

# Slovenské odporúčania pre manažment pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou

MUDr. Zuzana Sninská, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Eva Mikušková, PhD.<sup>2</sup>,  
MUDr. Ľudmila Demitrovičová<sup>2</sup>, MUDr. Juraj Chudej, PhD.<sup>3</sup>, MUDr. Emília Flochová, PhD.<sup>3</sup>,  
MUDr. Natália Štecová<sup>4</sup>, MUDr. Tomáš Guman, PhD.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfuziológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Slovenská zdravotnícka univerzita a Univerzitná nemocnica Bratislava, Bratislava

<sup>2</sup>Klinika onkohematológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Národný onkologický ústav, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

<sup>4</sup>Klinika hematológie a onkohematológie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice

Pokroky v liečbe chronickej myelocytovej leukémie, predovšetkým vďaka inhibitorom tyrozínkinázy, si vyžadujú pravidelnú aktualizáciu manažmentu pacientov a liečebných odporúčaní. 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, liečebné odporúčania, inhibitory tyrozínkinázy

## Slovak recommendations for management of patients with chronic myeloid leukemia

Advances in treatment of chronic myeloid leukemia, especially regarding tyrosine kinase inhibitors, need regular updating of patients management and treatment recommendations. According to results of many clinical trials, 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, treatment recommendations, tyrosine kinase inhibitors

Onkol. Supl., 2017; roč. 12(S2): 3–10

## Úvod

Manažment chronickej myelocytovej leukémie (CML) prešiel výraznými zmenami za pomerne krátke časové obdobie posledných dvoch dekád, počnúc alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek (TKB) a interferónom- $\alpha$  až po tyrozínkinázové inhibitory (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 správne interpretovať výsledky genetických vyšetrení.

## Definície

**Fázy ochorenia.** Ochorenie typicky prebieha v troch fázach. Väčšina pacientov je diagnostikovaná v **chronickej fáze** (CP) – tzv. stabilnej fáze, dobre odpovedajúcej na liečbu, 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)

**Tabuľka 1.** Definície chronickej, akcelerovanej a blastovej fázy podľa ELN a WHO

Chronická fáza	Definícia
WHO kritériá	Blasty v PK a KD < 5 % Blasty + PMy v PK a KD < 15 % Bazofily v PK < 20 % Trombocyty > 100 x 10 <sup>9</sup> /l Nepítomnosť extramedulárnej leukemickej infiltrácie, s výnimkou hepatosplenomegálie
<b>Akcelerovaná fáza</b>	
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 <sup>9</sup> /l) bez súvislosti s liečbou Klonové 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 <sup>9</sup> /l) bez súvislosti s liečbou Klonové chromozómové abnormality v Ph+ bunkách počas liečby Trombocytóza (> 1 000 x 10 <sup>9</sup> /l) nereagujúca na liečbu Zväčšujúca sa slezina a stúpajúce leukocyty nereagujúce na liečbu
<b>Blastová fáza</b>	
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

Tabuľka 2. Výpočet relatívneho rizika

	Výpočet	Rizikové skupiny
<b>Sokalov index</b>	$0,0116 \times (\text{vek v rokoch} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{veľkosť sleziny v cm pod RO} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{počet Tr} (\times 109/l) / 700) - 2 - 0,563] + 0,08887 \times (\% \text{ blastov v PK} - 2,10)$	nízke riziko: < 0,8 stredné riziko: 0,8 – 1,2 vysoké riziko: > 1,2
<b>Hasfordov index</b>	$(0,666 \times \text{vek} + 0,042 \times \text{veľkosť sleziny v cm pod RO} + 0,0584 \times \% \text{ blastov v PK} + 0,0413 \times \% \text{ eozinofilov v PK} + 0,20399 \times \text{bazofily} + 1,0956 \times \text{počet trombocytov}) \times 1000$ vek: 0- < 50 rokov, 1-iné, bazofily: 0- < ako 3 %, 1-iné, trombocyty: 0- < 1 500 x 10 <sup>9</sup> /l, 1-iné	nízke riziko: ≤ 780 stredné riziko: ≤ 1 480 vysoké riziko: > 1 480
<b>EUTOS skóre</b>	7 x % bazofilov v PK + 4-krát veľkosť sleziny v cm pod RO	nízke riziko: ≤ 87 vysoké riziko: > 87

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

indexu (tabuľka 2). Tieto tri prognostické skórovacie systémy založené na jednoduchých klinických a laboratórnych parametroch majú stále svoj význam. Delécia 9. chromozómu a variantné translokácie nemajú prognostický význam (8), ale klonové chromozómové aberácie v Ph+ bunkách (CCA/Ph+) majú negatívnu prognostickú hodnotu, najmä 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) (9, 10). Stredné a vysoké riziko a major zmeny pomáhajú identifikovať vysokorizikových pacientov. Major zmeny, ktoré sa vyvinú v priebehu liečby TKI, sa považujú za signál akcelerácie (3, 4). Mnohé iné faktory v čase diagnózy ako genetický polymorfizmus, typ transkriptu (b3a2 vs. b2a2), preexistujúce 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 (KHR) znamená počet Tr < 450 x 10<sup>9</sup>/L, Leu < 10 x 10<sup>9</sup>/L, diferenciál bez nezrelých granulocytov a < 5 % bazofilov a nehmätná slezina.

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 vyšetovaných) (1, 4, 11). 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, resp. pod 0,1 %. Logaritmickej redukcia sa stanovuje porovnávaním 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, 12). 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).

**Prognostické faktory odvodené od výsledkov liečby.** Odpoveď na liečbu tyrozínkinázovými inhibítormi je najdôležitejším prognostickým faktorom. ELN odporúčania 2013 definujú odpoveď na liečbu nezávisle od použitého TKI a platia aj pre 2. líniu liečby v prípade zmeny pre intoleranciu prvého TKI (tabuľka 5). **Optimálna**

Tabuľka 5. Definície odpovedí na prvú líniu liečby TKI a pre 2. líniu v prípade zmeny pre intoleranciu prvého TKI

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

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

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 <sup>3,0</sup> /VMR	≥ 3 log redukcia	≤ 0,1 % <sup>5</sup>
MR <sup>4,0</sup>	≥ 4 log redukcia	≤ 0,01 % <sup>5</sup>
MR <sup>4,5</sup>	≥ 4,5 log redukcia	≤ 0,0032 % <sup>5</sup>
MR <sup>5,0</sup>	≥ 5 log redukcia	≤ 0,001 % <sup>5</sup>

**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 frekventnejšie monitorovanie, teda molekulové a cytogenetické v priebehu menej ako troch mesiacov a analýzu mutácií (1) a prípadnú zmenu liečebnej stratégie.

Významným prognostickým faktorom sa ukázalo dosiahnutie včasnej molekulovej remisie (teda pokles *BCR/ABL* ≤ 10 % po troch mesiacoch). Je spojená s lepším dosiahnutím hlbokkej molekulovej odpovede (na úrovni MR<sup>4,5</sup>), prežívaním bez progresie a celkovým prežívaním, čo dokumentujú opísané klinické štúdie.

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

	Optimálna odpoveď	Varovné znaky	Zlyhanie liečby
Vstupne	NA	Nedosiahnutie 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+

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

\*v dvoch po sebe nasledujúcich testoch, každý z nich s hladinou BCR-ABL transkriptov ≥ 1 %

Hlbšie odpovede redujú riziko progresie ochorenia a zlepšujú dlhodobé prežívanie. Dosiachnutie VMR v 12. mesiaci je spojené s trojnásobne vyššou pravdepodobnosťou dosiahnutia MR4,5 po troch rokoch a dosiahnutie MR4,5 do štyroch rokov je spojené s lepším celkovým prežívaním po 8 rokoch až o 9 % v porovnaní s pacientmi, ktorí dosiahli len kompletnú cytogenetickú remisiu (KCR) (13, 14).

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

## Prehľad dôležitých klinických štúdií

### 1. Prvogeneračné TKI v prvej línii liečby.

Použitie **imatinibu** u novodiagnostikovaných pacientov s CML bolo schválené na základe klinickej štúdie IRIS. Išlo o rozsiahlu štúdiu, v ktorej bolo 1 106 pacientov v chronickej fáze randomizovaných na liečbu imatinibom 400 mg denne alebo IFN-α 5 MIU/m<sup>2</sup> + ara-C 20 mg/m<sup>2</sup> 10 dní mesačne. Výsledky z tejto štúdie preukázali výbornú efektivitu imatinibu a jeho superioritu, čo sa týka dosiahnutia KHR, parciálnej cytogenetickej remisie (PCyR) a KCR. Po 18 mesiacoch dosiahlo KCR 76 % pacientov na imatinibe v porovnaní s 15 % na IFN-α (p < 0,001). Pri aktualizácii po 8 rokoch 45 % pacientov prerušilo liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov (6 %), neuspokojivého liečebného výsledku (16 %), TKB (3 %), úmrtia (3 %) alebo iného (17 %). Pacienti randomizo-

vaní na imatinib mali dlhodobé hematologické a cytogenetické odpovede a nízku progresiu do AP alebo BP. Osemročné celkové prežívanie na imatinibe bolo 85 % (v prípade vynechania úmrtí z iných príčin to bolo 93 %) a prežívanie bez progresie bolo 92 %. Liečba IFN-α sa už v súčasnosti považuje za prekonanú, s výnimkou jeho použitia v gravidite. Z vyššetriteľných pacientov v imatinibovom ramene (n = 98) dosiahlo veľkú molekulovú remisiu (VMR) po 6 mesiacoch 24 % pacientov, po 12 mesiacoch 39 % a po 8 rokoch 86 %. Analýzou imatinibového ramena zo štúdie IRIS sa zistilo, že pacienti s hladinou BCR/ABL < 10 % po 6. mesiaci mali lepšie celkové 7-ročné prežívanie v porovnaní s pacientmi s hladinou BCR/ABL > 10 % (> 90 % vs 68 %) (15). V ďalších štúdiách s imatinibom percento pacientov, ktorí dosiahli KCR a VMR po 1. roku liečby imatinibom 400 mg denne, bolo 49 – 77 % a 18 – 58 % (16 – 18). So zvýšením dávky na 600 – 800 mg, KCR dosiahlo 63 – 88 % a VMR 43 – 47 %. U vysokorizikových pacientov, KCR po 1 roku bola zaznamenaná u 48 – 64 % a VMR u 16 – 40 % pacientov (16 – 18). Prežívanie bez progresie po 5 rokoch u všetkých pacientov sa pohybuje na úrovni 83 – 94 %, celkové prežívanie 83 – 97 %. Počet pacientov stále liečených imatinibom aj po 8 rokoch je približne 50 % (10, 18).

### 2. Druhogenaračné TKI v prvej línii liečby.

Dve prospektívne randomizované štúdie, ENESTnd a DASISION, potvrdili superioritu **nilotinibu** a **dasatinibu** nad imatinibom u novodiagnostikovaných pacientov s CML, najmä čo sa týka rýchlosti a hĺbky odpovede a s tým

spojeným lepším prežívaním bez progresie aj celkovým prežívaním.

V štúdií **ENESTnd** porovnávajúcej nilotinib 300 mg 2-krát denne (n = 282) nilotinib 400 mg 2-krát denne (n = 281) a imatinib 400 mg denne (n = 283) u novodiagnostikovaných pacientov v CP CML, najlepšie výsledky dosiahli pacienti v ramene s nilotinibom 300 mg 2-krát denne (v ďalšej časti bude hodnotené toto nilotinibové rameno oproti imatinibovému). Kumulatívna incidencia VMR bola po 6 rokoch v nilotinibovom ramene 77 %, v imatinibovom 61 % (p < 0,0001) (19). Kumulatívna incidencia MR4,5 po 6 rokoch bola v nilotinibovom ramene 56 %, v imatinibovom 33 % (p < 0,0001). Medián času do jej dosiahnutia bol 45,5 mesiaca na nilotinibe a 61,1 mesiaca na imatinibe (p < 0,0001) (20). Zistilo sa, že včasná molekulová remisia (BCR/ABL ≤ 10 % po 3 mesiacoch) je spojená s lepším dosiahnutím hlbkej molekulovej odpovede, prežívaním bez progresie a celkovým prežívaním. Najvyššie podiely MR4,5 po 6 rokoch boli pozorované u pacientov s hladinou BCR/ABL ≤ 1 % po 3 mesiacoch (v 73,6 % na nilotinibe a 72,1 % na imatinibe), zatiaľ čo najnižšie boli u pacientov s BCR/ABL > 10 % po 3 mesiacoch (v 8,3 % na nilotinibe a 15,9 % na imatinibe), nezávisle od liečebného ramena. Dôležité však je, že túto odpoveď, teda pokles BCR/ABL pod 1 % po troch mesiacoch liečby dosiahla viac ako polovica pacientov na nilotinibe (56 %), ale len málo pacientov na imatinibe (16,3 %).

V oboch nilotinibových ramenách spredovalo menej pacientov do AP/BP ako v imatinibovom (11/3,9 % a 6/2,1 % vs. 21/7,4 %). Po 6 rokoch menej pacientov zomrelo pre základné ochorenie v oboch nilotinibových ramenách ako v imatinibovom (6 a 4 pacienti vs. 16 pacientov). Celkové prežívanie iba s úmrtiami súvisiacimi s CML bolo 97,7 % pre nilotinib 300 mg 2-krát denne (p = 0,0302 v porovnaní s imatinibom), 98,5 % pre nilotinib 400 mg 2-krát denne (p = 0,0061 v porovnaní s imatinibom) a 93,9 % pre imatinib. Štúdia ENESTnd teda preukázala, že nilotinib (v oboch dávkovaniach, 300 aj 400 mg 2-krát denne) vyústil do vyšších podielov dosiahnutej hladiny BCR/ABL ≤ 10 % po 3 mesiacoch, vyšších podielov VMR a MR4,5 a nižšieho rizika progresie do AP/BP a menej úmrtí z dôvodu základného ochorenia v porovnaní s imatinibom.

Dôležité je pozrieť sa aj na subanalýzu pacientov podľa rizikovosti. Podľa štúdie ENESTnd nezávisle od použitého TKI pacienti so stredným a s vysokým Sokalovým indexom majú dvojnásobne zvýšené riziko nedosiachnutia včasnej

molekulovej odpovede (26 % versus 14 %), 17-násobne zvýšené riziko progresie ochorenia (35 versus d2 pacienti po 5 rokoch) a 11-násobne zvýšené riziko úmrtia (46 versus 4 pacienti po 5 rokoch) oproti nízkorizikovým pacientom (21).

Pri prvolíniovej liečbe nilotinibom viac stredne- a vysokorizikových pacientov podľa Sokalovho indexu dosiahlo včasnú molekulovú remisiu po troch mesiacoch v porovnaní s pacientmi na prvolíniovej liečbe imatinibom (89 % versus 59 %), veľkú molekulovú remisiu po 12 mesiacoch (47 % versus 20 %) a MR4,5 po 6 rokoch (56 % versus 30 %). Pri liečbe imatinibom, mnoho- aj nízkorizikových pacientov nedosiahlo optimálnu odpoveď podľa ELN kritérií. Po troch mesiacoch pretrvávala hladina *BCR/ABL* nad 10 % u 21 % pacientov, po 12 mesiacoch nedosiahlo VMR 74 % a po 6 rokoch nedosiahlo MR4,5 až 61 % nízkorizikových pacientov (21). V prípade liečby nilotinibom včasnú molekulovú odpoveď nedosiahlo len 7 % nízkorizikových pacientov, VMR po 12 mesiacoch nedosiahlo 59 % a MR4,5 po 6 rokoch nedosiahlo 45 % z nich (21). Medián času do dosiahnutia VMR je v prípade použitia prvolíniového nilotinibu menej ako jeden rok a medián času do dosiahnutia MR4,5 je menej ako 5 rokov.

V štúdií **ENEST1st** (n = 1 089), v ktorej všetci zaradení pacienti s CP CML začali liečbu nilotinibom 300 mg 2-krát denne, až 78,5 % dosiahlo po troch mesiacoch hladinu *BCR/ABL* pod 1 %, 18,5 % ju malo v rozmedzí 1 – 10 % a iba 3 % pacientov túto včasnú molekulovú odpoveď nedosiahli. Ďalšou analýzou týchto skupín pacientov sa zistilo, že po 24 mesiacoch dosiahlo MR4,5 47 %, resp. 14 % a 0 % pacientov (22). Kumulatívna incidencia VMR, MR4 a MR4,5 po 24 mesiacoch bola 80,4 %, 55,2 % a 38,6 %. Prežívanie bez progresie bolo po 24 mesiacoch 99,4 %, celkové prežívanie 98,9 %. Šesť pacientov (0,6 %) sprogredovalo do AP/BP a 13 pacientov (1,2 %) zomrelo, z nich iba jeden z dôvodu CML, ostatných 12 z iných príčin (22).

Štúdia **DASISION** porovnávala dasatinib 100 mg (n = 259) a imatinib 400 mg (n = 260) re-  
portovala signifikantne viac KCR po 1 roku (77 % vs. 66 %, p = 0,007), ale nie po 2 rokoch (85 % vs. 82 %), signifikantne viac MMR po 1 roku (46 % vs. 23 %) a 3 rokoch (68 % vs. 55 %) (13). MR4,5 dosiahlo po 2, resp. 5 rokoch 19 %, resp. 42 % pacientov na dasatinibe a 8 %, resp. 33 % na imatinibe. Progresia ochorenia sa objavila u 12 pacientov (4,6 %) na dasatinibe a 19 (7,3 %) na imatinibe. Celkové prežívanie, resp. prežívanie bez progresie, bolo 90,9 %, resp. 85,4 % na dasatinibe a 89,6 %, resp. 85,5 % na imatinibe.

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 %), ale dosiahnutie KCR bolo podobné (70 % vs. 68 %) (23).

**3. Druhgeneračné TKI v druhej a tretej línii liečby.** Nilotinib a dasatinib boli najprv schválené na druholíniovú liečbu pacientov intolerantných alebo rezistentných na imatinib.

ELN odporúčania 2013 definujú optimálnu odpoveď dosiahnutím skorších a hlbších molekulových remisí v porovnaní s odporúčaniami z roku 2009. V súčasnosti zlyhanie liečby zahŕňa aj mnoho predtým suboptimálnych pacientov. Zmena liečby na druhogeneračný TKI (nilotinib, resp. dasatinib) pomáha imatinib rezistentným alebo intolerantným pacientom dosiahnuť dlhotrvajúce odpovede. V klinickej štúdií **2101** polovica pacientov po zmene na nilotinib dosiahla pokles hladiny *BCR/ABL* pod 10 % po troch mesiacoch liečby s následným zlepšením celkového prežívania aj prežívania bez progresie. Pri poklese hladiny *BCR/ABL* pod 10 % bolo prežívanie bez progresie po štyroch rokoch na úrovni 67 %, pri poklese pod 1 % dokonca 85 %, v prípade pretrvávania hladiny *BCR/ABL* nad 10 % to bolo len 42 % (24). Ak sa zmena liečby na nilotinib uskutočnila z dôvodu intolerancie imatinibu pri výskyte nežiaducich účinkov 3. – 4. stupňa alebo perzistujúceho 2. stupňa, tieto sa už na nilotinibe zväčša neobjavili.

V klinickej štúdií **TIDEL-II** boli pacienti, ktorí na liečbe imatinibom nedosiahli optimálny cieľ liečby, rozdelení do dvoch skupín: v jednej sa najprv zvýšila dávka imatinibu na 800 mg denne a pri chýbaní optimálnej odpovede po troch mesiacoch sa prešlo na nilotinib, druhá skupina prešla hneď na nilotinib. Po 24 mesiacoch takmer všetci pacienti s intoleranciou imatinibu (92 %), ale menej ako polovica (44 %) s rezistenciou na imatinib, dosiahli VMR alebo hlbšiu odpoveď. Trojročné prežívanie bez transformácie bolo na úrovni 95 % (25).

Do štúdie **LASOR** bolo zaradených 191 pacientov, ktorí na štandardnej liečbe imatinibom nedosiahli odpoveď (žiadna cytogenetická odpoveď do 6. mesiaca, bez PCyR do 12. mesiaca a bez KCyR do 18. mesiaca). Pacienti boli randomizovaní 1 : 1 na nilotinib 800 mg denne alebo imatinib 600 mg denne. Viac pacientov na nilotinibe dosiahlo po 12 a 24 mesiacoch VMR (42 % a 51 %) v porovnaní so skupinou na eskalovanej dávke imatinibu (19 % a 26 %) (26). Štúdia **ENESTcmr** bola zameraná na dosiahnutie MR4,5 buď po zmene imatinibu na nilotinib (n = 104), alebo pri pokračovaní v štandardnej

liečbe imatinibom (n = 103) u pacientov predliečených aspoň dva roky imatinibom. Po 24 mesiacoch dosiahlo MR4,5 43 % pacientov na nilotinibe a 21 % na imatinibe (p = 0,0006). Po 48 mesiacoch to bolo 52 % pacientov na nilotinibe a 42 % v imatinibovom ramene, z ktorých však 14 % prešlo na nilotinib (27). Výsledky sa výrazne zlepšili u pacientov, ktorí prešli z imatinibu na nilotinib.

Klinická štúdia **CA180-034** zahrnuja 670 imatinib-rezistentných/intolerantných pacientov s CML-CP, ktorí boli randomizovaní na liečbu dasatinibom 100 mg 1-krát denne, 50 mg 2-krát denne, 140 mg 1-krát denne alebo 70 mg 2-krát denne. Po 6 rokoch zostalo na štúdiovej liečbe 188 (28 %) pacientov. Šestočné prežívanie bez progresie bolo na úrovni 49 %, 51 %, 40 % a 47 %, postupne, a celkové prežívanie 71 %, 74 %, 77 % a 70 %, postupne. VMR po 6 rokoch dosiahlo 43 % pacientov na dasatinibe 100 mg 1-krát denne a 40 % v ostatných ramenách. Molekulové a cytogenetické odpovede po 3 a 6 mesiacoch výrazne predikovali prežívanie bez progresie (progression free survival, PFS) a celkové prežívanie (overall survival, OS). Pri hladinách *BCR/ABL* < 1 %, 1 – 10 % a > 10 % po 3 mesiacoch bolo 6-ročné PFS 68 %, 58 % a 26 %. Odporúčená dávka dasatinibu v druhej línii sa na základe výsledkov z tejto štúdie zmenila zo 70 mg 2-krát denne na 100 mg 1-krát denne pri zachovanej účinnosti a zníženej toxicite (28).

Mnohí pacienti na imatinibe dosiahnu tzv. platu v odpovedi, aj keď nie úplne optimálnej. Viac pacientov dosiahne hlbšiu odpoveď pri zmene liečby na druhogeneračné TKI, ktorá spolu s dĺžkou liečby viac ako 5 rokov je predpokladom tzv. „treatment free“ remisie (TFR).

**Bosutinib** bol schválený neskôr na druhú a ďalšiu líniu liečby pacientov s CML, intolerantných alebo rezistentných na imatinib. Veľkú cytogenetickú remisiu (VCR) dosiahlo 58 % a KCR 48 % imatinib rezistentných pacientov (29). **Ponatinib** inhibujúci mutáciu T315I (30) dosiahol u pacientov rezistentných na 2 alebo 3 línie 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 morbidít a mortality. Prospektívna štúdia zrealizovaná German CML Study Group zahrnuja 84 pacientov (medián veku 37 rokov) dostávajúcich myeloablatívny režim s následnou alogénnou transplantáciou v rokoch 2003 – 2008 ako prvólí-

niou liečbu (n = 19) alebo po zlyhaní imatinibu (n = 37 v CP, n = 28 v AP), s príbuzenským (36 %) alebo nepríbuzenským (64%) darcom (31). Celkové prežívanie po troch 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 (32). Približne polovica z nich bola v čase transplantácie v CP a 74 % dostávalo pred transplantáciou imatinib. V troch 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 % (32).

V Hammersmith hospital bolo celkové 6-ročné prežívanie 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 prežívaním na úrovni 10 % (33).

**Prídavné klonové cytogenetické abnormality.** Môžu sa vyskytnúť v Ph+ bunkách (CCA/Ph+ – clonal chromosomal abnormalities), tento prípad označujeme ako klonovú cytogenetickú evolúciu. Definuje zlyhanie liečby TKI a je spojená s kratším celkovým prežívaním na druholíniovom imatinibe (po zlyhaní IFN), ale nie na druholíniovom nilotinibe alebo dasatinibe (4, 34). Klonové 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, 35). Výnimkou sú abnormality chromozómu 7 (monozómia 7 a del(7q)), kde niektoré prípady predpovedajú zvýšené riziko myelodysplázie a akútnej leukémie a vyžadujú dlhodobé sledovanie pomocou histológie kostnej drene. Ostatní pacienti s CCA/Ph- vyžadujú histologické vyšetrenie kostnej drene len v prítomnosti cytopénie alebo dysplastických zmien periférnej krvi.

### „Treatment free“ remisia

„Treatment free remisia“ (TFR), teda ukončenie liečby TKI po dosiahnutí dlhodobej hlbokoj molekulej odpovede, je v súčasnosti aktuálnym cieľom liečby CML a niektoré štúdie túto možnosť už demonštrovali. Ustálená hlboká molekulej remisia na dlhodobej liečbe TKI sa zdá nevyhnutná pre TFR. Pilotnou z týchto štúdií

bola klinická štúdia **STIM1** (Stop IMatinib), ktorá zahrnuje 100 pacientov liečených imatinibom s potvrdenou kompletnou molekulej remisiou (so senzitivitou > 4,5 log) v priebehu dvoch rokov. U týchto pacientov bola liečba imatinibom ukončená a následne molekulej odpoveď sledovaná v mesačných intervaloch (36 – 38). S mediánom sledovania 65 mesiacov sa molekulej relaps vyskytol u 62 pacientov (z nich jeden zomrel), väčšinou počas prvých 6 mesiacov od ukončenia liečby. Dlhodobú TFR teda dosiahlo 38 % pacientov. Podobné výsledky boli dosiahnuté aj v ďalších štúdiách po ukončení liečby imatinibom: v štúdií **STIM2** to bolo 50 % s mediánom sledovania 16 mesiacov (39), v štúdií **TWISTER** 47 % s mediánom sledovania 43 mesiacov (40), v štúdií **A-STIM** 61 % s mediánom sledovania 31 mesiacov (41) a v štúdií **KID** 59 % s mediánom sledovania 27 mesiacov (42, 43). V klinickej štúdií **EURO-SKI** s 200 pacientmi sa molekulej relaps vyskytol u 77 z nich v priebehu 6 mesiacov po ukončení liečby imatinibom (44).

V súčasnosti prebieha množstvo multicentrických klinických štúdií fázy III zameraných na TFR po liečbe nilotinibom ako napr. ENESTfreedom, ENESTop, ENESTgoal, ENESTpath.

Štúdia **ENESTfreedom** zahrnuje 215 pacientov liečených ≥ 2 roky prvolíniovým nilotinibom s dosiahnutou MR4,5. Táto odpoveď bola jeden rok konsolidovaná nilotinibom 600 mg denne. Po potvrdení pretrvávajúcej hlbokoj molekulej remisie (u 190 pacientov, 88,4 %) nasledovalo prerušenie liečby, 97 pacientov pokračovalo v TFR, 86 znovu začalo liečbu nilotinibom a 7 ukončili štúdiu. Primárny cieľ štúdie – TFR po 48 týždňoch – dosiahlo 51 % pacientov. V prípade znovuzачatia liečby nilotinibom 98,8 % znovu dosiahlo VMR a 88,4 dosiahlo MR4,5 s mediánom 7,9, resp. 15 týždňov. V štúdií sa nevyskytla žiadna progresia do AP/BP ani úmrtie spojené so základným ochorením.

Štúdia **ENESTop** zahrnuje 163 pacientov s viac ako 3-ročnou liečbou TKI, z toho ≥ 2 roky nilotinibu, pričom po 1-ročnej konsolidačnej fáze nilotinibom a dosiahnutí MR4,5 vstúpili do fázy TFR. Túto fázu dosiahlo 126 pacientov (77,3 %) s mediánom veku 56 rokov. Po 12 mesiacoch v nej zotrvalo 73 (57,9 %) pacientov. Pacienti, ktorí stratili VMR alebo MR4,5, ju stratili zväčša počas prvých 6 mesiacov po prerušení liečby. Z nich 98 % následne dosiahlo VMR alebo hlbšiu odpoveď (MR4,5 dosiahlo 92,2 % pacientov) (45). Žiadny pacient nesprogreďoval do AP/BP.

Rozsiahla klinická štúdia **EURO-SKI** zahrnuje vyše 800 pacientov liečených TKI aspoň tri roky s dosiahnutou MR4 v trvaní minimálne jedného

roka. Z nich 717 dosiahlo ideálnu molekulej odpoveď pre začatie TFR. S mediánom sledovania 10 mesiacov, 331 z nich stratilo VMR, štyria zomreli v remisii a u 381 naďalej pretrvávala VMR alebo hlbšia odpoveď. Po 24 mesiacoch bolo prežívanie bez molekulej relapsu na úrovni 51 % (44).

Do klinickej štúdie **DADI** (DAsatinib Discontinuation) bol zaradených 88 pacientov liečených ≥ 1 rok dasatinibom po predchádzajúcej liečbe imatinibom s dosiahnutou hlbokou molekulej remisiou (definovanou ako  $BCR-ABL1^{IS} < 0,0069\%$  v 4 RQ-PCR vyšetreniach v priebehu jedného roka počas konsolidačnej fázy). Z týchto pacientov 63 dosiahlo ideálnu liečebnú odpoveď pre TFR. S mediánom sledovania 20 mesiacov, 33 pacientov malo molekulej relaps ochorenia so znovuzачatím liečby dasatinibom a znovudosiahnutím hlbokoj molekulej remisie v priebehu 6 mesiacov (46).

### Prediktívne faktory pre TFR

Podľa štúdie STIM1 pacienti s nízkym rizikom podľa Sokala a pacienti liečení imatinibom viac ako 5 rokov mali nižšie riziko molekulej relapsu (po 24 mesiacoch 68 % v porovnaní s 33 %) (47). V štúdií EURO-SKI mali nižšie riziko molekulej relapsu pacienti liečení TKI viac ako 8 rokov (27 % verus 47 %, p = 0,003) a pacienti s dosiahnutou MR4 trvajúcou viac ako 5 rokov (30 % verus 45 %, p = 0,0305) (44). Ostatné faktory ako vek, pohlavie, hĺbka molekulej odpovede (MR4,5 vs. bez MR4,5) alebo niektorá premenná zo Sokalovho, Hasfordovho alebo EUTOS indexu nemali vplyv.

V štúdií STOP 2G-TKI mali nižšie riziko molekulej relapsu pacienti dostávajúci druhogeneračné TKI v prvej línii liečby alebo z dôvodu intolerancie imatinibu ako pacienti dostávajúci druhogeneračné TKI pri suboptimálnej odpovedi alebo zlyhaní liečby imatinibom (TFR po 12 mesiacoch bola 65,6 % verus 41,6 %, p = 0,048) (48). Obdobne v štúdií DADI dosiahli lepšie výsledky pacienti liečení dasatinibom pre intoleranciu imatinibu ako pacienti liečení z dôvodu rezistencie.

### Liečebné odporúčania

Vysokú vstupnú leukocytózu je potrebné pred začatím liečby TKI znížiť na hodnoty leukocytov okolo 20 – 30x10<sup>9</sup>/l, taktiež je vhodná redukcia prípadnej vstupnej trombocytózy. Ako cytoredukčnú liečbu odporúčame použiť hydroxyureu p.o. v dávke 40 – 60 mg/kg/deň, rozdelenej do 2 – 3 dávok, s titráciou podľa aktuálneho krvného obrazu. V prípadoch veľmi

vysokej alebo refraktérnej a/alebo symptomatickej leukocytózy a/alebo trombocytózy je nutné previesť leukaferézu a/alebo trombocytáferézu. Ako prevenciu aj liečbu hyperurikémie podávame v úvode liečby alopurinol v dávke 100 – 300 mg/deň a súčasne dbáme na dostatočnú hydratáciu pacienta.

V prvej línii u novodiagnostikovaného pacienta v chronickej fáze CML môžeme podľa ELN odporúčaní z roku 2013 použiť niektorý z troch tyrozínkinázových inhibítorov: **imatinib** 400 mg denne, **nilotinib** 2-krát 300 mg denne alebo **dasatinib** 100 mg denne (na Slovensku nie je schválený v prvej línii). Vzhľadom na uvedené výsledky mnohých významných klinických štúdií odporúčame použiť **imatinib 400 mg u nízkorizikových pacientov** podľa Sokalovho indexu a **nilotinib 2-krát 300 mg u pacientov so stredným a s vysokým rizikom**.

V prípade zlyhania imatinibu v prvej línii je indikovaná zmena liečby na nilotinib 800 mg alebo dasatinib 100 mg. Pri výskyte komorbidít, ako sú pľúcne ochorenia, hypertenzia, rizikové faktory pre vznik pleurálnych efúzií, gastrointestinálne krvácanie v anamnéze, liečba protizápalovými nesteroidnými liekmi, odporúčame preferovať nilotinib, pri anamnéze pankreatitídy, ischemickej choroby dolných končatín (pre hroziacu periférnu arteriálnu okluzívnu chorobu) preferovať dasatinib. Bosutinib 500 mg a ponatinib 4 5mg by taktiež prichádzali do úvahy, na Slovensku však zatiaľ nie sú schválené v druhej línii liečby po imatinibe. Pri zlyhaní imatinibu v prvej línii je takisto odporúčané previesť HLA typizáciu pacienta a jeho súrodencov v prípade, že sú splnené indikačné kritériá na alogénnu transplantáciu (veková limitácia, komorbidita, apod.).

V prípade zlyhania nilotinibu v prvej línii liečby možno použiť dasatinib, bosutinib alebo ponatinib. Taktiež je odporúčané previesť HLA typizáciu pacienta a súrodencov a v prípade nedostupnosti príbuzného darcu začať vyhľadávanie v registroch darcov krvotvorných buniek. Podľa výsledkov potom zvážiť prípadnú alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek.

Pri výskyte polyrezistentnej mutácie T3151 v ktorejkoľvek fáze ochorenia je indikované podanie ponatinibu 45 mg denne a zváženie alogénnej transplantácie.

Alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek je stále dôležitou liečbou u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu TKI. Za posledných 15 rokov sa načasovanie transplantácie posunulo do tretej alebo štvrtej línii po zlyhaní druholíniových TKI. Zdá sa opodstatnené rezervovať

**Tabuľka 7.** Liečebné odporúčania pre pacientov v akcelerovanej alebo blastovej fáze

Akcelerovaná alebo blastová fáza u novodiagnostikovaných pacientov, bez predchádzajúcej liečby TKI	Imatinib 400 mg 2-krát denne alebo Nilotinib 400 mg 2-krát denne alebo Dasatinib 70 mg 2-krát denne alebo 140 mg 1-krát denne Hľadanie darcu krvotvorných buniek Alo TKB sa odporúča u všetkých pacientov v BP, u pacientov v AP u tých, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď Chemoterapia je v mnohých prípadoch potrebná 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 T3151), s následnou alo TKB Chemoterapia je v mnohých prípadoch potrebná ako príprava na aloTKB

Vysvetlivky: TKI – tyrozínkinázové inhibítory, TKB – transplantácia krvotvorných buniek, BP – blastová fáza, AP – akcelerovaná fáza

**Tabuľka 8.** 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 <i>BCR-ABL</i> podľa medzinárodnej stupnice sa má realizovať v 3-mesačných intervaloch, ak sa nedosiahne VMR, potom v intervale 3 – 6 mesiacov a/alebo CBA metafázových buniek KD (min. 20 metafáz) sa má realizovať v 3., 6. a 12. mesiaci do dosiahnutia KCyR, potom každých 12 mesiacov. Po dosiahnutí KCyR môže byť použitá metóda FISH. Ak je zabezpečený adekvátny molekulový monitoring, cytogenetické vyšetrenie už nie je potrebné.
Zlyhanie liečby, progresia	RQ-PCR, mutačná analýza a CBA metafázových buniek KD, imunofenotypizácia v BP.
Varovné znaky	Molekulové a cytogenetické vyšetrenie sa má realizovať častejšie. CBA metafázových 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

transplantáciu pre pacientov v chronickej fáze, ktorí sú intolerantní alebo rezistentní aspoň na jeden druhogeneračný TKI. Pacienti v blastovej fáze by mali dostať intenzívnu chemoterapiu s následnou alogénnou TKB po dosiahnutí druhej chronickej fázy s čo najhlbšou mierou liečebnej odpovede na úrovni hematologickej, cytogenetickej a molekulovej. Prípravny režim by mal byť myeloablatívny. Význam použitia TKI ako sekundárnej profylaxie či udržiavacej liečby po úspešnej TKB nie je síce jednoznačne preukázaný, ale podanie TKI v tejto indikácii sa javí ako pomerne logický krok ochrany pacienta pred život limitujúcou situáciou v podobe relapsu ochorenia. V prípade molekulového relapsu alebo pretrvávania zvyškovej choroby na molekulovo-genetickej úrovni má liečba TKI svoje pevne zakotvené miesto spolu s podaním infúzie darcovských lymfocytov.

Liečebné odporúčania pre pacientov v akcelerovanej alebo blastovej fáze sú uvedené v tabuľke 7.

## Plánovanie rodičovstva a manažment gravidity pri chronickej myelocytovej leukémii

Preklinické štúdie s imatinibom, nilotinibom i dasatinibom poukázali na ich potenciálnu teratogenicitu a embryotoxicitu a z obmedzených klinických skúseností u tehotných žien liečených TKI aj napriek väčšinou fyziologickému priebehu gravidity aj stavu novorodenca nemožno riziko pre plod vylúčiť. Ženy vo fertilnom veku je potrebné pred začatím terapie TKI informovať o potenciálnom riziku pre plod a odporučiť im používanie antikoncepcie. Plánovanie počatia je ideálne odložiť po dosiahnutí veľkej molekulovej odpovede, trvajúcej aspoň dva roky. Následne je možné liečbu TKI vysadiť (dĺžka bezpečného vysadenia TKI pred počatím nie je presne definovaná). V prípade úspešného otehotnenia musí byť žena starostlivo monitorovaná hematológom aj gynekológom. Monitorovanie KO sa odporúča v mesačných intervaloch a sledovanie vývoja

## Súhrnné liečebné odporúčania pre pacientov v chronickej fáze

**Prvá línia**

Imatinib 400 mg pre pacientov s nízkym rizikom podľa Sokalovho indexu  
 Nilotinib 600 mg pre pacientov so stredným a s vysokým rizikom podľa Sokalovho indexu  
 HLA-typizácia pacienta a súrodencov v prípade varovných znakov v čase diagnózy (vysoké riziko, klonové chromozómové abnormality v Ph+ bunkách - major (predovšetkým trizómia Ph, 8, 19, inv17)

**Druhá línia, intolerancia prvolíniového TKI**

Zmeniť na iný TKI (nilotinib, dasatinib, imatinib), zväžiť komorbidity a vedľajšie účinky

**Druhá línia, zlyhanie prvolíniového imatinibu**

Nilotinib 800 mg alebo dasatinib 100 mg  
 (bosutinib 500 mg alebo ponatinib 45 mg, na Slovensku nie sú schválené v druhej línii po imatinibe)  
 HLA-typizácia pacienta a súrodencov

**Druhá línia, zlyhanie prvolíniového nilotinibu**

Dasatinib 100 mg alebo bosutinib 500 mg alebo ponatinib 45 mg  
 HLA-typizácia pacienta a súrodencov, vyhľadávanie nepríbuzného darcu, zväžiť aloTKB

**Tretia línia, zlyhanie a/alebo intolerancia dvoch TKI**

Niektorý iný TKI, ktorý nebol použitý, alogénna TKB u vhodných pacientov, experimentálna liečba

**Ktorákoľvek línia, mutácia T315I**

Ponatinib 45 mg  
 HLA-typizácia pacienta a súrodencov, vyhľadávanie nepríbuzného darcu, zväžiť aloTKB

hladiny *BCR/ABL* transkriptov každé dva – tri mesiace. V prípade straty VMR, a predovšetkým KCR, je potrebné terapiu obnoviť. Liekom voľby je interferón- $\alpha$ , eventuálne leukaferéza pri výraznej leukocytóze. Po pôrode je možné podávanie TKI obnoviť za podmienky zastavenia dojčenia, pretože TKI sa vylučujú do materského mlieka. Ak trvá VMR, možno s nasadením TKI počkať a umožniť tak dojčenie.

V prípade, že dôjde k otehotneniu počas liečby TKI, odporúča sa liečbu ihneď vysadiť a zväžiť prerušenie gravidity. Ide o individuálne rozhodnutie, kedy poškodenie plodu nemožno vylúčiť, ale opisuje sa aj narodenie zdravého dieťaťa.

U mužských pacientov s CML užívajúcich TKI by nemalo dôjsť k nežiaducemu ovplyvneniu fertility. Môžeme zväžiť kryokonzerváciu spermií pred začatím liečby.

**Monitorovanie pacientov a liečebných odpovedí**

Monitorovanie by sa malo uskutočniť pomocou molekulového alebo cytogenetického vyšetrenia alebo najlepšie oboch (tabuľka 8) v závislosti od lokálnych možností a stupňa molekulovej 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 tri 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 hla-

diny 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, napr. po mesiaci. V prípade zlyhania liečby alebo progresie do akcelerovanej alebo blastovej fázy by mali byť uskutočnené cytogenetické vyšetrenie kostnej drene, molekulové vyšetrenie a mutačná analýza.

Pri vývoji dysplastického morfológie alebo iných príznakov myelodysplázie, ako napríklad prolongovaná cypopénia, odporúča sa histologické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene. Klonové 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 kvalitu života.

Pravidelné monitorovanie hladín *BCR/ABL* (3- až 4-krát ročne) je spojené s nižším rizikom progresie, dlhším prežívaním bez progresie, lepšou adhérenciou k liečbe, menším počtom hospitalizácií, návštev v nemocniciach a nižšou finančnou záťažou. Vedie aj k správne načasovaniu liečebných rozhodnutí, ktoré môžu zlepšiť výsledky pacientov (1, 49, 50).

**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 molekulovej remisie a vo všetkých ostatných prípadoch suboptimálnej odpovede, resp. varovných znakov. V prípade druholíniovej liečby nilotinibom alebo dasatinibom sa analýza mutácií odporúča zrealizovať pri strate hematologickej alebo cytogenetickej remisie. Vo všetkých prípadoch pozitívny výsledok je indikáciou na zmenu liečebnej stratégie.

*BCR/ABL* mutácie sú prítomné približne u jednej tretiny imatinib rezistentných pacientov v CP, u polovice pacientov v AP a u 3/4 pacientov v BP. Prítomnosť určitej mutácie môže byť nápomocná pri výbere druho- a ďalšiolíniovej 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 okrem ponatinibu (30) a odporúča sa zväžiť alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek.

**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 umožňujú viesť plnohodnotný a kvalitný život s možnosťou zaradenia do pracovného procesu.

**Literatúra**

1. Baccarani M, Deininger M, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–884.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–799.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, et al. Deep Molecular Response Is Reached by the Majority of Patients Treated With Imatinib, Predicts Survival, and Is Achieved More Quickly by Optimized High-Dose Imatinib: Results From the Randomized CML-Study IV. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):415–423.
14. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). *Blood.* 2010;116(19):3758–3765.
15. Hughes TP, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon versus ST1571 (IRIS). *Blood.* 2010;116(19):3758–3765.
16. 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.
17. 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.
18. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1634–1642.
19. Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Efficacy and safety of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of ENESTnd. *Blood.* 2014;124(21) [abstract 4541].
20. Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP, et al. ENESTnd Update: nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (PTS) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and the impact of early molecular response (EMR) and sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. *Blood.* 2013;122(21) [abstract 92].
21. Hughes TP, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 2014;123(9):1353–1360.
22. Hochhaus A, Rosti G, Cross N, et al. Efficacy and safety of frontline nilotinib in 1089 European patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (cml-cp): enest1st final analysis. *Haematologica.* 2015;100(1 suppl) [abstract S486].
23. 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.
24. 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.
25. Yeung DT, Osborn MP, White DL, et al. TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood.* 2015;125(6):915–923.
26. Le Coutre PD, Shah S, De Souza CA, et al. Final LASOR results: switch to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and suboptimal cytogenetic response to frontline imatinib. *Haematologica.* 2015;100 [abstract P232].
27. Hughes TP, Larson RA, Kim DW, et al. Efficacy and safety of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: 6-year follow-up of ENESTnd. *Haematologica.* 2015;100 [abstract P228].
28. Shah N, Guilhot F, Cortes J, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood.* 2014;123(15):2317–2324.
29. Khoury 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Milojkovic 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.
35. 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.
36. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. 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;11:1029–1035.
37. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Long Term Follow-Up After Imatinib Cessation For Patients In Deep Molecular Response: The Update Results Of The STIM1 Study. *Blood.* 2013;122(21) [abstract 255].
38. Etienne G, Rea D, Guilhot J, et al. Long-Term Follow-up of the French 1 Stop Imatinib Study (STIM1) in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Blood.* 2015;126(23) [abstract 345].
39. Mahon FX, Nicolini FE, Noel MP, et al. Preliminary Report Of The STIM2 Study: A Multicenter Stop Imatinib Trial For Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia De Novo Patients On Imatinib. *Blood.* 2013;122(21) [abstract 654].
40. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood.* 2013;122:515–522.
41. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol.* 2014;32:424–430.
42. Lee SE, Choi SY, Song HY, et al. Imatinib Withdrawal Syndrome And Longer Duration Of Imatinib Have A Close Association With A Lower Molecular Relapse After Treatment Discontinuation: The KID Study. *Haematologica.* 2016;101(7):717–723.
43. Lee SE, Choi SY, Bang JH, et al. Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Am J Hematol.* 2013;88(6):449–454.
44. Mahon FX, Richter J, Guilhot J, et al. Interim analysis of a pan European stop tyrosine kinase inhibitor trial in chronic myeloid leukemia: the EURO-SKI study [abstract]. *Blood.* 2014;124(21). Abstract 151.
45. Hughes TP, Boquimpani C, Kim DW, et al. Treatment-free remission (TFR) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with second-line nilotinib (NIL): First results from the ENESTop study. *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl): [abstract 7054].
46. Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(12):e528–e535.
47. Mahon F, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of Imatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Have Maintained Complete Molecular Response: Update Results of the STIM Study. *Blood.* 2011;118 [abstract 603].
48. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Dasatinib or nilotinib discontinuation in chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with durably undetectable BCR-ABL transcripts: interim analysis of the STOP 2G-TKI study with a minimum follow-up of 12 months—on behalf of the French CML Group Filmc. *Blood.* 2014; 124(21) [abstract 811].
49. Guérin A, Chen L, Dea K, et al. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1345–1352.
50. Guérin A, Chen L, Dea K, et al. Economic benefits of adequate molecular monitoring in patients with chronic myelogenous leukemia. *J Med Econ.* 2014;17(2):89–98.

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

