

Možnosti liečby chronickej myelocytovej leukémie po zlyhaní inhibítorov tyrozínkinázy 2. generácie

MUDr. Katarína Slezáková, PhD., MUDr. Zuzana Sninská, PhD., doc. MUDr. Peter Rohoň, PhD.,
prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Bratislava

Chronická myelocytová leukémia (CML) sa za posledné desaťročia stala vďaka používaniu inhibítorov tyrozínkinázy (TKI) dobre liečiteľným onkohematologickým ochorením u väčšiny našich pacientov. Problémom však zostáva skupina pacientov, ktorí sú rezistentní na podávané TKI. Rezistencia na TKI môže viesť k hematologickej progresii leukémie do blastovej fázy, ktorej prognóza je krajne nepriaznivá. Výber TKI vyššej línie závisí od veku pacienta, jeho pridružených ochorení, možných liekových interakcií a v súčasnosti sa opiera aj o vyšetrenie mutácií v BCR-ABL1 kinázovej doméne. Po zlyhaní imatinibu v 1. línii máme k dispozícii druhoгенераčné TKI (bosutinib, dasatinib a nilotinib). V prípade zlyhávania TKI 2. generácie sa odporúča zmena liečby na TKI 3. generácie ponatinib, ktorý je účinný aj u pacientov s mutáciou T315I, na ktorú sú rezistentné všetky ostatné TKI. Úskalím efektívnej liečby ponatinibom je však jeho pomerne významná kardiovaskulárna toxicita. Výzvou do budúcnosti manažmentu pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na viaceré TKI sú nové liečebné možnosti, ako napr. asciminib, ktorý inhibuje BCR-ABL1 iným spôsobom ako TKI, a tak predstavuje novú nádej pre túto skupinu pacientov. Alogénna transplantácia krvotvorných buniek má v súčasnosti miesto v liečbe mladších pacientov so zlyhaním viacerých liečebných línií, je však naďalej zaťažená pomerne vysokým rizikom závažných komplikácií (najmä reakcia štepu proti hostiteľovi).

Kľúčové slová: asciminib, chronická myelocytová leukémia, inhibítory tyrozínkinázy, mutácie, toxicita

Management of chronic myeloid leukemia after failure of second generation tyrosine kinase inhibitors

Chronic myeloid leukemia (CML) has become from a fatal leukemia in the past decades, to a chronic disease with life expectancy close to that of the general population. However, there still exist a population of patients who are resistant to tyrosin kinase inhibitors (TKI). The resistance to TKI can cause the progression of CML to the blast crisis with very bad prognosis. The choice of TKI in $\geq 2^{\text{nd}}$ line may depend on patient's age and comorbidities, prior adverse events, possible drug interactions and what is very important also on the detection of mutations in BCR-ABL1 kinase domain. After the imatinib failure in first line we can use second generation TKIs (bosutinib, dasatinib, nilotinib). In case of second generation TKI failure there is an option to use ponatinib, a very effective third generation TKI that is approved also for patients with T315I mutation but is associated with high iatrogenic cardiovascular risk. There is a need for more efficacious third-line options for patients resistant or intolerant to TKIs, i.e. asciminib a new first-in-class BCR-ABL1 inhibitor Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket (STAMP inhibitor) with different mechanism of action compared with currently available TKIs. Allogeneic stem cell transplantation remains an important option for patients with CML-CP with failure after ≥ 2 TKIs but it is associated with potential complications as a graft-vs-host disease.

Key words: asciminib, chronic myeloid leukemia, mutations, toxicity, tyrosine kinase inhibitors

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(3):198-201

Úvod

Chronická myelocytová leukémia (CML) sa vďaka inhibítorom tyrozínkináz (TKI) stáva v priebehu posledných 20 rokov z fatálneho ochorenia leukémiou s prežívaním veľmi podobným prežívaniu bežnej populácie (1). Napriek výborným výsledkom úspešnej liečby TKI sa v praxi stretávame s pacientmi, ktorí sú rezistentní na podávané TKI alebo majú závažné prejavy toxicity liečby, ktorá limituje ich pokračujúce podávanie. Rezistencia na TKI môže byť primárna (pacient neodpovedá na podávaný TKI) alebo sekundárna, kedy pacient stráca optimálnu liečebnú odpoveď. V rámci pátrania po príčine zlyhávania liečby ne-

smieme zabúdať na spoluprácu pacienta a jeho adhérenciu k liečbe. V prípade rezistencie na prvogeneračný TKI imatinib (15 – 20 % pacientov) má pacient pomerne veľkú šancu, že liečba TKI 2. generácie bude účinná a jeho prognóza môže byť dobrá. Problémom je rezistencia na druhoгенераčné TKI, kedy je pravdepodobnosť zlyhania aj iného TKI 2. generácie viac pravdepodobná. Pacienti, ktorým zlyhá liečba 3. línie, majú zvýšené riziko progresie leukémie a úmrtia na blastovú fázu. Výber TKI v 2. a vyššej línii závisí od veku pacienta, jeho pridružených ochorení, možných liekových interakcií, ako aj vyšetrenia mutácií v kinázovej doméne Abl1. V prípade

straty molekulevej remisie je nevyhnutné aj cytogenetické vyšetrenie kostnej drene s cieľom odhalenia novej klonovej evolúcie, ktorá môže viesť aj k hematologickej progresii ochorenia. Odporúčania pre manažment pacientov s CML v Slovenskej republike boli publikované v roku 2021 a ich súčasťou je aj problematika liečby rezistentných pacientov (2).

Cieľom práce je posúdiť možnosti manažmentu pacientov, ktorým zlyhá liečba TKI 2. generácie alebo ich závažné prejavy toxicity limitujú v ich užívaní. Táto skupina pacientov je ohrozená rizikom hematologickej progresie leukémie do blastovej fázy, ktorá má krajne nepriaznivú prognózu.

Mutácie v kinázovej Abl1 doméne

Vyšetrenie mutácií v Abl1 kinázovej doméne (KD) sa stalo súčasťou diagnostiky príčin rezistencie na podávaný TKI. Ich vyšetrenie zatiaľ nie je indikované pri vstupnom vyšetrení novodiagnostikovaného pacienta. Je vysoko odporúčané u pacientov, ktorí nedosahujú optimálnu liečebnú odpoveď na TKI (pri primárnej rezistencii), u pacientov so stratou liečebnej odpovede na molekulovej úrovni, ako aj pri cytogenetickom a hematologickom relapse či pri progresii do akcelerovanej a blastovej fázy (2). Praktický prístup k výberu TKI pri dôkaze Abl1 KD mutácie je uvedený v tabuľke. Včasnou identifikáciou mutácie môžeme zmeniť neúčinnú liečbu na inú efektívnu TKI.

BCR-ABL1 KD mutácie sú diagnostikované tzv. Sangerovým sekvenovaním BCR-ABL1 cDNA s citlivosťou 10 – 20 % alebo metódami tzv. NGS (Next Generation Sequencing) so senzitivitou 3 %, ktoré sa preferujú aj pre možnosť kvantifikácie už potvrdených rezistentných mutácií (3). Bodové mutácie v BCR-ABL1 kinázovej doméne sú častým mechanizmom sekundárnej rezistencie na liečbu TKI a môžu sa spájať s horšou prognózou a rizikom progresie ochorenia do pokročilých fáz. Mutácia T315I sa spája s rezistenciou na imatinib, dasatinib, nilotinib a bosutinib. Klinickým problémom sú tzv. BCR-ABL1 compound mutácie (varianty obsahujúce viac ako dve mutácie v rámci tej istej BCR-ABL1 alely), pretože môžu spôsobiť odlišný spôsob rezistencie na TKI, pričom najrezistentnejšie sú mutácie s prítomnosťou mutácie T315I (4).

Okrem mutácií v BCR-ABL1 kinázovej doméne môžu zohrávať dôležitú úlohu v mechanizme rezistencie CML pacientov na liečbu TKI aj tzv. BCR-ABL1 nezávislé mutácie. Sú to mutácie génov asociovaných aj s rôznymi inými malignitami než CML (napr. ASXL1, RUNX1, IKZF1, TET1/2, IDH1/2, JAK2, DNMT3A/3B, EZH2, WT1, NPM1, NRAS, KRAS, CBL, BCOR, CREBBP a TP53) a môžeme ich dokázať najmä u pacientov v pokročilých fázach leukémie. Dôležitým markerom rizika novej progresie CML do blastovej fázy sú zmeny v génoch IKZF1 a RUNX1, ktoré sa podieľajú na bunkovej diferenciácii (5). V klinickej štúdii, ktorá vyšetřovala panel génových mutácií spájaných s myeloidnými malignitami, sa dokázalo, že prítomnosť mutácií v génoch zapojených do

Tabuľka. Odporúčania na výber TKI podľa mutácií Abl1 KD vyskytujúcich sa najčastejšie (7)

Mutácia	Výber TKI
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	dasatinib, bosutinib ^a alebo ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	nilotinib, bosutinib ^a alebo ponatinib
V299L	nilotinib alebo ponatinib
T315I	ponatinib

^aÚdaje týkajúce sa mutácií a klinickej rezistencie na bosutinib *in vivo* sú limitované. Niektoré *in vitro* údaje naznačujú, že mutácie E255K a E255V môžu byť málo senzitívne na bosutinib.

epigenetickej regulácie môže súvisieť s horšou odpoveďou na TKI u pacientov s CML nezávisle od iných klinických faktorov (6).

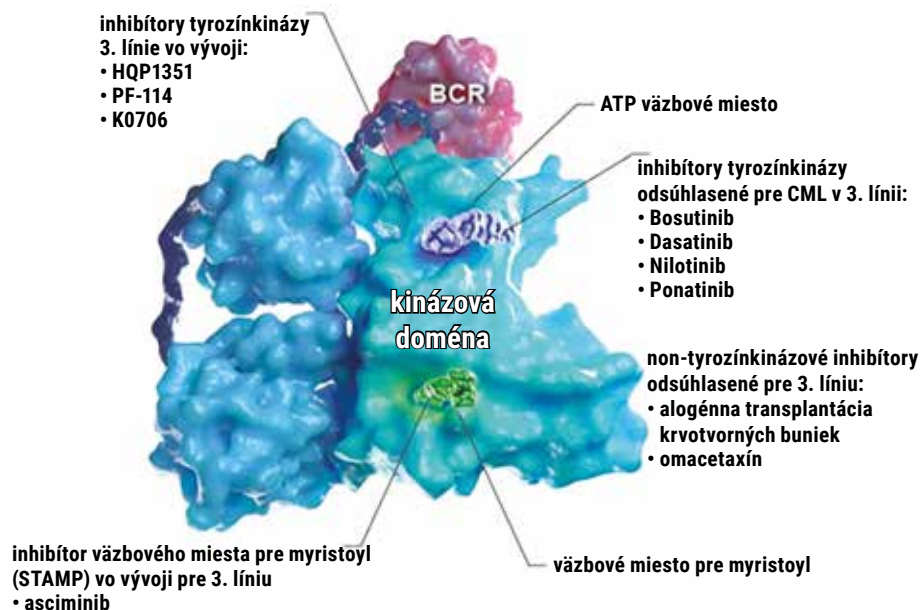
Ponatinib

Ponatinib je účinný TKI 3. generácie, ktorý v klinických štúdiách dokázal inhibičnú aktivitu proti viacerým mutáciám BCR-ABL kinázovej domény (8). Poskytuje šancu na dosiahnutie liečebnej odpovede aj u významne predliečených pacientov s mutáciami vrátane mutácie T315I, ktorá sa spája s rezistenciou na všetky ostatné TKI. Ponatinib je indikovaný u pacientov s CML s mutáciou T315I a pre pacientov rezistentných na viac ako dva TKI. V súčasnosti odporúčajú niektoré panely expertov zaradiť ponatinib do liečby už po zlyhaní jedného druhogeneračného TKI (2GTKI), keďže sa predpokladá, že pacient môže byť rezistentný aj na iný 2GTKI (9). O skúsenostiach s podávaním ponatinibu pacientom s CML v bežnej klinickej praxi (mimo klinických štúdií) sme referovali v časopise Onkológia v roku 2020, pričom išlo o údaje z viacerých centier pre liečbu CML v Slovenskej republike (10). V mediáne sledovania 21 mesiacov preživalo 72 % pacientov, pričom išlo o skupinu významne predliečených pacientov. Hlavným úskalím inak vysokoefektívnej liečby ponatinibom môže byť kardiotoxicita, a to najmä riziko tepenných oklúzií. V spomínanej klinickej štúdii PACE bola kumulatívna incidencia tepenných okluzívnych príhod (kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne cievné) 31 %, pričom 26 % bolo hodnotených ako závažné. Žilové tromboembolické príhody sa vyskytli u 6 % pacientov (8). Nová retrospektívna analýza nežiaducich tepenných okluzívnych udalostí zaznamenaných v štúdii PACE ukázala, že ich výskyt je nižší, než bolo pôvodne zaznamenané v štúdii (11). Aj výsledky klinickej štúdie OPTIC poukazujú na nižší výskyt tepenných okluzívnych príhod (12). Riziko kardiovaskulárnych komplikácií stúpa v kombinácii s rizikovými faktormi, ako

sú artérová hypertenzia, diabetes mellitus, hyperlipidémia, obezita a fajčenie. U pacientov s uvedenými rizikovými faktormi je potrebné liečbu ponatinibom vždy starostlivo zvažiť a v prípade jeho podávania zabezpečiť pravidelný monitoring s preventívnymi opatreniami (napr. na zväzovanie je antiagregačná profylaxia) v spolupráci s internistami a kardiológmi. Častým nežiaducim účinkom liečby ponatinibom je vznik alebo zhoršenie už existujúcej artériovej hypertenzie (8). U pacientov s nekontrolovanou artérovou hypertenziou by sa mala liečba ponatinibom prerušiť. Údaje z klinickej štúdie OPTIC poukazujú na fakt, že vaskulárna toxicita ponatinibu súvisí s jeho dávkou, a preto sa po dosiahnutí optimálnej liečebnej odpovede odporúča zväzovať zníženie dávky zo 45 mg (t. j. štandardná dávka) na 30 až 15 mg denne (12). Ponatinib dosiahol v štúdii OPTIC liečebnú odpoveď u významne predliečených rezistentných pacientov s mutáciou v BCR-ABL1 KD, ako aj u pacientov bez mutácie, pričom optimálne výsledky mali pacienti v ramene so štartovacou dávkou ponatinibu 45 mg denne a jeho znížením na 15 mg denne po poklese BCR-ABL1IS ≤ 1 %. Medzi najčastejšie nehematologické nežiaduce účinky v štúdii patrila artérová hypertenzia (28 %), bolesť hlavy (18 %) a elevácia enzýmu pankreatická lipáza (17 %). Trombocytopenia bola prítomná u 40 % pacientov a neutropénia u 26 % pacientov v štúdii. Cievné okluzívne príhody sa vyskytli u 6 % pacientov, pričom najmenší výskyt bol pri dávkovaní 15 mg denne.

Alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek

Prvá alogénna transplantácia kostnej drene u pacienta s CML bola realizovaná v roku 1967 a darcom bol syngénny súrodeneц (13). Následne sa vďaka rozvoju metód HLA typizácie, ako aj spôsobov imunosupresie (najmä cyklosporín A) stala CML jednou z najčastejších indikácií pre alogénnu transplantáciu krvotvorných

Obrázok. Nové liečebné možnosti v porovnaní so súčasnými terapiami CML ≥ 3 . línii (21)

buniek (TKB), a to predovšetkým u mladších pacientov s dostupným HLA zhodným darcom. CML bola prvým ochorením, pri ktorom sa dokázal po transplantácii efekt štepu proti leukémii a v prípade relapsu sa aplikovala infúzia darcovských lymfocytov (14). Trend v TKB pre CML sa zmenil po roku 2000 zavedením prvogeneračného TKI imatinibu do liečby CML. Počet pacientov transplantovaných pre CML začal postupne klesať a v súčasnosti je TKB rezervovaná pre pacientov, ktorým zlyhá liečba viac ako dvoma druhoгенераčnými TKI a aj liečba ponatinibom alebo majú závažné prejavy intolerancie na viaceré TKI. Transplantácia krvotvorných buniek je indikovaná aj u pacientov v akcelerovanej a blastovej fáze, avšak ideálne až po dosiahnutí hematologickej remisie alebo aspoň chronickej fázy ochorenia. U mladších pacientov s tzv. varovnými znakmi v čase diagnózy CML (fibróza kostnej drene, rizikové cytogenetické zmeny ako napr. +8, duplicitný Ph-chromozóm, i(17q), +19, -7/7q-, 11q23 a komplexné zmeny v karyotype) alebo u pacientov vo vysokom rizikovom skóre sa odporúča realizovať HLA typizáciu pacienta a jeho súrodencov. Pri zvažovaní alogénnej TKB je dôležité posúdiť tzv. EBMT rizikové skóre (Gratwohl index), ktoré zohľadňuje vek pacienta, štádium ochorenia, časový interval medzi diagnózou a transplantáciou, typ darcu a vzťah medzi pohlavím darcu a príjemcu (15). Alogénna TKB je aj v súčasnosti zaťažená značným rizikom morbidít (asi 45 %) a mortality (8 – 20 %) (16). V prípade relapsu

po alogénnej TKB sa môžu opäť použiť TKI ideálne v kombinácii s infúziou darcovských lymfocytov.

Omacetaxín

Omacetaxín bol schválený FDA v roku 2012 v USA na liečbu pacientov s CML s pozitívnym Ph chromozómom v chronickej alebo akcelerovanej fáze, u ktorých zlyhala liečba aspoň dvomi TKI vrátane pacientov s mutáciou T315I. Je to inhibítory proteínovej translácie, ktorý pôsobí odlišným mechanizmom ako známe TKI. Blokuje syntézu proteínov na ribozómoch vrátane Bcr-Abl1 proteínu (17). Používanie omacetaxínu v liečbe CML v USA je na základe výsledkov dvoch registračných klinických štúdií: klinická štúdia s pacientmi s mutáciou T315I a klinická štúdia s pacientmi so zlyhaním liečby aspoň dvoma TKI (18, 19). V mediáne sledovania 19 mesiacov dosiahlo kompletnú cytogenetickú remisiu 16 % pacientov a hlbokú molekulovú odpoveď 17 % pacientov. U 61 % pacientov poklesol klon buniek s mutáciou T315I na takmer nedetegovateľnú hodnotu. Prežívanie bez progresie bolo < 10 mesiacov a celkové prežívanie < 4 roky (20). Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky stupňa 3/4 bola trombocytopenia (67 %), neutropénia (47 %) a anémia (37 %). Omacetaxín sa v uvedených klinických štúdiách podával subkutánne v úvodnej dávke 1,25 mg/m² dvakrát denne 14 dní v 28-dňovom cykle až do dosiahnutia hematologickej remisie, pričom následná udržiavacia dávka bola 1,25 mg/m² dvakrát denne 7 dní

28-dňového cyklu do 24 mesiacov alebo do progresie či do vzniku toxicity. V USA sa omacetaxín používa u pacientov s CML, ktorí už boli liečení TKI alebo z dôvodu toxicity ich už nemôžu užívať a ktorí nie sú vhodní na alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek (21).

Asciminib

Asciminib je nový BCR-ABL1 inhibítory špecificky cieleň na väzbové miesto pre myristoyl (STAMP inhibítory, Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket inhibítory) (22). Na rozdiel od známych TKI, ktorých cieľom je inhibícia ATP väzbového miesta, asciminib pôsobí jedinečným mechanizmom – na myristoylové väzbové miesto ABL1 a inhibuje tak fúzy proteín non-ATP kompetitívnym alosterickým spôsobom (obrázok) (21). Vďaka tomuto unikátnemu mechanizmu inhibície odlišného od v súčasnosti dostupných TKI má asciminib aktivitu proti BCR-ABL1 s ATP viazanými rezistentnými mutáciami vrátane mutácie T315I (23). Predstavuje tak veľmi dôležitý objav v liečbe pacientov s rezistenciou a/alebo intoleranciou TKI.

V októbri 2021 FDA odsúhlasila v USA použitie asciminibu v liečbe Ph pozitívnej CML v chronickej fáze u dospelých pacientov liečených už dvoma alebo viacerými TKI a pre pacientov s mutáciou T315I. Súhlas s liečbou asciminibom bol založený na podklade výsledkov klinickej štúdie ASCEMBL fázy III a fázy I (NCT02081378) štúdie, ktorá zahŕňala pacientov s Ph+ CML s mutáciou T315I. Do klinickej štúdie ASCEMBL boli zahrnutí dospelí pacienti s CML v chronickej fáze predtým liečení aspoň 2 TKI (24, 25). Štúdia porovnáva dve ramená – rameno pacientov liečených bosutinibom v dávke 500 mg denne s ramenom pacientov liečených asciminibom v dávke 40 mg dvakrát denne. Primárnym cieľom štúdie bola analýza molekulovej odpovede (BCR-ABL1IS \leq 0,1%) po 24 týždňoch liečby. Medián sledovania bol 14,9 mesiaca. Molekulovú odpoveď v 24. týždni liečby dosiahlo 25,5 % pacientov v ramene s asciminibom verzus 13,2 % pacientov v ramene s bosutinibom. Medzi najčastejšie nežiaduce vedľajšie účinky v ramene s asciminibom boli artériová hypertenzia (11,5 %), hnačky a nauzea (11,5 %), infekcie horných dýchacích ciest (7,1 %), muskuloskeletálne bolesti (6,4 %), trombocytopenia (28,8 %), neutropénia

(21,8 %), anémia (9,6 %) a zvýšenie pankreatickej amylázy a lipázy (5 %). V ramene s bosutinibom bola najčastejším nežiaducim účinkom hnačka (71,1 %). Trombocytopenia sa vyskytla u 18,4 % a neutropénia u 21,1 % pacientov. Artériové okluzívne príhody sa vyskytli u 5 pacientov (3,2 %) v ramene s asciminibom a u jedného pacienta v ramene s bosutinibom. Klinická štúdia dokázala superioritu efektivity asciminibu v porovnaní s bosutinibom a podporuje použitie asciminibu ako novej liečebnej možnosti pre pacientov, ktorí sú rezistentní alebo netolerujú viac ako dva TKI.

Keďže cieľom asciminibu je väzobné miesto na ABL1 pre myristoyl, môže sa viazať v kombinácii s ATP kompetitívnymi TKI (26). Kombinácia asciminibu s ponatinibom v klinicky relevantných koncentráciách bola efektívna proti zloženým mutáciám vrátane mutácie T315I a znížila toxicitu ponatinibu (27). Viaceré klinické štúdie a výskumy sa zaoberajú kombináciou asciminibu s ATP-kompetitívnymi TKI, zatiaľ však tento spôsob liečby nie je súčasťou klinickej praxe.

V rámci subanalýzy klinickej štúdie NCT02081378 sa analyzovala liečebná odpoveď na asciminib aj u pacientov s mutáciou T315I. Kompletnú hematologickú odpoveď dosiahlo 88 % z pacientov, ktorí vstupne neboli v hematologickej remisii. Kompletnú cytogenetickú remisiu dosiahlo 41 % pacientov, ktorí na začiatku štúdie neboli v cytogenetickej remisii a 24 % pacientov dosiahlo po 12 mesiacoch liečby aj molekulovú odpoveď vrátane 14 % pacientov rezistentných na ponatinib (25).

Na základe analýzy účinnosti a bezpečnosti asciminibu v uvedených klinických štúdiách sa odporúča iniciálna dávka pre pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze, ktorí boli už liečení aspoň dva TKI a nemajú mutáciu T315I 40 mg dvakrát denne alebo 80 mg denne a pre pacientov s mutáciou T315I 200 mg dvakrát denne. Asciminib sa odporúča užívať nalačno. Hoci v súčasnosti predstavuje STAMP inhibítor liečebnú možnosť až 3. línie po zlyhaní aspoň dvoch TKI, prebiehajú klinické štúdie zaoberajúce sa možnosťou jeho postavenia aj do 1. línie liečby CML (klinická štúdia NCT04971226).

Záver

V súčasnosti majú lekári, ktorí liečia CML, pre svojich pacientov k dispozícii päť TKI (imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib

a ponatinib). Hoci u väčšiny pacientov s CML sa očakáva normálne prežívanie podobné populácii bez CML a časť z nich môže po určitom období liečbu TKI ukončiť v rámci tzv. remisie bez liečby, problémom zostáva skupina pacientov so zlyháváním viacerých TKI. Dôvodom zlyhania liečby môže byť zhoršená adhérenca pacienta k užívaniu TKI, intolerancia alebo rezistencia na TKI. Výber 3. a vyššej línie liečby závisí od cytogenetického nálezu v kostnej dreni, dôkazu prípadných mutácií v BCR-ABL1 kinázovej doméne, profilu nežiaducich účinkov jednotlivých TKI vo vzťahu k pridruženým ochoreniam pacienta a jeho veku. Nádejou do budúcnosti pre túto rizikóvu skupinu je implementácia nových liečebných možností s iným mechanizmom účinku ako TKI (napr. asciminib) prípadne ich kombinácia s doteraz používanými TKI. V rámci klinických štúdií sa skúma použitie kombinácie TKI s liekmi používanými aj pre iné hematologické malignity (napr. Bcl-2 inhibítory, pegylovaný interferón alfa-2a, omacetaxín, hypometylačné látky). U mladších pacientov so zlyháváním viacerých TKI vrátane ponatinibu alebo u pacientov v pokročilých fázach CML má naďalej svoje postavenie aj alogénna transplantácia krvotvorných buniek.

Nemám potenciálny konflikt záujmov v súvislosti s článkom. V minulosti som spolupracovala so spoločnosťami Angelini, Novartis a Sandoz.

Literatúra

1. Chopade P, Akard LP. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia over time in the era of tyrosine kinase inhibitors. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(11):710-723.
2. Mikušková E, Rohoň P, Chudej J, et al. Odporúčania pre manažment pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou v Slovenskej republike. Oncol Suppl., 2021;16(S1):3-22.
3. Kafková A, Tóthová E. Pokroky v molekulovom monitoringu a význam skriningu BCR/ABL1 mutácií pri Ph pozitívnej chronickej myelocytovej leukémii. Onkológia (Bratisl). 2019;14(1):17-22.
4. Deininger MW, Hodgson JG, Shah NP, et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. Blood. 2016;127(6):703-712.
5. Branford S, Wang P, Yeung DT, et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. Blood. 2018;132(9):948-961.
6. Kim T, Tyndel MS, Kim HJ, et al. Spectrum of somatic mutation dynamics in chronic myeloid leukemia following tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2017;129(1):38-47.
7. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. Chronic myelogenous leukemia. EuropeanLeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34:966-984.
8. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5 year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393-404.
9. Lipton LH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in third line setting, for chronic

10. Slezáková K, Demitrovičová L, Oravcová I, et al. Prvé skúsenosti s liečbou ponatinibom u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou v podmienkach bežnej klinickej praxe. Onkológia (Bratisl.). 2020;15(6):450-454.
11. Januzzi JL, Garasic JM, Kasner SE, et al. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee. Journal of Hematology & Oncology. 2022;15(1):1.
12. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood 2021;138(21):2042-2050.
13. Holt JA, Woodliff HJ, Davis RE, et al. Radiation and marrow infusion in leukemia. Observations on a patient with chronic granulocytic leukemia treated with whole-body radiation and infusion of isogeneic marrow. Australas Radiol. 1967;11(1):63-66.
14. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, et al. Donor lymphocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. Blood. 1990;76(12):2462-2465.
15. Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):749-756.
16. Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for allo- and autoSCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2015. Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1037-1056.
17. Gandhi V, Plunkett W, Cortes JE, et al. Omacetaxine: a protein translation inhibitor for treatment of chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res. 2014;20(7):1375-1740.
18. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. Blood. 2012;120(13):2573-80.
19. Cortes J, Digumarti R, Parikh PM, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2013;88(5):350-4.
20. Cortes J, Kantarjian HM, Rea D, et al. Final analysis of the efficacy and safety of omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic or accelerated phase chronic myeloid leukemia: results with 24 months of follow up. Cancer. 2015;121(10):1637-44.
21. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. J Hematol Oncol. 2021;14(1):44.
22. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacov SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analyses of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. Leuk Reser. 2020;98:106458.
23. Wylie AA, Shoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. Nature. 2017;543(7647):733-7.
24. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A Phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021;138(21):2031-2039.
25. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. N Engl J Med. 2019;381:2315-26.
26. Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. Discovery of asciminib (ABL001), an allosteric inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL1. J Med Chem. 2018;61(18):8120-35.
27. Eide CA, Zabriske MS, Savage SL, et al. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants. Cancer Cell. 2019;36(4):431-435.

SK2206085195

MUDr. Katarína Slezáková, PhD.

Klinika hematológie
a transfuziologie LF UK a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
slezakova@pe.unb.sk

