

# Manažment pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou (CML) netolerujúcich alebo rezistentných na prvogeneračný inhibítor tyrozínkinázy (TKI) – imatinib

MUDr. Juraj Chudej, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Juraj Sokol<sup>1</sup>, MUDr. Juraj Halička<sup>2</sup>, MUDr. Ľubica Váľková, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Emília Flochová, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Eva Mikušková<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfúziológie UNM a JLF UK BA, Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej fyziológie JLF UK BA, Martin

<sup>3</sup>Oddelenie hematológie a transfúziológie, NOÚ Bratislava

Pred érou inhibítorov tyrozínkinázy boli hlavnými predstaviteľmi liečby CML hydroxyurea, interferón alfa a alogénna transplantácia kostnej drene (aloTKB). Následne, v období viac ako pred desiatimi rokmi, nastal veľký pokrok v terapii CML – liečba pomocou TKI. Prvým z nich bol imatinib, schválený FDA (The United States Food and Drug Administration) v roku 2001, ktorý zásadne zmenil prirodzený priebeh ochorenia a jeho prognózu. Výrazne zvýšil pravdepodobnosť dlhodobého prežívania a zlepšil v pozitívnom smere aj kvalitu života. No i napriek jeho vysokej účinnosti existuje skupina pacientov, ktorí takúto liečbu netolerujú alebo sú proti nej rezistentní. Pre túto skupinu pacientov sa šance na úspech zvyšujú dostupnosťou druhogeneračných TKI (nilotinib, dasatinib). Počas celého priebehu liečby imatinibom by mali byť pacienti neustále sledovaní (kontrola odpovede na liečbu). Je to potrebné na identifikáciu pacientov so suboptimálnou odpoveďou na liečbu, resp. na identifikáciu pacientov, u ktorých liečba zlyhala. Takto vyčleníme pacientov, ktorí môžu dosiahnuť lepšiu terapeutickú odpoveď buď zvýšením dávky imatinibu, alebo zmenou liečby v dôsledku primárnej alebo sekundárnej rezistencie. Terapia CML má v dohľadnom čase ambiciózny cieľ, a to 100 % prežívanie a normálnu kvalitu života. Z týchto dôvodov sa neustále prehodnocujú výsledky liečby TKI, štandardizuje sa monitoring pacientov liečených TKI, definujú sa odpovede na liečbu a aktualizujú sa publikované odporúčania s cieľom prispieť k optimalizácii a štandardizácii starostlivosti o pacientov s CML.

**Kľúčové slová:** chronická myelocytová leukémia, inhibítory tyrozínkinázy, rezistencia na liečbu, suboptimálna odpoveď na liečbu, zlyhanie liečby.

## Management of patients with CML resistant or intolerant to tyrosine kinase inhibitor – imatinib

Chronic myeloid leukaemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder, resulting from transformed progenitor haematopoietic stem cells. CML was the first human disease in which a specific abnormality of the karyotype „the Philadelphia (Ph) chromosome“ could be linked with leukaemogenesis. There is a new chimeric gene, BCR-ABL, which translates into a protein with increased tyrosine kinase activity. Nearly 40 years after the recognition of the chromosomal abnormality, a specific therapy was developed. CML is treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI), the first of which was imatinib approved by the United States FDA (Food and Drug Administration) in 2001. The excellent results obtained with imatinib when used as initial therapy, and the availability of effective salvage therapy, redefined the CML treatment algorithm. Nearly all patients are offered therapy with imatinib at diagnosis, and for those who experience failure to therapy, a second-generation TKI is indicated. With this approach, the median survival for CML patients will probably exceed 20 years. Still, as we better understand the disease and improve the outcome of patients, we have uncovered new challenges and important questions that demand attention. In this article, we analyse the current status of therapy of CML, and we discuss some of the most relevant clinical questions that we face today.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, resistance to treatment, suboptimal response to treatment, treatment failure.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(4): 243–248

## Úvod

Príchod imatinibu, ktorý je špecificky zameraný proti tyrozínkináze v nádorovej bunke, dramaticky zmenil manažment terapie CML. V súčasnosti už máme k dispozícii oveľa viac informácií o terapii imatinibom, čo určite súvisí s nárastom skúseností s touto liečbou, dlhším sledovaním pacientov. Výsledkom daného stavu je aj lepšie chápanie možných mechanizmov vzniku rezistencie na tento liek. Časom sa začalo pracovať aj na vývoji novej druhej generácie TKI.

Prvým dôležitým impulzom na ich objavenie bola identifikácia mutácií v tyrozínkinázovej doméne ako najčastejšej príčiny vzniku rezistencie a nedostatočnej odpovede na liečbu.

## Rezistencia na inhibítory TKI

S cieľom čo najlepšie určiť individuálnu odpoveď na liečbu TKI boli definované určité časové obdobia jej hodnotenia pre všetkých pacientov (tabuľka 1). Prvou podmienkou je dosiahnutie kompletnej hematologickej odpovede do 3 me-

siacov (CHR), pričom je súčasne nevyhnutná aj malá cytogenetická odpoveď. Ďalšou definovanou odpoveďou je sledovanie cytogenetickej odpovede v kostnej dreni s cieľom dosiahnuť CCyR (kompletná cytogenetická odpoveď) do 12 mesiacov (tabuľka 1). Následne sa odporúča vyhodnotenie molekulovej odpovede (pomocou RT-PCR (reverse-transcriptase polymerase chain reaction)). Pacienti, ktorí dosiahnu veľkú molekulovú odpoveď (MMR), majú pozoruhodne nízke riziko progresie ochorenia. V rámci odporúčaní

je definovaná tak suboptimálna odpoveď, ako aj zlyhanie liečby (1). Rezistencia na imatinib – nedosiahnutie CHR, CCyR a MMR v rámci daného časového intervalu sa definuje ako **primárna rezistencia**. Veľké množstvo pacientov stále nedosahuje CHR a 20 až 25 % nedosiahne CCyR a menej ako 10 % pacientov dosiahne CMR (kompletná molekulová odpoveď). Strata pôvodnej odpovede na imatinib (**sekundárna alebo získaná rezistencia**) sa vyskytuje u 20 až 25 % pacientov, ktorí dosiahli CHR a/alebo CCyR. Strata CHR alebo cytogenetickej odpovede má jasne definované dôsledky, avšak hodnotenie dôsledkov straty MMR pri trvaní CCyR je veľmi ťažké. Za hlavnú príčinu sa považujú nedostatky v štandardizácii RT-PCR. Dostupné prípravky TKI 2. generácie – dasatinib a nilotinib, sú efektívne pri zlyhaní liečby imatinibom. Dasatinib je duálny SRC/ABL kinázový inhibítor, ktorý sa viaže k ABL kinázovej doméne bez ohľadu na konfiguráciu aktivačnej slučky (2). Takisto inhibuje c-KIT (receptor tyrozínovej kinázy) a PDGFR (receptor pre rastový faktor pochádzajúci z krvných doštičiek) receptory. Jeho účinnosť je 325-krát vyššia v porovnaní s imatinibom pri naviazaní na nemutovaný BCR-ABL in vitro. Je schopný prechodu cez hematoencefalickú bariéru. Nilotinib je perorálny prípravok (aminopyrimidínový derivát), ktorý je viac špecifickým inhibítorom ABL kinázy. Viaže sa len na neaktívnu (uzavretú) konformáciu. Tiež inhibuje c-KIT a PDGFR receptory a bolo dokázané, že má 20-krát vyššiu účinnosť ako imatinib (3). Odporúčania na optimálnu odpoveď na liečbu druhogeneračnými TKI v súčasnosti pripravuje European Leukemia Net.

### Mechanizmy rezistencie

Klinické štúdie dokazujú, že dlhodobé odpovede sú ľahšie dosiahnuteľné v chronickej fáze CML v porovnaní s pokročilými fázami CML. V súčasnosti bol identifikovaný rad mechanizmov vzniku rezistencie na imatinib (4): **Perorálna biologická dostupnosť**: subanalýza IRIS štúdie (International Randomized Study of Interferon versus STI 571) identifikovala širokú variabilitu expozície (variačný koeficient 40 – 60 %), aj napriek pozitívnym farmakokinetickým vlastnostiam a kompletnej perorálnej dostupnosti 98 % (5). Imatinib je metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450, hlavne izoenzymom CYP3A4. Interakcie liekov, ktoré ovplyvňujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvňovať aj variabilitu koncentrácie imatinibu. Bolo pozorované, že dosiahnutie hladiny imatinibu v plazme na úrovni 1 000 ng/ml alebo viac po 29 dňoch liečby koreluje s rýchlosťou dosiahnutia CCyR, MMR

**Tabuľka 1.** Kritériá odpovede pri CML (chronická fáza) na liečbu imatinibom (upravené podľa Bacarani et al. J Clin Oncol, 2009)

	Optimálna odpoveď	Suboptim. odpoveď	Zlyhanie	Varovné príznaky
Základné	NA	NA	NA	– vysoké riziko – CCA/Ph+
3 mesiace	CHR a aspoň malá CyR (Ph+ ≤ 65 %)	žiadna CyR (Ph+ > 95 %)	nedosiahnutie CHR	NA
6 mesiacov	aspoň PCyR (Ph+ ≤ 35 %)	nedosiahnutie PCyR (Ph+ > 35 %)	žiadna CyR (Ph+ > 95 %)	NA
12 mesiacov	CCyR	PCyR (Ph+ 1 – 35 %)	nedosiahnutie PCyR (Ph+ > 35 %)	nedosiahnutie MMR
18 mesiacov	MMR	nedosiahnutie MMR	nedosiahnutie CCyR	NA
Kedykoľvek	stabilná alebo zlepšenie MMR	– strata MMR – mutácie	– strata CHR – strata CCyR – mutácie – CCA/Ph+	– nárast hladiny transkriptov – CCA/Ph-

CHR – kompletná hematologická odpoveď

CyR – cytogenetická odpoveď

PCyR – parciálna cytogenetická odpoveď

CCyR – kompletná cytogenetická odpoveď

MMR – veľká molekulová odpoveď

\* CCA/Ph+ = klonová evolúcia: chromozómové abnormality v Ph+ bunkách

‡ BCR-ABL1 – mutácie ABL kinázovej domény senzitivne na imatinib.

§ BCR-ABL1 – mutácie ABL kinázovej domény slabo senzitivne na imatinib.

¶ CCA/Ph- = klonová evolúcia: chromozómové abnormality v Ph- bunkách

NA – nedá sa aplikovať

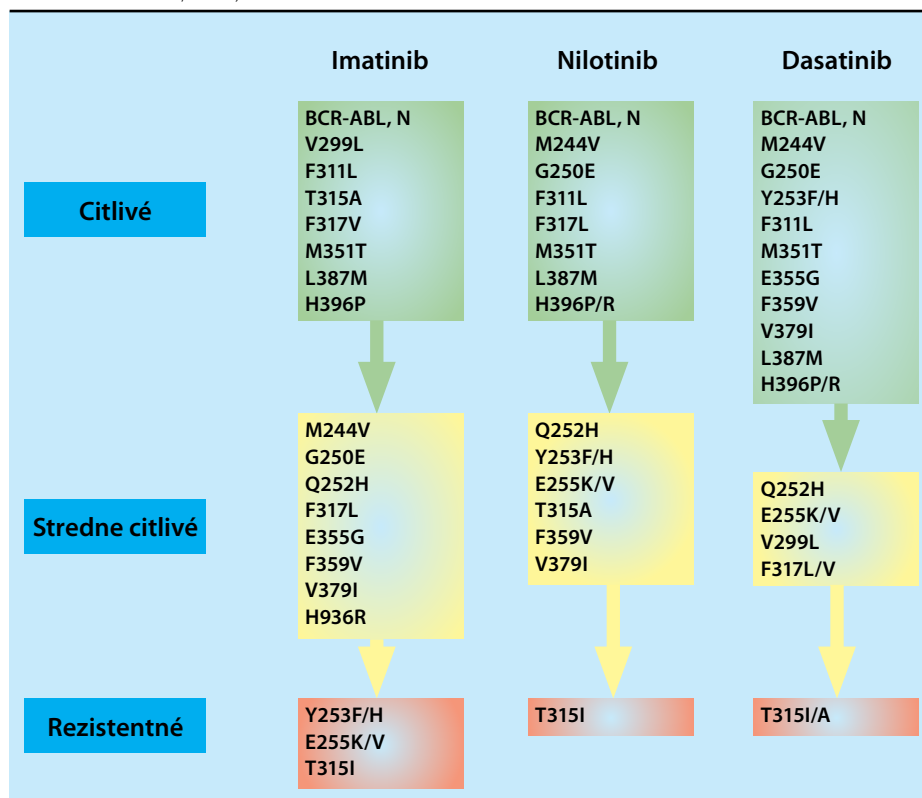
a s obdobím prežívania bez udalostí (EFS) (5).

**Plasma binding protein (PBP)**: približne 95 % imatinibu sa viaže na plazmatické bielkoviny, hlavne na albumín a na kyslý alfa<sub>2</sub>-glykoproteín (hepatálna bielkovina akútnej fázy). Bolo podozrenie, že väzba na alfa<sub>2</sub>-glykoproteín v plazme znižuje dostupnosť voľnej aktívnej látky. No ďalšie výskumy však túto myšlienku jednoznačne nepotvrdili. **Intracelulárna dostupnosť**

**TKI**: rodina ABC transportérov, medzi ktoré patrí génový produkt P-glykoproteín (ABCB1) a breast cancer resistance protein (ABCG2), hrajú významnú úlohu pri obmedzení príjmu lieku do nádorovej bunky. ABCB1 transportér alebo MDR-1 (multidrug resistance) je zvýšene exprimovaný v bunkách pacientov v blastovej fáze CML a podieľa sa aj na znížení účinnosti chemoterapie. Úloha ABCB1 transportéra pri vzniku rezistencie na imatinib nebola doteraz úplne objasnená. **OCT-1**: human organic cation transporter (hOCT-1; SLC22A1) významne ovplyvňuje intracelulárnu dostupnosť lieku prostredníctvom inhibície influxu imatinibu. Vysoká aktivita OCT-1 bola prediktívnym faktorom dosiahnutia MMR. Pacienti s nízkou aktivitou OCT-1 zrejme požadujú vyššiu dávku imatinibu na dosiahnutie optimálnej odpovede. **Klonová evolúcia**: chromozómové abnormality v Ph+ populácii zvyčajne naznačujú transformáciu CML do pokročilej fázy. Medzi najbežnejšie cytogenetické aberácie patrí trizómia 8, izochromozóm 17q, ako aj prídavný

Ph+ chromozóm (double Ph+). Klonová evolúcia sa spája so zníženou odpoveďou na imatinib, pokiaľ ide o cytogenetickú odpoveď a častý je aj hematologický relaps s následným skrátením celkového času prežívania. Výskyt klonovej evolúcie je vyšší v blastovej fáze ochorenia (73 %) v porovnaní s frekvenciou výskytu mutácií v kinázovej doméne (30 %). Naopak, mutácie v kinázovej doméne BCR-ABL1 prevládajú počas zlyhaní liečby imatinibom u pacientov, ktorí vykazujú klonovú evolúciu (58 %), v porovnaní s tými, u ktorých je Ph+ jedinou anomáliou (28 %). **SRC zvýšená expresia**: rodina SRC-kináz hrá významnú úlohu v signalizácii pomocou povrchových receptorov na hemopoetických bunkách. Existuje 9 členov rodiny SRC-kináz. HCK, FGR a LYN sú primárne exprimované na myeloidných bunkách a môžu aktivovať BCR-ABL1 kinázu. Rezistencia na imatinib môže byť sprostredkovaná cez up-reguláciu LYN a HCK. Imatinib rezistentné bunkové línie ukázali výrazne vyššiu expresiu LYN. **Zvýšenie expresie BCR-ABL**: amplifikácia BCR-ABL sa obyčajne vyskytuje v pokročilých fázach ochorenia. Bolo pozorované, že bunky s vysokou expresiou BCR-ABL sú menej citlivé na imatinib. Navyše rýchlo vznikajú subklony imatinib rezistentných mutantov. **Mutácie ABL kinázovej domény**: vznik mutácií v oblasti kinázovej domény BCR-ABL sa pravidelne spája so vznikom rezistencie na TKI terapiu. Najčastejším mechanizmom získa-

**Obrázok 1.** Rozdelenie mutácií v kinázovej doméne podľa citlivosti na liečbu TKI (upravené podľa O'Hare et al. Blood, 2007)



nej rezistencie na imatinib je vznik bodových mutácií. Publikovaný výskyt mutácií zostáva variabilný a pohybuje sa v rozmedzí od 40 až 90 % v dôsledku použitia rôznych metód, fázy ochorenia. Mutácia T315I je jednou z najčastejších mutácií u pacientov liečených imatinibom. Vyskytuje sa v rozmedzí 4 až 19 % rezistentných prípadov, a je odolná proti všetkým TKI inhibítorm (4). V klinickom skúšaní je tretogeneračný TKI ponatinib, ktorý prejavil účinnosť aj pri tomto type mutácie. Prehľad mutácií je na obrázku 1.

### Liečba pacientov s CML so suboptimálnou odpoveďou alebo rezistentných na liečbu prvogeneračným TKI

Pôvodne sa dosiahnutie CCyR stalo hľadaným cieľom terapie CML. V súčasnosti je však cieľom ešte dokonalejšia odpoveď v čo najkratšom čase, a to veľká, eventuálne kompletná molekulová remisia. Je dôležité posúdiť, či dosiahnutie veľkej molekulovej odpovede (MMR) zlepšuje dlhodobý výsledok v pomere k dosiahnutiu CCyR bez MMR. Správy zo štúdie IRIS hovoria, že pacienti s CCyR, ktorí dosiahli MMR za 12 mesiacov, majú signifikantne lepšie EFS (prežívanie bez udalosti) v porovnaní s pacientmi bez MMR (6). Dosiahnutie CMR môže jednoznačne znížiť pravdepodobnosť vzniku relapsu. Hoci hĺbka miery molekulovej odpovede má byť našim cieľom liečby a je meradlom jej úspešnosti, tak už „len“ dosiahnutie

CCyR má v dlhodobom sledovaní dobré výsledky. Preto by CCyR mala byť určite aspoň minimálnym cieľom terapie CML. Napriek vynikajúcim výsledkom imatinibu, 1/3 pacientov počas liečby nedosiahne želaný efekt. Medzi prvé stratégie, ako zlepšiť výsledky, bolo podávanie eskalovanej terapie imatinibom (tabuľka 2). Eskalácia je možná pri suboptimálnej odpovedi na imatinib. Dávku 600 – 800 mg imatinibu môžeme vstupne podávať v prípade akcelerovanej alebo blastovej fázy CML. Randomizovaná štúdia TOPS ukázala (porovnávala štandardnú (400 mg) verziu eskalovanú (800 mg) dávku imatinibu), že rozdiely v dosiahnutí želaného cieľa neexistujú. Primárnym cieľom bolo dosiahnutie MMR v 12. mesiaci liečby. Konečným výstupom je však fakt, že na dĺžku EFS alebo dĺžku prežívania bez progresie (PFS) do akcelerovanej alebo blastovej fázy (AF/BF) CML to vplyv nemá (7). V súčasnosti sú už väčšinou vyššie dávky imatinibu nepoužívateľné, mimo klinických štúdií. Iným prístupom je kombinovaná liečba založená na imatinibe. Boli uskutočnené štúdie, ktoré používali kombináciu imatinib s/bez INF alfa (interferón alfa) ako úvodnú terapiu pri CML v chronickej fáze. Z výsledkov týchto štúdií sa však zdá, že pridanie INF alfa má len malý vplyv v predĺžení EFS (8, 9, 10). Na základe in vitro sledovania účinnosti druhogeneračných TKI sa ukazuje, že majú menší sklon na spustenie vývoja mutácií (11). Zároveň sa ich efektívnosť a vhodný profil toxicity stáva atraktív-

ným aj pre prvotníovú liečbu CML. Existujú štúdie (štúdie Cortesa a spol., štúdia ENESTnd alebo DASISION), ktoré používajú nilotinib a dasatinib v rámci prvotníovnej terapie CML. Všetky ukázali, že cytogenetická a molekulová odpoveď môže byť dosiahnutá oveľa rýchlejšie (CCyR u viac ako 90 % pacientov po 6 mesiacoch). MMR dosiahlo po 12 mesiacoch 71 % pacientov liečených dasatinibom (12) a 81 % až 85 % pacientov liečených nilotinibom (13). Avšak čo je ešte dôležitejšie, pacienti liečení nilotinibom alebo dasatinibom mali nižšie skóre transformácie do AF/BF v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom. Je zaujímavé, že pri terapii imatinibom je progresia ochorenia najvyššia v skorých fázach liečby. Vynikajúce výsledky druhej generácie TKI v počiatočnej terapii otvorili otázku, či máme meniť spôsob, akým pristupujeme k novodiagnostikovaným pacientom. Na jednej strane sú k dispozícii vynikajúce 8-ročné výsledky s imatinibom, ktoré potvrdzujú trvácnosť odpovedi a dobrú toleranciu u väčšiny pacientov. Na druhej strane máme tretinu pacientov liečených imatinibom, ktorí nemajú prijateľný výsledok terapie, a tým len povzbudzujú výsledky štúdií druhej generácie TKI. Aké sú teda možné stratégie liečby? Prvou možnosťou je použitie imatinibu u všetkých pacientov, s eventuálnou zmenou terapie u tých, ktorí majú suboptimálnu odpoveď alebo netolerujú liečbu. Druhou možnosťou je začať liečbu u všetkých pacientov s CML druhou generáciou TKI. V centre diskusií je aj otázka rýchlosti dosiahnutia liečebných odpovedí. Najzreteľnejším prínosom druhej generácie TKI pri ich použití v úvodnej línii liečby je rýchle dosiahnutie CCyR. Niektoré analýzy však ukázali, že dosiahnutie CCyR má len malý vplyv na EFS. Avšak, čím dlhšie trvá obdobie na dosiahnutie CCyR, tým nižšia je jej pravdepodobnosť, a tým vyššie je aj riziko progresie ochorenia (14). Výsledky randomizovaných štúdií (imatinib verus nilotinib alebo dasatinib) podporujú výhody dosiahnutia skoršej odpovede, pri liečbe dasatinibom alebo nilotinibom. Liečbu imatinibom (pri intolerancii alebo rezistencii) je možné zmeniť, resp. nahradiť druhogeneračnými TKI (tabuľka 2, tabuľka 3). Účinnosť týchto látok je nesporná. Dôležité je však to, že k zmene terapie môže dôjsť len vtedy, ak sú splnené kritériá the European Leukemia Net. Zmeniť liečbu pacientom, ktorí spĺňajú tieto kritériá, je potrebné čo najskôr. I keď tie posledné kritériá sú z roku 2009, a nevyhnutne potrebujú revíziu. U pacientov, ktorí majú suboptimálnu odpoveď, je manažment náročnejší. Podľa the European Leukemia Net manažment liečby týchto pacientov zahŕňa pokračovanie

v liečbe, použitie vysokodávkového imatinibu alebo zmenu na nilotinib/dasatinib. Pacienti, ktorí majú suboptimálnu odpoveď, majú v dlhodobom horizonte aj horšie výsledky. Avšak táto kategória zahŕňa heterogénnu skupinu pacientov. Napríklad, dlhodobé výsledky sú horšie vtedy, ak sa dosiahne suboptimálna odpoveď po 6 mesiacoch v porovnaní s pacientmi, ktorí rozvinú suboptimálnu odpoveď až po 12 mesiacoch, resp. 18 mesiacoch. Z tohto dôvodu je potrebné zvážiť terapeutické intervencie u pacientov so suboptimálnou odpoveďou po 6 mesiacoch liečby. Je jednoznačné, že čím včasnšie sa dosiahne molekulová odpoveď, tým lepšie sú celkové vyhliadky pre pacienta (EFS, PFS) (obrázok 2). V poslednom čase bolo vyvinuté úsilie definovať hlavné míľniky molekulovej odpovede, ktoré by predpovedali/definovali výsledok liečby spoľahlivejšie ako cytogenetická odpoveď. Oscilácia kvantity transkriptov BCR-ABL v priebehu ochorenia a počas liečby imatinibom má prognostický význam. Existujú práce, ktoré potvrdzujú, že pacienti s nízkym transkriptom v skorších štádiách ochorenia majú lepšiu prognózu ako tí s jeho vyššou hladinou. Meraním hladiny transkriptu počas 3., 6. alebo 12. mesiaca je možné identifikovať pacientov s relatívne zlou prognózou (krátky čas prežívania, krátky čas do progresie, málo dosiahnutých CCyR). Údaje ukazujú, že najdôležitejším časovým úsekom sa zdá už 3. mesiac (15).

### Bezpečnosť liečby druhogeneračnými TKI u pacientov s CML

Len čo nastane indikácia na zmenu terapie, je potrebné sa rozhodnúť pre výber správneho druhogeneračného TKI. Prítomnosť mutácie môže slúžiť ako návod. Napríklad pre pacienta s mutáciou F317L je lepšia voľba nilotinib, zatiaľ čo u pacienta s mutáciou F359V alebo Y253H/F je dasatinib vhodnejší. No mutácie sú prítomné len asi v 50 – 60 % pacientov, ktorí majú rezistenciu na imatinib a navyše u väčšiny mutácií nie je rozdiel v použití TKI alebo informácie nie sú dostupné. V týchto prípadoch sa liečba riadi podľa profilu pacienta a profilu bezpečnosti lieku (16). Vek, počet a typ sprievodných liekov, druh a množstvo komorbidít, dávkovacia schéma (raz alebo dvakrát denne), dávkovacie obmedzenia (s jedlom alebo bez neho) a/alebo miera a druh nežiaducich účinkov môžu mať vplyv na dodržiavanie liečby pacientom. Aj pochopenie týchto faktorov dokáže pomôcť lekárom rozhodnúť sa o správnej voľbe liečby CML. Ťažký dekompenzovaný diabetes a anamnéza pankreatitídy sa považujú za rizikové faktory na začatie liečby

**Tabuľka 2.** Odporúčania na liečbu pacientov s CML so suboptimálnou odpoveďou alebo pri zlyhaní liečby imatinibom (upravené podľa Baccarani et al. J Clin Oncol, 2009)

Čas hodnotenia (mesiace)	Nález	Odporúčanie ako postupovať
3	Žiadna HR alebo hematologický relaps	Skontrolovať compliance pacienta; zvážiť mutačnú analýzu; nilotinib, alebo dasatinib, alebo zváženie HSCT, alebo klinické skúšanie
6	Malá CyR alebo < PCyR	Pokračovanie v predchádzajúcej dávke imatinibu alebo eskalácia na max. 800 mg/d, ak je tolerovaný
	Žiadna CyR	Skontrolovať compliance pacienta; zvážiť mutačnú analýzu; nilotinib, alebo dasatinib, alebo zváženie HSCT, alebo klinické skúšanie
12	PCyR	Pokračovanie v predchádzajúcej dávke imatinibu alebo eskalácia na max. 800 mg/d, ak je tolerovaný
	Malá CyR, alebo žiadna CyR, alebo cytogenetický relaps	Skontrolovať compliance pacienta; zvážiť mutačnú analýzu; nilotinib, alebo dasatinib, alebo zváženie HSCT, alebo klinické skúšanie, alebo eskalácia na max. 800 mg/d, ak je tolerovaný
18	Malá CyR, alebo žiadna CyR, alebo cytogenetický relaps	Skontrolovať compliance pacienta; zvážiť mutačnú analýzu; nilotinib, alebo dasatinib, alebo zváženie HSCT, alebo klinické skúšanie
	< MMR	Nilotinib, alebo dasatinib, alebo eskalácia dávky imatinibu na max. 800 mg/d, ak je tolerovaný, alebo HSCT alebo klinické štúdie

HR – hematologická odpoveď, CyR – cytogenetická odpoveď, PCyR – parciálna cytogenetická odpoveď, MMR – veľká molekulová odpoveď, HSCT – transplantácia hemopoetických kmeňových buniek

**Tabuľka 3.** Manažment liečby chronickej fázy CML (upravené podľa Baccarani et al. J Clin Oncol, 2009)

Prvá línia (všetci pacienti)	– imatinib 400 mg denne
Druhá línia (intolerancia imatinibu)	– nilotinib alebo dasatinib
Druhá línia (suboptimálna odpoveď na imatinib)	– môžeme pokračovať v liečbe imatinibom (v rovnakej alebo vyššej dávke) alebo môžeme požadovať zmenu liečby (idasatinib alebo nilotinib)
	– nilotinib alebo dasatinib
Druhá línia (zlyhanie liečby imatinibom)	– v prípade progresie do akcelerovanej alebo blastovej fázy alebo pri dokázanej T3151 mutácii: HSCT
	– pokračovať v liečbe nilotinibom alebo dasatinibom; zvážiť HSCT, ak sa objavia varovné známky (hematologická rezistencia, mutácie) alebo EBMT rizikové skóre ≤ 2
Tretia línia (suboptimálna odpoveď na dasatinib alebo nilotinib)	– pokračovať v liečbe nilotinibom alebo dasatinibom; zvážiť HSCT, ak sa objavia varovné známky (hematologická rezistencia, mutácie) alebo EBMT rizikové skóre ≤ 2
Tretia línia (zlyhanie dasatinibu alebo nilotinibu)	– HSCT

HSCT – transplantácia hemopoetických kmeňových buniek

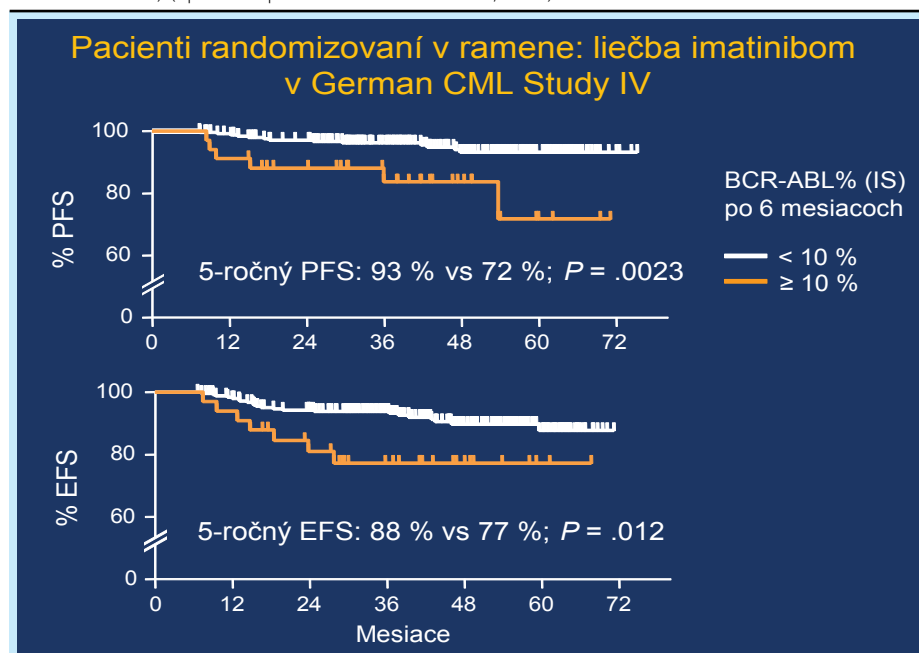
nilotinibom, hoci elevácia väčšiny biochemických parametrov je prechodná, asymptomatická a klinicky irelevantná. U pacientov s anamnézou bronchiálnej astmy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, artériovej hypertenzie, pneumónie, zranenia hrudnej steny, kongestívneho srdcového zlyhávania, autoimunitného ochorenia, krvácania z tráviaceho traktu alebo užívania aspirínu je použitie dasatinibu spájané so zvýšeným rizikom krvácania, vznikom pleurálneho alebo perikardiálneho výpotku a rozvojom pľúcnej artériovej hypertenzie (17). Dasatinib inhibuje c-kit a PDGFR s vyššou účinnosťou ako imatinib a nilotinib a navyše inhibuje Src rodinu kináz. Src rodina kináz je kritickým mediátorom krvotvorby a ich inhibícia môže súvisieť s vyšším výskytom myelosupresie. Serózne zápal (vrátane perikardiálneho, pleurálneho výpotku) sa častejšie spájajú s dasatinibom (17). Suboptimálna odpoveď na druhú generáciu TKI nie je jasne definovaná. Liečba týmito prípravkami by mala pokračovať

až do ich intolerancie, resp. straty hematologickej alebo cytogenetickej odpovede. Pacienti, ktorí netolerujú alebo sú rezistentní na imatinib, sú kandidátmi na terapiu druhogeneračnými TKI. Výnimku tvoria pacienti s mutáciou T3151. U väčšiny imatinib rezistentných/netolerujúcich liečbu s mutáciou alebo bez mutácie, ktorá je citlivá na druhú generáciu TKI, je potrebné zvážiť druhogeneračnú liečbu. Nilotinib a dasatinib preukázali dostatočnú predklinickú a klinickú aktivitu proti väčšine BCR/ABL mutáciám, ktoré vyvolávajú rezistenciu na imatinib. Rezistentné na dasatinib sú mutácie V299L a F317L a na nilotinib Y253H/F, E255K/V, F359C/V (17). Hoci výskyt mutácie sa predpokladá väčšinou pri relapse, môže vzniknúť aj počas CCyR bez toho, aby došlo k relapsu CML.

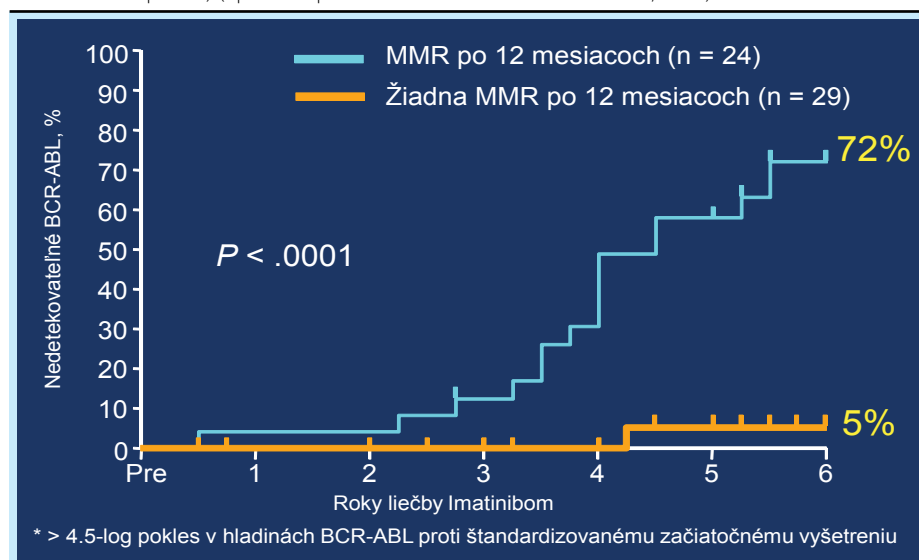
### Záver

Použitie TKI znamenalo revolúciu v liečbe CML. Úspešná liečba TKI by za normálnych okol-

**Obrázok 2.** Vplyv včasnej molekulej odpovede na PFS (prežívanie bez progresie) a EFS (prežívanie bez udalostí) (upravené podľa Müller et al. Blood, 2007)



**Obrázok 3.** MMR (veľká molekulej odpoveď) po 12 mesiacoch – prediktor CMR\* (kompletná molekulej odpoveď) (upravené podľa Branford et al. Clin Cancer Res, 2007)



ností nemala byť nikdy prerušená. Pri absencii významných nežiaducich účinkov by dávka nemala byť redukovaná na nižšiu, ako je štandardná dávka. Máme však tretinu pacientov liečených imatinibom, ktorí nemajú prijateľný výsledok terapie, a tým len povzbudzujú výsledky štúdií druhej generácie TKI. Pacienti, ktorí majú suboptimálnu odpoveď, majú v dlhodobom horizonte aj horšie výsledky. Z tohto dôvodu je potrebné zväžiť terapeutické intervencie u pacientov so suboptimálnou odpoveďou (tabuľka 2, tabuľka 3). Preto sa neustále objavujú nové pohľady na možné nové definície hlavných časových úsekov molekulej odpovede, ktoré by predpovedali/definovali výsledok liečby spoľahlivejšie ako cytogenetická odpoveď. Je ešte stále pre pacienta to najlepšie riešenie, čakať 12 až 18 mesiacov

na dosiahnutie CCyR alebo MMR, alebo už skôr riešiť eventuálne zmenu liečby s cieľom rýchlejšieho dosiahnutia MMR. Rýchle dosiahnutie MMR sa spája aj s vyššou pravdepodobnosťou dosiahnutia CMR (obrázok 3), a CMR trvajúca > 2 roky = tzv. „**vyličenie pacienta**“, čo ponúka možnosť prerušenia liečby bez molekulej relapsu. V súčasnosti sa však, okrem klinických štúdií, prerušenie liečby TKI neodporúča. Možnože dlho očakávané nové odporúčania (European Leukemia Net) kritérií odpovede na liečbu imatinibom nám prinesú na danú problematiku jasnejší pohľad. Tie posledné a už „zastarané“ sú z roku 2009. Hoci dlhodobé údaje potvrdzujú bezpečnosť a účinnosť imatinibu, posledné dáta zo štúdií ENESTnd a DASISION preukázali vyššiu účinnosť dasatinibu a nilotinibu nad imatini-

bom v prvej línii liečby CML v chronickej fáze. Táto súvisí s nižším rizikom progresie do AF/BF, lepším celkovým prežívaním (nižší počet úmrtí súvisiacich s CML), rýchlejšim dosiahnutím terapeutického cieľa a menším sklonom k spusteniu vývoja mutácií druhoгенераčnými TKI. Preto FDA a EMA (European Medicine Agency) prijala druhoгенераčné TKI nilotinib a dasatinib za nový štandard prvolíniovej liečby CML. V súčasnosti je u nás dostupný nilotinib v primárnej liečbe CML, najmä u chorých s tzv. vyšším rizikom potvrdeným na základe Sokalovho skórovacieho systému. Pacienti, ktorí pri liečbe zaznamenali neúspechy po dvoch alebo viacerých TKI, majú obmedzené možnosti terapie. Tí, ktorí užívali dva TKI, môžu skúsiť tretí alternatívny, ktorý doteraz neužívali, hlavne ak dôvodom zlyhania bola intolerancia. Približne 25 % pacientov s rezistenciou na dva TKI dosiahne MCyR (veľká cytogenetická odpoveď). Táto odpoveď však nie je dlhodobá, s mediánom do 20 mesiacov v chronickej fáze a ešte kratším mediánom v akcelerovanej alebo blastovej fáze (18). Títo pacienti by mali byť považovaní za kandidátov na aloTKB alebo by mali byť zaradení do klinických štúdií (tabuľka 3).

## Literatúra

1. Bacarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol 2009; 27: 6041–6051.
2. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. Science 2004; 305: 399–401.
3. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell 2005; 7: 129–41.
4. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2009; 15: 7519–7527.
5. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood 2008; 111: 4022–8.
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006; 355: 2408–2417.
7. Cortes, JE, Bacarani 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: 424–430.
8. Guilhot F, Preudhomme C, Guilhot J, et al. Significant higher rates of undetectable molecular residual disease and molecular responses with pegylated form of interferon alfa 2a in combination with imatinib for the treatment of newly diagnosed chronic phase CML patients: Confirmatory results at 18 months of part 1 of the Spirit phase III randomized trial of the French CML group. Blood 2009; 114: (abstr 340).
9. Hehlmann R, Jung-Munkwitz S, Lauseker M, et al.: Randomized comparison of imatinib 800 mg vs. imatinib 400 mg +/- IFN in newly diagnosed BCR/ABL positive chronic phase CML: Analysis of molecular remission at 12 months-The German CML-Study IV. Blood 2009; 114: (abstr 339).

10. Cortes J, Quintás-Cardama A, Jones D, et al. Immune modulation of minimal residual disease in early chronic phase CML: A randomized trial of frontline high-dose imatinib mesylate with or without pegylated-interferon-alfa-2b and GM-CSF. *Cancer* 2011; 117: 572–580.

11. Bradeen HA, Eide CE, O'Hare T, et al.: Comparison of imatinib mesylate, dasatinib, and nilotinib in a N-ethyl-N-nitrosourea-based mutagenesis screen: High efficacy of drug combinations. *Blood* 2006; 108: 2332–2338.

12. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al.: Results of dasatinib therapy in patients with early chronic phase CML. *J Clin Oncol* 2010; 28: 398–404.

13. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al.: Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol* 2010; 28: 392–397.

14. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al.: Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with CML in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 6315–6321.

15. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30(3): 232–238.

16. Cortes J, Hochhaus A, Hughes T, et al: Front-line and salvage therapies with tyrosine kinase inhibitors and other treatments in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2507–2513.

17. Cervantes F, Mauro M. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011; 117: 4343–4354.

18. Garg RJ, Kantarjian H, Jones D, et al.: The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: Long-term follow-up. *Blood* 2009; 114: 4361–4368.

**MUDr. Juraj Chudej, PhD.**

*Klinika hematológie a transfúziológie*

*UNM a JLF UK BA*

*Kollárova 2, 036 59 Martin*

*durochudej@pobox.sk*

**Penka Miroslav, Tesařová Eva a kolektiv**

## HEMATOLOGIE A TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ I

### Hematologie

Dvoudílná publikace *Hematologie a transfúzní lékařství* je specificky zaměřena na hematologickou a v hematologii používanou laboratorní diagnostiku, kromě čistě hematologické problematiky obsahuje i znalosti a informace pro společný atestační obor transfúzního lékařství, dále molekulární biologii, imunocytologii a další. V první části je zpracována hematologická problematika, v druhé pak transfúziologická, přičemž každá z nich má bohatou obrazovou přílohu. Bylo zvoleno pokud možno jednotné uspořádání, aby obě části tvořily kompaktní celek. Hlavní cílovou skupinou jsou zdravotní laboranti, ale knihu velmi dobře využijí i medicí a všichni mladí lékaři, kteří při své každodenní práci přicházejí do styku s pacienty s hematologickými onemocněními a s podáváním krevní transfúze. První díl publikace je velmi dobře obrazově doplněn – čtenář zde najde 110 fotografií, 26 obrázků a více než 110 tabulek a názorných schémat.

Grada, ISBN: 978-80-247-3459-0, kat. číslo 304, 488 s.

Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189

[www.grada.sk](http://www.grada.sk)



\* Sekcia detskej onkológie a hematológie Slovenskej pediatickej spoločnosti SLS

\* Klinika detskej hematológie a onkológie LFUK a DFNsP Bratislava

\* Slovenská lekárska spoločnosť

\* Pracovní skupina pro dětskou hematologii ČR – sekce České hematologické společnosti a České pediatické společnosti ČLS JEP

\* Sekce pediatické onkológie České onkologické společnosti ČLS JEP

\* Slovenská komora sestier a pôrodných asistentiek

\* Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Bratislava

\* Karlova Univerzita Praha

\* Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

\* Bátor Tábor Alapítvány

Vás pozývajú na / Invite you to

# XXII. Konferenciu detských hematológov a onkológov Českej a Slovenskej republiky V4 International Conference of Paediatric Haematology and Oncology

Supported by Visegrad Fund

19. – 21. október 2012

Bratislava, Hotel DupleTree by Hilton

## Hlavné témy

Imúnna trombocytopenia \*  
Leukémie \*  
Relapsy solídnych nádorov \*  
Podporná liečba \*  
Transplantácie krvotvorných buniek \*  
Varia \*

## Main Topics

Immune thrombocytopenia \*  
Leukaemias \*  
Relapses of solid tumours \*  
Supportive treatment \*  
Haematopoietic stem cell transplantation \*  
Miscellaneous \*