

ELN odporúčania na manažment pacientov s CML 2013

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 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.

ELN recommendations for management of CML patients 2013

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 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.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 242–246

Úvod

Manažment CML prešiel výraznými zmenami za pomerne krátke časové obdobie posledného desaťročia, počnúc alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek (TKB) a interferónom alfa až po tyrozínkinázové inhibítory (TKI) (1, 2). Pre optimálny výsledok liečby je potrebné poznať definíciu jednotlivých fáz ochorenia, možné terapeutické prístupy, ciele liečby a frekvenciu monitorovania pacientov, ako aj interpretáciu výsledkov cytogenetického a molekulovo-genetického vyšetrenia.

Definície

Definície jednotlivých fáz ochorenia sa nezmenili. Väčšina pacientov je diagnostikovaných v **chronickej fáze** (CP), malé percento v **akcelerovanej** (AP) alebo **blastovej fáze** (BP) (3, 4), (tabuľka 1).

Prognostické faktory v čase diagnózy.

Novodiagnostikovaných pacientov stratifikujeme do jednotlivých rizikových skupín podľa Sokalovho (5), Hasfordovho (6) a EUTOS (7) indexu (tabuľka 2). Tieto 3 prognostické skórovacie systémy založené na jednoduchých klinických a laboratórnych parametroch majú stále svoj význam. Žiadne z nich nie je lepšie alebo vhodnejšie a zdá sa, že pacienti v strednom riziku sa nesprávajú ináč ako nízkorizikovní pacienti. Preto, bez ohľadu na to, ktorý skórovací systém sa používa, panel ELN odporúča rozdeliť pacientov na nízko- (vrátane stredne) a vysokorizikových (1). Delécia 9. chromozómu

Tabuľka 1. Definície akcelerovanej a blastovej fázy podľa ELN a WHO

Akcelerovaná fáza	Definícia
ELN kritériá	Blasty v PK a KD 15 – 29 %, alebo blasty + PMy v PK a KD > 30 %, pričom blasty < 30 % Bazofily v PK \geq 20 % Perzistentná trombocytopenia (< 100 x 10 ⁹ /l) bez súvislosti s liečbou Klonálne chromozómové abnormality v Ph+ bunkách počas liečby
WHO kritériá	Blasty v PK a KD 10 – 19 % Bazofily v PK \geq 20 % Perzistentná trombocytopenia (< 100 x 10 ⁹ /l) bez súvislosti s liečbou Klonálne chromozómové abnormality v Ph+ bunkách počas liečby Trombocytóza (> 1 000 x 10 ⁹ /l) nereagujúca na liečbu Zväčšujúca sa slezina a stúpajúce leukocyty nereagujúce na liečbu
Blastová fáza	
ELN kritériá	Blasty v PK a KD \geq 30 % Extramedulárna blastová proliferácia s výnimkou sleziny
WHO kritériá	Blasty v PK a KD \geq 20 % Extramedulárna blastová proliferácia, s výnimkou sleziny Rozsiahle zhluky blastov v KD potvrdené histologicky
Vysvetlivky: ELN – European LeukemiaNet, WHO – World Health Organisation, PK – periférna krv, KD – kostná dreň, PMy – promyelocyty, Ph – Philadelphia	

a variantné translokácie nemajú prognostický význam (8), avšak klonálne 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) (13, 14). 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 (1). Major zmeny, ktoré sa vyvinú v priebehu liečby TKI, sú považované za signál akcelerácie (3, 4).

Mnohé iné faktory v čase diagnózy, ako genetický polymorfizmus, typ transkriptu (b3a2 vs. b2a2), pre-existujúce mutácie BCR-ABL kinázovej domény, hladina transkriptu, môžu mať prognostický význam, zatiaľ sú však stále v štádiu výskumu (3, 4).

Hematologická, cytogenetická a molekulová remisia. U pacienta s CML liečeného inhibítormi tyrozínkinázy sledujeme dosiahnutie hematologickej, cytogenetickej a molekulovej remisie ochorenia (1, 3, 4). Kompletná hematologická remisia znamená počet Tr < 450 · 10⁹/L, Leu < 10 · 10⁹/L, diferenciál bez nezrelých granulocytov a < 5 % bazofilov a nehmätná slezina.

Tabuľka 2. Výpočet relatívneho rizika

	Výpočet	Rizikové skupiny
Sokalov index	$0,0116 \times (\text{vek v rokoch} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{veľkosť sleziny v cm pod RO} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{počet Tr} \times 10^9/l) / 700] - 0,563 + 0,08887 \times (\% \text{ blastov v PK} - 2,10)$	nízke riziko: < 0,8 stredné riziko: 0,8 – 1,2 vysoké riziko: > 1,2
Hasfordov index	$(0,666 \times \text{vek} + 0,042 \times \text{veľkosť sleziny v cm pod RO} + 0,0584 \times \% \text{ blastov v PK} + 0,0413 \times \% \text{ eozinofilov v PK} + 0,20399 \times \text{bazofily} + 1,0956 \times \text{počet trombocytov}) \times 1000$ vek: 0 – < 50 rokov, 1 – iné, bazofily: 0 – < ako 3 %, 1 – iné, trombocyty: 0 – < 1 500 × 10 ⁹ /l, 1 – iné	nízke riziko: ≤ 780 stredné riziko: ≤ 1 480 vysoké riziko: > 1 480
EUTOS skóre	7 × % bazofilov v PK + 4 × veľkosť sleziny v cm pod RO	nízke riziko: ≤ 87 vysoké riziko: > 87
Vysvetlivky: RO – rebrový oblúk, Tr – trombocyty, PK – periférna krv		

Na stanovenie cytogenetickej remisie sa využíva analýza chromozómov metafázových buniek kostnej drene (CBA – chromosome banding analysis). Iba táto môže byť použitá na stanovenie stupňa cytogenetickej remisie, pričom analyzovaných by malo byť minimálne 20 metafáz, aby bol výsledok validný. FISH (fluorescenčná in situ hybridizácia) interfázových bunkových jadier môže nahradiť CBA metafázových buniek kostnej drene iba na stanovenie kompletnej cytogenetickej remisie (< 1 % BCR/ABL pozitívnych jadier z 200 vyšetrovaných) (1, 4, 9). Stupeň cytogenetickej odpovede sa hodnotí podľa tabuľky 3.

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 %. Logaritmickej redukcia sa stanovuje porovnaním so štandardom, teda baseline, na základe klinickej štúdie IRIS, neporovnáva sa aktuálna hodnota s hodnotou z obdobia diagnózy u konkrétneho pacienta (1). Molekulová remisia sa stanovuje len s použitím IS (international scale) na základe pomeru BCR/ABL transkriptov k ABL transkriptom (4, 10). 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, 4,5 a 5 log. Termín kompletná molekulová remisia sa už neodporúča používať, mal by byť nahradený termínom molekulovo nedetegovateľná leukémia so špecifikáciou počtu transkriptov kontrolného génu (tabuľka 4).

Prehľad klinických štúdií

Imatinib. Niekoľko štúdií s imatinibom v prvej línii bolo aktualizovaných alebo novoreportovaných. Percento pacientov, ktorí dosiahli kompletnú cytogenetickú remisiu (KCR) a VMR po 1 roku liečby imatinibom 400 mg denne, bolo 49 – 77 % a 18 – 58 % (11 – 13). So zvýšením dávky na 600 – 800 mg KCR dosiahlo 63 – 88 % a VMR 43 – 47 %. U vysokorizikových pacientov bola KCR po 1 roku zaznamenaná u 48 – 64 % a VMR u 16 – 40 % pacientov (11 – 13). Prežitie bez progresie po 5 rokoch u všetkých pacientov sa pohybuje na úrovni 83 – 94 %, celkové prežitie 83 – 97 %.

Počet pacientov stále liečených imatinibom aj po 8 rokoch je približne 50 % (14, 15).

Druhogenračné 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-krát denne a imatinib 400 mg denne, signifikantne viac pacientov dosiahlo KCR po 1 a 2 rokoch (80 % vs. 65 % a 87 % vs. 77 %), VMR po 1 roku (50 % vs. 27 %) a 3 rokoch (73 % vs. 53 %) a MR^{4,5} po 3 rokoch (32 % vs. 15 %) (12). Štúdia DASISION porovnávajúca dasatinib 100 mg a imatinib 400 mg reportovala signifikantne viac KCR po 1 roku (83 % vs. 72 %), avšak nie po 2 rokoch (85 % vs. 82 %), signifikantne viac MMR po 1 roku (46 % vs. 23 %) a 3 rokoch (68 % vs. 55 %) a MR^{4,5} po 3 rokoch (22 % vs. 12 %) (13). Štúdia BELA, ktorá porovnávala bosutinib 500 mg a imatinib 400 mg, potvrdila lepšie dosiahnutie VMR po 1 roku u pacientov liečených bosutinibom (41 % vs. 27 %), avšak dosiahnutie KCR bolo podobné (70 % vs. 68 %) (16).

Druhogenračné 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) (17, 18) a v 42 % po 5 rokoch (dasatinib) (19, 20) stabilitu už dosiahnutej KCR a prežitie bez progresie v 57 % po 4 rokoch s nilotinibom (18) a v 56 % po 5 rokoch s dasatinibom (20).

Bosutinib bol schválený neskôr na druhú a ďalšiu líniiu liečby pacientov s CML intolerantných alebo rezistentných na imatinib. Veľkú cytogenetickú remisiu (VCR) dosiahol 58 % a KCR 48 % imatinib rezistentných pacientov (21). Ponatinib, inhibujúci mutáciu T315I (22), dosiahol u pacientov rezistentných na 2 alebo 3 TKI, VCR v 56 %, KCR v 46 % a VMR v 34 % pacientov, s lepšími výsledkami u pacientov s kratšou anamnézou ochorenia a liečby.

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek. Stále zostáva jedinou dostupnou metódou, ktorá vráti pacientov do molekulovej negativity, je však determinovaná rizikom morbidity a mortality. Prospektívna štúdia zrealizovaná German CML Study

Tabuľka 3. 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 %
Veľká = kompletná + parciálna cytogenetická remisia	

Tabuľka 4. Hodnotenie dosiahnutej molekulovej remisie

MR ^{4,0}	≥ 4 log redukcia	≤ 0,01 % ⁵
MR ^{4,5}	≥ 4,5 log redukcia	≤ 0,0032 % ⁵
MR ^{5,0}	≥ 5 log redukcia	≤ 0,001 % ⁵

Group zahrnula 84 pacientov (medián veku 37 rokov) dostávajúcich myeloablatívny režim s následnou alogénnou transplantáciou v rokoch 2003 – 2008 ako prvólíniovú liečbu (n = 19) alebo po zlyhaní imatinibu (n = 37 v CP, n = 28 v AP), s príbuzenským (36 %) alebo nepríbuzenským (64 %) darcom (23). Celkové prežitie 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.

CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant) reportovalo retrospektívne 306 pacientov nad 40 rokov dostávajúcich prípravny režim s redukovanou intenzitou alebo nemyeloablatívny v rokoch 2001 – 2007 (24). Približne polovica z nich bola v čase transplantácie v CP a 74 % dostávalo pred transplantáciou imatinib. V 3 vekových skupinách – 40 – 49, 50 – 59 a > 60 rokov bolo celkové prežívanie 54 %, 52 % a 41 %, prežívanie bez leukémie 35 %, 32 % a 16 %, mortalita spojená s transplantáciou 18 %, 20 % a 13 % a incidencia relapsu 36 %, 43 % a 66 %.

V Hammersmith Hospital bolo celkové 6-ročné prežitie pacientov transplantovaných v rokoch 2000 – 2010 na úrovni 89 %, 60 % a 30 % pre pacientov s EBMT rizikovým skóre 0 – 2, 3 a > 3. Výsledky pacientov transplantovaných v blastovej fáze nie sú dobré, s celkovým prežitím na úrovni 10 % (25).

Prídavné klonálne cytogenetické abnormality. Môžu sa vyskytnúť v Ph+ bunkách (CCA/Ph+ – clonal chromosomal abnormalities), tento prípad označujeme ako klonálna cytogenetická evolúcia. Definuje zlyhanie liečby TKI a je spojená s kratším celkovým prežívaním na druholíniovom imatinibe (po zlyhaní IFN), avšak nie na druholíniovom nilotinibe alebo dasatinibe (4, 26). Klonálne cytogenetické abnormality v Ph- bunkách (CCA/Ph-) sa vyskytujú u 5 – 10 % pacientov a pri absencii dysplázie sa nezdá, že by negatívne ovplyvňovali výsledok (4, 27). Výnimkou sú abnormality chromozómu 7 (monozómia 7 a del(7q)), kde niektoré prípady indikujú riziko myelodysplázie a akútnej leukémie a vyžadujú dlhodobé sledovanie pomocou histológie kostnej drene. Ostatní pacienti s CCA/Ph- vyžadujú histo-

Tabuľka 5. Definície odpovedí na prvoliniovú 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

Tabuľka 6. Definície odpovedí na druholíniovú liečbu v prípade zlyhania imatinibu

	Optimálna odpoveď	Varovné znaky	Zlyhanie liečby
Vstupne	NA	Nedosaiahnutie alebo strata KHR na imatinibe Nedostatočná CG remisia Vysoké riziko	NA
3 mesiace	Ph+ ≤ 65 % a/alebo BCR-ABL ≤ 10 %	Ph+ 65 – 95 % a/alebo BCR-ABL ≥ 10 %	< KHR alebo Ph+ > 95 % alebo nové mutácie
6 mesiacov	Ph+ ≤ 35 % a/alebo BCR-ABL ≤ 10 %	Ph+ 35 – 65 %	Ph+ > 65 % a/alebo BCR-ABL > 10 % a/ alebo nové mutácie
12 mesiacov	Ph+ 0 a/alebo BCR-ABL < 1 %	Ph+ 1 – 35 % a/alebo BCR- -ABL 1 – 10%	Ph+ ≥ 35 % a/alebo BCR-ABL > 10 % a/ alebo nové mutácie
Následne, kedykoľvek počas liečby	BCR-ABL ≤ 0,1 %	BCR-ABL > 0,1 % CCA/Ph- (-7 alebo 7q-)	Strata KHR Strata KCyR alebo PCyR 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, PCyR – parciálna cytogenetická remisia, VMR – veľká molekulová remisia

logické vyšetrenie kostnej drene len v prítomnosti cypopénie alebo dysplastických zmien periférnej krvi.

Odpoveď na liečbu

Odpoveď na liečbu tyrozínkinázovými inhibítormi je najdôležitejší prognostický faktor. ELN odporúčania 2013 definujú odpoveď na liečbu nezávisle od použitého TKI (tabuľka 5). **Optimálna odpoveď** znamená, že nie je žiadna indikácia, že zmena liečby môže signifikantne zlepšiť výsledok. Je asociovaná s dlhodobou najlepšimi výsledkami – dĺžka života je porovnateľná s bežnou populáciou. **Zlyhanie liečby** hovorí, že riziko progresie ochorenia je signifikantné, pacient by mal dostať inú liečbu, ak je dostupná a aplikovateľná. Medzi týmito dvomi sa nachádza intermediárna zóna, tzv. **varovné znaky** (predtým suboptimálna odpoveď), ktorá znamená, že charakteristika ochorenia a odpoveď na liečbu vyžadujú starostlivejšie a frekventovanejšie monitorovanie, teda molekulové a cytogenetické, v priebehu menej ako 3 mesiacov a analýzu mutácií (1).

Pri definíciách odpovede je kontroverzným bodom hodnota skorej molekulovej remisie – po 3 mesiacoch liečby. Hladina BCR-ABL transkriptov nad 10 % bola reportovaná ako prognosticky signifikantná vo viacerých štúdiách (28 – 30). 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 (1). Zlyhanie rozoznávame primárne (neschopnosť dosiahnuť danú odpoveď v daný čas) a sekundárne (strata odpovede).

Definície odpovede na druholíniovú liečbu sú uvedené v tabuľke 6. Sú limitované na nilotinib a dasatinib, avšak kým budú dostupné viaceré údaje, môžu byť dočasne použité aj pre ostatné TKI.

Liečebné odporúčania

V prvej línii u novodiagnostikovaného pacienta s CML môžeme použiť niektorý z 3 tyrozínkinázových inhibítov: **imatinib** 400 mg denne,

nilotinib 2-krát 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-krát 400 mg denne, nilotinib 2-krát 400 mg denne, dasatinib 2-krát 70 mg denne (1). Bosutinib 500 mg denne a ponatinib 45 mg denne boli schválené FDA pre pacientov intolerantných alebo rezistentných na predchádzajúcu liečbu TKI.

Skorá zmena liečby z imatinibu na 2. generáciu TKI je stále diskutabilná. V prospech zmeny svedčia údaje takmer zo všetkých klinických štúdií týkajúcich sa imatinibu, nilotinibu a dasatinibu vrátane pravdepodobnosti dosiahnutia lepšej odpovede, a taktiež prežitia bez progresie a celkového prežitia. Na druhej strane nie sú žiadne údaje z prospektívnych štúdií na skorú zmenu liečby, proti nej svedčia retrospektívne analýzy podskupín pacientov, rozdiely sú oveľa viac signifikantné pre odpovede ako pre výsledky, zmena liečby môže byť výhodná len u malej skupiny pacientov, proti nej svedčia aj rôzne nežiaduce účinky a v neposlednom rade aj cena 2. generácie TKI.

Použitie busulfanu sa neodporúča. Hydroxyurea sa môže krátkodobo použiť na redukciu leukocytózy do definitívneho potvrdenia diagnózy CML. IFN alpha samotný sa odporúča len vo výnimočných prípadoch, keď nemôžu byť použité TKI. Kombinácia TKI a IFN alpha by mohla byť účinná, zatiaľ je však stále predmetom klinických štúdií (31). Cytotoxická chemoterapia sa nikdy neodporúča u pacientov v chronickej fáze, avšak môže dobre kontrolovať blastovú fázu a pripraviť pacienta pred alogénnou TKB. Liečebné odporúčania pre pacientov v chronickej fáze sumarizuje tabuľka 7.

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek je stále dôležitou liečbou u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu TKI. Za posledných 14 rokov sa načasovanie transplantácie posunulo do tretej alebo štvrtej línii po zlyhaní druholíniových TKI. Súčasná situácia je však 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 druholíniový TKI. Pacienti v blastovej fáze by mali dostať intenzívnu chemoterapiu s TKI alebo bez nich, s následnou alogénnou TKB po dosiahnutí druhej chronickej fázy. Prípravný režim by mal byť myeloablatívny. Otázka používania TKI po transplantácii nie je jasná.

Liečebné odporúčania pre pacientov v akcelerovanej alebo blastovej fáze sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 7. Liečebné odporúčania pre pacientov v chronickej fáze

Prvá línia
Imatinib alebo nilotinib alebo dasatinib
HLA-typizácia pacienta a súrodencov v prípade varovných znakov v čase diagnózy (vysoké riziko, klonálne chromozómové abnormality v Ph+ bunkách – major (predovšetkým trizómia Ph, 8, 19, inv17)
Druhá línia, intolerancia prvolíniového TKI
Niektorý iný TKI odporúčaný v 1. línii (imatinib, nilotinib, dasatinib)
Druhá línia, zlyhanie prvolíniového imatinibu
Nilotinib alebo dasatinib alebo bosutinib alebo ponatinib
HLA-typizácia pacienta a súrodencov
Druhá línia, zlyhanie prvolíniového nilotinibu
Dasatinib alebo bosutinib alebo ponatinib
HLA-typizácia pacienta a súrodencov, vyhľadávanie nepríbuzného darcu, zväžiť aloTKB
Druhá línia, zlyhanie prvolíniového dasatinibu
Nilotinib alebo bosutinib alebo ponatinib
HLA-typizácia pacienta a súrodencov, vyhľadávanie nepríbuzného darcu, zväžiť aloTKB
Tretia línia, zlyhanie a/alebo intolerancia 2 TKI
Niektorý iný TKI, ktorý nebol použitý, aloTKB u vhodných pacientov
Ktorákoľvek línia, mutácia T315I
Ponatinib
HLA-typizácia pacienta a súrodencov, vyhľadávanie nepríbuzného darcu, zväžiť aloTKB

Prerušenie liečby, gravidita

Pacient s CML, ktorý optimálne odpovedá na liečbu, by v nej mal pokračovať v odporúčanej dávke. Prebehlo a prebieha niekoľko pokusov o ukončenie liečby imatinibom v rámci klinických štúdií u pacientov s hlbokou molekulovou remisiou (MR^{4.5} alebo hlbšou) (32 – 34). Približne 40 % z nich ostalo v rovnakom stupni hlbokoj molekulej remisie v sledovaní 1 – 4 roky. Takmer všetci z tých, u ktorých bol zaznamenaný molekulový relaps, opäť dosiahli rovnako výraznú 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.

Prerušenie liečby môžeme zväžiť u individuálneho pacienta mimo klinických štúdií, ak je možné realizovať mesačne vysokokvalitné a certifikované monitorovanie molekulej remisie. Toto je čiastočne prirovnateľné ženám vo fertilnom veku, ktoré dosiahli optimálnu odpoveď, keďže koncepcia a gravidita sú kontraindikované počas liečby TKI. V prípade, že títo pacienti majú stabilnú optimálnu odpoveď počas 2 rokov, môžeme zväžiť prerušenie liečby TKI s použitím interferónu alfa alebo bez neho za frekventného molekulového monitorovania.

Tabuľka 8. Liečebné odporúčania pre pacientov v akcelerovanej alebo blastovej fáze

	Imatinib 400 mg 2-krát denne alebo
Akcelerovaná alebo blastová fáza u novodiagnostikovaných pacientov, bez predchádzajúcej liečby TKI	Dasatinib 70 mg 2-krát denne alebo 140 mg 1-krát denne Hľadanie darcu krvotvorných buniek AloTKB sa odporúča u všetkých pacientov v BP, u pacientov 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 aloTKB Chemoterapia je často vyžadovaná ako príprava na aloTKB
Vysvetlivky: TKI – tyrozínkinázové inhibítory, TKB – transplantácia krvotvorných buniek, BP – blastová fáza, AP – akcelerovaná fáza	

Monitorovanie pacientov a liečebných odpovedí

Monitorovanie by sa malo uskutočniť pomocou molekulového alebo cytogenetického vyšetrenia, alebo najlepšie oboch (tabuľka 9), v závislosti od lokálnych možností a stupňa molekulej štandardizácie používaného laboratória (1, 3, 4).

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. Pre výsledky PCR nie je nezvyčajná fluktuácia, čiastočne aj z dôvodu technických možností laboratória. Ak však hladiny transkriptov stúpnu viac ako 5-násobne v nasledujúcom vyšetrení a prišlo k strate VMR, testovanie by sa malo zopakovať v kratšom časovom intervale a mala by sa overiť compliance pacienta.

Cytogenetickú odpoveď hodnotíme po 3, 6 a 12 mesiacoch až do dosiahnutia kompletnej cytogenetickej remisie, následne potom každých 12 mesiacov.

V prípade varovných znakov sa odporúča zopakovať všetky vyšetrenia (cytogenetické a molekulové) v kratšom časovom intervale, napríklad po mesiaci. V prípade zlyhania liečby alebo progresie do akcelerovanej alebo blastovej fázy by malo byť uskutočnené cytogenetické vyšetrenie kostnej drene, PCR a mutačná analýza.

Pri vývoji dysplastickéj morfológie alebo iných indikácií myelodysplázie, ako napríklad prolongovaná cytopénia, odporúča sa histologické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene. Klonálne chromozómové abnormality v Ph- bunkách, ktoré sa môžu vyvinúť približne u 10 % pacientov, sú varovným znakom len v prípade, že je postihnutý chromozóm 7. Náklady na monitorovanie sú výrazne nižšie ako náklady na liečbu. Monitorovanie pomáha vyselektovať dobrý liek a optimalizuje liečbu, a teda aj optimalizuje život.

Mutačná analýza. Analýza mutácií sa u pacientov v čase diagnózy odporúča len v prípade, že sa nachádzajú v akcelerovanej alebo blastovej

fáze ochorenia. V prípade prvolíniovej liečby nilotinibom sa odporúča zrealizovať pri zlyhaní liečby, pri vzostupe hladiny BCR-ABL transkriptov a strate veľkej molekulej remisie a vo všetkých ostatných prípadoch suboptimálnej odpovede, respektíve varovných znakov. V prípade druholíniovej liečby nilotinibom alebo dasatinibom sa analýza mutácií odporúča zrealizovať pri strate hematologickej alebo cytogenetickej remisie. Vo všetkých prípadoch je pozitívny výsledok indikáciou pre zmenu liečebnej stratégie.

BCR-ABL mutácie sú prítomné približne u jednej tretiny imatinib rezistentných pacientov v CP, u polovice pacientov v AP a u ¾ pacientov v BP. Prítomnosť určitej mutácie môže byť nápomocná pri výbere druholíniovej a ďalšej líniovej liečby. V prípade mutácií V299L, T315A, F317L/V/I/C je vhodnejší nilotinib ako dasatinib, v prípade mutácií Y253H, E255K/V, F359V/C/I je vhodnejší dasatinib ako nilotinib. Mutácia T315I je rezistentná na všetky u nás používané inhibítory tyrozínkinázy a odporúča sa zväžiť alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek. Ponatinib ju inhibuje *in vitro* a je efektívny aj *in vivo* (22).

Záver

V 21. storočí sa prognóza pacientov s CML signifikantne 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 toho obdobia 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. Veľká výhoda 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

Tabuľka 9. Odporúčania na cytogenetický a molekulový monitoring

V čase diagnózy	Štandardné cytogenetické vyšetrenie 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 moleku- lárny monitoring, cytogenetické vyšetrenie už nie je potrebné
Zlyhanie liečby, progresia	RQ-PCR, mutačná analýza a CBA metafázových buniek KD, imunofenotypi- zácia v BP
Varovné znaky	Molekulové a cytogenetické vyšetrenie sa má realizovať častejšie. CBA meta- fázových buniek KD je odporúčané v prípade myelodysplázie alebo CCA/Ph- v chromozóme 7

Vysvetlivky: KD – kostná dreň, FISH – fluorešcenčná in situ hybridizácia, PCR – polymerázová reťazová reakcia, VMR – veľká molekulová remisia, CBA – chromosome binding analysis, KcyR – kompletná cytogenetická remisia, BP – blastová fáza

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 s dosiahnutím vyššej účinnosti, nižšou toxicitou liečby a možnosťou eliminácie reziduálneho ochorenia. Dlhodobá prognóza pacientov, ako aj ukončenie liečby, a teda vyliečenie, však zostáva naďalej predmetom diskusie.

Literatúra

- Baccarani M, Deininger M, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(6):872–884.
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981–1987.
- 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.
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4):789–799.
- Hasford J, Pffirman 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.
- Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) and the German CML Study Group. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760–6768.

- Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood*. 2009;114(24):4939–4943.
- Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172–2175.
- 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 chromosome-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- α 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, Bhatta 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, Junghanss C, et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib. *Haematologica*. 2012;97(s1):[Abstract 1430].
- Khouri HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403–3412.
- O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401–412.
- 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.
- Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood*. 2012;119(17):4083–4090.
- Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011;117(3):755–763.
- Miljkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012;119(8):1838–1843.
- Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome negative cells. *Cancer*. 2007;110(7):1509–1519.
- Branford S, Kim DW, Soverini S, et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4323–4329.
- Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with firstline dasatinib. *Blood*. 2012;120(2):291–294.
- Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood*. 2013;121(14):2739–2742.
- Talpaz M, Hehlmann R, Quintás-Cardama A, Mercier J, Cortes J. Re-emergence of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2013;27(4):803–812.
- 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,ais 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.

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

