

# Možnosti liečby chronickej myeloidnej leukémie

## Treatment Options for Chronic Myeloid Leukemia

Simona Liová<sup>1</sup>, Miriam Tupá<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku

<sup>2</sup>Klinika hematológie a transfúziológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok - FN

<https://doi.org/10.54937/zs.2022.14.1.53-60>

### Abstrakt

Chronická myeloidná leukémia (CML) je klonálne myeloproliferatívne ochorenie charakterizované prítomnosťou Philadelphia chromozómu, ktorý vzniká recipročnou translokáciou medzi chromozómami 9 a 22 a fúznym génom BCR/ABL1. Gén kóduje aktivovanú tyrozínovú kinázu Bcr-Abl, ktorá je kľúčovou molekulou vedúcou k vzniku ochorenia. Prítomnosť unikátnej genetickej abnormality so silným patogenetickým potenciálom umožnila vývoj špecifických inhibítorov patologickej tyrozínkinázy. Ich uvedenie do klinickej praxe, hlavne ich účinnosť revolučným spôsobom zmenili liečebný manažment a prognózu tohoto ochorenia, čo dokladá aj medián prežitia pacientov diagnostikovaných v chronickej fáze.

**Kľúčové slová:** Chronická myeloidná leukémia. BCR-ABL. Liečba. Inhibítory tyrozínkinázy.

### Abstract

Chronic myeloid leukemia is a hematopoietic malignancy resulting from the transformation of a primitive hematopoietic cell. It is a clonal myeloproliferative disease characterized by the presence of the Philadelphia chromosome, which results from a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22. CML is generally thought to develop from the transformation of primitive hematopoietic stem cells with the BCR-ABL fusion gene. The presence of a unique genetic abnormality with strong pathogenetic potential has enabled the development of specific pathological tyrosine kinase inhibitors. Their introduction into clinical practice, especially their effectiveness, have revolutionized the treatment management and prognosis of this disease, as evidenced by the median survival of patients diagnosed in the chronic phase.

**Key words:** Chronic myeloid leukemia. BCR-ABL. Treatment. Tyrosine kinase inhibitors.

### Úvod

Chronická myeloidná leukémia je klonálne myeloproliferatívne ochorenie charakterizované prítomnosťou Philadelphia chromozómu, ktorý vzniká recipročnou translokáciou medzi chromozómami 9 a 22. Za nekontrolované množenie krvotvorných buniek a z toho vyplývajúcich prejavov ochorenia je zodpovedná konštitutívne aktivovaná Bcr-Abl tyrozínkináza, ktorá je kódovaná BCR-ABL1 génom. CML je trojfázová myeloproliferatívna porucha, ktorá začína latentnou fázou nazývanou chronická fáza (chronic phase; CP). Charakterizuje ju hyperplázia kostnej drene s deregulovaným rastom progenitorových buniek a zvýšeným počtom cirkulujúcich diferencovaných myeloidných buniek, ktorý vedie k prejavom symptómov ochorenia. Neliečená chronická fáza CML spontánne progreduje do pokročilejšej akcelerovanej fázy (accelerated phase; AP) a následne prechádza do agresívnej fázy - blastovej krízy (blast crisis; BC). Tie sú vyznačené blokom diferenciácie, akumuláciou blastov a vyčerpaním normálnych krvotvorných buniek [1].

Do 70. rokov 20. storočia bola CML považovaná za nevyliciteľnú a nevyhnutne smrteľnú poruchu. Neskôr sa u vybraných pacientov stala kuratívnu metódou alogénna transplantácia kostnej drene. Transplantačná terapia CML je však obmedzená dostupnosťou darcu a rizikom život ohrozujúcej toxicity. Až inhibítory tyrozínkinázy (TKIs), ktoré špecificky blokujú enzymatické pôsobenie abnormalnej tyrozínkinázy kódovanej fúznym onkogénom, viedli k vysokej miere remisie a zlepšenému prežitiu u pacientov s CML [2,3].

### Možnosti liečby

Liečebné postupy pre CML v minulosti neboli schopné vyvolať remisiu, preto sa cieľom terapie stalo zníženie tumorovej záťaže. Prvé formy terapie ochorenia zahŕňali alkylačné činidlá, ako je dusikátový yperit, zavedený koncom 40. rokov 20. storočia a busulfán, ktorý sa začal používať začiatkom 50. rokov 20. storočia. Neskôr bol na dosiahnutie cieľa zníženia nádorovej záťaže použitý busulfán v kombinácii so 6-tioguanínom. Ďalšie lieky ako hydroxymočovina a 6-merkaptopurín boli zavedené neskôr a zistilo sa, že zlepšujú prežívanie pacientov. Objav interferónu v roku 1983 dramaticky zlepšil výsledky pacientov s CML indukciou supresie chromozómu Philadelphia, znížením rýchlosti bunkovej progresie do blastických buniek a zvýšením frekvencie dlhodobého prežívania pacientov, najmä v kombinácii s cytarabínom [4].

Súčasná terapia zahŕňa použitie syntetických proteínov, ktoré viažu abnormalný proteín BCR-ABL1, blokujú konštitutívnu aktivitu tyrozínkinázy a znižujú aktiváciu prenosu signálu. Imatinib mezylát bol prvý syntetický inhibítor tyrozínkinázy navrhnutý tak, aby selektívne viazal ATP väzbové miesto, a tak inhiboval aktivitu tyrozínkinázy fúzneho proteínu BCR-ABL1. Keď sa imatinib viaže na väzbové miesto ATP, ATP sa nedokáže viazať a poskytnúť fosfátovú skupinu potrebnú na kinázovú aktivitu. Imatinib sa viaže na proteín BCR-ABL1 v aktívnej konformácii, ktorá predchádza autofosforylácii nevyhnutnej na vytvorenie aktívneho miesta kinázy [5]. Ukázalo sa tiež, že imatinib viaže ATP väzbové miesto iných tyrozínkináz, napr. TEL/ABL1, receptor faktora kmeňových

buniek (a-KIT, b-KIT, c-KIT) a receptor rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGFR), lymfocytovo špecifickú kinázu (Lck), receptor vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora-1 (VEGFR-1), VEGFR-2, VEGFR-3, receptor faktora stimulujúceho kolónie-1 (CSFR-1), nikotínamid adenín dinukleotid fosfát dehydrogenázu, chinón 2 (NQ02) a c-Raf vo väčšine tkanív. Preto môže byť imatinib užitočnou možnosťou liečby pri iných stavoch, ale vyvoláva otázky o klinickej účinnosti a toxicite [6].

Ciele liečby zahŕňajú úplnú hematologickú, cytogenetickú a molekulárnu remisiu, čo naznačuje normalizovaný kompletný krvný obraz (CBC) a diferenciál, absencia Ph analýzou karyotypu a neprítomnosťou merateľných transkriptov BCR-ABL1. Úplná remisia liečby imatinibom je čiastočne vyvolaná reaktiváciou apoptotických dráh [7]. Účinnosť liečby imatinibom a transplantácie kmeňových buniek sa najlepšie monitoruje meraním transkriptov BCR-ABL1 pomocou kvantitatívnej reverznej transkriptázovej polymerázovej reťazovej reakcie v reálnom čase (RT-PCR). Tieto monitorovacie nástroje sa používajú na určenie rozsahu molekulárnej remisie. Najcitlivejším meradlom účinnosti liečby imatinibom je počet logaritmickej zníženia transkriptov BCR-ABL1. Milníky remisie označujúce efektívnosť liečby imatinibom sú kompletná hematologická remisia v období od 3 do 6 mesiacov, kompletná cytogenetická odpoveď v období od 6 do 12 mesiacov a 2- do 3-log redukcia BCR-ABL1 transkriptov. Keď sa použije RT PCR v reálnom čase, najväčšia možná logaritmickej redukcia je viac

ako 4 log redukcia, čo predstavuje maximálnu citlivosť testu. Avšak prerušenie liečby imatinibom u pacientov, ktorí dosiahnu viac ako 4-log zníženie, zvyčajne vedie k relapsu [4].

Pri CML boli definované hematologické, cytogenetické a molekulárne odpovede na liečbu (tabuľka č. 1). Kompletná hematologická odpoveď (CHR) je definovaná ako dosiahnutie normálneho počtu leukocytov a krvných doštičiek a normálneho diferenciálu spolu s vymiznutím všetkých symptómov a známk CML. Čiastočná hematologická odpoveď je definovaná ako zníženie počtu Le na menej ako 50 % úrovne pred liečbou alebo normalizácia počtu leukocytov sprevádzaná pretrvávajúcou splenomegáliou alebo nezrelými bunkami v periférnej krvi. Kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR) je definovaná ako absencia Ph+ metafáz v bunkách drene, parciálna (PCyR) charakterizovaná čiastočnou cytogenetickou odpoveďou 1-34,9 % Ph+ metafáz. Veľká cytogenetická remisia (MCyR) je kombinácia úplnej a čiastočnej odpovede. Teraz sa pri hodnotení odpovede čoraz viac spolieha na hladiny mRNA BCR-ABL. Podľa medzinárodnej stupnice na porovnanie hladín BCR-ABL mRNA je MMR definovaná ako hodnota 0,1 % alebo menej [8]. Nedostatok detekcie BCR-ABL mRNA sa označuje ako úplná molekulárna odpoveď (CMR), keďže schopnosť detegovať BCR-ABL mRNA závisí od citlivosti testu PCR. Existuje konsenzus že CMR je definovaná na základe citlivosti testu (napr. CMR<sup>4.0</sup>, kde hladiny BCR-ABL mRNA sú 0,01% alebo 4,0-log znížené).

Tab. 1 Definícia liečebných odpovedí (podľa ELN 2013) (Mayer, a kol., 2016; [9])

| Liečebná odpoveď   | Definícia   |
|--|---|
| Kompletná hematologická odpoveď (CHR) <sup>1</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hematologická remisia</li> <li>– Trombocyty &lt; 450 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>– Leukocyty &lt; 10 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>– Absencia nezrelých elementov granulopoezy v diferenciálu PK</li> <li>– Bazofily &lt; 5 % v PK</li> <li>– Nehmatná slezina</li> </ul>  |
| Cytogenetická odpoveď (CyR) <sup>2</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kompletná (CCyR): 0 Ph+ metafáz</li> <li>– Parciálna (PCyR): 1-35 % Ph+ metafáz</li> <li>– Minor: 36-65 % Ph+ metafáz</li> <li>– Minimal: 66-95 % Ph+ metafáz</li> <li>– Žiadna: &gt; 95 % metafáz</li> </ul>  |
| Molekulárna odpoveď (MR) na základe RT-PCR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veľká (major, MMR, tiež MR3,0): hladina BCR-ABL1/ABL transkriptov ≤ 0,1 % IS)</li> <li>– MR4,0: buď hladina BCR-ABL1 transkriptov &lt; 0,01 % IS alebo nedetekovateľné ochorenie v cDNA s &gt; 10 000 ABL1 transkripty</li> <li>– MR4,5: hladina BCR-ABL1 transkriptov &lt; 0,032 % IS alebo nedetekovateľné ochorenie v cDNA s &gt; 32 000 ABL1 transkripty</li> <li>– MR5,0: hladina BCR-ABL1 transkriptov &lt; 0,001 % IS alebo nedetekovateľné ochorenie v cDNA s &gt; 100 000 ABL1 transkripty</li> </ul> |
| <p><b>Vysvetlivky:</b> CHR – kompletná hematologická odpoveď (complete hematologic response); CCyR – kompletná cytogenetická odpoveď (complete cytogenetic response); PCyR – parciálna cytogenetická odpoveď (partial cytogenetic response); MR – molekulárna odpoveď (molecular response); MMR – veľká molekulárna odpoveď (major molecular response); IS – medzinárodná škála (international scale);</p> <p>ELN – Európska leukemická sieť (The European LeukemiaNet); <sup>1</sup>Musia byť splnené všetky podmienky;</p> <p><sup>2</sup>Cytogenetickú odpoveď možno hodnotiť len na základe konvenčnej cytogenetickej analýzy najmenej 20 metafáz z kostnej drene.</p> |   |

## Chemoterapia

**Busulfan** (BU) - medikácia bola podávaná v dávkach 4-6 mg/deň až do poklesu počtu leukocytov pod  $30 \times 10^9/l$ . Účinok lieku mohol pretrvávajúť týždne, no po prerušení liečby mohol počet ďalej klesať. Terapia BU bola spojená so závažnými nežiaducimi účinkami, vrátane dlhotrvajúcich aplázií, pľúcnej fibrózy a syndrómu simulujúcej nedostatočnosti nadobličiek.

Liečba **hydroxyureou** (HU) sa začala ako alternatíva k Busulfanu. Zvyčajne sa začína dávkami 1-6 g/deň v snahe znížiť počty leukocytov. Nasleduje udržiavacia dávka (1-2 g/deň) v snahe stabilizácie krvného obrazu vo fyziologickom rozmedzí. HU je menej toxická ako Busulfan. Jej hlavným nepriaznivým účinkom je reverzibilná supresia kostnej drene.

Pretože ani jeden liek nevedie k významnej selektívnej supresii Ph+ klonu, cieľom terapie týmito látkami je kontrola ochorenia a symptómov. HU sa teraz bežne používa na dosiahnutie kontroly počtov súčasne s, alebo pred začatím liečby imatinibom alebo inými terapiami špecifickými pre daný typ ochorenia. Na zníženie počtu bielych krviniek pri CML možno použiť niekoľko ďalších chemoterapeutických činidiel. Nízka dávka cytozín arabinozidu sa môže použiť buď ako prerušovaný bolus alebo ako denná infúzia na kontrolu ochorenia v prípadoch, keď sa ani HU ani Busulfan nepreukázali ako užitočné. Cytozín arabinozid sa tiež použil v kombinácii s inými látkami, vrátane IFN a imatinibu v snahe zvýšiť odpoveď [10].

## Interferón

Potenciálne mechanizmy, ktorými interferón (IFN) pôsobí pri CML, nie sú doteraz plne známe, ale môžu zahŕňať inhibíciu zvýšenej proliferácie, korekciu defektu adhézie malígneho progenitora pri CML alebo stimuláciu imunitnej odpovede na CML. Miery pre úplné a čiastočné cytogenetické remisie sa pohybujú od 0-38 %. Existujú dôkazy o vzťahu medzi dávkou a odozvou, pričom dávky IFN 4-5 miliónov jednotiek/m<sup>2</sup>/deň s väčšou pravdepodobnosťou dosiahnu remisiu (a toxicitu) ako nižšie dávky. Pegylovaná forma IFN, navrhnutá tak, aby mala dlhší polčas v krvi, môže byť spojená so zvýšenou účinnosťou. Trvalé remisie sú bežnejšie u mladých pacientov, u pacientov liečených krátko po diagnostikovaní, u pacientov s menej pokročilým štádiom ochorenia a u pacientov s priaznivým prognostickým výhľadom. Hematologické remisie sa zvyčajne vyskytujú v priebehu 1 až 3 mesiacov po začatí liečby IFN. Medián času do CCyR je 9 až 18 mesiacov, ale môže sa objaviť po 4 rokoch liečby. Trvalé cytogenetické odpovede, niektoré trvajúce až 10 rokov, sú bežnejšie u pacientov, ktorí dosiahnu CCyR v porovnaní s čiastočnou cytogenetickou remisiou.

Prakticky u všetkých pacientov, ktorí dostávajú IFN, sa vyskytujú konštitučné nežiaduce účinky a prerušenie liečby v dôsledku toxicity je nevyhnutné u 4-18 % pacientov. Akútne nežiaduce účinky sú vo všeobecnosti mierne až stredne závažné, sú závislé na dávke a zahŕňajú symptómy podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica a malátnosť. Môže sa vyskytnúť súbor ďalších závažnejších akútnych reakcií a chronických komplikácií [10,11].

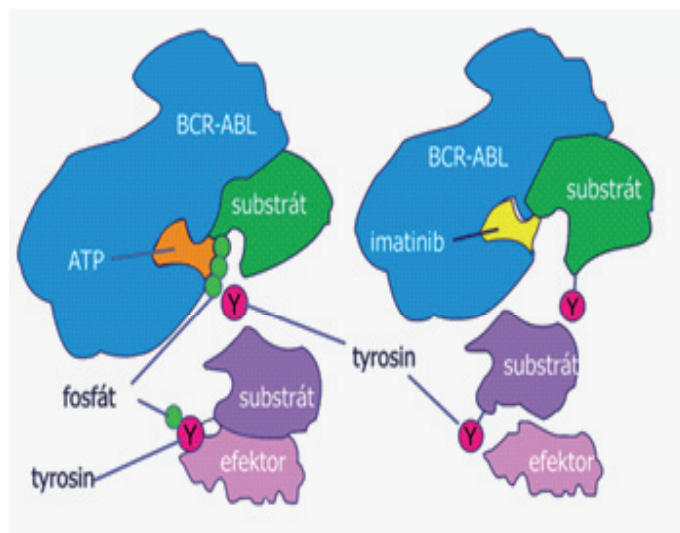
Pioncering observačné štúdie, ktoré začali v 80-tych rokoch v MD Anderson Cancer Center, poskytli dôkazy o účinku IFN pri CML a ukázali 70-80 % pravdepodobnosť kompletnej hematologickej remisie u vybraných pacientov s CML [12].

## Inhibitory tyrozínkinázy

Prvý TKI imatinib bol predstavený v roku 2001 a odvtedy boli vyvinuté TKI druhej generácie dasatinib, nilotinib, bosutinib a tretej generácie ponatinib. S liečbou TKI sa miera prežitia pri CML v chronickej fáze dramaticky zlepšila a približuje sa k porovnateľnej všeobecnej populácii. Liečba TKI je vo všeobecnosti dobre tolerovaná, no dlhodobé sledovanie ukazuje, že približne jedna štvrtina pacientov sa stane rezistentnou alebo intolerantnou na TKI prvej línie. V posledných rokoch niekoľko štúdií o vysadení TKI ukázalo, že veľká časť pacientov s CML-CP s trvalou hlbokou molekulárnou odpoveďou mohla úspešne ukončiť liečbu bez relapsu [13].

### Imatinib

Imatinib mezylát je malá molekula 2-fenylaminopyrimidínu, ktorá inhibuje kinázovú aktivitu všetkých proteínov, ktoré obsahujú ABL, proteín súvisiaci s génom ABL (ARG) alebo receptor rastového faktora odvodený od krvných doštičiek, ako aj KIT receptor. Funkčne je kompetitívny inhibítor, ktorý pôsobí na ATP-väzbovom mieste v kinázovej doméne, kde inhibuje normálnu väzbu ATP a blokuje schopnosť BCR-ABL fosforylovať tyrozínové zvyšky na svojich substrátoch [12].



**Obr. 1** Mechanizmus účinku imatinibu; selektívne blokovanie leukemickej tyrozínkinázy imatinibom. (Upravené podľa Klamová, 2016; [14]).

Vľavo situácia pred podaním lieku, vpravo po podaní lieku. BCR-ABL – abnormálny gén produkujúci nadmerné množstvo tyrozínkinázy. Imatinib zablokuje miesto pre ATP, nedôjde k prenosu molekuly fosfátu na substrát, ten nenaviazá aktivátor (efektor) a nedôjde k spusteniu procesov vedúcich k leukemizácii bunky.

### Prognostické ukazovatele

Nedávne retrospektívne analýzy ukázali, že dynamika včasnej molekulárnej odpovede môže byť dôležitým prognostickým ukazovateľom, vyžaduje si mesačné monitorovanie po začatí liečby.

Nedostatočná adherencia k lieku je hlavnou príčinou zlyhania liečby. Na základe multivariačnej analýzy bolo zistené, že u pacientov s CML liečených imatinibom niekoľko rokov bola miera adherencie a nedosiahnutie MMR jedinými nezávislými prediktormi straty CCyR a prerušenia liečby imatinibom. Táto adherencia môže byť prevládajúcim dôvodom neschopnosti získať adekvátne molekulárne reakcie [15,16].

**Nežiaduce účinky**

Myelosupresia je obzvlášť častá u pacientov s CML liečených imatinibom a je častejšia u pacientov s pokročilým ochorením. Môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, ale zvyčajne začína počas prvých 2 až 4 týždňov od začiatku liečby BC, s mierne neskorším nástupom u pacientov s AP alebo CP. Hoci neutropénia 3. a 4. stupňa je častá, najmä v pokročilých štádiách sú infekčné komplikácie relatívne zriedkavé, pravdepodobne súvisiace s nedostatočným poškodením slizníc u pacientov užívajúcich imatinib. Môžu sa vyskytnúť krvácania do CNS a gastrointestinálneho traktu, najčastejšie u pacientov v BC s počtom krvných doštičiek nižším ako  $20 \times 10^9/l$  a s nekontrolovanou leukémiou [12].

Najčastejšími nehematologickými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s imatinibom boli nauzea, svalové kŕče, zadržiavanie tekutín, hnačka, bolesti pohybového aparátu, únava a kožné vyrážky. Vyššia miera závažnej toxicity u pacientov s pokročilou fázou ochorenia môže súvisieť s vyššími podávanými dávkami alebo s horším základným zdravotným stavom pacientov. Väčšinu nežiaducich účinkov možno úspešne zvládnuť podpornými opatreniami. Niektoré toxicity (napr. mierne kožné vyrážky, mierne štiepenie transamináz, bolesti kostí a artralgie) sa môžu spontánne zlepšiť aj napriek pokračujúcej liečbe v rovnakých dávkach.

**Rezistencia na imatinib**

Rezistenciu na imatinib možno často liečiť TKIs „druhej generácie“ dasatinibom alebo nilotinibom. Existujú dôkazy, že tieto lieky môžu byť v prvej línii liečby CML ešte účinnejšie ako imatinib [17].

**TKIs druhej generácie**

TKI druhej generácie preukázali rýchlejšiu a hlbšiu mieru odozvy ako imatinib, ale na druhej strane môžu viesť k potenciálne nezvratnej toxicite, napr. kardiovaskulárnej.

**Dasatinib a Nilotinib**

BMS-354825 (dasatinib, Sprycel) je duálny inhibítor SRC-ABL kinázy, ktorý vykazuje približne 300-krát vyššiu účinnosť proti natívnemu BCR-ABL. Dasatinib môže účinne inhibovať väčšinu klinicky detegovaných mutantov kinázovej domény BCR-ABL už pri nízkych nanomolárnych koncentráciách, s významnou výnimkou T315I.

Zlúčenina AMN107 (nilotinib) bola vytvorená racionálnou modifikáciou imatinibu, aby sa zvýšila väzbová aktivita BCR-ABL kinázy. Nilotinib viaže ABL, ale s výrazne zvýšenou aviditou a môže prekonať rezistenciu väčšiny mutantov kinázovej domény, s výnimkou T315I. Je však zrejme, že spolu s dasatinibom majú významnú aktivitu v CML rezistentnej na imatinib.

Dasatinib aj nilotinib sú schválené na liečbu pacientov s CML, ktorá je rezistentná na imatinib a pacientov, ktorí tento liek netolerujú, pričom spôsobujú CCyR približne v 50 % prípadov CP (v prípadoch, ktoré prerušia liečbu imatinibom z dôvodu neznášanlivosti lieku, je CCcR > 70 %). Kvôli tejto silnej klinickej aktivite boli obe liečivá skúšané ako liečba prvej línie pri novodiagnostikovanej CP CML [18].

Dasatinib a nilotinib sú spojené s rýchlejšim znížením leukemickej záťaže. Liečba dasatinibom je však spojená s vyššou mierou myelosupresie a krvácania a s perikardiálnym a pleurálnym výpotkom. Na rozdiel od toho, nilotinib môže vyvolať zvýšenie pankreatických enzýmov, hoci rádiografická/klinická pankreatitída je zaznamenaná len zriedka. U pacientov liečených nilotinibom sa pozoruje hyperglykémia a hyperbilirubinémia. Novšie údaje naznačujú riziko závažného okluzívneho ochorenia periférnych artérií a iných kardiovaskulárnych príhod vrátane cerebrálnej ischemie a infarktu myokardu u pacientov užívajúcich nilotinib. Kožná vyrážka je tiež prominentným vedľajším účinkom liečby nilotinibom, ale zvyčajne je stredne závažná a/alebo spontánne ustúpi. Ťažký, nekontrolovaný diabetes a prekonaná pankreatitída sa môžu považovať za rizikové faktory pre užívanie nilotinibu, zatiaľ čo pacienti s anamnézou hypertenzie, astmy, pneumónie, gastrointestinálneho krvácania, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, kongestívneho zlyhania srdca, cievneho disku, autoimunitných porúch alebo súbežné užívanie aspirínu môže predstavovať zvýšené riziko pleurálnych a perikardiálnych výpotkov, krvácania a infekcie dasatinibom.

**Bosutinib**

Bosutinib ako ďalší duálny inhibítor SRC/ABL kinázy, tiež preukázal silnú aktivitu proti CML a bol schválený na liečbu CP, AP a BC CML americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) v roku 2012.

**Tab. 2** Hodnotenie liečebnej odpovede pacientov liečených TKI v prvej línii podľa ELN 2013 (Vydra a kol., 2019; [20]).

| Obdobie                    | Optimálna odpoveď                                | Varovanie                            | Zlyhanie  |
|----------------------------|--|--------------------------------------|---|
| V čase stanovenia diagnózy | _____  | vysoké riziko alebo CCA/Ph+          | _____   |
| 3 mesiace                  | BCR-ABL1 $\leq 10\%$ a/<br>alebo Ph+ $\leq 35\%$ | BCR-ABL1 > 10% a/alebo<br>Ph+ 36-95% | bez CHR a/alebo Ph+ > 95%                                       |
| 6 mesiacov                 | BCR-ABL1 < 1% a/alebo<br>Ph+ 0                   | BCR-ABL1 1-10% a/alebo<br>Ph+ 1-35%  | BCR-ABL1 > 10% a/alebo Ph+ > 35%                                |
| 12 mesiacov                | BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$                            | BCR-ABL1 > 0,1-1%                    | BCR-ABL1 > 1% a/alebo Ph+ > 0                                   |
| Neskôr                     | BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$                            | CCA/Ph- (-7, alebo 7q-)              | strata CHR; strata CCgR; potvrdená strata MMR, mutácia, CCA/Ph+ |

**Vysvetlivky:** CCA - klonálna cytogenetická abnormalita.

Bosutinib prekonáva väčšinu mutácií BCR-ABL rezistentných na imatinib okrem mutácií T315I a V299L. Bosutinib vykazuje aktivitu proti určitým mutáciám prepožičiavajúcim rezistenciu na dasatinib (napr. F317L) a nilotinib (napr. F359V). Profil toxicity bosutinibu sa líši od iných schválených TKIs pri CML, pravdepodobne v dôsledku minimálnej aktivity proti receptoru rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek a KIT. Najčastejšími nehematologickými nežiaducimi účinkami sú gastrointestinálne problémy vrátane hnačiek, nevoľností, vracania a bolesti brucha. Vyskytujú sa prevažne počas prvých 4 týždňov liečby a vo všeobecnosti spontánne vymyznú. Bosutinib poskytuje dôležitú doplnkovú liečbu pacientov s CML, ktorí boli predtým liečení jedným alebo viacerými TKIs, pre ktorých imatinib, nilotinib a dasatinib nie sú vhodnou voľbou [12].

### Liečba CML s mutáciou T315I

Skutočnosť, že mutant T315I nereaguje ani na dasatinib, ani na nilotinib a že tento mutant bol zistený u niektorých pacientov so získanou rezistenciou na dasatinib a nilotinib, podčiarkuje potrebu liekov s inhibičnou aktivitou T315I.

#### Ponatinib

Je multicelenný kinázový inhibítor účinný proti všetkým mutantom BCR-ABL vrátane T315I [20].

#### Omacetaxín mepesukcinát

Liečivo je semisyntetická formulácia homoharringtonínu, alkaloidu extrahovaného z rôznych druhov *Cephalotaxus*. Má odlišný mechanizmus účinku súvisiaci s inhibíciou syntézy proteínov, ktorá interferuje s počiatočným predĺžovaním proteínov, čo vedie k zníženiu hladín proteínov dôležitých pre prežitie leukemických buniek, vrátane BCR-ABL MYC a MCL1. Omacetaxín je schválený na liečbu dospelých pacientov s CP alebo AP CML s rezistenciou alebo intoleranciou na dva alebo viac TKIs [21].

### Transplantácia hematopoetických buniek (HCT)

Transplantácia KD a kmeňových buniek s autológnyimi alebo alogénnymi HSC boli hlásené ako liečebné, najmä u pacientov mladších ako 55 rokov. Optimálne prežitie nastáva, keď je pacient liečený počas chronickej fázy do 1 roka od diagnózy a je mladší ako 50 rokov. Liečba si vyžaduje ablatívnu chemoterapiu, po ktorej nasleduje transplantácia mobilizovaných normálnych progenitorových buniek, ktoré vykazujú povrchové markery CD34+ [20].

#### Alogénna transplantácia

V období pred príchodom TKIs bola alogénna transplantácia prvou líniou liečby CML, najmä u mladších pacientov. Počet pacientov podstupujúcich alogénnu transplantáciu dramaticky klesol s príchodom imatinibu a ďalších TKIs. V súčasnosti je alogénna transplantácia preferovanou liečbou pre pacientov, u ktorých zlyhala TKI druhej generácie, pacientov s TKI-rezistentnými mutáciami, ako je T315I a u pacientov v AP alebo blastickéj fáze CML [22].

Podľa výsledkov dlhodobé sledovanie ukazuje, že približne 40 % CP pacientov, ktorí boli transplantovaní približne pred 20 rokmi, žije. HCT sa stala prvou kuratívnu liečbou CML.

Len približne jedna tretina pacientov má rodinných príslušníkov zodpovedajúcich HLA, ktorí slúžia ako darcovia. Hoci skoré výsledky pri transplantácii zhodného nepríbuzného darcu pri CML ukázali výsledky o niečo horšie ako tie, ktoré sa pozorovali u zhodných súrodencov, pokroky vo výbere darcov, profylaxii reakcie štetu proti hostiteľovi (GVHD) a podpornej starostlivosti viedli k neustálemu zlepšovaniu výsledkov.

#### Vplyv štetu proti leukémii pri CML

Hoci dôkazy o účinku GVL (vplyve štetu proti leukémii) možno nájsť pri mnohých ochoreniach, nikde nie sú také silné ako v prípade alogénnej transplantácie HCT pre CML. Dôkazmi sú:

- vyššie miery relapsu po syngénnych a T-buniek ochudobnených transplantátoch v porovnaní s nemoifikovanými alogénnymi transplantátmi;
- úzka súvislosť medzi rozvojom akútnej a chronickej GVHD;
- neprítomnosť recidívy po transplantáciách bez deplécie T-buniek;
- vysoká miera odpovede na infúzie lymfocytov darcu (DLIs) na liečbu potransplantačného relapsu (rozsah: 50-100 %), ktorá je vyššia ako pri akejkolvek inej malignite.

Výrazne zvýšená miera relapsov pozorovaná pri deplécii T-buniek naznačuje úlohu T buniek v GVL. Ciele T-buniek môžu zahŕňať menšie histokompatibilné antigény zdieľané väčšinou buniek v tele, čo zodpovedá asociácii GVL s GVHD. Alternatívne môžu existovať polymorfné minoritné histokompatibilné antigény s expresiou obmedzenou na hematopoetické tkanivo. Treťou možnou kategóriou cieľov pre efekt GVL v CML je nadmerná expresia proteínových cieľov v bunkách CM [23].

#### Liečba recidívy po transplantácii

Tempo progresie ochorenia po potransplantačnom relapse je variabilné. Pri zvažovaní možnosti liečebnej intervencie je preto dôležité posúdiť pravdepodobné tempo progresie. Pre recidivujúce ochorenie je k dispozícii stále väčší počet možných intervencií. IFN môže spôsobiť klinické aj cytogenetické remisie u pacientov, u ktorých došlo po transplantácii k relapsu. Použitie TKI skoro po transplantácii sa zdá byť bezpečné a účinné pri znižovaní relapsu pri CP CML, ale menej účinné pri pokročilej CML. Podávanie TKIs s DLIs sa javí ako bezpečné a nezvyšuje riziko GVHD [22].

#### Autológna transplantácia

Zdôvodnenie autológnej transplantácie pri CML bolo založené na dôkazoch o perzistencii polyklonálnych Ph-progenitorov schopných rekonštituovať krvotvorbu u CML pacientov. Autológna transplantácia by mohla obnoviť CP u pacientov s pokročilým ochorením a vyvolať cytogenetické reakcie u malej časti pacientov s CML CP.

Napriek tomu, že autológny HCT upadol do nemilosti vzhľadom na vynikajúce výsledky liečby TKI u pacientov s CML, odber kmeňových buniek periférnej krvi od pacientov reagujúcich na TKIs môže tvoriť rámec akýchkoľvek budúcich pokusov o autológnu transplantáciu pri CML a je dobre tolerovaný a vedie k konzistentnejšiemu dosahovaniu Ph- odberov [12].

**Manažment pacientov s novodiagnostikovanou CML**

Po rokoch klinického výskumu vieme, že:

- imatinib je pozoruhodne účinný pre pacientov liečených v CP, pretože viac ako 85 % pacientov dostane CCyR a približne 70 % prípadov zostáva v CCvR aj po 5 rokoch sledovania;
- TKIs druhej generácie, dasatinib a nilotinib, používané ako liečba prvej línie pri CP CML, môžu byť ešte účinnejšie, čo vedie k rýchlejšiemu a výraznejšiemu zníženiu hladín BCR-ABL;
- alogénna transplantácia je vo všeobecnosti spojená s 10-ročnou mierou prežitia v minimálne 70 % u mladších pacientov v ranom štádiu CP;
- výsledok pacientov, ktorí dostávajú liečbu TKI, možno účinne monitorovať pomocou citlivých testov RT-PCR.

Imatinib sa stal počiatočnou liečbou voľby u pacientov s CML. Pre pacientov diagnostikovaných počas CP je imatinib rozumnou prvou voľbou liečby, avšak vzhľadom na súvislosť medzi cytogenetickými a molekulárnymi odpoveďami na imatinib a prežívaním je rozumné navrhnúť, že rýchlejšie a hlbšie zníženie záťaže ochorenia pomocou liekov druhej generácie môžu znížiť riziko progresie v porovnaní s imatinibom. Zdá sa, že znášateľnosť novších liekov je porovnateľná s imatinibom, hoci dlhodobé účinky liečby sú potenciálnym problémom. Je pozoruhodné, že rozdiely v celkovom prežívaní zatiaľ neboli pozorované. Okrem toho pacienti s CP s nízkym rizikom dosahujú vynikajúce prežitie s imatinibom a imatinib je podstatne lacnejší ako novšie lieky a čoskoro bude dostupná generická forma, čím sa náklady ďalej znížia.

Starostlivé sledovanie odpovede na imatinib by mohlo potenciálne identifikovať podskupinu pacientov, ktorí budú mať prospech z liečby TKI druhej generácie. V súčasnosti je výber TKI prvej línie závislý od individuálnej preferencie na základe rizikovej skupiny, profilu toxicity, dávkovacej schémy a ekonomických faktorov. U pacientov s ochorením v CP môže

byť liečba tyrozínkinázou zahájená so súčasným spracovaním rodinných a nepríbuzných darcov. Boli vyvinuté kritériá zlyhania alebo suboptimálnej reakcie. Neúspech liečby imatinibom pri dosiahnutí CHR po 3 mesiacoch liečby, absencia akejkoľvek cytogenetickej odpovede do 6 mesiacov alebo absencia veľkej cytogenetickej odpovede do 12 mesiacov sú indikáciou na zmenu liečby. Pri konzervatívnom prístupe by pacienti mali dosiahnuť CCyR do 18 mesiacov liečby. Podobne aj hladiny BCR-ABL mRNA vyššie ako 10 % po 6 mesiacoch a vyššie ako 1 % po 12 mesiacoch (podľa medzinárodnej stupnice) sú indikátormi na zmenu liečby. Pacienti, u ktorých dôjde k relapsu po CCyR, najmä u pacientov s bodovými mutáciami ABL, by mali zvážiť alternatívnu liečbu vrátane transplantácie.

U pacientov s diagnózou v akcelerovanej fáze alebo v blastickej kríze vedie počiatočná liečba dasatinibom k lepším odpoveďam ako tie, ktoré sa pozorujú pri imatinibe, ale vo všeobecnosti majú tieto odpovede tendenciu byť krátkodobé; pacienti v pokročilom štádiu by preto mali čo najskôr zvážiť transplantáciu [12].

**Doporučenie pre liečbu pacientov v chronickej fáze CML**

- Cytoredukcia hydroxureou, pri symptomatickej leukocytóze leukocytaferéza, pri trombocytóze trombocytaferéza alebo anagrelid.
- Podporná liečba alopurinolom, dostatočná hydratácia, monitorovanie vnútorného prostredia.
- V stanovených časových intervaloch hodnotenie kvality odpovede (podľa odporúčaní ELN) ako optimálne, kedy pokračujeme v súčasnej liečbe; pri zlyhaní terapie jednoznačná zmena TKI.
- Pri voľbe TKI vychádzame z prítomnosti a znalosti typu mutácie v kinázovej doméne BCR-ABL, z existujúcich komorbidít pacienta, známch prejavov toxicity liečby a eventuality liekových interakcií, ktoré môžu účinok liečby významne ovplyvniť (tabuľka 2).

**Tab 3** Doporučenie pre liečbu pacientov s CP-CML (Baccarani, Cortes, Pane et al., 2009; [15]).

| Špecifikácia (lína liečby / východzí stav)   | Doporučenie liečby  |
|--|---|
| <b>Prvá línia</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Všetci novo diagnostikovaní pacienti</li> </ul>   | Imatinib 400 mg 1x denne<br>alebo Nilotinib 300 mg 2x denne alebo<br>Dasatinib 100 mg 1x denne*   |
| <b>Druhá línia</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Intolerancia imatinibu</li> <li>Suboptimálna odpoveď na imatinib</li> </ul>   | Dasatinib 100 mg 1x denne alebo Nilotinib 2x 400 mg denne<br>Pokračovanie v imatinibe 400 mg /den, ku zváženiu vyššia dávka imatinibu 600–800 mg /den, dasatinib alebo nilotinib  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zlyhanie imatinibu</li> </ul>   | Dasatinib 100 mg 1x denne alebo Nilotinib 2x 400 mg denne;<br>alo-TKB v prípade progresie do AP/BC a v prípade prítomnosti mutácie T315I  |
| <b>Tretia línia</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Suboptimálna odpoveď na dasatinib alebo nilotinib</li> <li>Zlyhanie dasatinibu alebo nilotinibu</li> </ul>  | Pokračovanie v Dasatinibe alebo Nilotinibe so zvážením alo-TKB u pacientov s varovnými známkami (tj. predchodzia hematologická rezistencia na imatinib, mutácia) a u pacientov s hodnotou EBMT skóre $\leq 2$<br>Alo -TKB |
| <p><b>Vysvetlivky:</b> alo-TKB - alogénna transplantácia krvotvorných buniek; AP - akcelerovaná fáza; BC - blastická kríza; EBMT - The European Group for Blood and Marrow Transplantation</p> <p>*Doporučenie pre TKI 2. generácie v 1. línii liečby u novo diagnostikovaných pacientov podľa „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) version 2.2011</p> |   |

Tab 4 Doporučené sledovanie liečebnej odpovede - druh a frekvencia vyšetrenia (podľa ELN) (Vydra, a kol., 2019; [19]).

| Krvný obraz (PK)   | Cytogenetické vyšetrenie (KD)  | BCR-ABL (PK)   | mutačná analýza (PK)  |
|--|--|--|---|
| Vstupný<br>↓<br>1x za 2 týždne po dosiahnutí CHR<br>↓<br>Každé 1-2 mesiace potom | Vstupný<br>↓<br>1x za 6 mesiacov do docielenia CCgR<br>↓<br>1x za 12 mesiacov pri trvajúcej CCgR<br>↓<br>Menej často pri MMoR<br>↓<br>Okamžite pri strate MMoR | Vstupný<br>↓<br>1x za 2-3 mesiace pri trvajúcej CCgR | (Nie pri dg): iba v situácii:<br>1. Zlyhávanie liečby<br>2. Event. suboptimálne odpovede<br>3. Výrazný vzostup BCR-ABL v dvoch vyšetreniach<br>4. Progresia choroby |
| celkový KO   | klasické cytogenetické vyšetrenie  | Q-RT-PCR   | sekvencie BCR-ABL   |

### Monitorovanie odpovede na liečbu

- Prebieha podľa doporučenia ELN (tabuľka 3).
- Hĺbka dosiahnutej liečebnej odpovede v časových intervaloch od zahájenia liečby TKI definuje kvalitu liečebnej odpovede, kedy pri optimálnej odpovedi nie je indikovaná zmena liečby, naopak pri vyhodnotení ako „zlyhanie“ je zmena liečby plne indikovaná.

### Záver

Chronická myeloidná leukémia je klonálne myeloproliferatívne ochorenie charakterizované prítomnosťou Philadelphia chromozómu – t(9,22). Za nekontrolované množenie krvotvorných buniek a z toho vyplývajúce prejavy ochorenia je zodpovedná aktivovaná Bcr-Abl tyrozínkináza, ktorá je kódovaná BCR-ABL1 génom. Známa molekulová podstata umožnila zavedenie cielených liekov, čo zmenilo prirodzený priebeh a najmä prognózu tohto ochorenia úplne unikátnym spôsobom. Pri optimálnej liečebnej odpovedi na tyrozínkinázové inhibítory je veľký predpoklad, že CML neskráti prirodzenú dĺžku života svojho nositeľa - choroba sa stala chronickou v pravom slova zmysle. Navyše je liečba komfortná - ambulatná a tabletová, umožňujúca pacientom žiť svoj život plnohodnotne a prakticky bez obmedzenia. Problémom zostáva liečba pokročilých fáz ochorenia, ďalej vznik rezistencie na TKI u pacientov v chronickej fáze a konečne doterajšia nemožnosť úplnej likvidácie choroby postupom iným ako rizikami zaťaženu transplantáciou krvotvorných buniek. Napriek všetkým doterajším úspechom sme preto svedkami intenzívneho výskumu, vývoja a prvých úspechov ďalších sľubných preparátov v snahe nedoriešené úskalí liečby CML eliminovať.

### Zoznam bibliografických odkazov

1. Flis S, Chojnacki T. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;13:825-843. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S191303>
2. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: Mechanisms of blastic transformation. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(7):2254-2264. <https://doi.org/10.1172/JCI41246>

3. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1451-1464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020777>

4. Keohane E, Otto C, Walenga J. *Rodak's Hematology Clinical Principles and Applications* (6. vydanie). St. Louis. Elsevier; 2020.

5. Thomas JW, North BR, Poplack GD, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood. *Am J Hematol*. 1981;10(2), 181-194. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830100210>

6. Mijović A, Muftić JG. The myelodysplastic syndromes: towards a functional classification. *Blood Reviews*. 1998;12(2), 73-83. [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(98\)90018-2](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(98)90018-2)

7. Kurzrock R, Gutterman UJ, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 1988;319(15):990-998. <https://doi.org/10.1056/NEJM198810133191506>

8. Branford S, Fletcher L, Cross NCP, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood*. 2008;112(8):3330-3338. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150680>

9. Mayer J, a kol. *Léčebné postupy v hematologii: Doporučení*. Nové Město nad Metují: České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně; 2016.

10. Ondrášik I, Tupý J, Ondrášiková K. Súčasná možnosť diagnostiky a terapie chronickej myelocytovej leukémie. *Zdravotnícke štúdie*. 2021;13(1):18-21.

11. Tupý J, Horváthová M, Lorenčíková M, Popelková L, Kališ A. Paraneoplastický syndrom. *Zdravotnícke štúdie*. 2018;10(1):67-70.

12. Hoffman R, Benz JE, Silberstein EL, Heslop EH, et al. *Hematology, Basic principles and practice* (7. vydanie). Philadelphia. Elsevier; 2018.

13. Flygt H, Söderlund S, Stentoft J, Richter J, et al. Long-

- term tolerability and efficacy after initial PegIFN- $\alpha$  addition to dasatinib in CML-CP: Five-year follow-up of the NordCML007 study. *European Journal of Hematology*. 2021;107(6):617-623.  
<https://doi.org/10.1111/ejh.13699>
14. Klamová H. Současný stav léčby chronické myeloidní leukemie pomocí inhibitorů tyrozinové kinázy. *Onkologie*. 2016;10(3):120-126.  
<https://doi.org/10.36290/xon.2016.026>
  15. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(6):872-884.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>
  16. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2021;28(14):2381-2388.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3087>
  17. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2021;118(5):1208-1215.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326405>
  18. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315>
  19. Vydra J, Novák J, Lauermannová M, a kol. *Hematologie v kostce*. 2. prepracované a doplnené vydanie. Praha: mladá fronta. Edice Aesculap; 2019.
  20. Bearman MR, Kjeldsberg RC, Pangalis AG, Rappaport H. Chronic monocytic leukemia in adults. *Cancer*. 1981;48(10): 2239-55.  
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19811115\)48:10<2239::AID-CNCR2820481020>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19811115)48:10<2239::AID-CNCR2820481020>3.0.CO;2-X)
  21. Alvandi F, Kwitkowski VE, Ko CW, Rothmann MD, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: omacetaxine mepesuccinate as treatment for chronic myeloid leukemia. *Oncologist*. 2014;19(1):94-99.  
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0077>
  22. Jabbour E, Cortes J, Santos FP, Jones D, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*. 2011;117(13):3641-3647.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302679>
  23. Kebriaei P, Detry MA, Giralt S, Carrasco-Yalan A, Anagnostopoulos A, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110(9):3456-3462.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-04-085969>

## Kontakt:

---

Simona LIOVÁ  
 Fakulta zdravotníctva  
 Katolícka univerzita v Ružomberku  
 Námestie A, Hlinku 28  
 03401, Ružomberok  
 e-mail: simonaliova123@gmail.comz