



Česká hematologická
společnost ČLS JEP

Doporučené postupy

Chronická myeloidní leukemie
Doporučení pro diagnostiku, monitorování a léčbu CML
u dospělých, aktualizovaná verze 2011

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

Doporučení pro diagnostiku, monitorování a léčbu CML u dospělých, aktualizovaná verze 2011

Klamová H.¹, Voglová J.²

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ²II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

1. Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je myeloproliferativní onemocnění charakterizované přítomností tzv. Philadelphia chromozomu (Ph), vzniklého reciprokou translokací mezi chromozomy 9 a 22 a/nebo fúzního genu BCR/ABL1. Produktem onkogenu je protein s konstitutivně aktivovanou tyrosinkinázou, která působí nekontrolovaně dělení buňky s následným vznikem nádorového klonu.

V České republice onemocní každoročně chronickou myeloidní leukemií 100-150 dospělých. Od roku 2000, kdy byl v ČR poprvé podán nemocným CML imatinib, se převratně zlepšila prognóza onemocnění, jejímž důsledkem je výrazný meziroční nárůst prevalence. Zásadně se změnilo také léčebné schéma a monitorování zbytkové nemoci. Současným cílem léčby s CML je zabránit progresi chronické fáze do pokročilejších a hůře terapií ovlivnitelných stadií.

V první dekádě 21. století se imatinib stal všeobecně uznávaným lékem první volby v chronické fázi (CP) CML a inhibitory tyrosinových kináz (TKI) druhé generace dasatinib a nilotinib se začaly standardně podávat u pacientů, u kterých se rozvinula rezistence na imatinib nebo tento lék nebyl nemocným tolerován. Alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-TKD) se posunula v chronické fázi z první do další, většinou třetí léčebné linie.

Nilotinib a dasatinib prokázaly v randomizovaných klinických studiích u nemocných s nově diagnostikovaným onemocněním lepší účinnost než imatinib (studie ENEST a Dasation) (13, 14). V roce 2010 pak byly americkou Food and Drug Administration (FDA) a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky - European Medicines Agency (EMA) schváleny také jako léčba první linie pro nemocné s CML v chronické fázi (FDA Tasigna 18. 6. 2010, Sprycel 29. 10. 2010, EMA Sprycel 8. 12. 2010, Tasigna 23. 12. 2010) (17).

Léčba CML je velmi nákladná a do určité míry u řady nemocných individuální. Pacienti by proto již při stanovení diagnózy měli být odesláni do hematoonkologických center, kde mohou být provedena všechna potřebná vyšetření a současně nabídnuta léčba nejmodernějšími účinnými léky. Terapii tyrosinkinázovými inhibitory hradí zdravotní pojišťovny pouze v hematoonkologických cent-

rech, kde je zajištěno pravidelné monitorování nemocných, transplantační a podpůrná péče.

Následující doporučení vychází z materiálů European LeukemiaNet (ELN), National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) (15) a ESMO (Evropská společnost klinické onkologie) a shrnuje současné nejnovější poznatky o diagnostice, léčbě a monitorování onemocnění (2, 7, 15). Je určeno nejen hematologům, ale i dalším lékařům, kteří se s nemocnými s CML setkávají v klinické praxi v situaci diferenciální diagnostiky nebo např. v souvislosti s řešením komplikací souvisejících s léčbou.

2. Diagnostika chronické myeloidní leukemie

Podezření na chronickou myeloidní leukemii (CML) lze vyslovit při nálezů splenomegalie a typických patologických změn v krevním obraze (KO) - leukocytóza, trombocytóza, bazofilie, v diferenciálním rozpočtu leukocytů tzv. posun doleva s vyplavením všech vývojových stadií granulocytů. V klinickém obraze často přítomna splenomegalie. V aspirátu kostní dřeně (KD) je zvýšená buněčnost s převažujícím podílem bílé složky, kde dominují granulocyty různého stupně zralosti. K definitivnímu potvrzení diagnózy je nutný průkaz Ph chromozomu nebo fúzního genu BCR/ABL1.

2.1 Doporučená vyšetření u nemocného s CML při stanovení diagnózy

2.1.1 Klinické vyšetření: anamnéza a fyzikální nález

2.1.2 Laboratorní vyšetření

- krevní obraz + diferenciální rozpočet,
- aspirát kostí dřeně na morfologické vyšetření, cytogenetické vyšetření (karyotyp, FISH), imunocytologie v případě blastického zvratu k rozlišení fenotypu blastů
- histologické vyšetření kostní dřeně (trepanobiopsie)
- PCR BCR-ABL – určení typu přestavby genu BCR/ABL a kvantitativní vyšetření – množství transkriptu BCR/ABL v % (Q-RT-PCR)
- biochemické parametry – kyselina močová, urea, kreatinin, LDH, bilirubin, ALT, AST, základní koagulační vyšetření, případně další biochemické parametry dle stavu pacienta.

Zamražení a uschování RNA pro ev. další analýzy v průběhu léčby (např. mutace).

Diagnózu CML potvrzuje nález v periferní krvi a aspirátu kostní dřeně ve spojení s průkazem Ph chromozomu a /nebo fúzního genu BCR/ABL.

2.1.3 Další vyšetření před zahájením léčby

UZ břicha se zaměřením na slezinu, játra, uzliny, skigram plic, ekg, případně UZ srdce před léčbou inhibitory tyrosinových kináz.

HLA typizace I. a II. třídy v případě úvahy o indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk a vyhledávání dárce.

3. Stadia chronické myeloidní leukemie

CML je zpravidla diagnostikována v *chronické fázi*, méně často v *akcelerované fázi* nebo *blastickém zvratu*.

Definice klinických fází dle European LeukemiaNet (ELN) doporučení (1, 7):

Akcelerovaná fáze (AP): blasty ve dřeni (KD) nebo periferní krvi (PK) 15-29 %, blasty + promyelocyty > 30 % v KD nebo PK, bazofily > 20 % v PK, perzistující trombocytopenie (< 100 x 10⁹/l), která nebyla způsobena léčbou

Blastický zvrat (BP): blasty ≥ 30 % v KD nebo PK, extramedulární blastická infiltrace

Definice klinických fází dle World Health Organization (WHO) kritérií (15):

Akcelerovaná fáze (AP): blasty 10–19 % v KD nebo PK, bazofily ≥ 20 % v PK, perzistující trombocytopenie (< 100 x 10⁹/l) nezpůsobená léčbou nebo perzistující trombocytóza (> 1000 x 10⁹/l) nereagující na léčbu, zvětšující se slezina a stoupající počet leukocytů při léčbě, klonální evoluce (přídavné cytogenetické změny)

Blastický zvrat (BP): blasty > 20 % KD nebo PK, extramedulární blastická infiltrace, velké shluky blastů v KD (při histologickém vyšetření)

4. Prognóza chronické myeloidní leukemie

Prognózu nemocných s CML významně ovlivňuje fáze choroby a do určité míry ji lze odhadnout také za pomoci indexů relativního rizika (RR), hodnoceného dle prognostického skórovacího systému Sokala a Hasforda (3, 4). Výpočet indexů na <http://www.leukemia-net.org/content/e58/e459/e11733/>.

K odhadu transplantačního rizika u alogenních transplantací krvetvorných buněk slouží tzv. Gratwohllovo (EBMT) skóre (hodnoty bodů 0–7) (5).

4.1 Prognostické faktory

I. Základní prognostické faktory – fáze choroby a index relativního rizika (RR)

II. Prognostické faktory pro hodnocení dynamiky léčebné odpovědi: dosažení hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi v závislosti na době trvání léčby
III. Varovné prognostické faktory při stanovení diagnózy: vysoké riziko dle Sokala a Hasforda, přídavné chromozomální aberace v Ph+ buněčném klonu při stanovení diagnózy, kdykoliv pak další chromozomální abnormality v Ph-klonu a výrazný vzestup hladin transkriptu BCR-ABL1 (1, 7).

5. Léčba chronické myeloidní leukemie

5.1 Cytoredukce a podpůrná léčba

Symptomatická leukocytóza: hydroxyurea, leukocytaferéza.

Symptomatická trombocytóza nebo vysoké riziko trombotických komplikací: hydroxyurea, anagrelid, trombocytaferéza.

Prevence hyperurikemie: alopurinol od zahájení léčby do normalizace počtu leukocytů, dostatečná hydratace, monitorování vnitřního prostředí.

5.2 Léčba a monitorování chronické fáze CML

5.2.1 Léčba I

Doporučenou léčbou dospělých pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi jsou TKI: **imatinib** (Glivec) **400 mg** jednou denně, **nilotinib** (Tasigna)* **300 mg dvakrát denně** a **dasatinib** (Sprycel)* **100 mg jednou denně** (NCCN version 2.2011). Léčba je podávána dlouhodobě, po dobu trvání optimální odpovědi (schéma 1).

**Výše úhrady přípravků Tasigna a Sprycel v 1. linii léčby CML z prostředků veřejného zdravotního pojištění není v ČR k 1. 5. 2011 stanovena.*

V průběhu léčby je zcela nezbytné monitorování léčebné odpovědi ve smyslu hodnocení úrovně *hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi*. Hodnocením v daných časových intervalech od zahájení léčby dle doporučení panelu expertů European LeukemiaNet je pak definována odpověď na léčbu jako *optimální, suboptimální a selhání léčby* (7).

5.2.2 Monitorování odpovědi na léčbu TKI

Hodnocení úrovně **hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi** na léčbu a doporučení intervalů monitorování.

Kompletní hematologická odpověď/remise (KHR)

Leukocyty < 10 x 10⁹/l

Trombocyty < 450 x 10⁹/l

V diferenciálním rozpočtu leukocytů KO: žádné myelocyty, promyelocyty, blasty, bazofilů < 5 %, slezina nehmátná.

Cytogenetická odpověď/remise (CyR)

Definice odpovědi na léčbu imatinibem v první linii u pacientů v CP-CML v tabulce 1 (7).

Molekulární odpověď/remise (MoIR)

Kompletní (KMoIR): BCR-ABL1 transkript není detekovatelný pomocí RQ RT-PCR a/nebo nested PCR (negativní ve 2 následujících vzorcích PK) a nelze jej kvantifikovat.

Velká (MMoIR): poměr BCR-ABL/ABL1 (ev.jiný kontrolní gen) transkript ≤ 0,1 % IS.

Prováděná vyšetření:

Krevní obraz: 1 x za týden do stabilizace KO (ukončení poklesu hodnot leukocytů a destiček), po stabilizaci hodnot KO a dosažení kompletní hematologické odpovědi možno prodloužit intervaly kontrol až na 3 měsíce.

Klasické cytogenetické vyšetření (z kostní dřeně): 1 x za 3–6 měsíců do docílení a následného potvrzení kom-

Tab. 1. Definice odpovědí na léčbu u pacientů s CML (7).

Kompletní hematologická odpověď/remise (KHR)		
Trombocyty < 450 x 10 ⁹ /l		
Leukocyty < 10 x 10 ⁹ /l		
V diferenciálním rozpočtu leukocytů periferní krve se nevyskytují nezralé formy leukocytů, bazofilů je < 5 %, slezina nehmátná		
Cytogenetická odpověď/remise (CyR)		
Kompletní (KCyR)	Ph + mitózy	0 %
Částečná (parciální PCyR)	Ph + mitózy	1–35 %
Velká (major, MCyR)	CCgR či PCgR	
Malá (mCyR)	Ph + mitózy	36–65 %
Minimální CyR	Ph + mitózy	66–95 %
Žádná CyR	Ph + mitózy	< 95 %
Molekulární odpověď/remise MoIR		
Kompletní	BCR-ABL1 transkript není detekovatelný a nelze jej kvantifikovat	
Velká	BCR-ABL1 transkript ≤ 0,1	

pletní cytogenetické odpovědi (KCyR) a okamžitě při ztrátě stávající odpovědi.

Kvantitativní stanovení *hladiny transkriptu BCR/ABL1* z periferní krve: 1 x za 3 měsíce při trvající KCyR (6).

Doporučení pro monitorování odpovědi na léčbu IM u pacientů v CP CML v 1. linii v tabulce 2.

Na základě stupně dosažené léčebné odpovědi v časových intervalech (3, 6, 12 a 18 měsíců) od zahájení léčby imatinibem byla panelem expertů ELN definovány 3 varianty léčebných odpovědí, a to **optimální a suboptimální odpověď** a **selhání léčby**, tabulka 3 (7).

Mutační analýza genu BCR-ABL1 (z periferní krve):

Mutace v oblasti kinázové domény BCR-ABL1 genu jsou považovány za jednu z nejčastějších příčin rezistence na léčbu imatinibem (8). V časně chronické fázi se mu-

tace vyskytují velmi zřídka, u sekundární rezistence na imatinib se vyskytují v 50–90 % případů. Vyšetření se proto doporučuje provést vždy při selhání léčby imatinibem, při progresi choroby a individuálně při suboptimální odpovědi na léčbu (9). Detekce přítomnosti mutace T315I je např. indikací k časnému provedení alogenní TKB, pokud nemocný splňuje ostatní indikační transplantní kritéria a má dostupného dárce.

Monitorování toxicity léčby

Nežádoucí účinky léčby (NÚ) (toxicita) jsou hodnoceny dle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0). Rozlišujeme hematologické a nehematologické NÚ stupně 1–4 (<http://ctep.cancer.gov>) (16). Možnost symptomatické léčby, dočasné snížení dávky, trvalé vysazení léku.

Diskutován je také význam stanovování hladiny imatinibu v plazmě a event. možné interakce s jinými látkami a léky (např. CYP450 3A4), které mohou účinnost stávající léčby výrazně ovlivnit (10).

(<http://medicine.jupui.edu/flockhart/table.htm>)

5.2.3 Léčba II

V situaci jiné než optimální odpovědi na léčbu imatinibem v první linii nebo jeho netolerovatelné toxicitě je doporučena změna léčby za TKI 2. generace dasatinib nebo nilotinib. Volba typu TKI 2. generace by měla vycházet zejména ze znalostí přítomnosti a typu mutace v kinázové doméně BCR-ABL, anamnestických údajů, projevů toxicity, možné interakce s jinými léky. Při odpovědi suboptimální lze ještě event. na určitou dobu zvýšit dávku IM. Návrh definice odpovědí na léčbu TKI 2. generace ve 2. léčebné linii (po selhání imatinibu) v CP-CML v tabulce 4 (7).

Tab. 2. Monitorování odpovědi na léčbu imatinibem v první linii u pacientů v CP-CML (7).

Krevní obraz (PK)	Cytogenetické vyšetření (kostní dřevě)	BCR-ABL (PK)	mutační analýza (PK)
vstupní	vstupní	vstupní	(ne při dg)
↓	↓	↓	↓
1x týdně do stab. KO a dosažení CHR	1x za 6 měsíců do docílení KCyR		↓ pouze v situaci:
↓	↓		1. selhání léčby
každé 2-3 měsíce dále(dle klin. st.)	1x za 12-18 měsíců při trvající KCyR	1x za 2-3 měsíce do potvrzení MMoR, dále alespoň 1x za 6 měsíců	2. event. suboptimální odpovědi
	↓		3. výr. vzestupu transkriptu ve 2 vyšetřeních
	méně často při MMoR		4. před změnou léčby za jiný TKI
	↓		5. progresse choroby
	okamžitě při ztrátě stávající odpovědi event. MMoR		
celkový KO	klasické cytogenet. vyšetření	Q-RT-PCR	sekvenace BCR-ABL1

Tab. 3. Definice optimální, suboptimální odpovědi a selhání léčby u pacientů léčených IM v první linii v CP-CML (dle ELN 2009 doporučení) (7).

Začátek léčby	Optimální odpověď	Suboptimální odpověď	Selhání léčby	Varovné známky
	NA	NA	NA	Vysoké riziko (Sokal, Hasford) CCA/Ph+
3 měsíce	CHR a alespoň mCyR	Žádná CyR	<CHR	NA
6 měsíců	Alespoň PCyR	<PCyR	Žádná CyR	NA
12 měsíců	CCyR	<CCyR	<PCyR	<MMoIR
18 měsíců	MMoIR	<MMoIR	<CCyR	NA
Kdykoliv	Stabilní, zlepšující se MMoIR	Ztráta MMoIR, mutace citlivá na IM1	Ztráta CHR, CCyR, mutace necitlivá na IM2, CCA/Ph+	Vzestup hladiny transkriptů CCA/Ph-

1 mutace v kinázové doméně BCR-ABL s nízkým stupněm rezistence na IM
 2 mutace v kinázové doméně BCR-ABL s vysokým stupněm rezistence na IM
 CCA další cytogenetická aberace

Tab. 4. Návrh definice odpovědi na léčbu TKI 2. generace ve 2. léčebné linii (po selhání imatinibu) (7).

	Suboptimální odpověď	Selhání léčby	Varovné znaky
diagnóza	NA	NA	Resistence na IM, ACA v Ph+ buňkách, mutace ¹
3 měsíce	Malá CyR	žádná CyR, nové mutace*	Minimální CyR
6 měsíců	PCyR	Minimální CyR, nové mutace*	Malá CyR
12 měsíců	Méně než MMoIR	Méně než PCyR nové mutace ¹	NA

¹ vysoce rezistentní k IM mutace v kinázové doméně málo citlivá k TKI
 CCA další cytogenetická aberace

Baccarani M, et al. 2009, Barcelona (ELN recommendations)

Tab. 5. Doporučení pro léčbu pacientů s AP-CML a BP-CML

Akcelerovaná fáze CML		
1. linie	Neléčení IM	IM 600-800 mg/d, DASA nebo NILO, při rezistenci na ITK alogenní TKB
2. linie	Léčení IM	DASA nebo NILO, při rezistenci na ITK alogenní TKB
Blastická fáze CML		
Lymfoblastický zvrát	Kombinace TKI a léčby jako u ALL, alogenní TKB v remisi	
Myeloblastický zvrát	Kombinace TKI a léčby jako u AML, alogenní TKB v remisi	

Tab. 6. Doporučení pro alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

	Pacienti
Vyhledávání příbuzného dárce	
Při diagnóze CML	CML zjištěna v AP a BP, pacienti s varovnými známkami, věk < 20 let
Kdykoliv při selhání IM	U všech pacientů
Vyhledávání nepříbuzného dárce pokud nebyl nalezen příbuzný dárce	
Při diagnóze CML	CML zjištěna v AP a BP
Kdykoliv při selhání IM	Progrese do AP a BP, mutace T315I, hematologická rezistence na IM
Během léčby TKI 2. generace	Suboptimální odpověď na TKI a EBMT prognostické skóre dle Gratwohl 0-2
Provedení alogenní TKB	
Časně po diagnóze	CML zjištěna v AP a BP. Před TKB se doporučují TKI.
Selhání IM	Progrese do AP a BP, mutace T315I. Před TKB se doporučují TKI 2. generace.
Selhání TKI 2. generace	U všech pacientů

Upraveno podle doporučení ELN 2009 (Baccarani 2009, literární odkaz č. 7).

Léčebné možnosti pacientů po selhání imatinibu v první linii:

1. **Nilotinib 400 mg 2 x denně**
2. **Dasatinib 100 mg 1 x denně**
3. **Zvýšení dávky imatinibu na 600–800 mg/den** (pouze při suboptimální odpovědi)

4. **Alogenní transplantace krvetvorných buněk** (dle EBMT rizika TKB a rizika nemoci)
5. Při neúspěchu léčby TKI 1. a 2. generace a nevhodnosti TKB:
 - **interferon alfa** samostatně nebo v kombinaci s **cytosinarabiosidem**

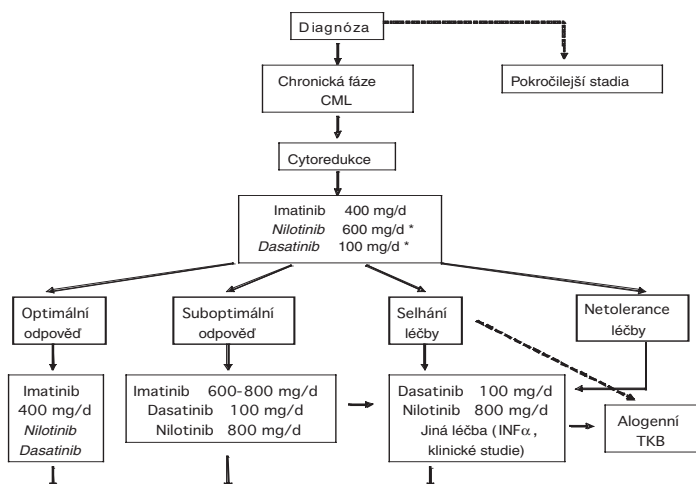


Schéma 1. Doporučení pro léčbu pacientů s CP-CML.

*Výše úhrady přípravků Tasigna (nilotinib) a Sprycel (dasatinib) v 1. linii léčby CML z prostředků veřejného zdravotního pojištění není v ČR k 1. 5. 2011 stanovena

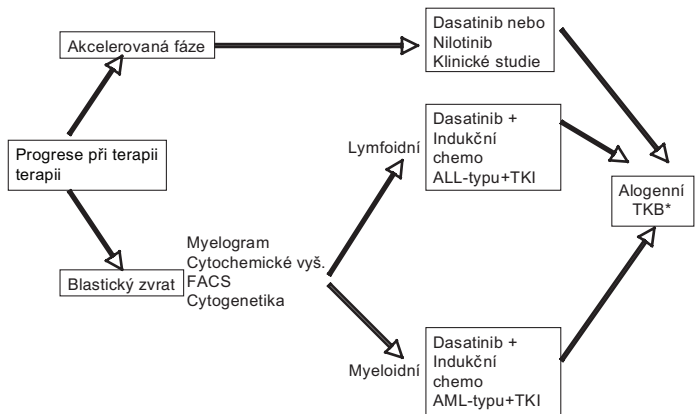


Schéma 2. Doporučení pro léčbu pacientů s AP-CML a BP-CML.

* podmíněna přítomností vhodný dárce a schopnost pacienta výkon podstoupit

- hydroxyurea
- nové látky v rámci klinické studie

Možnosti léčby nemocných s CML v chronické fázi viz schéma 1.

5.3 Léčba akceleroané a blastické fáze CML

Léčba CML ve fázi akcelerace vyžaduje vyšší dávky TKI a je spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Zvýšená hematologická toxicita souvisí mimo jiné s větší expanzí patologického klonu a ubývající rezervou normální krvinečky v pokročilejších stadiích nemoci. IM v dávce 600 – 800 mg denně se používá k zahájení léčby u nemocných, u nichž se CML zjistila v AP bez předcházející CP. Nemocní, u nichž došlo k progresi do AP při léčbě IM, jsou indikováni k léčbě nilotinibem nebo dasatinibem (schéma 2). U všech nemocných v AP CML by měla být vždy pečlivě zvážena indikace alogenní TKB.

V blastické fázi CML nevede monoterapie TKI k dlouhodobé kontrole nemoci. Pro nemocné s lymfoblastickou transformací se doporučuje kombinace TKI a chemoterapie jako u Ph pozitivní akutní lymfoblastické leukemie (ALL), u nemocných s myeloblastickou transformací se používají TKI v kombinaci s postupy

běžnými u akutní myeloidní leukemie (AML) (12). Pravděpodobnost relapsů u BP a AP CML je vysoká, riziko lze redukovat alogenní TKB provedenou co nejdříve po dosažení remise. U všech nemocných v AP a BP CML by měla být indikace alogenní TKB vždy pečlivě zvážena. Doporučení pro vyhledávání dárce a načasování alogenní TKB dle doporučení ELN 2009 jsou uvedena v tabulce 6.

Současné léčebné možnosti CML znamenají významné prodloužení jak celkového přežití, tak přežití bez progresu nemoci a výrazně zlepšují také kvalitu života nemocných.

Literatura

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
2. Hochhaus A, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2008; 19: 63-64.
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, Pfirmann M, Hehlman 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. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation: Chronic Leukemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet* 1998; 352: 1087-1092.
6. Shah NP. *Medical Management of CML*. Hematology 2007. Atlanta: ASH, 2007, 371-375, 352: 1087-1092
7. 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.
8. Kantarjian H, Schiffer Ch, Jones D, et al. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008; 111: 1774-1780.
9. Branford S. *Chronic Myeloid Leukemia: Molecular Monitoring in Clinical Practice*. Hematology 2007. Atlanta: ASH, 2007, 376-382.
10. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Through imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 3496-3499.
11. Radich JP. *The Biology of CML Blast Crisis*. Hematology 2007. Atlanta: ASH, 2007, 384-390.
12. Goldman JM. *Initial treatment for patients with CML*. Hematology 2009; American Society of Hematology education Program Book: 453-460.
13. Saglio G, et al. Nilotinib demonstrated superior efficacy compared with imatinib in patients with newly diagnosed CML. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-59.
14. Kantarjian H et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed CML CP. *N Engl J Med*; 362; 24: 2260-70.
15. NCCN Practice guidelines in oncology, Chronic myelogenous leukemia, version 2.2011 <http://www.nccn.org>
16. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0). (<http://ctep.cancer.gov>)
17. Evropská léková agentura pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu>)