

Dijagnostičko-terapijski pristup u bolesnika s Philadelphia pozitivnom hroničnom mijeloičnom leukemijom

Ažurirane Smjernice Bosanskohercegovačke kooperativne grupe za hematoloških bolesti (Bihem) / ELN 2013.

Diagnosis and Therapy for Patients with Philadelphia positive chronic myeloid leukemia – Guidelines of Bosnian&Hercegovina cooperative group for hematologic disorders (Bihem)

Vildan Bijedić¹, Sabira Kurtović¹, Aida Medanhodžić¹, Emina Suljević¹, Nedžla Polimac¹, Nuriya Bilalović¹, Amina Kozarić¹, Samira Hasić², Vedrana Gačić³, Amna Uzunović⁴

¹Klinika za hematologiju KCUS Sarajevo

² Odijel za hematologiju Interne klinike UKC Tuzla

³Odijel za hematologiju SKB Mostar

⁴Odijel za hematologiju KB Zenica

Prijavljeno : 25.4.2013.

Prihvaćeno: 15.11.2013.

Adresa za dopisivanje:

Vildan Bijedić

Udruženje hematologa i transfuziologa

Federacije Bosne i Hercegovine

Bolnička 25. 71000 Sarajevo

e-mail: vildanbijedic@yahoo.com

Sažetak :

Prijedlog Bosanskohercegovačke kooperativne grupe za hematološke bolesti (Bihem) smjernica dijagnostičkog i terapijskog pristupa za Philadelphia pozitivnu kroničnu mijeloičnu leukemiju. Dijagnoza KML-a temelji se na kriterijima dijagnostike i podjele mijeloidnih zloćudnih tumora Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Razina terapijskih preporuka polazi od pokazatelja koje predlaže elektronički izvor medicinskih informacija UpToDate®. Za dijagnozu KML-a potrebno je dokazati prisustvo Philadelphia kromosoma tehnikama klasične citogenetike ili BCR-ABL prijepis FISH-om ili molekularnim tehnikama. Liječenje se temelji na primjeni inhibitora tirozin kinaze. Dasatinib i nilotinib pokazuju bolji antileukemijski učinak od imatiniba. Zbog raspoloživosti lijekova u Bosni i Hercegovini, u ovom trenutku imatinib se i dalje primjenjuje u prvoj liniji terapije. U bolesnika s nepovoljnim odgovorom, ovisno o prethodnom liječenju, u drugoj liniji primjenjuju se nilotinib. U uznapredovanoj fazi bolesti, ubrzanom fazi ili blastičnoj krizi, terapija izbora je alogena transplantacija. Prije transplantacije predlaže se liječenje inhibitorima tirozin kinaze, kako bi se smanjila leukemijska masa bolesti. Bolesnici s mutacijom abl proteina T315I otporni su na liječenje inhibitorima tirozin kinaze i zahtijevaju što je moguće brže liječenje alogenom transplantacijom.

Sadržaj

- Dijagnostičke smjernice
 - Obrada pri dijagnozi
 - Podjela prema fazi bolesti
 - Izračunavanje skora rizika (Sokal, EU, EUTOS)
- Terapijske smjernice
 - Definicija optimalnog odgovora
 - Smjernice za novodijagnosticirane bolesnike
 - Smjernice za bolesnike koji su sada na imatinibu
 - Smjernice za HLA tipizaciju i alogeničnu transplantaciju
- Praćenje bolesnika
 - Citogenetika
 - Molekularno praćenje (QT-PCR, mutacije)

Dijagnostičke smjernice

Klinički kriterij

- Životna dob / godine
- Slezena / cm

Testovi probiranja

- KKS, diferencijalna krvna slika, Tr

Leukocitoza/trombocitoza; bazofilija Skretanje u lijevo s nezrelim stanicama granulocitne loze do mijeloblasta (bez hiatus leucemicus) Trombociti $\times 10^9/L$, blasti u PK i KS Broj eozinofila, broj bazofila
--

- Citološka punkcija koštane srži
- +/- Biopsija koštane srži

Dijagnostički testovi

- Koštana srž
 - Citogenetika: dokaz bcr-abl (Ph)
G–pruganje
FISH
 - Imunofenotipizacija (samo kod blastne transformacije)
- Periferna krv
 - Kvalitativni PCR, probir, podtip bcr-abl
 - Kvantitativni PCR na bcr-abl/abl (IS)

Dijagnostičke smjernice – Podjela prema fazi bolesti

European LeukemiaNet*	
Hronična faza	Nepostojanje niti jednog kriterija za AF i BK
Ubrzana faza	15-29% blasta u PK ili KS >30% blasta+promijelocita s <30% blasta u PK ili KS ≥ 20% bazofila u PK Trombocitopenija (Trc<100) koja nije uzrokovana terapijom
Blastična transformacija	Blasti ≥30%* u PK ili KS Ekstramedularna infiltracija blastima

* BIHEM – blasti ≥ 20 %

* Baccarani i sur. Blood 2006

SZO**	
Hronična faza	Nepostojanje kriterija ubrzanе faze i blastične transformacije
Ubrzana faza	Blasti u krvi ili KS 10-19% Bazofili u krvi ≥ 20% Trajna trombocitopenija (trc< 100 neovisno o liječenju) Trombocitoza >1000 rezistentna na liječenje Povećanje slezene i broja leukocita rezistentni na liječenje Citogenetski dokaz klonalne evolucije (pojava nove/dodatne genske promjene koja nije postojala kod dijagnoze)
Blastična transformacija	Blasti u krvi ili koštanoj srži ≥ 20% Ekstramedularna proliferacija blasta Velika žarišta/nakupine blasta u koštanoj srži

**Vardiman i sur. Blood 2002

Izračunavanje prognostičkog skora (EUTOS)

- **EUTOS score** – novi prognostički skor za izračunavanje rizika
- Predviđa postizanje CCR nakon 18 mjeseci liječenja.
- Bolesnici koji ne postignu tada CCR vjerovatno ga niti neće postići u daljnjem tijeku liječenja i vrlo visokog su rizika za progresiju bolesti u AF, BT

7 x bazofili (%) + 4 x vel. slezene (cm)

- Visoki skor >87

Hasford J i sur. Blood. 2011 Jul 21;118(3):686-92

Izračunavanje skora rizika (Sokal, EU)

- **Sokal score* (dob, slezena, trc, blasti)**

$$0,0116 \times (\text{dob/god/} + 0,0345 \times \text{slezena /cm/} - 7,51) \\ + 0,188 \times /(\text{tr} \div 700)^2 - 0,563/ + 0,0887 \text{ b (blasti} - 2,10)$$

Mali rizik < 0,8, Srednji rizik 0,8 – 1,2, Veliki rizik > 1,2

- **EU (EURO, Hasford)** (dob, slezena, trc, blasti, bazofili eozinofili)**

$$0,666 \text{ za } \text{dob} \geq 50 \text{ god.} + (0,042 \times \text{slezena}) + 1,0956 \\ \text{ako su tr.} > 1.500 \times 10^9/\text{L} + (0,0584 \times \text{blasti}) + 0,20399 \\ \text{ako su bazo} > 3 \% + (0,0413 \times \text{eozinofili}) \times 100$$

Mali rizik \leq 780, Srednji rizik 781 – 1.480, Veliki rizik > 1.480

*Sokal JE i sur, Blood 1984;63:789-99.

**Hasford J i sur, J Natl Cancer Inst 1998;90:850-8.

- **Terapijske smjernice**

- Definicija optimalnog odgovora
- Smjernice za novodijagnosticirane bolesnike
- Smjernice za bolesnike koji su sada na imatinibu
- Smjernice za HLA tipizaciju i alogeničnu transplantaciju

Definicija terapijskog odgovora na I liniju TKI

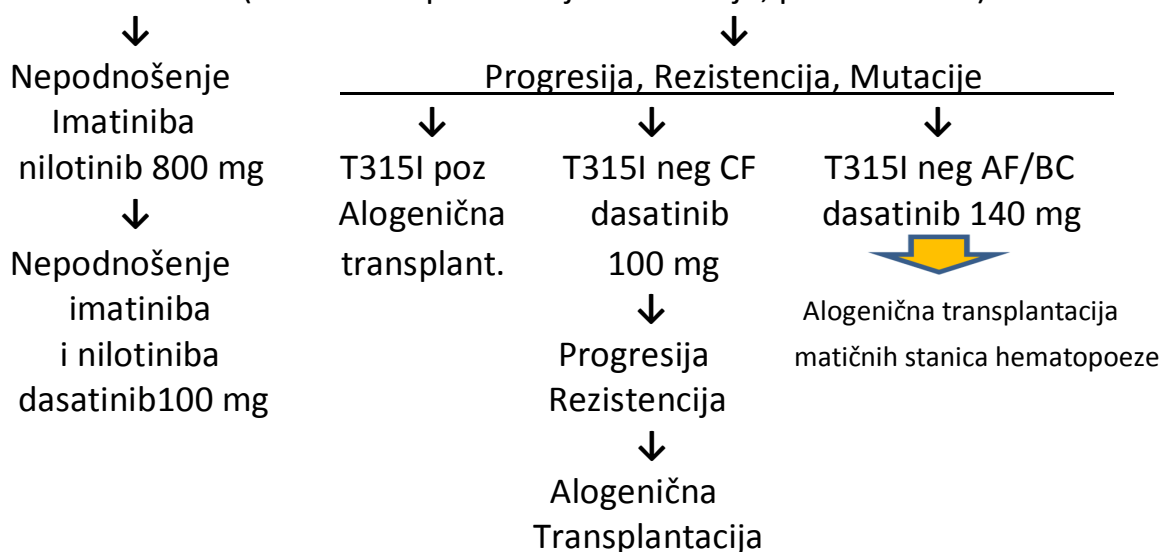
Bazira se na molekularnom praćenju – kvantitativnom PCR vrijednost kojeg je izražena prema internacionalnom skoru (vrijednost % x faktor konverzije)

3 mjeseca	≤10,0 %
6 mjeseci	≤1,0 %
12 mjeseci	≤0,1 %

Prijedlog novih terapijskih smjernica za liječenje Ph+CML inhibitorima tirozin kinaze

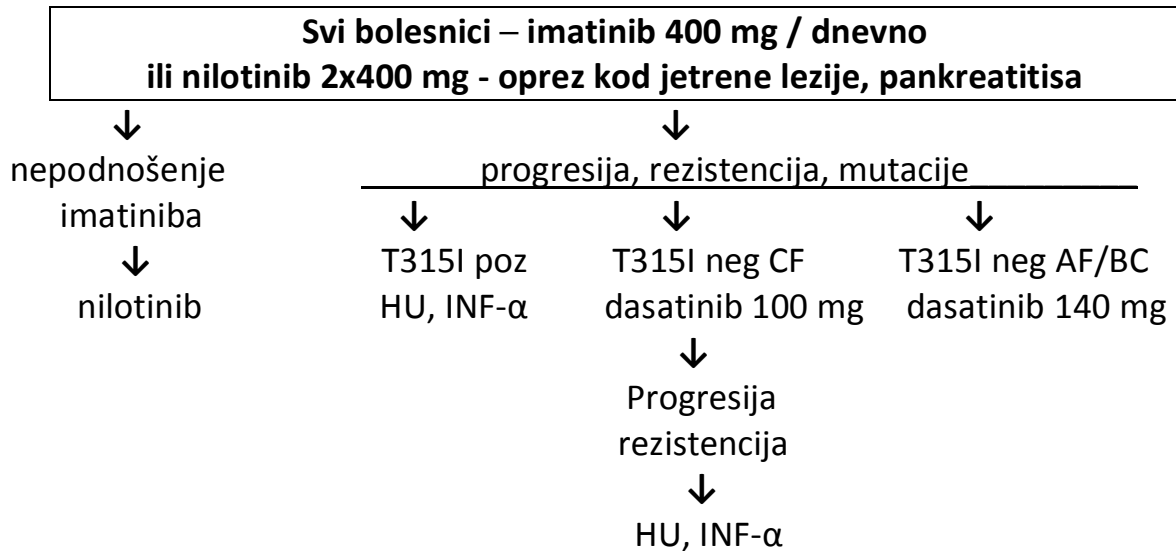
- Novodijagnosticirani bolesnici
- Bolesnici koji su već na imatinibu

Novodijagnosticirani bolesnici s Ph¹⁺ CML u hroničnoj fazi bolesti
Svi bolesnici – Imatinib 400 mg/dnevno ili Nilotinib 2x300 mg/dnevno
 (nilotinib - oprez kod jetrene lezije, pankreatitisa)



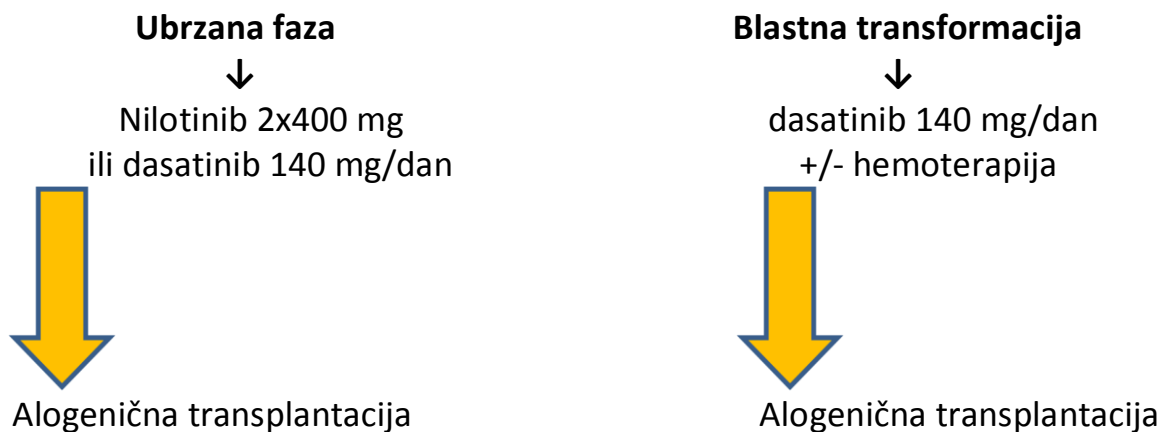
*U slučaju da se nakon 12 mjeseci ne postigne MMR povisiti dozu nilotiniba na 2x400 mg

Novodijagnosticirani bolesnici s Ph¹+ CML u hroničnoj fazi bolesti koji se ne mogu liječiti transplantacijom



***U slučaju da se nakon 12 mjeseci ne postigne MMR povišiti dozu nilotiniba na 2x400 mg**

Novodijagnosticirani bolesnici s Ph¹+ CML u ubrzanoj fazi i blastičnoj transformaciji



Bolesnici s Ph¹+ CML koji su već na Imatinibu 400 mg

3 i 6 mjeseci

Optimalni odgovor, nastaviti imatinib u dozi 400 mg

12 ili više mjeseci

CCR

bcr-abl/abl ≤ 0,1%



Imatinib 400 mg

bcr-abl/abl > 0,1%



nilotinib 2x300 mg

nepodnošenje

AE III/IV ili

perzistentni gr II uz bcr-abl/abl ≤ 0,1%



nilotinib 2x300 mg

Bolesnici s Ph¹+ CML koji su već na imatinibu II

3 ili 6 mjeseci

neoptimalni odgovor,
progresija

mutacije



nema



Nilotinib 2x400 mg

mutacija T315I → **Allo-TKS**

12 ili više mjeseci

nije CCR, bcr-abl/abl > 1%

mutacije E255K/V

Y253H



dasatinib 100 mg

bilo kad AF/BT

mutacije

T315I

→ **Allo TKS**

HU, INF-α

nije T315I



Dasatinib 140 mg → Allo-TKS

**Preporuke za HLA pretraživanje srodnih davatelja
hematopoetskih matičnih stanica**

ELN 2009	Traženje HLA identičnog srodnog davatelja
Pri dijagnozi	<ul style="list-style-type: none"> • Kod bolesnika koji su pri dg u AP/BP, • djeci i adolescentima do 20 god, • bolesnicima čija KML pri dijagnozi zahtjeva oprez
Neuspjeh liječenja imatinibom	Kod svih podobnih bolesnika

Baccarani i sur. J.Clin.Oncol. 2009

**Preporuke za HLA pretraživanje nesrodnih davatelja hematopoetskih
matičnih stanica**

Prilagođeno prema ELN 2009	Traženje HLA identičnog nesrodnog davatelja ako nije nađen srodni
Pri dijagnozi	<ul style="list-style-type: none"> • Kod bolesnika koji su pri dg u AP/BP,
Nakon neuspjeha liječenja 1.TKI	<ul style="list-style-type: none"> • Kod progresije u AP/BP, • Mutacije T315I • Hematološka rezistencije na 1.TKI
Tokom ili nakon liječenja drugim TKI	<ul style="list-style-type: none"> • Kod svih bolesnika nakon neuspjeha s drugim TKI • Kod bolesnika s suboptimalnim odgovorom na TKI i EBMT rizikom 0-2

Preporuke za alogeničnu HSCT

Prilagođeno prema ELN 2009	
PRI DIJAGNOZI	Kod bolesnika koji su pri dijagnozi u AP/BP, preporuča se predtretman s TKI
NEUSPJEH 1.TKI	Kod bolesnika koji su razvili AP/BP, preporuča se predtretman s dasatinibom -mutacija T315I
NEUSPJEH 2. TKI	Kod svih podobnih bolesnika

Praćenje bolesnika / Citogenetika / Molekularno praćenje (QT-PCR, mutacije)

Praćenje bolesnika – citogenetika – FISH

- **Do sada je FISH bio standardna metoda praćenja ?**
 - Dubina terapijskog odgovora koju otkriva FISH je mala (1:200)
 - Potrebna je punkcija koštane srži (neugodno i bolno za bolesnika)
 - Ne otkiriva dodatne hromosomske promjene ako nisu ciljano tražene
 - Visoka cijena
- **Svakako uraditi FISH**
 - Kod bolesnika koji nemaju uobičajeni bcr-abl prijepis (b2a2 i b3a2)
 - Kada je indicirana klasična citogenetika, a ne nađu se metafaze ili je uzorak za klasičnu analizu bio neadekvatan

Praćenje bolesnika – citogenetika (G-pruganje)

- Otkriva dodatne citogenetske promjene u Ph pozitivnim i negativnim stanicama
- Uvijek u slučaju progresije bolesti ili rezistencije na TKI i u praćenju bolesnika s dodatnim hromosomskim promjenama
- U slučaju da postoje promjene u krvnoj slici koje bi mogle upućivati na razvoj MDS

Praćenje bolesnika – molekularna dijagnostika (QT-PCR i mutacije)

	Hematološki odgovor	Citogenetički odgovor (CyR)	Molekularni odgovor (MR)
Učestalost praćenja	- dijagnoza - svake 2 nedelje dok se ne postigne i potvrdi potpuni hematološki odgovor - tada svaka 3 mjeseca	- dijagnoza - 3 mjeseca, te 6 mjeseci nakon početka terapije - svakih 6 mjeseci dok se ne postigne i potvrdi potpuni citogenetski odgovor - tada svakih 12 mjeseci	- dijagnoza svaka 3 mjeseca dok se ne postigne i potvrdi značajan molekularni odgovor tada svakih 6 mjeseci
Analiza	Kompletna krvna slika	Klasična citogenetika FISH (samo prije terapije)	RQ-PCR

MUTACIJE u genu za ABL – uraditi kod

- suboptimalni odgovor ili bez odgovora na terapiju
- prije promjene terapije

Odgovor na terapiju imatinibom

Hematološki odgovor	Citogenetički odgovor (CyR)	Molekularni odgovor (MR)
Potpuni (CHR) Trombociti $< 450 \times 10^9/L$, Leukociti $< 10 \times 10^9/L$, DKS - bez nezrelih granulocita i $< 5\%$ bazofila slezena se ne palpira	Potpuni – Ph+ 0% (CCyR) Djelomični – Ph+ 1% - 35% (PCyR) Mali – Ph+ 36% - 65% Minimalni – Ph+ 66% - 95% Bez odgovora – Ph+ >95%	Kompletan (CMR) – prijepis <i>BCR-ABL1</i> nije dokazan s osjetljivošću $> 10^4$ u dva zasebna uzorka periferne krvi Značajan (MMR) – $\leq 0,1\%^*$

Standardizirana bazna linija predstavlja 100% na IS;
 0,1% je smanjenje od 3-log u odnosu na standardnu baznu liniju.

Baccarani M et al. J Clin Oncol, 2009.

Molekularni odgovor

- **Značajan molekularni odgovor (MMR):** *BCR-ABL1*/kontrolni gen $\leq 0,1\%$ prema IS
- **Kompletan molekularni odgovor (CMR):** Nemjerljivi *bcr-abl1* mRNA transkripti RQ-PCR ili nested PCR u dva uzastopna uzorka PK odgovarajuće kvalitete (osjetljivost $> 10^4$)

Predviđanje odgovora na terapiju imatinibom

- Rano praćenje nakon početka terapije IM (> 1 log redukcije nakon 3 mjeseca)

(Cortes i sur. Clin Cancer Res 2005)

Preporuke :

- Postizanje MMR u 18 mjeseci terapije smatra se optimalnim odgovorom na terapiju TKI
- Daljnje praćenje (svakih 6 mjeseci) je u svrhu utvrđivanja:
 - "non-compliance"
 - da je kompletan molekularni odgovor (CMR) postignut i da se održava

Stvaran porast bcr-abl

- mutacije i rezistencija na lijek, gubitak MMR i povećani rizik relapsa
- ponoviti pretragu za 1 mjesec
- izvršiti analizu mutacija

Preporuke probiranja na mutacije

- probiranje na mutacije kod bolesnika s suboptimalnim odgovorom na terapiju ili kad odgovora uopšte nema
- analiza mutacija nakon 1 log povećanja prijepisa *bcr-abl1*, progresivno tokom vremena
- prije terapije samo u blastičnoj krizi

ELN 2013 – odgovor na terapiju

3 kategorije terapijskog odgovora:

- **Optimalno**- nema indikacije da će promjena terapije signifikatno poboljšati preživljenje
- **Neuspjeh**- rizik za progresiju i smrti od leukemije je signifikantna. Pacijent treba primiti drugu terapiju, kad god je dostupna i primjenjiva
- **Upozorenje (ranije suboptimalni odgovor)**: karakteristike bolesti i odgovor na terapiju zahtijevaju pažljivije i češće praćenje tj. molekularni i citogenetski testovi prije 3 mjeseca i analizu mutacija

ELN 2013 – novosti

- Preporuke za optimalni odgovor se baziraju na dublje i brže molekularne odgovore izražene prema IS
- Usvojen je molekularni monitoring na svaka 3 mjeseca od početka liječenja, ali i češće u slučaju „upozorenja“
- Prva linija terapije ažurirana s nilotinib i dasatinib
- Druga linija terapije ažurirana s bosutinib i ponatinib
- Suboptimalan odgovor je odbačen, uvedena je kategorija „upozorenje“

ELN 2013 – nastavak

- U 2.liniji, daje se prednost promjeni terapije u odnosu na povećanje imatinib doze
- CMR je sada MR4, MR4.5, NMR
- Optimalan odgovor ELN 2013 :
 - **3 mjeseca \leq 10,0% BCR-ABL IS**
 - **6 mjeseci \leq 1,0% BCR-ABL IS**
 - **12 mjeseci \leq 0,1% BCR-ABL IS**
- Potvrđen gubitak MMR je = neuspjeh

Definicija terapijskog odgovora na 1. liniju TKI (bilo koji TKI) i 2. liniju kada je promjena terapije zbog intolerancije

	OPTIMALNO	UPOZORENJE	NEUSPJEH
OSNOVA/POČETAK	NP	- Visok rizik, ili - CCA/Ph+	NP
3 mjeseca	BCR-ABL1 ≤ 10% i/ili Ph + ≤ 35%	BCR-ABL1 > 10%, i/ili Ph+ 36-95%	Nedostatak CHR, i/ili Ph+ > 95%
6 mjeseci	BCR-ABL1 <1% i/ili Ph + 0	BCR-ABL1 1-10%, i/ili Ph + 1-35%	BCR-ABL1 > 10%, i/ili Ph + > 35%
12 mjeseci	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	BCR-ABL1 0.1-1 %	BCR-ABL1 > 1%, i/ili Ph + > 0
Tada, i u bilo koje vrijeme	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	CCA/Ph- (-7, or 7q)	Gubitak CHR Gubitak CCyR Potvrđen gubitak MMR * Mutacije CCA / Ph +

*U dva uzastopna ispitivanja, od kojih je jedan sa BCR-ABL1 transkripata ≥ 1%. NP = Nije primjenjivo. MMR = BCR-ABL1 ≤ 0,1% = MR3.0 ili bolji. CCA / Ph + = Klonalne hromosomske abnormalnosti u Ph + ćelijama. CCA/Ph- = Klonalne hromosomske abnormalnosti u Ph ćelijama

Uočite da MMR (MR3.0 ili bolje) je optimalan za preživljavanje, međutim dublji odgovor je neophodan za uspješni prekid terapije

Definicija odgovora na 2.liniju terapije, u slučaju neuspjeha imatiniba

	OPTIMALNO	UPOZORENJE	NEUSPJEH
OSNOVA/POČETAK	NP	- Nedostatak CHR ili gubitak CHR na imatinib ili - Nepostizanje CyR na 1.liniji TKI ili - Visok rizik	NP
3 mjeseca	BCR-ABL1 ≤ 10% i/ili Ph + ≤ 65%	BCR-ABL1 > 10%, i/ili Ph+ 65-95%	Nedostatak CHR, i/ili Ph+ > 95% i/ili Nove mutacije
6 mjeseci	BCR-ABL1 ≤ 10% i/ili Ph + <35%	Ph + 35-65%	BCR-ABL1 > 10%, i/ili Ph + > 65% i/ili Nove mutacije
12 mjeseci	CR-ABL1 ≤ 1% i/ili Ph + 0	BCR-ABL1 1-10 % i/ili Ph + 1-35%	BCR-ABL1 > 10%, i/ili Ph + > 35% i/ili Nove mutacije
Tada, i u bilo koje vrijeme	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	CCA/Ph- (-7, or 7q) ili BCR.ABL1 > 0.1%	Gubitak CHR, Gubitak CCyR ili PCyR Potvrđen gubitak MMR * Nove mutacije CCA / Ph +

*U dva uzastopna ispitivanja, od kojih je jedan sa BCR-ABL1 transkripata ≥ 1%. NP = Nije primjenjivo. MMR = BCR-ABL1 ≤ 0,1% = MR3.0 ili bolji. CCA / Ph + = Klonalne hromosomske abnormalnosti u Ph + ćelijama. CCA/Ph- = Klonalne hromosomske abnormalnosti u Ph ćelijama

Nedostaci ELN 2013

- Nema preference koji TKI upotrebiti u 1.liniji (imatinib, nilotinib ili dasatinib)
- Nije do kraja razjašnjen algoritam liječenja nakon 12.mjeseci
- MMR (MR3.0 ili bolje) se smatra optimalnim samo za preživljavanje, međutim dublji odgovor je neophodan za postizanje dubljih odgovora i uspješni prekid terapije
- Baziran na širokim terapijskim opcijama (svi TKI + kliničke studije, što nije slučaj u BiH)
- „Upozorenje“ (ranije suboptimalni odgovor) je korak do neuspjeha i treba se tretirati kao neuspjeh

BIHEM 2013: Definicija terapijskog odgovora na I liniju TKI

Bazira se na molekularnom praćenju – kvantitativnom PCR vrijednost kojeg je izražena prema internacionalnom skoru (vrijednost % x faktor konverzije)

3 mjeseca	≤	10,0 %
6 mjeseci	≤	1,0 % (CCyR)
12 mjeseci	≤	0,1 % (MMR)
18 mjeseci	≤	0,01 % (MR4.0)
24 mjeseci	<	0,0032 % / NMR

(MR4.5 ili nedetektabilan MR)

BIHEM 2013: Definicija neuspjeha na I liniju TKI

Bazira se na molekularnom praćenju – kvantitativnom PCR vrijednost kojeg je izražena prema internacionalnom skoru (vrijednost % x faktor konverzije)

6 mjeseci	>	10,0 %
12 mjeseci	>	0,1 % (MMR)
18 mjeseci	>	0,01 % (MR4.0)

* U bilo koje vrijeme gubitak CHR, CCyR, MMR, Mutacije CCA/Ph+

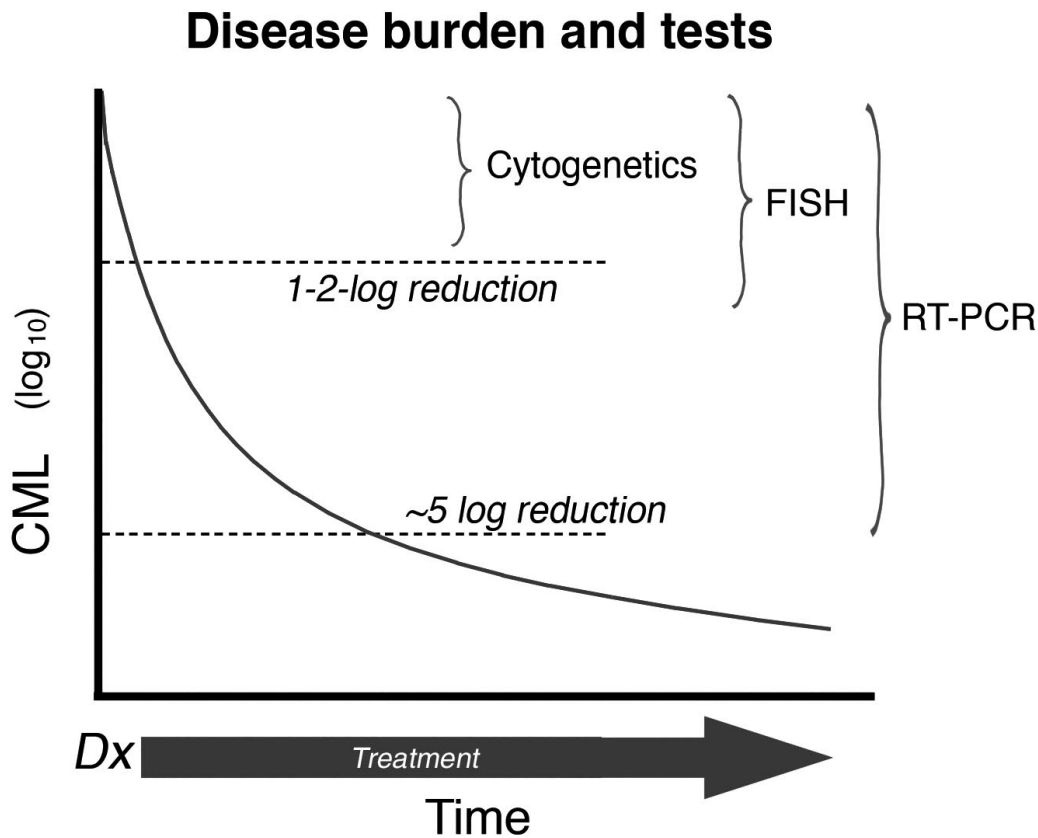
FOKUS MOLEKULARNOG MONITORINGA Ph⁺ CML

Razvoj u stavovima o liječenju Ph⁺ CML

- Uprkos dokazanoj uspješnosti liječenja imatinibom, CML ostaje progresivna bolest s dodatnim i novim potrebama u liječenju.^{1,2}
- Više od 30% CML pacijenata ne odgovaraju zadovoljavajuće na prvu liniju liječenja (imatinibom) i mogu biti u riziku za progresiju bolesti².
- Potrebno je rano prepoznati one koji neće “ići dobro” - intenzivnije praćenje (monitoriranje) i pravovremena promjena u liječenju.

References: 1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. N Engl J Med. 2006;355(23):2408-2417. 2. Clark RE. Leuk Res. 2009;33:1151-1155. 5. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. Blood.

**Odnos između terapijskog odgovora i opterećenja bolešću (tumorske mase):
Molekularni odgovor**



PREDIKTIVNI ZNAČAJ RANOG MOLEKULARNOG ODGOVORA:

- Već nakon 3 mjeseca od početka terapije moguće je na osnovu nivoa BCR ABL transkripta prognozirati dugoročno preživljavanje pacijenta (PFS, OS)
- Ukoliko pacijent nakon 3 mjeseca ima nivo BCR- ABL manji od 10% IS ima znatno veće šanse da živi bez progresije bolesti (96% vs 83% nakon 7 godina praćenja)
- Pacijenti koji postignu MMR do 6 mjeseca imaju 93% šanse za postizanjem najdubljeg mjerljivog odgovora, CMR, unutar 5 godina.
- Pacijenti koji postižu rano molekularni odgovor (nakon 3 mjeseca terapije) imaju visoku kumulativnu incidencu postizanja i održavanja MMR nakon 2 godišnjeg praćenja (89% u nilotinib grupi vs. 78% u imatinib grupi)

Reference:

- 1.) Branford et al. *Blood*. 2008;112. Abstract 2113.
- 2.) Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, et al. *Blood* 2010 ;116:3758-65
- 3.) Hanfstein B, Muller MC, Erben P, et al., *Blood* 116, 2010, ASH, abstr. 360
- 4.) Hochhaus A, et al. *Haematologica*. 2012;97(s1):237 [abstract 0584]

- Molekularno testiranje je najosjetljivije dostupno mjerenje količine tumorske (i rezidualne tumorske) mase Ph1⁺ CML !
- Dubina molekularnog odgovora je povezana s poboljšanim dugotrajnim ishodom !
- Postizanje dubljih razina molekularnog odgovora je povezano s nižim stepenom pojave mutacija !
- Postizanje MMR-a je povezano s višim postotkom odgovora bez štetnih događaja (EFS) ili preživljenja bez progresije bolesti (PFS) !

CILJEVI LIJEČENJA CML

Leukemijske stanice → $>10^{12}$

Leukemijske stanice → 10^{10} → CHR

Leukemijske stanice → 10^9 → CCyR

Leukemijske stanice → 10^6 → MMR/CMR

Leukemijske stanice → Nemjerljive razine → Izlječenje?