dob}/10)^3 \\ & + 0,0615 \times \text{veličina slezene} \\ & + 0,1052 \times \text{blasti u PK} \\ & + 0,4104 \times (\text{broj trombocita}/1000)^{-0,5} \end{aligned}$	Nizak rizik < 1,5680
		Umjeren rizik 1,5680 – 2,2185
		Visok rizik > 2,2185

	Nizak rizik		Umjeren rizik		Visok rizik	
	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
<b>Ukupno desetogodišnje preživljenje</b>	89%	88%	81%	79%	75%	68%
<b>Šestogodišnja smrtnost zbog leukemije</b>	3%	2%	4%	5%	8%	12%

ELTS EUTOS bodovni sustav za dugoročno preživljenje i smrtnost zbog leukemije: dob u godinama, veličina slezene ispod rebranog ruba u centimetrima pri palpaciji, blasti u % u perifernoj krvi na diferencijalnoj krvnoj slici, broj trombocita u  $10^9/L$  (sve vrijednosti prije početka liječenja). Izračun na: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)



# Dodatni kriteriji za visoki rizik u 1.kroničnoj fazi KML

- Dodatne visokorizične promjene u Philadelphia pozitivnim stanicama (ACA/Ph+, major route): +8, dvostruki Ph (+Ph), i(17q), +19, -7/7q-, 11q23, 3q26.2 , kompleksni kariotip (3 ili više strukturne promjene)\*
- Jaka fibroza u PHD kosti\*\*

\*Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Leukemia*. 2020;10.1038/s41375-020-0826-9. doi:10.1038/s41375-020-0826-9

\*\* Hidalgo-López JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: Assessment of potential value. *Cancer*. 2018;124(19):3849-3855. doi:10.1002/cncr.31663

- Dogovor radne skupine KROHEM-a da se ELN definicija koristi za stupnjevanje bolesti prema fazama
- Za visoki rizik (samo za 1. KF) prema KROHEM-u koristiti:
  - ELTS score
  - Dodatne visokorizične promjene u Ph+ stanicama (ACA/Ph+, major route)
  - fibroza gradusa 3 u KSza određivanje visokog rizika (dovoljan je jedan od navedenih kriterija)

# Definicija molekularnog odgovora

Referentne vrijednosti genskih prijepisa za ocjenu molekularnog odgovora

	MMR	MR <sup>4</sup>	MR <sup>4,5</sup>	MR <sup>5</sup>
Minimalan zbroj prijepisa referentnih gena	10 000 ABL1*	10 000 ABL1	32 000 ABL1	100 000 ABL1
BCR-ABL1 razina transkripcije prema IS	≤ 0,1%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,001%

\*minimalna osjetljivost za preciznu kvantifikaciju IS, međunarodna skala (eng. International Scale)

Termin **kompletni molekularni odgovor** treba izbjegavati i zamijeniti s **molekularno nedetektabilna leukemija uz specifikaciju broja transkripata kontrolnog gena**

**Molekularni odgovor <1% je ekvivalent potpunom citogenetičkom odgovoru (CCR)**

# Monitoriranje

- KKS uz diferencijalnu KS svaka 2 tjedna do potpunog hematološkog odgovora ili češće u slučaju hematološke toksičnosti
- qPCR iz PK (samo kod prijepisa e13a2 i e14a2) izraženo kao BCR-ABL1%, prema IS, prije započinjanja terapije TKI poželjno ali nije obavezno, potom svaka 3 mjeseca i nakon što je postignut MMR zbog mogućnosti kasnijeg prekida terapije. Kod potvrđenog molekularnog odgovora >od MR4 može se raditi svaka 4 mjeseca. Mogućnost češćeg monitoriranja kod prekida terapije (vidjeti TFR), ili kod gubitka odgovora. Dodatna qPCR testiranja se mogu raditi ukoliko kinetika molekularnog odgovora nije potpuno jasna, ili ukoliko toksičnost ili netolerancija lijeka dovode do prekida terapije ili promjene doziranja
- Citogenetika može biti korisna kada se učini, ali nije dovoljno osjetljiva za monitoriranje bolesti. Svakako je treba raditi kod bolesnika s atipičnom translokacijom, rijetkim ili atipičnim transkriptom koji se za sada ne mogu monitorirati metodom qPCR, kod rezistencije ili progresije bolesti da se isključe ACA\*, progresije u AF ili BC, te kod neobjašnjive citopenije tijekom liječenja (mogućnost ACA u Ph- stanicama). Učiniti svim bolesnicima nakon 3-6 mjeseci liječenja da se vidi postoji li nepodudarnost u terapijskom odgovoru (npr. mogućnost drugog klona koji je nemjerljiv metodom qPCR....). Kod atipičnog BCR-ABL1 prijepisa monitoriranje se obavlja FISH metodom iz koštane srži.
- Imunofenotipizacijom se dokazuje tip blastične transformacije (limfoblasti, mijeloblasti)

\*ACA eng. additional chromosomal abnormalities

# Mutacije u ABL1 genu

- Metoda - sekvenciranje po Sangeru ili NGS
- Pri dijagnozi samo kod blastične transformacije
- kod primarne rezistencije ako nema CCR nakon 12 mjeseci, ili ranije ukoliko se nakon početnog odgovora javi porast BCR-ABL1 , gubitak CHR ili neuspjeh u postizanju terapijskog cilja u prvoj godini liječenja
- gubitka CCR (bilo kad)
- porasta BCR-ABL1 za 1 log s gubitkom MMR
- Pojave ubrzane faze (AF) ili blastične transformacije (BC)

# Određivanje koncentracije imatiniba

- U slučaju nedovoljnog odgovora na imatinib, pojavi teških nuspojava ili sumnje na neuzimanje lijeka može se učiniti pretraga koncentracije imatiniba u plazmi.
- Krv za koncentraciju imatiniba treba izvaditi neposredno prije planirane slijedeće doze i pohraniti u hladnjaku do transporta u laboratorij KBC Zagreb
- Za optimalan učinak imatiniba potrebno je postići koncentraciju u plazmi  $>1000 \mu\text{g/L}$ , a ispod  $3000 \mu\text{g/L}$  kako bi se izbjegli ozbiljni štetni događaji\*

\*Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(5):645-654.  
doi:10.1248/bpb.b15-00103

# Terapijski ciljevi u liječenju KML (3, 6 i 12 mjeseci)

- Za procijenu, reagira li pacijent povoljno na liječenje, svakako je potrebno učiniti qPCR točno nakon 3, 6 i 12 mjeseci liječenja.

Terapijski ciljevi izraženi kao BCR-ABL1 na međunarodnoj skali (eng. International Scale, IS)

	Optimalno	Upozoravajući znakovi	Neuspjeh
Pri dijagnozi		Visokorizične ACA, ELTS skor visokog rizika	
Nakon 3 mjeseca	≤ 10%	> 10%	> 10% unutar 1 – 3 mjeseca
N nakon 6 mjeseci	≤ 1%	> 1 – 10%	> 10%
Nakon 12 mjeseci	≤ 0,1%	> 0,1 – 10%	> 1%
U bilo kojem trenutku tijekom liječenja	≤ 0,1 %	> 0,1 – 1%, gubitak ≤ 0,1% (MMR)*	> 1%, mutacije rezistencije, visokorizične ACA

Za bolesnike kod kojih se želi postići TFR optimalni odgovor (u bilo kojem trenutku tijekom liječenja) je ≤ 0,01% (MR<sup>4</sup>).

Promjena terapije može se razmotriti ako MMR nije postignut unutar 36 – 48 mjeseci.

\*gubitak MMR (BCR-ABL1 > 0,1%) označava neuspjeh nakon TFR

ACA, dodatne kromosomske anomalije Ph<sup>+</sup> stanica

# Liječenje - 1 linija, 1KF

Prema EMA i FDA, registrirani za prvu liniju su imatinib, nilotinib, dasatinib i bosutinib:

Svi bolesnici trebaju dobiti TKI. Kratkotrajna primjena hidroksiureje do potvrde dijagnoze kod simptomatskih bolesnika i visokom leukocitozom. TKI se može primijeniti neovisno o broju leukocita

- **Standardni i intermedijalni rizik**
  - Imatinib 400 mg/dan,
- **Visoki rizik**
  - Imatinib 800 mg/dan

*Nastojati ne mijenjati preparat generičkog imatiniba koji bolesnik dobro podnosi jer postoji individualna različitost u podnošenju različitih pripravaka*



# Liječenje - 2.linija TKI, 1 KF

- Druga linija liječenja se primjenjuje u slučaju primarne rezistencije te progresije bolesti tijekom liječenja ili zbog značajnog nepodnošenja imatiniba (nuspojave gr III i IV i perzistentne gr II, citopenija u prva 3 mjeseca liječenja se ne smatra nuspojavom). Lijekovi koji su registrirani za terapiju nakon rezistencije na imatinib su 2. generacija TKI, nilotinib, dasatinib i bosutinib te ponatinib, inhibitor 3. generacije  
Prije promjene terapije zbog rezistencije ili progresije potrebno je učiniti mutacije na ABL1 genu (sekvenciranje po Sangeru ili NGS), te citogenetiku
- Također je potrebno pouzdano utvrditi suradljivost bolesnika u redovitom uzimanju terapije i razloge eventualnog neredovitog uzimanja (koji se ponekad razgovorom mogu otkloniti promjenom režima uzimanja lijeka ili uz suradnju psihologa). U slučaju blažeg nepodnošenja imatiniba može ponekad koristiti promjena pripravka. Isto se može primijeniti i za ostale TKI kada za njih budu dostupne generičke paralele.
- Izbor TKI ovisi o mutacijskom statusu, komorbiditetima i nekim preboljelim bolestima, očekivanoj ranoj i kasnoj toksičnosti pojedinog TKI, dnevnom ritmu i navikama bolesnika, konkomitentnoj terapiji
- U slučajevima nepodnošenja imatiniba najprije izabрати TKI druge generacije. Tek u slučajevima nepodnošenja ili kontraindikacija na sve TKI druge generacije dati TKI 3. generacije (ponatinib)
- U slučaju kontraindikacija na neki lijek ili očekivanim nuspojavama u pacijenta s komorbiditetom može se ili prilagoditi konkomitentna terapija (npr. kod šećerne bolesti i nilotiniba) ili neki lijek s obrazloženjem preskočiti (npr. određene aritmije i nilotinib, pleuralni izljev i dasatinib). Također je razumno sniziti dozu lijeka prema SMPC za odgovarajući lijek.
- Praćenje rezidualne bolesti identično je kao kod prve linije liječenja

# Mutacije u ABL1 genu i izbor TKI

Preporučeni TKI kod nalaza BCR-ABL1 mutacija

<b>T315I</b>	<b>Ponatinib</b>
<b>F317L/V/I/C, T315A</b>	Nilotinib, bosutinib* ili ponatinib
<b>V299L</b>	Nilotinib ili ponatinib
<b>Y253H, E255V/K, F359V/I/C</b>	Dasatinib, bosutinib* ili ponatinib

\*Mutacije povezane s in vivo rezistencijom na bosutinib nisu u potpunosti istražene.

Spoznaje in vitro istraživanja upućuju da E255K i u manjoj mjeri E255V mutacije imaju nisku osjetljivost na bosutinib

## Liječenje - 2. linija, 1KF

- Nilotinib 2x400 mg/dan, natašte svakih 12 sati ili 600 mg /dan u slučaju prelaska s imatiniba zbog nepodnošenja
- Dasatinib 100 mg/dan, neovisno o uzimanju hrane
- Bosutinib u slučaju rezistencije na imatinib 500 mg/dan, a u slučaju nepodnošenja 400 mg/dan
- Ponatinib u slučaju nalaza mutacije T315I ili dvostruke mutacije početna doza 45 mg/dan

## Liječenje , 3. linija, 1 KF

- U slučaju rezistencije na 2 inhibitora TK (imatinib i jedan 2G) lijek izbora je ponatinib
- U slučaju mutacije T315I i dvostruke mutacije doza ponatiniba je 45 mg
- U slučaju da nema mutacije ili se ne radi o T315I ili dvostrukoj mutaciji početna doza ponatiniba je 30 mg. U slučaju postizanja kompletnog citogenetičkog odgovora (CCR) doza se može sniziti na 15 mg ili u slučaju nedovoljnog odgovora povisiti na 45 mg
- Razmotriti alogeničnu transplantaciju KMS kod prikladnih bolesnika

# Liječenje uznapredovale KML, ELN 2020

## Management strategy recommendations for end-phase CML.

From: European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia

Prevention by elimination of BCR-ABL1	Assurance of effective TKI treatment
Early: emergence of high-risk ACA	Observe closely, consider intensification of treatment (ponatinib, early allo-SCT)
Primary blast phase	Start with imatinib, change to a 2GTKI according to KD-mutation profile.
Resistance to 2GTKI (first or second line)	Ponatinib or experimental agent. Assessment for allo-SCT, donor search.
Failure to ponatinib	High risk of progression, early allo-SCT recommended
Accelerated phase	To be treated as high-risk patients; proceed to allo-SCT if response not optimal.
Progress to blast phase	Attempt at return to CP2. Outcome with currently available TKI poor. Addition of chemotherapy based on AML regimens for myeloid BP (such as dasatinib or ponatinib + FLAG-IDA) or ALL regimens for lymphoid BP (such as imatinib or dasatinib + hyperfractionated CVAD) recommended. Choice of TKI should be based on prior therapy and BCR-ABL1 KD-mutational status. After CP2 is achieved proceed to allo-SCT without delay.

ACA additional chromosomal aberrations, *allo*-SCT allogeneic stem cell transplantation, 2GTKI second generation tyrosine kinase inhibitor, CP1 first chronic phase, CP2 second chronic phase, BP blast phase, AML acute myeloblastic leukemia, ALL acute lymphoblastic leukemia.

# Liječenje KML, primarno ubrzana faza (AF)

## Kandidati za alogeničnu transplantaciju

- 1. linija TKI 2 generacije, doziranje TKI za uznapredovalu fazu: nilotinib 2x400 mg, dasatinib 100 mg uz mogućnost podizanja doze na 140 mg/dan, bosutinib 500 mg/dan
- Pacijenti koji su odgovorili optimalno na terapiju kao kod KF, te nemaju ACA ("major route") ne moraju primarno biti proslijeđeni na transplantaciju već samo pažljivo praćeni
- 2. linija ponatinib 45 mg/dan pa alogenična transplantacija

## Nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju

- 1. linija imatinib 600 do 800 mg/dan
- daljnje linije liječenja kao kod 1KF, doze TKI nastojati dati kao za uznapredovalu fazu, ukoliko bolesnik ne tolerira navedene doze, reducirati na vrijednosti koje maksimalno tolerira

# Liječenje, primarno blastična transformacija (BT)

- **Kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Učiniti odmah mutacije na ABL1 genu
- Dasatinib 140 mg/dan ili ponatinib 45 mg/dan (kod mutacije T315I)

Proslijediti što prije na alogeničnu transplantaciju kad se postigne 2 KF. Kod limfoblastične BT može se dodati kortikosteroid i vinkristin 1x tjedno do postizanja 2 kronične faze ili imunokemoterapija po ALL protokolima. Kod mijeloblastične transformacije moguća je se kombinacija TKI s AML protokolima.

- **Nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Učiniti odmah mutacije na ABL1 genu
- Imatinib 800 mg/dan, kod limfoblastične transformacije dodati vinkristin 1 mg 1x tjedno do postizanja remisije te kortikosteroid na početku kao kod ALL protokola. U slučaju rezistencije na imatinib može se dati dasatinib ili ponatinib te dodati imunokemoterapija po ALL protokolima ali samo prikladnim bolesnicima koji od navedene terapije mogu imati koristi
- Razmotriti suportivnu i palijativnu terapiju

# Liječenje, AF nakon rezistencije na imatinib

- **Kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Učiniti odmah mutacije na ABL1 genu
- U slučaju pronalaska mutacije terapija TKI prilagođena nađenoj mutaciju
- Izbor TKI kao kod rezistencije na 1. liniju TKI
- Proslijediti na alogeničnu transplantaciju

- **Nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Učiniti odmah mutacije na ABL1 genu
- U slučaju pronalaska mutacije terapija prilagođena nađenoj mutaciju
- Izbor TKI kao kod rezistencije na 1. liniju TKI

- Doziranje TKI → vidjeti ranije za uznapredovale faze



# Liječenje - BT nakon primarne terapije

- **Kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Učiniti mutacije na ABL1 genu
- Dasatinib 140 mg na dan ili ponatinib 45 mg/dan. Nastojati postići 2KF. Razmotriti primjenu kemoterapijskih protokola za ALL i AML, monoklonskih protutijela (npr. blinatumumab, inotuzumab ozogamicin)

Prosljediti što prije na alogeničnu transplantaciju. Transplantaciju provesti ukoliko se postigne 2 KF. U slučaju da se ne postigne, ukoliko je dostupna, eventualna eksperimentalna terapija.

- **Nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Prognoza uglavnom loša, odgovor na kemoterapiju slab osobito kod mijeloblastične transformacije
- Učiniti mutacije na ABL1 genu
- Dasatinib početno 100 mg, a ukoliko tolerira dozu povišiti na 140 mg/dan. Kod limfoblastične transformacije dodati vinkristin 1 mg 1x tjedno do postizanja remisije te kortikosteroid na početku kao kod ALL. U slučaju neuspjeha ponatinib, početno 45 mg/dan, te potom smanjiti dozu, te dodati imuno/kemoterapiju po ALL protokolima ali samo prikladnim bolesnicima bez značajnog komoribiteta koji od navedene terapije mogu imati koristi
- Razmotriti suportivnu i palijativnu terapiju

# Indikacija za alogeničnu transplantaciju

- Bolesnici prema dobi i komorbiditetu moraju biti pogodni za alogeničnu transplantaciju KMS
- 1KF
  - rezistencija na multiple TKI
  - nepodnošenje ili kontraindikacija na sve dostupne TKI
  - teški izostanak oporavka normalne hematopoeze
- Dijagnoza u blastičnoj transformaciji ili progresija u AF ili BC. Transplantacija nakon postizanja 2 KF. Ukoliko je nedostupan adekvatan HLA podudaran darivatelj indicirana je haploidentična transplantacija
- Pacijent kojemu je mijenjan TKI zbog nepodnošenja, a ne zbog rezistencije ili progresije u uznapređovalu fazu, nije kandidat za alogeničnu transplantaciju ukoliko mu je pronađen adekvatan lijek po djelotvornosti i podnošljivosti

# Praćenje nakon alogenične transplantacije

- Re-evaluacija nakon 25, 60, 90, 120, 180, 270, 365 dana
- Kimerizam kod svake reevaluacije
- U prvoj godini praćenje qPCR iz KS, a kada izostane potreba za pretragom koštane srži zbog drugih razloga nastaviti praćenje iz PK
- KML-AP i KML-BT uvesti TKI kod oporavka hematopoeze te nastaviti tijekom sljedeće dvije godine
- KML-KF pratiti qPCR, ukoliko se ne negativizira do d+180 uvesti TKI
- Ukoliko je pozitivan kod D+90 i raste, uvesti TKI
- Izbor TKI ovisi o vrsti TKI ordiniranom neposredno prije TKS
- Ukoliko se ne postigne negativizacija na primjenu TKI u obzir dolazi DLI
- Ukoliko je nalaz BCR-ABL1 nemjerljiv pretragu qPCR raditi u drugoj godini svaka 3 mjeseca potom do 5 godina nakon transplantacije svakih 6 mjeseci, a potom trajno jednom godišnje. U slučaju primjene imunosupresivne terapije monitoriranje nakog druge godine se može raditi i češće

# TFR I

- Brojne studije pokazuju da, ukoliko se postigne dugotrajni duboki molekularni odgovor (samo kod bolesnika u prvoj kroničnoj fazi), isti perzistira nakon prekida terapije u oko 50 % bolesnika (eng. treatment free remission - TFR). Prekid terapije omogućava bolju kvalitetu života, mogućnost trudnoće, izbjegavanje dugoročnih nuspojava i komplikacija
- Uvjet za prekid terapije je motiviranost bolesnika za prekid terapije
- Ponekad nastajanje značajnih komplikacija i komorbiditeta može dovesti do razmatranja prekida terapije (npr. pleuralni izljev kod dasatiniba, pankreatitis kod nilotiniba, druga maligna bolest, vaskularne komplikacije i druge teške bolesti)
- Najviše relapsa bolesti se javi u prvih 6 do 8 mjeseci nakon prekida terapije iako je moguće i kasnije

# TFR II

- Uvjeti za prekid terapije
  - isključivo prijepisi BCR-ABL1 e13a2 i e14a2 (b2a2, b3a2)
  - Samo prva kronična faza bolesti i u prvoj liniji liječenja (druga linija TKI je prihvatljiva samo ako je razlog promjene terapije bila nepodnošljivost prvog TKI)
  - Samo kod motiviranih i suradljivih bolesnika. Mogućnost redovitog molekularnog praćenja (u licenciranom laboratoriju, koristeći visokokvalitetni qPCR uz izražavanje rezultata testa prema IS) u zadanim intervalima i uz brzo dobivanje rezultata pretrage
  - Najmanje 5 godina terapije TKI uz jedan od slijedećih uvjeta
    - zadnje 3 godine molekularni odgovor bolje od MR4 s praćenjem qPCR 4x godišnje
    - zadnje 2 godine molekularni odgovor bolje od MR4,5 s praćenjem qPCR 4x godišnje ili 3 godine s praćenjem 3x godišnje
  - Potpisani informirani pristanak za prekid terapije i često monitoriranje
- **Gubitak MMR u jednom mjerenju indicira ponovno uvođenje istovrsne terapije kao prije prekida liječenja**

## TFR – molekularno praćenje

- Jednom mjesečno prvih 6 mjeseci, svakih 6 tjedana u drugih 6 mjeseci prve godine praćenja. Svaka 2 mjeseca u drugoj godini, svaka 3 mjeseca trajno kasnije\*
- U slučaju značajnog porasta BCR-ABL1 bez gubitka MMR, qPCR je indicirano učiniti i ranije od predviđenog termina
- Gubitak MMR u jednom mjerenju indicira ponovno uvođenje istovrsne terapije kao prije prekida liječenja

\*Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy?. *Clin Cancer Res.* 2014;20(2):310-322. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1988

## KML i fertilitet

- Za muške osobe liječene samo inhibitorom tirozin kinaze nema ograničenja za planiranje potomstva
- U vremenu dok oboljeli uzima hidroksiureju ili neku drugu kemoterapiju obavezno je primjenjivati sigurne mjere kontracepcije te se u tom periodu ne smije pohranjivati sperma

# KML i fertilitet

- Kod žena s KML i pitanjem fertiliteta treba pristupiti individualno, uz često monitoriranje KKS i qRT-PCR iz PK tijekom trudnoće
- Trudnoća bi trebala biti planirani događaj
- Trudnoću bi trebalo planirati tek kada se ispune kriteriji za TFR
- Preporuča se da liječenje tijekom trudnoće prati hematolog s iskustvom liječenja KML u trudnoći u suradnji s ginekologom-opstetričarem, po protokolu praćenja za rizične trudnoće koji uključuje tzv. "anomaly scan"
- U slučaju pojave trudnoće potrebno je odmah prekinuti uzimanje TKI najkasnije u 5. tjednu amenoreje
- Tijekom trudnoće, u slučaju potrebe, može se koristiti interferon alfa
- Dasatinib se ne smije uzimati tijekom cijele trudnoće, a za bosutinib i ponatinib nema dovoljno podataka pa se ne preporuča njihova primjena tijekom cijele trudnoće.
- Nakon poroda provesti medikamentoznu ablaktaciju kod svih roditelja koje uzimaju terapiju za KML. Dojiti smiju samo roditelje koje su bez terapije u dubokom molekularnom odgovoru.