

# Chronická myelocytová leukémia – príklad úspešnej cielenej terapie nádorovej choroby

MUDr. Zuzana Sninská, PhD., MUDr. Antónia Hatalová, doc. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.,  
doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Pokroky v liečbe chronickej myelocytovej leukémie (CML), predovšetkým vďaka inhibítorm tyrozínkinázy, si vyžadujú pravidelnú aktualizáciu manažmentu pacientov a liečebných odporúčaní. Panel expertov ELN (European LeukemiaNet) inovoval odporúčania z roku 2009 na základe výsledkov mnohých klinických štúdií. V článku prinášame praktický pohľad na ochorenie, klinický obraz, stanovenie diagnózy, prehľad definícií odpovedí na liečbu, kritériá optimálnej odpovede, varovných znakov a zlyhania liečby, liečebné odporúčania u novodiagnostikovaných pacientov, ale aj pacientov rezistentných či intolerantných na prvú líniu liečby. Špecifické odporúčania sú vypracované aj pre pacientov v akcelerovanej a blastovej fáze ochorenia, ako aj pre alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek.

**Kľúčové slová:** chronická myelocytová leukémia, ELN odporúčania, inhibítory tyrozínkinázy.

## Chronic myeloid leukemia – model of successful targeted therapy of oncologic disease

Advances in treatment of chronic myeloid leukemia, especially regarding tyrosine kinase inhibitors, need regular updating of patients management and treatment recommendations. A European LeukemiaNet expert panel reviewed recommendations from 2009 according to results of many clinical studies. In the article we bring practical view on the disease, clinical symptoms, diagnosis, summary of response to treatment, criteria of optimal response, warnings and treatment failure, treatment recommendations in newly diagnosed patients, as well as patients resistant or intolerant to first line therapy. Specific recommendations are made for patients in accelerated and blastic phase, as well as for allogeneic stem cell transplantation.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, ELN recommendations, tyrosine kinase inhibitors.

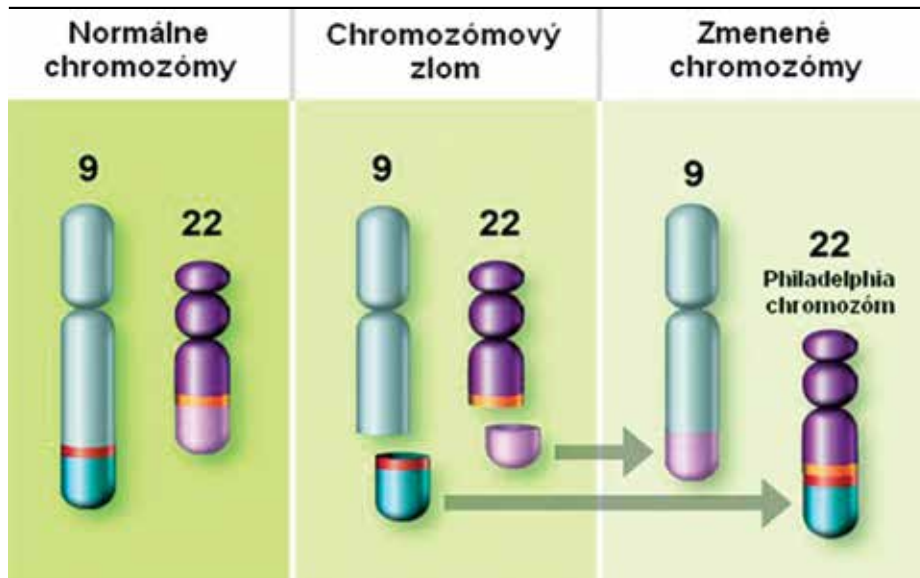
Via pract., 2014, 11(3-4): 112–116

## Úvod

Chronická myelocytová leukémia (CML), ktorá patrí medzi klonové myeloproliferatívne ochorenia, je prvým onkohematologickým ochorením, pri ktorom sa podarilo preukázať, že jeho príčinou je genetická abnormalita. História objavov začala dôkazom Philadelphia (Ph) chromozómu v roku 1960 a pokračovala v 70. – 90. rokoch minulého storočia vďaka pokrokom v molekulovej biológii. V roku 1985 sa zistilo, že RNA špecifická pre CML je transkriptom fúzie 2 génov, a v roku 1990, že produktom fúzneho génu je proteín p210 s tyrozínkinázovou aktivitou, zodpovedný za vznik CML (1).

Ešte donedávna sa terapia CML opierala o paliatívnu cytoredukčnú chemoterapiu (busulfan, hydroxyurea), neskôr o liečbu interferónom alfa s minimálnym potenciálom dosiahnutia cytogenetickej remisie. Jediným kuratívny liečebným postupom bola alogénnu transplantácia krvotvorných buniek aj za cenu jej pomerne vysokej morbidity a mortality. Objavenie imatinib mesylátu, špecifického inhibítora BCR-ABL tyrozínkinázy 1. generácie, dramaticky zmenilo manažment, a tým aj prognózu a kvalitu života pacientov s CML. Prvýkrát bol podaný pacientovi v USA v júni 1998 a odvtedy demonštroval výraznú efektívitu predovšetkým v chronickej fáze ochorenia. Druhgeneračné tyrozínkinázové inhibítory, nilotinib a dasatinib,

**Obrázok 1.** Vznik translokácie medzi chromozómami 9 a 22



znamenali ďalší posun v liečbe. Pohodlný per os spôsob liečby a jednoduché dávkovanie umožňujú väčšine pacientov viesť plnohodnotný život.

## Etiopatogenéza

CML vzniká neoplastickou transformáciou jedinej progenitorovej pluripotentnej hemopoetickej kmeňovej bunky. Je charakterizovaná prítomnosťou klonálnej expanzie kmeňovej bunky s recipročnou translokáciou medzi dlhými ramenami chromozómov 9 a 22, t(9;22)(q34;q11), ozna-

čovanej ako Philadelphia chromozóm (obrázok 1). Táto kóduje fúzny gén *BCR* (Breakpoint cluster region) na chromozóme 22 v oblasti q11 a *ABL* (pomenovaný po Abelson murine leukemia virus), ktorý je lokalizovaný na chromozóme 9 v oblasti q34 (1). Produkt fúzneho génu – fosfoproteín p210, lokalizovaný v cytoplazme, má kľúčovú úlohu v iniciálnom rozvoji CML a je zodpovedný aj za väčšinu fenotypových prejavov. Vyznačuje sa zvýšenou tyrozínkinázovou aktivitou, ktorá ovplyvňuje rad ďalších intracelulárnych signálnych dráh a je nekon-

trolované a konštitutívne fosforylované. Fosforyluje a aktivuje rad proteínov, ktoré hrajú rôzne funkcie v zaistení regulácie, adhézie, proliferácie a diferenciácie buniek. V konečnom dôsledku potom ovplyvnené signálne dráhy spôsobujú indukciu neoplastickej transformácie a bunkovej proliferácie, inhibíciu apoptózy leukemických buniek a inhibíciu adhézie myeloidných prekursorov v kostnej dreni. Výsledkom je potom zvýšená proliferácia bieleho radu v kostnej dreni a leukocytóza s posunom doľava v periférnej krvi (2).

## Epidemiológia

CML predstavuje 15 – 20 % všetkých leukémii. Údaje o incidencii sa veľmi rôznia a pohybujú sa od 0,6 do 2,0 nových prípadov na 100 000 obyvateľov ročne (3). Incidencia CML sa v priebehu posledných dekád výraznejšie nemení, čo ukazuje skôr na menšiu etiologickú súvislosť s civilizačnými faktormi životného prostredia a výživy. Výskyt ochorenia narastá s pribúdajúcim vekom, vekový medián je 55 – 60 rokov (4). Podľa výskumov úmrtnosti pripadalo pred zavedením imatinibu na CML 1,5 úmrtí na 100 000 obyvateľov za rok. Po zavedení cielenej liečby tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI) bol opísaný takmer 3/4 pokles mortality. Výsledkom zavedenia TKI je tiež štatisticky jednoznačné zvýšenie prevalence CML. Údava sa mierne vyšší výskyt CML u mužov v pomere k ženám 1,4 – 2,2 : 1, avšak klinický priebeh je podobný u oboch pohlaví. Familiárne sa CML vyskytuje výnimočne, rovnako neboli dokázané ani rasové alebo geografické predispozície.

## Priebeh CML

CML má typický trojfázový priebeh. V 90 % je ochorenie diagnostikované v chronickej fáze. Pri liečbe konvenčnou chemoterapiou (busulfan, hydroxyurea) je medián prežívania 35 až 65 mesiacov (5), v súčasnosti v ére TKI sa dĺžka trvania chronickej fázy len odhaduje, podľa optimistických predpovedí až na 20 – 25 rokov. Chronická fáza (chronic phase, CP) CML je definovaná nasledujúcimi kritériami:

- < 5 % blastov v periférnej krvi a kostnej dreni
- < 15 % blastov a promyelocytov v periférnej krvi a kostnej dreni
- < 20 % bazofilov v periférnej krvi
- > 100 x 10<sup>9</sup>/l trombocytov
- neprítomnosť extramedulárnej leukemickej infiltrácie, s výnimkou hepatosplenomegálie

Známkami akcelerovanej fázy (accelerated phase, AP) CML môžu byť nevysvetliteľné teploty, bolesti kĺbov a svalov, slabosť, nočné potenie, pokles hmotnosti, bolesti brucha spôsobené zväčšujúcou sa slezinou alebo infarktami v slezine. Laboratórne zväčša nachádzame anémiu,

bazofíliu, vyššie percento blastov v PK alebo KD, často sa objavujú prídavné cytogenetické zmeny, teda klonová evolúcia a mutácie fúzneho génu BCR-ABL. Pacienti, u ktorých je AP diagnostikovaná len na základe klonálnej evolúcie, majú signifikantne lepšiu prognózu v porovnaní s pacientmi, ktorí majú aj ďalšie kritériá AP (6, 7).

Blastová fáza (blastic phase, BP) je charakterizovaná prítomnosťou viac ako 20 % (podľa WHO kritérií) alebo 30 % blastov (podľa ELN kritérií) v PK alebo KD alebo prítomnosťou extramedulárneho ochorenia. Príčinou progresie ochorenia je zvyčajne kumulácia prídavných genetických zmien aktivujúcich onkogény, respektíve znižujúcich účinok tumorsupresorových génov dôsledkom konštitutívnej aktivity BCR-ABL tyrozínkinázy vedúcej k nestabilite genómu. Celková prognóza pacientov v BP je relatívne zlá, medián prežívania sa uvádza 3 – 12 mesiacov. Približne v 70 % ide o myeloblastový, v 30 % o lymfoblastový zvrat. Ich prejavy a priebeh sa veľmi podobajú akútnej leukémii. Blastová infiltrácia sa môže objaviť aj extramedulárne, napríklad v uzlinách alebo CNS (8, 9).

## Stanovenie diagnózy (4, 10, 11)

**Symptomatológia** CML v chronickej fáze je veľmi variabilná, príznaky v počiatočnej fáze choroby bývajú mierne, nešpecifické, spôsobené anémiou a splenomegáliou. Približne u 40 % pacientov sa CML zistí náhodne pri vyšetrení krvného obrazu z iného dôvodu. Symptomatickí pacienti udávajú bolesti za sternom, únavu, stratu výkonnosti, chudnutie, pocit plnosti po jedle, nechutenstvo, bolesť v ľavom podrebrí, nadmerné potenie, horúčky, bolesti kostí a kĺbov. Zhruba u 15 % pacientov sa CML prejaví príznakmi vyvolanými leukostázou a poruchou cirkulácie v pľúcach a CNS. Pri výraznej leukocytóze (nad 300 x 10<sup>9</sup>/l) sa vyskytuje dýchavičnosť, tachypnoe, cyanóza, hemorágie na očnom pozadí a edém papily, hučanie v ušiach, priapizmus, závraty, prípadne poruchy vedomia. V akcelerovanej fáze sa intenzita ťažkostí stupňuje, výrazná splenomegália spôsobuje útlakom okolitých orgánov dyspeptické ťažkosti, silné bolesti v ľavom podrebrí sprevádzajú infarkty sleziny, prítomné bývajú febrility a bolesti v kostiach pri subperiostálnych infiltrátoch. V blastovej fáze môže byť prvým znakom ochorenia extramedulárne postihnutie (LU, koža, kostí, seróznych povrchov, GIT, CNS). Pri fyzikálnom vyšetrení nachádzame spravidla splenomegáliu, môže byť sprevádzaná hepatomegáliou, anemický vzhľad pacienta. Zriedkavejšie môžeme nájsť priapizmus, krvácavé prejavy, zväčšenie LU a kožné infiltráty.

**Laboratórne** je typickým znakom ochorenia výrazná leukocytóza v periférnej krvi, počet leu-

kocytov sa pohybuje v rozmedzí 20 až 500 x 10<sup>9</sup>/l. V diferenciálnom rozpočte leukocytov zisťujeme granulocytózu s neutrofilou. Diagnostický je posun doľava, teda v diferenciálnom krvnom obraze sú zastúpené všetky stupne vývoja neutrofilov: myeloblasty, promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty, paličky a zrelé granulocyty. Často bývajú zmnožené aj bazofilné a eozinofilné granulocyty, približne v polovici prípadov je prítomná trombocytóza, môže byť aj anémia. V biochemickom náleze býva v sére zvýšená koncentrácia vitamínu B12, laktátdehydrogenázy a kyseliny močovej, odrážajúca zvýšený metabolický obrat nukleových kyselín.

**Na morfológickú diagnostiku** sa používajú nátery z aspiračnej punkcie kostnej drene (KD). Charakteristická je hypercelulárna KD s evidentným zmnožením granulopoézy a často aj megakaryocytového radu na úkor erytroidnej línie. Takisto je zrejмый posun doľava vďaka zmnoženiu myelocytov. Je rôzne vyjadrená bazofília, u väčšiny pacientov aj eozinofília. V čase akcelerácie ochorenia nachádzame v KD zvýšený podiel blastických buniek, objavujú sa tiež dysplastické zmeny. V blastovom zvrate je krvotvorba v KD nahradená blastovou infiltráciou ako pri akútnych leukémiách, v 70 % sa objavuje myeloblastový a v 30 % lymfoblastový zvrat. Z cytochemických nálezov dominuje nízke až nulové skóre leukocytárnej alkalické fosfatázy.

Z aspiračnej punkcie kostnej drene sa usku-točňuje aj **cytogenetické vyšetrenie**. Klasická cytogenetika je štandardnou metódou na detekciu Ph chromozómu, teda t(9;22) a ďalších chromozómových zmien pri CML. Ph chromozóm je obvykle prítomný v 100 % pozorovaných mitóz v čase diagnózy. Citlivosť klasickej cytogenetiky je zhruba 1 %, vie teda detekovať približne 1 leukemickú bunku medzi 10 – 100 normálnymi bunkami pri analýze 20 – 50 metafáz. Senzitívnejšia na detekciu BCR-ABL hybridného génu je metóda molekulovej cytogenetiky – fluorescenčná in situ hybridizácia (FISH), ktorá používa špecifické, fluorescenčne značené DNA sondy na určenie génových zmien na chromozómoch a interfázových jadrách. FISH umožňuje určenie počtu chromozómov, ako aj chromozómových i génových delecíí, translokácií a amplifikácií. Najsenzitívnejšou metódou na detekciu Ph positivity je molekulovo genetická metóda RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction), pri ktorej sa BCR-ABL RNA z PK alebo KD amplifikuje in vitro. Vyšetrenie môže byť kvalitatívne alebo kvantitatívne, ktoré je presnejšie. Citlivosť RT-PCR sa uvádza 0,0001 – 0,001 %, vie teda detekovať 1 leukemickú bunku medzi 1 miliónom normálnych buniek.

Histologické vyšetrenie kostnej drene, **trepanobiopsia**, umožňuje posúdenie priestorových

**Tabuľka 1.** Výpočet relatívneho rizika

	Výpočet	Rizikové skupiny
<b>Sokalov index</b>	$0,0116 \times (\text{vek v rokoch} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{veľkosť sleziny v cm pod RO} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{počet Tr} \times 109/1)/700]^2 - 0,563] + 0,08887 \times (\% \text{ blastov v PK} - 2,10)$	nízke riziko: < 0,8 stredné riziko: 0,8 – 1,2 vysoké riziko: > 1,2
<b>Hasfordov index</b>	$(0,666 \times \text{vek} + 0,042 \times \text{veľkosť sleziny v cm pod RO} + 0,0584 \times \% \text{ blastov v PK} + 0,0413 \times \% \text{ eozinofilov v PK} + 0,20399 \times \text{bazofily} + 1,0956 \times \text{počet trombocytov}) \times 1\,000$ vek: 0 – < 50 rokov, 1 – iné, bazofily: 0 – < ako 3 %, 1 – iné, trombocyty: 0 – < 1 500 x 10 <sup>9</sup> /l, 1 – iné	nízke riziko: < 780 stredné riziko: ≥ 780 stredné riziko: ≤ 1 480 vysoké riziko: > 1 480
<b>EUTOS skóre</b>	7 x % bazofilov v PK + 4 x veľkosť sleziny v cm pod RO	nízke riziko: ≤ 87 vysoké riziko: > 87

Vysvetlivky: RO – rebrový oblúk, Tr – trombocyty, PK – periférna krv

vzťahov a ich zmien. V chronickej fáze CML nie je striktno vyžadovaná, nenahraditeľná však zostáva v prípadoch náročnej aspirácie KD a pri podozrení na blastovú transformáciu. Bioptický náález je charakteristický hypercelularitou, zmožením granulopoézy a redukcii až vymiznutím peritrabekulárných tukových buniek. V rôznom stupni bývajú zmožené aj megakaryocyty a fibrínové vlákna. Fibróza kostnej drene má nepriaznivý prognostický význam.

**Diferenciálne diagnosticky** je potrebné odlišiť leukocytózu pri zápalových a infekčných ochoreniach, keď je typická prítomnosť hrubej toxickej granulácie v neutrofiloch, chýbanie bazofílie a eozinofílie, od ostatných chronických myeloproliferatívnych chorôb (chronická neutrofilná leukémia, hypereozinofilný syndróm, primárna myelofibróza, polycytémia vera, esenciálna trombocytémia) a od myelodysplastických/myeloproliferatívnych chorôb (atypická CML, chronická myelomonocytová leukémia, juvenilná myelomonocytová leukémia), kde je spoľahlivým diferenciálne diagnostickým pendantom pozitívita/negatívita Ph chromozómu alebo prítomnosť fúzneho génu BCR-ABL. Dôležitým znakom Ph negatívnych myeloproliferácií je dôkaz mutácie V617F v géne JAK2. Náročné môže byť aj rozlíšenie Ph+ akútnej lymfoblastovej leukémie a Ph+ CML diagnostikovanej v blastovej fáze.

### Prognostické faktory v čase diagnózy

Novodiagnostikovaných pacientov stratifikujeme do jednotlivých rizikových skupín podľa Sokalovho (12), Hasfordovho (13) a EUTOS (14) indexu (tabuľka 1). Panel ELN odporúča rozdeliť pacientov na nízko- (vrátane stredne) a vysokorizikových (15). Klonové chromozómové aberácie v Ph+ bunkách (CCA/Ph+) majú negatívnu prognostickú hodnotu, hlavne v prítomnosti tzv. „major zmien“, ako sú trizómia 8, trizómia Ph (1der(22)t(9;22)(q34;q11)), izochromozóm 17 (i(17)(q10)), trizómia 19 a ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11) (20, 21). Vysoké riziko a major zmeny pomáhajú identifikovať vysokorizikových pacientov vhodných na štúdiové prístupy, avšak v dennej praxi nevyžadujú inú iniciálnu liečbu ako pacienti s nízkym rizikom (15).

Major zmeny, ktoré sa vyvinú v priebehu liečby TKI, sú považované za signál akcelerácie (16, 17).

**Hematologická, cytogenetická a molekulová remisia.** U pacienta s CML liečeného inhibítormi tyrozínkinázy sledujeme dosiahnutie hematologickej, cytogenetickej a molekulovej remisie ochorenia (15, 16, 17). Kompletná hematologická remisia znamená počet Tr < 450 · 10<sup>9</sup>/L, Leu < 10 · 10<sup>9</sup>/L, diferenciál bez nezrelých granulocytov a < 5 % bazofilov a nehmatná slezina. Cytogenetická remisia sa hodnotí podľa percentuálneho zastúpenia Ph+ metafáz (tabuľka 2). Pri hodnotení molekulovej remisie je významným cieľom liečby dosiahnutie veľkej molekulovej remisie (VMR). Znamená pokles hladiny BCR-ABL o 3 log, respektíve pod 0,1 %. Molekulová remisia sa stanovuje len s použitím IS (international scale) na základe pomeru BCR-ABL transkriptov k ABL transkriptom (17). Vyjadruje sa percentami na logaritmickej stupnici, kde 10 %, 1 %, 0,1 %, 0,01 %, 0,0032 % a 0,001 % korešpondujú s poklesom o 1, 2, 3, 4, 5 a 5 log. Termín kompletnej molekulovej remisie sa už neodporúča používať, mal by byť nahradený termínom molekulovo nedetekovateľná leukémia, so špecifikáciou počtu transkriptov kontrolného génu (tabuľka 3).

### Liečebné odporúčania podľa ELN 2013

V prvej línii u novodiagnostikovaného pacienta s CML v chronickej fáze môžeme použiť niektorý z 3 tyrozínkinázových inhibítorov: **imatinib** 400 mg denne, **nilotinib** 2 x 300 mg denne (na Slovensku len u pacientov so stredným alebo vysokým rizikom podľa Sokalovho indexu) alebo **dasatinib** 100 mg denne (na Slovensku nie je schválený v prvej línii). Tieto TKI môžu byť následne použité v druhej alebo ďalších líniiach, v štandardných alebo vyšších dávkach: imatinib 2 x 400 mg denne, nilotinib 2 x 400 mg denne, dasatinib 2 x 70 mg denne (15). Bosutinib 500 mg denne a ponatinib 45 mg denne boli schválené FDA pre pacientov intolerantných alebo rezistentných na predchádzajúcu liečbu TKI. Liečebné odporúčania pre pacientov v chronickej fáze sumarizuje tabuľka 4.

**Tabuľka 2.** Hodnotenie dosiahnutej cytogenetickej remisie

Kompletná, KCyR	Ph+ 0 %
Parciálna, PCyR	Ph+ 1 – 35 %
Minor, mCyR	Ph+ 36 – 65 %
Minimálna	Ph+ 66 – 95 %
Žiadna	Ph+ > 95 %
<i>Veľká = kompletná + parciálna cytogenetická remisia</i>	

**Tabuľka 3.** Hodnotenie dosiahnutej molekulovej remisie

MR <sup>4.0</sup>	≥ 4 log redukcia	≤ 0,01 % <sup>15</sup>
MR <sup>4.5</sup>	≥ 4,5 log redukcia	≤ 0,0032 % <sup>15</sup>
MR <sup>5.0</sup>	≥ 5 log redukcia	≤ 0,001 % <sup>15</sup>

Počas liečby **imatinibom** kompletnú cytogenetickú remisiu (KCR) a VMR po 1 roku liečby dosiahlo 49 – 77 % a 18 – 58 % (18 – 20). So zvýšením dávky na 600 – 800 mg, KCR dosiahlo 63 – 88 % a VMR 43 – 47 %. U vysokorizikových pacientov KCR po 1 roku bola zaznamenaná u 48 – 64 % a VMR u 16 – 40 % pacientov (18 – 20). Prežívanie bez progresie po 5 rokoch sa u všetkých pacientov pohybuje na úrovni 83 – 94 %, celkové prežívanie 83 – 97 %. Počet pacientov stále liečených imatinibom aj po 8 rokoch je približne 50 % (21, 22).

### Druhgeneračné TKI v prvej línii liečby.

Dve prospektívne randomizované štúdie potvrdili superioritu **nilotinibu a dasatinibu** nad imatinibom u novodiagnostikovaných pacientov s CML, hlavne čo sa týka rýchlosti a hĺbky odpovede. V štúdií ENESTnd, porovnávajúcej nilotinib 300 mg 2 x denne a imatinib 400 mg denne, signifikantne viac pacientov dosiahlo KCR po 1 a 2 rokoch (80 % verus 65 % a 87 % verus 77 %), VMR po 1 roku (50 % verus 27 %) a 3 rokoch (73 % verus 53 %) a MR<sup>4.5</sup> po 3 rokoch (32 verus 15 %) (19). Štúdia DASISION porovnávajúca dasatinib 100 mg a imatinib 400 mg reportovala signifikantne viac KCR po 1 roku (83 % verus 72 %), avšak nie po 2 rokoch (85 % verus 82 %), signifikantne viac MMR po 1 roku (46 % verus 23 %) a 3 rokoch (68 % verus 55 %) a MR<sup>4.5</sup> po 3 rokoch (22 % verus 12 %) (20). Štúdia BELA, ktorá porovnávala bosutinib 500 mg a imatinib 400 mg, potvrdila lepšie dosiahnutie VMR po 1 roku u pacientov liečených bosutinibom (41 % verus 27 %), avšak dosiahnutie KCR bolo podobné (70 % verus 68 %) (23).

### Druhgeneračné TKI v druhej a tretej línii liečby.

Dasatinib a nilotinib boli najprv schválené na druholíniovú liečbu pacientov intolerantných alebo rezistentných na imatinib. Dve jednoramenné klinické štúdie fázy 2 reportovali VMR v 28 % po 2 rokoch (nilotinib) (24, 25) a v 42 % po 5 rokoch (dasatinib) (26, 27); stabilitu už dosiahnutej KCR a prežívanie bez progresie v 57 % po 4 rokoch s nilotinibom (25) a v 56 % po 5 rokoch s dasatinibom (27).

**Tabuľka 4.** Liečebné odporúčania pre pacientov v chronickej fáze

<b>Prvá línia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Imatinib alebo nilotinib alebo dasatinib</li> <li>■ HLA-typizácia pacienta a súrodencov v prípade varovných znakov v čase diagnózy (vysoké riziko, klonálne chromozómové abnormality v Ph+ bunkách – major (predovšetkým trizómiá Ph, 8, 19, inv17)</li> </ul>
<b>Druhá línia, intolerancia prvoliniového TKI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niektorý iný TKI odporúčaný v 1. línii (imatinib, nilotinib, dasatinib)</li> </ul>
<b>Druhá línia, zlyhanie prvoliniového imatinibu</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nilotinib alebo dasatinib alebo bosutinib alebo ponatinib</li> <li>■ HLA-typizácia pacienta a súrodencov</li> </ul>
<b>Druhá línia, zlyhanie prvoliniového nilotinibu</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dasatinib alebo bosutinib alebo ponatinib</li> <li>■ HLA-typizácia pacienta a súrodencov, vyhľadávanie nepríbuzného darcu, zväziť aloTKB</li> </ul>
<b>Druhá línia, zlyhanie prvoliniového dasatinibu</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nilotinib alebo bosutinib alebo ponatinib</li> <li>■ HLA-typizácia pacienta a súrodencov, vyhľadávanie nepríbuzného darcu, zväziť aloTKB</li> </ul>
<b>Tretia línia, zlyhanie a/alebo intolerancia 2 TKI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niektorý iný TKI, ktorý nebol použitý, aloTKB u vhodných pacientov</li> </ul>
<b>Ktorákoľvek línia, mutácia T315I</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ponatinib</li> <li>■ HLA-typizácia pacienta a súrodencov, vyhľadávanie nepríbuzného darcu, zväziť aloTKB</li> </ul>
<i>Prevzaté z: Baccarani, et al. ELN recommendations for the management of CML 2013</i>

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek zostáva stále kuratívnu metódou aj za cenu jej morbidita a mortality a je stále dôležitou liečbou u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu TKI. Za posledných 14 rokov sa načasovanie transplantácie posunulo do tretej alebo štvrtej línie po zlyhaní druholíniových TKI. Súčasná situácia je ale komplexnejšia, keďže pacienti môžu byť liečení rôznymi TKI hneď po stanovení diagnózy. Zdá sa opodstatnené rezervovať transplantáciu pre pacientov v chronickej fáze, ktorí sú intolerantní alebo rezistentní aspoň na jeden druhogeneračný TKI. Prospektívna štúdia zrealizovaná German CML Study Group zahrnuje 84 pacientov (medián veku 37 rokov), dostávajúcich myeloablatívny režim s následnou alogénnou transplantáciou v rokoch 2003 – 2008 ako prvoliniovú liečbu (n = 19), alebo po zlyhaní imatinibu (n = 37 v CP, n = 28 v AP), s príbuzenským (36 %) alebo nepríbuzenským (64 %) darcom (28). Celkové prežítie po 3 rokoch bolo 88 %, 94 % a 59 %, postupne. Mortalita spojená s transplantáciou bola na úrovni 8 % a chronická GvHD sa objavila u 46 % pacientov. Liečebné odporúčania pre pacientov v akcelerovanej alebo blastovej fáze sú uvedené v tabuľke 5.

**Prerušenie liečby.** Pacient s CML, ktorý optimálne odpovedá na liečbu, by v nej mal pokračovať

**Tabuľka 5.** Liečebné odporúčania pre pacientov v akcelerovanej alebo blastovej fáze

Akcelerovaná alebo blastová fáza u novodiagnostikovaných pac., bez predchádzajúcej liečby TKI	Imatinib 400 mg 2 x denne alebo Dasatinib 70 mg 2 x denne alebo 140 mg 1 x denne Hľadanie darcu krvotvorných buniek Alo TKB sa odporúča u všetkých pac. v BP, u pac. v AP, u tých, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď Chemoterapia môže byť vyžadovaná pred aloTKB na kontrolu ochorenia
Akcelerovaná alebo blastová fáza ako progresia chronickej fázy u pacientov liečených TKI	Niektorý z TKI, ktorý nebol použitý pred progresiou (ponatinib v prípade mutácie T315I), s následnou alo TKB Chemoterapia je často vyžadovaná ako príprava na aloTKB
<i>Vysvetlivky: TKI – tyrozínkinázové inhibítory, TKB – transplantácia krvotvorných buniek, BP – blastová fáza, AP – akcelerovaná fáza</i>	
<i>Prevzaté z: Baccarani, et al. ELN recommendations for the management of CML 2013</i>	

čovať v odporúčanej dávke. Prebehlo a prebieha niekoľko pokusov o ukončenie liečby imatinibom v rámci klinických štúdií u pacientov s hlbokou molekulovou remisiou (MR<sup>4.5</sup> alebo hlbšou) (29, 30, 31). Približne 40 % z nich ostalo v rovnakom stupni hlbokkej molekulovej remisii v sledovaní 1 – 4 roky. Nie však všetci z tých, u ktorých bol zaznamenaný molekulový relaps, opäť dosiahli rovnako hlbokú odpoveď po opätovnom začatí liečby imatinibom. Tento poznatok nám prináša istú hypotézu, že liečba TKI môže byť bezpečne prerušená. Údaje sú však stále nedostatočné na vytvorenie odporúčaní na prerušenie liečby mimo prospektívnych kontrolovaných štúdií.

### Monitorovanie pacientov a liečebných odpovedí

Monitorovanie by sa malo uskutočniť pomocou molekulového, alebo cytogenetického vyšetrenia, alebo najlepšie oboch (tabuľka 6) (15 – 17).

Molekulové monitorovanie sa musí uskutočniť pomocou RQ-PCR zo vzorky 10 ml periférnej krvi na stanovenie hladiny BCR-ABL transkriptov, vyjadrenej ako BCR-ABL % na medzinárodnej stupnici (IS). RQ-PCR by malo byť uskutočňované každé 3 mesiace do dosiahnutia VMR, potom každých 3 – 6 mesiacov. Cytogenetickú odpoveď hodnotíme po 3, 6 a 12 mesiacoch až do dosiahnutia kompletnej cytogenetickej remisii, následne potom každých 12 mesiacov.

**Odpoveď na liečbu.** Odpoveď na liečbu tyrozínkinázovými inhibítormi je najdôležitejším prognostickým faktorom. ELN odporúčania 2013 definujú odpoveď na liečbu nezávisle od použitého TKI (tabuľka 7). **Optimálna odpoveď** znamená, že nie je žiadna indikácia, že zmena liečby môže významne zlepšiť výsledok. Je asociovaná s dlhodobou najlepšimi výsledkami – dĺžka života je porovnateľná s bežnou populáciou. **Zlyhanie liečby** hovorí, že riziko progresie ochorenia je významné, pacient by mal dostať inú liečbu, pokiaľ je dostupná a aplikovateľná. Medzi týmito dvomi sa nachádza intermediárna

zóna, tzv. **varovné znaky**, ktorá znamená, že charakteristika ochorenia a odpoveď na liečbu vyžadujú starostlivejšie a frekventovanejšie monitorovanie (15).

Pri definíciách odpovede kontroverzným bodom je hodnota skorej molekulovej remisii – po 3 mesiacoch liečby. Hladina BCR-ABL transkriptov nad 10 % bola stanovená ako prognosticky signifikantná vo viacerých štúdiách. Avšak zhrnutím ELN panelu je, že jednotlivé meranie hladiny BCR-ABL transkriptov nie je dostatočné na definovanie zlyhania vyžadujúceho zmenu liečby. Aspoň 2 testy (v 3. a 6. mesiaci) poskytujú väčší prehľad na rozhodnutie o zmene liečby (15).

### Záver

V 21. storočí sa prognóza pacientov s CML významne zlepšila, a to vďaka objavu TKI, ktoré sa stali efektívnymi, a dá sa povedať až revolučnými liekmi. Zaradenie TKI do terapie spôsobilo obrovský prelom v liečbe CML a umožnilo zlepšiť prognózu do tej doby fatálneho ochorenia. Perorálny spôsob podávania a jednoduché dávkovacie schémy s podávaním liekov väčšinou len jeden, prípadne dvakrát denne je pre pacientov vyhovujúci a umožňuje im viesť plnohodnotný a kvalitný život s možnosťou zaradenia do pracovného procesu. Veľkou výhodou je, že ide o cieleňú liečbu, keďže BCR-ABL onkoproteín sa nachádza len v leukemických bunkách, a tak nedochádza k ovplyvňovaniu zdravých normálnych buniek.

Problémom terapie však zostáva rezistencia, a preto je potrebné poznať jej biologickú podstatu a prispôbiť jej liečebnú stratégiu. V prípade rezistencie na imatinib možnosť úspešnej terapie prinášajú TKI 2. generácie, ktoré už v súčasnosti zastávajú miesto aj v prvoliniovej liečbe CML. Perspektívna by mohla byť kombinácia inhibítorov tyrozínkináz, napríklad s interferónom, s dosiahnutím vyššej účinnosti, nižšou toxicitou liečby a možnosťou eliminácie reziduálneho ochorenia (32). Dlhodobá prognóza pacientov, ako aj ukončenie liečby, a teda vyliečenie, však zostáva naďalej predmetom diskusie.

**Tabuľka 6.** Odporúčania na cytogenetický a molekulový monitoring

V čase diagnózy	Štandardné cytogenetické vyš. metafázových buniek KD FISH v prípade Ph negativity, ťažko hodnotiteľnej morfológie chromozómov a na odhalenie prítomnosti kryptickej translokácie Kvalitatívna PCR (identifikácia typu transkriptu)
Počas liečby	Kvalitatívna real-time PCR (RQ-PCR) na určenie hladiny transkriptov BCR-ABL podľa medzinárodnej stupnice sa má realizovať v 3-mesačných intervaloch, pokiaľ sa nedosiahne VMR, potom každé 3 – 6 mesiacov a/alebo CBA metafázových buniek KD (min. 20 metafáz) sa má realizovať v 3., 6. a 12. mesiaci do dosiahnutia KCyR, potom každých 12 mesiacov. Po dosiahnutí KCyR môže byť použitá metóda FISH. Ak je zabezpečený adekvátny molekulový monitoring, cytogenetické vyš. už nie je potrebné
Zlyhanie liečby, progresia	RQ-PCR, mutačná analýza a CBA metafázových buniek KD, imunofenotypizácia v BP
Varovné znaky	Molekulové a cytogenetické vyš. sa má realizovať častejšie. CBA metafázových buniek KD je odporúčané v prípade myelodysplázie alebo CCA/Ph- v chromozóme 7

*Vysvetlivky: KD – kostná dreň, FISH – fluorescenčná in situ hybridizácia, PCR – polymerázová reťazová reakcia, VMR – veľká molekulová remisia, CBA – chromosome binding analysis, KcyR – kompletná cytogenetická remisia, BP – blastová fáza*  
Prezáté z: Baccarani et al. ELN recommendations for the management of CML 2013

**Tabuľka 7.** Definície odpovedí na prvotnú liečbu TKI

	Optimálna odpoveď	Varovné znaky	Zlyhanie liečby
Vstupne	NA	Vysoké riziko CCA/Ph+ (major)	NA
3 mesiace	Ph+ ≤ 35 % a/alebo BCR-ABL < 10 %	Ph+ 36 – 95 % a/alebo BCR-ABL ≥ 10 %	< KHR a/alebo Ph+ > 95 %
6 mesiacov	Ph+ 0 a/alebo BCR-ABL < 1 %	Ph+ 1 – 35 % a/alebo BCR- ABL 1 – 10 %	Ph+ > 35 % a/alebo BCR-ABL > 10 %
12 mesiacov	BCR-ABL ≤ 0,1 %	BCR-ABL 0,1 – 1 %	Ph+ ≥ 1 % a/alebo BCR-ABL > 1 %
Následne, kedykoľvek počas liečby	BCR-ABL ≤ 0,1 %	BCR-ABL 0,1 – 1 % CCA/Ph- (-7 alebo 7q-)	Strata KHR Strata KCyR Potvrdená strata VMR* Mutácie CCA/Ph+

\*v dvoch po sebe nasledujúcich testoch, každý z nich s hladinou BCR-ABL transkriptov ≥ 1 %  
Vysvetlivky: NA – not applicable, CCA – clonal chromosome abnormalities, Ph – Philadelphia, KHR – kompletná hematologická remisia, KCyR – kompletná cytogenetická remisia, VMR – veľká molekulová remisia

## Literatúra

- Deininger M, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343–56.
- Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344:1084–86.
- Garcia-Manero G, Faderl S, Cortes J, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98:437–457.
- Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18:569–584.
- Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German chronic myelogenous leukemia study group. *Blood*. 1993;82:398–407.
- Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1994;84:4368–4373.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organisation (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292–2302.
- Kantarjian H, Shan J, Smith T, et al. Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia in the blastic phase. *Cancer*. 2001;92(10):2501–2507.
- Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002;99(7):2304–9.
- Mayer J, Starý S. Leukemie. Praha: Grada Publishing; 2002.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic myelogenous leukemia [online]. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physicians\_gls/PDF/cml.pdf>.

- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–799.
- Hasford J, Pffrman M, Hehlmann R, et al. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850–858.
- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686–692.
- Baccarani M, Deininger M, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–884.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809–1820.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041–6051.
- Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):424–430.
- Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromo-

some-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26(10):2197–2203.

- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123–1129.
- Faber E, Muzik J, Koza V, et al. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000 – a report from the population-based CAMELIA Registry. *Eur J Haematol*. 2011;87(2):157–168.
- Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1634–1642.
- Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486–3492.
- Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141–1145.
- Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–112.
- Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010;95(2):232–240.
- Rea D, Vellenga E, Junghans C, et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib [abstract]. *Haematologica*. 2012;97(s1). [Abstract 1430].
- Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115(10):1880–1885.
- Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58–60.
- Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia*. 2010;24(10):1719–1724.
- Mahon FX, R'ea D, Guilhot J, et al. Intergroupe Franc-a-is des Leuc'emies My'elo'ides Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029–1035.
- Tóthová E, Kafková A. Budúcnosť liečby chronickej myelocytovovej leukémie. *Onkológia*. 2012;7(5):324–327.

**MUDr. Zuzana Sninská, PhD.**  
KHaT LF UK, SZU a UNB  
Antolská 11, 851 07 Bratislava  
zuzana.sninska@gmail.com

