

Chronická myeloidní leukemie v roce 2015

Daniela Žáčková

Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Přirozený průběh a zejména pak prognóza pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) doznaly za posledních čtrnáct let zcela zásadní změny k lepšímu díky zavedení cílené léčby tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). V současné době jsou k dispozici tři přípravky do první linie (imatinib, nilotinib a dasatinib) a pro případ selhání či intolerance v úvodu zvolených léků je nabídka obohacena o další dva účinné preparáty, bosutinib a ponatinib. Velký důraz je kladen na pravidelné a standardizované monitorování léčebného efektu, kdy je v případě nedosažení kýžené léčebné odpovědi v daném časovém horizontu indikována změna za účinnější přípravek. Význam časné změny terapie při nedosažení tzv. časné molekulární odpovědi je diskutován a dosud nepotvrzen. Rovněž možnost a proveditelnost úplného vysazení TKI u pacientů s trvalou hlubokou molekulární odpovědí je sice příslibem potenciálního vyléčení z CML, nicméně zatím zůstává aktem přísně kontrolovaným v rámci klinických studií, který ještě nelze spolehlivě přenést do klinické praxe. V situacích, kdy selžou dva a více TKI, či je přítomna mutace T315I, anebo jsme svědky progresu do pokročilých stadií CML, nelze opomenout variantu alogenní transplantace krvetvorných buněk, která je i v éře TKI jedinou léčebnou metodou s prokázaným kurativním potenciálem.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie, *BCR-ABL1*, tyrozinkinázové inhibitory, alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Chronic myeloid leukemia in 2015

Natural course and particularly prognosis of the patients with chronic myeloid leukemia (CML) improved fundamentally during last fourteen years thanks to tyrosine kinase inhibitors (TKI) targeted therapy introduction. Currently, three TKI (imatinib, nilotinib, and dasatinib) are available for the first line treatment, and two other efficient drugs (bosutinib and ponatinib) can be used in the case of failure or intolerance of previously administered TKI. Regular and standardized treatment efficacy monitoring is crucial for appropriate and timely change of therapy when required responses are not met in given time points. Prognostic significance of early treatment switch in case of failure to achieve an early molecular response has not been established yet. Similarly, even if the data suggest possibility and feasibility of stopping TKI therapy in patients with durable deep molecular response, at present, stopping TKI should only be done in the context of clinical trials and cannot be routinely recommended into clinical practice. Allogeneic stem cells transplantation is still the only curative treatment option even in the TKI era, and should be used in the following situations: patients who fail at least 2 TKI, patients with presence of T315I mutation and patients who progress into advanced stages of the disease.

Key words: chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL1*, tyrosine kinase inhibitors, allogeneic stem cells transplantation.

Onkologie 2015; 9(3): 119–122

Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je klonální myeloproliferativní onemocnění s incidencí 1,2 případů na 100 000 obyvatel, představující asi 15 % nově diagnostikovaných leukemií v dospělém věku (1). Je charakterizovaná přítomností tzv. Filadelfského chromozomu (Ph), vzniklého reciprokou translokací mezi chromozomy 9 a 22, a fúzního genu *BCR-ABL1* z translokace rezultujícího. Konstitutivně aktivovaná tyrozinkináza Bcr-Abl, která je genem *BCR-ABL1* kódována, je zodpovědná za nekontrolované množení krvetvorných buněk a z toho vyplývající projevy onemocnění (2). Přítomnost unikátní genetické abnormality se silným patogenetickým potenciálem umožnila vývoj specifických inhibitorů patologické tyrozinkinázy, jejichž uvedení do klinické praxe a zejména pak vynikající účinnost doslova revolučním způsobem změnila dosavadní léčebný management a prognózu tohoto onemocnění. Do doby zavedení prototypu tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) imatinibu do klinické praxe v roce 2001

byla zlatým standardem konzervativní terapie pacientů s CML interferon- α , často v kombinaci s cytosinarabosidem, a pro vhodné kandidáty s dostupným dárce byla léčbou volby alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-TKB). Předpokládané 10leté celkové přežití pacientů s CML v chronické fázi se díky novému cílenému léčebnému přístupu navýšilo z původních cca 20 % na 80–90 % (3). Jinými slovy, léčbou dobře kontrolované onemocnění nezkracuje přirozenou délku života jeho nositelů. CML a terapie TKI se tak staly paradigmatem úspěšné protinádorové léčby, a to nejen v kontextu ostatních hematologických malignit, ale v rámci onkologie jako takové.

Klinický obraz a diagnostika

Přibližně 30–50 % pacientů s nově diagnostikovanou CML nemá žádné příznaky a onemocnění je u nich zjištěno náhodně při vyšetření krevního obrazu (KO) např. v rámci preventivní prohlídky či předoperačního vyšetření. U CML rozlišujeme 3 fáze: chronickou (*chronic phase*, CP), akcelera-

nou (*accelerated phase*, AP) a blastickou fází (*blastic phase*, BP), přičemž 95 % všech pacientů je diagnostikováno ve fázi chronické. V KO dominuje leukocytóza ($20\text{--}500 \times 10^9/\text{l}$), často i trombocytémie ($400\text{--}1\,000 \times 10^9/\text{l}$). V diferenciálním rozpočtu leukocytů nacházíme všechna vývojová stadia neutrofilních granulocytů, často je přítomna eozinofilie a bazofilie. V kostní dřeni (KD) jsme svědky zvýšené buněčnosti se zvýšením podílu bílé složky na úkor červené. Opět dominují granulocyty různého stupně zralosti, je přítomna eozinofilie a bazofilie. Výše popsany nálezy přísluší nejčastější chronické fázi; obraz v AP a BP je modifikován dominantně ve smyslu nárůstu podílu blastických elementů na úkor vyzrávajících buněk. Příznaky onemocnění u symptomatických nemocných jsou často mírné a nespecifické, rezultující ze zvýšeného metabolismu, splenomegalie a anémie. Zahrnují únavu, pocení, váhový úbytek, sub- až febrilie, bolesti v levém podžebří, pocit plnosti po jídle. Vzácněji jsme svědky krvácení, trombózy či projevů leukostázy: dušnosti až dechové tísně, neurologických příznaků či priapizmu, tedy trvalé

Tabulka 1. Definice odpovědi na léčbu kterýmkoliv schváleným TKI v první linii (platí pro všechny fáze CML a rovněž pro 2. linii léčby v případě změny pro intoleranci prvního TKI) (10)

Doba hodnocení	Optimální odpověď	Varování	Selhání
V době diagnózy	NA	Vysoké riziko dle Sokala, Hasforda či EUTOS nebo CCA/Ph+	NA
3 měsíce	$BCR-ABL1 \leq 10\%$ a/nebo Ph+ $\leq 35\%$	$BCR-ABL1 > 10\%$ a/nebo Ph+ 36–95%	$< CHR$ a/nebo Ph+ $> 95\%$
6 měsíců	$BCR-ABL1 < 1\%$ a/nebo Ph+ 0	$BCR-ABL1 1-10\%$ a/nebo Ph+ 1–35%	$BCR-ABL1 > 10\%$ a/nebo Ph+ $> 35\%$
12 měsíců	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR-ABL1 > 0,1-1\%$	$BCR-ABL1 > 1\%$ a/nebo Ph+ > 0
Posléze a kdykoliv	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$	CCA/Ph- (-7 nebo 7q-)	Ztráta CHR Ztráta CCyR, Potvrzená ztráta MMR ² Mutace CCA/Ph+

Zkratky: NA, nelze použít (*not applicable*); CCA/Ph+, klonální cytogenetické abnormality v Ph pozitivních buňkách (clonal chromosomal abnormalities in Ph positive cells); EUTOS (*The European Treatment and Outcome Study for CML*); CHR, kompletní hematologická odpověď (*complete hematologic response*); CCyR, kompletní cytogenetická odpověď (*complete cytogenetic response*); PCyR, parciální cytogenetická odpověď (*partial cytogenetic response*); MMR, velká molekulární odpověď (*major molecular response*); $BCR-ABL1 \leq 0,1\%$ = MR3.0 nebo lepší; CCA/Ph-, klonální cytogenetické abnormality v Ph negativních buňkách (clonal chromosomal abnormalities in Ph negative cells)

¹Hladina transkriptů $BCR-ABL1$ v mezinárodním měřítku IS

²Ve 2 po sobě následujících testech, z nichž v jednom je hladina transkriptů $BCR-ABL1 \geq 1\%$

a bolestivé erekce. Fyzikální vyšetření odhalí zejména různě velkou splenomegalii u necelých 50 % nemocných, méně často i hepatomegalii. Obecně platí, že s pokročilostí fáze narůstá i intenzita symptomů (4).

Zásadním pro potvrzení diagnózy CML je průkaz Ph-chromozomu cytogenetickým vyšetřením KD. U asi 5 % pacientů nelze Ph-chromozom detekovat; v tom případě je možno prokázat gen $BCR-ABL1$ pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) buněk KD nebo periferní krve (PK) nebo transkript $BCR-ABL1$ pomocí kvalitativní polymerázové řetězcové reakce s využitím reverzní transkriptázy (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) (5).

Léčba v chronické fázi v první linii

Pro úvodní léčbu pacientů s nově diagnostikovanou CML jsou v klinické praxi dostupné tři preparáty z řady TKI: imatinib mesylát (Glivec), nilotinib (Tasigna) a dasatinib (Sprycel). První jmenovaný preparát byl poprvé podán pacientům v rámci klinických studií v roce 1999 a již v roce 2001 byl díky své vynikající účinnosti a dobrému bezpečnostnímu profilu, kterými se prezentoval v klíčové studii IRIS (*The International Randomized Study of Interferon and ST1571*), schválen v dávce 400 mg/den per orálně jako nový zlatý standard úvodní léčby pacientů s nově diagnostikovanou CML v CP (6). Po 8 letech sledování pacientů léčených imatinibem ve studii IRIS setrvává 81 % bez události progresu a celkové přežití (overall survival, OS) se započtením jen úmrtí vztažených

k CML je 93 %. Nicméně, po 8 letech zůstává z různých důvodů na léčbě imatinibem jen 55 % pacientů (3). Navíc existují data o účinnosti imatinibu v každodenní klinické praxi, tedy mimo rámec klinických studií, s poněkud přílehavěji definovanými událostmi v analýzách přežití, než jako tomu bylo ve studii IRIS, která též poukazuje na nezanedbatelný podíl pacientů, u nichž musí být léčba imatinibem ukončena z důvodu nedostatečné léčebné odpovědi či intolerance (7).

Nilotinib a dasatinib jsou představiteli TKI 2. generace, původně vyvinutými právě pro případy, kdy léčba imatinibem v první linii selhává. A právě jejich vyšší účinnost oproti imatinibu v *in vitro* testech a úspěch v klinickém užití v případě selhání terapie imatinibem vedly k jejich porovnání vůči imatinibu i u nově diagnostikovaných pacientů. Obě stěžejní studie prokázaly, že jak nilotinib tak dasatinib byly v randomizovaném srovnání s imatinibem účinnější ve všech sledovaných parametrech, zejména pak v rychlosti a hloubce dosažených léčebných odpovědí a v ochraně před progresí do pokročilých fází onemocnění. Zdali se lepší časné výsledky promítnou i do výraznějšího posunu v parametrech celkového přežití ukáže delší doba sledování (8, 9).

Současná platná mezinárodní doporučení umožňují zvolit pro úvod léčby kterýkoliv z nabídky tří výše jmenovaných preparátů (10). Ve vlastní volbě přípravku hraje roli hned několik faktorů. Jednak je to dostupnost a potažmo i cena přípravku. Například v ČR mají v době vzniku tohoto textu stanovenou úhradu jen ima-

tinib a nilotinib, zatímco dasatinib v první linii v našich podmínkách předepsat nelze. Obecně vysoká cena TKI a blížící se či již aktuální vypršení patentu pro Glivec a následný pokles ceny generického imatinibu v řadě zemí mohou též výběr přípravku ovlivnit. Svou roli hraje i rozdílný profil nežádoucích účinků (NÚ) jednotlivých preparátů. V případě imatinibu jsou to dominantně svalově kloubní projevy (křeče, bolesti), trávící potíže (průjem, nevolnost, zvracení), retence tekutin, únava. Nilotinib pak kromě podobných potíží, jaké způsobuje imatinib, může vést k rozvoji kožní vyrážky a má řadu metabolických efektů, jakými je vzestup glykémie, bilirubinu, hladiny amylázy a lipázy v séru či rozvoj hyperlipidémie. V poslední době se množí informace o vyšší incidenci cévních NÚ při léčbě nilotinibem. Nežádoucím projevům při léčbě dasatinibem zase vévodí etiopatogeneticky dosud nejasné pleurální, popřípadě perikardiální výpotky. S ohledem na individuální profil komorbidit daného pacienta a profil toxicity každého přípravku je třeba zvolit co nejméně rizikový preparát. V neposlední řadě je třeba zvážit sice nízké, ale přesto možné a obávané riziko progresu do pokročilých fází choroby a v případě přítomnosti některých varovných signálů již při stanovení diagnózy (viz dále) se přiklonit k podání účinnějšího přípravku z nabídky TKI 2. generace (11).

Monitorování léčebného efektu

Nehledě na volbu konkrétního přípravku pro úvodní léčbu je zcela zásadním pro dosažení optimálního výsledku řádné, pravidelné a standardizované monitorování efektu léčby. Cytogenetické vyšetření KD je doporučeno provést jednak při diagnóze, jednak ve 3., 6. a 12. měsíci od zahájení terapie TKI do dosažení kompletní cytogenetické odpovědi (*complete cytogenetic response*, CCyR), po té á 12 měsíců. Současně je doporučeno provádět kvantitativní molekulárně-genetickou analýzu pomocí RQ RT-PCR (*real-time quantitative reverse transcriptase PCR*; RQ RT-PCR) z PK á 3 měsíce, která může po dosažení CCyR zcela nahradit cytogenetickou analýzu. V případě selhání či progresu je indikována i mutační analýza, v případě podezření na BP též imunofenotypizace. Jsou-li přítomny varovné známky, je vhodné provádět kvantitativní analýzu častěji.

Dosažení určité hloubky léčebné odpovědi na úrovni hematologické, ale zejména cytogenetické a molekulární v určitém časovém intervalu od zahájení terapie TKI se ukázalo být nejvýznamnějším prognostickým faktorem s ohledem na další osud nemocných. Jako „op-

timální odpověď“ je označována ideální situace, kdy pokračování v zavedené léčbě je příslibem dosažení dlouhodobých výborných výsledků. Je-li léčebná odpověď vyhodnocena jako „selhání“, je jednoznačně indikována změna doposud podávané terapie s cílem snížit riziko progresu do pokročilých fází onemocnění až případného úmrtí. Mezi těmito dvěma kategoriemi figurují tzv. „varovné znaky“, které představují takové charakteristiky onemocnění samotného či léčebnou odpověď, které samy o sobě nejsou výzvou ke změně terapie, ale spíše k bedlivějšímu monitorování (10). Definice odpovědí na léčbu kterýmkoliv schváleným TKI v první linii u nově diagnostikovaných pacientů v kterékoliv fázi onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1.

Obzvláště diskutovaným tématem poslední doby je dosažení tzv. časné molekulární odpovědi ($BCR-ABL1 \leq 10\%$ ve 3. měsíci). Třebaže její prognostický význam z hlediska dlouhodobých výsledků prokázala řada autorských týmů, význam a dopad případné změny léčby v této situaci doposud čeká na potvrzení (12, 13). Podobně je diskutována nezbytnost dosažení a udržení velké molekulární odpovědi (*major molecular response*, MMR, tj. hladina transkriptů $BCR-ABL1$ /kontrolní gen $\leq 0,1\%$ mezinárodní škály) u pacientů, kteří dosáhli CCyR. Zatímco dosažení CCyR je spojeno s jasným benefitem z hlediska dlouhodobých výsledků (přežití celkové a bez progresu), přidavek v podobě MMR další významné zlepšení výsledků nepřináší (14). Naopak, nedosažení či ztráta CCyR či jiná varianta selhání léčby (viz tabulka 1) jsou indikací ke změně doposud podávané terapie.

Léčba v případě selhání či intolerance první linie

Příčinou nedosažení kýžené léčebné odpovědi v daném časovém bodě (tzv. primární rezistence) nebo ztráty léčebné odpovědi již dosažené (tzv. sekundární rezistence) může být vznik bodových mutací Bcr-Abl kinázové domény (KD), znemožňujících účinnost TKI, dále neadekvátní aktivita proteinů zajišťujících transport TKI z a do cílových buněk, klonální evoluce, snížená dostupnost TKI v důsledku poruchy vstřebávání při onemocněních trávicího traktu či v důsledku lékových interakcí na úrovni metabolismu léků v játrech a konečně non-compliance samotných pacientů. V přibližně 50% případů nejsme schopni příčinu rezistence odhalit (15). Problémem vynucujícím si změnu doposud podávané léčby může být i intolerance původně podávaného preparátu.

Nabídka možností pro druhou a další linie léčby pacientů se selháním a/nebo intolerancí

primárně užitého preparátu se v současné době rozšířila oproti původně jediným dostupným, nilotinibu a dasatinibu, o další účinné přípravky – bosutinib (Bosulif) a ponatinib (Iclusig). Ani jeden z těchto nových TKI 2., resp. 3. generace však nemají toho času v ČR schválenou úhradu pro 2. ani další linie léčby. Vzhledem k faktu, že ponatinib je jediným TKI, který je účinný vůči polyrezistentní mutaci T315I, je vynaloženo úsilí ke zvýšení dostupnosti přípravku pro potřebné pacienty. Toho času lze v ČR požádat revizního lékaře o souhlas s mimořádnou úhradou obou zmíněných nových TKI v situaci, kdy se jedná o jedinou léčebnou možnost pro pacienta, a to na základě §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění. Oba léky byly též testovány v první linii v randomizovaném srovnání s imatinibem, přičemž obě studie byly komplikovány NÚ přípravků. V případě studie s bosutinibem významné procento pacientů vyvinulo během léčby průjem (84%) a studie s ponatinibem byla dokonce předčasně uzavřena pro alarmující výskyt závažných kardiovaskulárních NÚ ve skupině léčené ponatinibem. Nicméně v dalších liniích léčby a s adjustací dávky léku je předpoklad převahy benefitu nad negativy obou přípravků (11, 16).

Účinnost všech 4 TKI připadajících v úvahu do druhé léčebné linie lze na základě dostupných dat shrnout následovně: 40–50% pacientů dosahuje CCyR a 25–35% MMR, přičemž 70–80% pacientů udrží nabytou odpověď dlouhodobě (2–5 let) (17–20). Žádná studie, která by porovnála přípravky navzájem, neexistuje. Při volbě mezi jednotlivými preparáty tak, podobně jako bylo uvedeno u první linie léčby, rozhodují opět komorbidita pacienta a k nim vztažený profil toxicity toho kterého přípravku, a rovněž znalost přítomnosti případné mutace Bcr-Abl KD a její citlivosti k jednotlivým TKI.

V situaci, kdy léčba dvěma či více TKI selhává, přípravky nejsou dostupné nebo je přítomna mutace T315I, nesmíme zapomínat na variantu alo-TKB, která si i v éře TKI zachovává jako jedinou léčebnou metodu kurativní potenciál (10). Zcela nezastupitelná je pak v léčbě pokročilých fází CML (viz dále).

Léčba pokročilých fází CML

CML může být v pokročilé fázi již diagnostikována (do 5% všech nově diagnostikovaných případů CML) nebo dojde k progresi z CP buď vývojem přes AP do BP, nebo přímo do BP.

Úvodní terapii pokročilých fází je možno opřít o TKI (v první linii imatinib, v případě progresu z CP pak dasatinib či ponatinib) ideálně

v kombinaci s intenzivní chemoterapií, kopírující indukční chemoterapeutické režimy užívané v léčbě akutní myeloblastické a akutní lymfoblastické leukemie. Podíl léčebných odpovědí a medián OS dosahované touto kombinací se pohybují kolem 40% a mezi 6–12 měsíci u non-lymfoidních BP a mezi 70–80% a 12–24 měsíci u lymfoidních BP (21, 22). Obecně lze říci, že progresu CML do AP či BP během terapie TKI v CP je spojena s obzvláště špatnou prognózou a léčba samotnou chemoterapií s/či bez přidání TKI zatím nepřináší větší šanci na dlouhodobé přežití. Z toho důvodu je alo-TKB indikována u všech pacientů vhodných pro tuto proceduru. Celkové přežití pacientů podstupujících alo-TKB pro non-lymfoidní a lymfoidní BP se pohybuje v rozmezí 15–40% a 5–20%, respektive. Z hlediska volby přípravného režimu před transplantací pro BP je preferován myeloablativní přípravný režim. Význam užití TKI jako sekundární profylaxe či udržovací terapie po úspěšně provedené alo-TKB není sice jednoznačně prokázán, ale podání TKI v této indikaci se nabízí jako poměrně logický krok ochrany pacienta před život limitující situací v podobě relapsu choroby. V případě molekulárního relapsu onemocnění či přetrvávající zbytkové nemoci na molekulárně-genetické úrovni má léčba TKI své pevně zakotvené místo spolu s podáním infuze dárčových lymfocytů (*donor lymphocyte infusion*, DLI) (10).

Délka trvání terapie a možnost jejího ukončení

Současná doporučení pro léčbu pacientů s CML pomocí TKI vyznívají ve smyslu jejich dlouhodobého podávání v případě, že trvá jejich klinický přínos (ať již jde o optimálně odpovídající pacienty či případy, kdy není dosaženo optimální odpovědi, ale pacientům nelze z různých důvodů nabídnout jinou alternativu a z podávané terapie jednoznačně profitují) (10).

Ve snaze docílit stav, kdy bude optimální léčebná odpověď zachována i bez nutnosti celoživotního podávání léků, jsou v současné době prováděny kontrolované pokusy s vysazováním TKI u pacientů se setrvalou hlubokou molekulární odpovědí v rámci klinických studií. Dosavadní výsledky, získané v rámci francouzské studie STIM (*S*T*o*p *I*Matinib *T*rial), vyznívají ve smyslu reálné a bezpečné varianty setrvávání v hluboké molekulární odpovědi i po vysazení TKI přibližně pro 40% pacientů s mediánem sledování 50 měsíců od ukončení terapie (23). Rovněž další „vysazovací“ studie došly k podobným závěrům. Téměř u všech pacientů s molekulárním relapsem onemocnění se opětovným nasazením

TKI podařilo hlubokou molekulární odpověď obnovit (24). Nezanedbatelným aspektem je i finanční úspora, kterou vysazení nákladné léčby zdravotnickému systému přináší. Nicméně, data jsou stále ještě nedostatečná jak co do délky sledování tak i velikosti souboru, aby bylo možno vyslovit jasné doporučení pro vysazení terapie mimo kontrolované klinické studie. Vysazení je možno zvážit pouze v individuálních případech; například v souvislosti s plánovaným mateřstvím či u pacientů s významnou intolerancí TKI při trvající hluboké molekulární odpovědi. Nutnou podmínkou vysazení jakékoliv podávané medikace je frekventní a vysoce kvalitní monitorování molekulární odpovědi (10).

Závěr a perspektivy do budoucna

Osud pacientů s CML se za posledních 14 let zásadně změnil k lepšímu díky zavedení TKI do klinické praxe. V situaci, kdy se přežití pacientů s CML v CP téměř neliší od přežití populace nezatížené touto chorobou, je zdánlivě obtížné hledat prostor pro další zlepšení výsledků léčby. Absence úkolů do budoucna je však opravdu jen zdánlivá. Další výzkumné úsilí je třeba věnovat variantě „molekulárního“ vyléčení pacientů, tj. dosažení hluboké a trvalé molekulární odpovědi až nedetekovatelných transkriptů bez nutnosti trvalého užívání TKI. Tento cíl nabývá na významu s trvale se zvyšující prevalencí CML, kdy je nutno čelit zátěži pacientů i zdravotnického systému ve smyslu dlouhodobé medikace s nezanedbatelnými a potenciálně rizikovými nežádoucími účinky, ovlivněním kvality života a rizikem non-compliance, dále pak ve smyslu dostupnosti léčby a její ekonomické náročnosti. Cesta k dosažení vytyčeného cíle může vést přes výzkum a vývoj ještě účinnějších TKI nebo jejich kombinaci s některými revitalizovanými přípravky (interferon- α , decitabin) či pokus o ovlivnění dalších drah v přenosu signálu či přímo leukemických kmenových buněk, které vykazují rezistenci ke všem doposud dostupným TKI.

I s připuštěním všech výzev do budoucna je možné CML a její terapii pomocí TKI v roce 2015 označit jako vzor úspěšné protinádorové léčby, přinášející inspiraci pro vědeckovýzkumné úsilí napříč celou onkologií.

Literatura

1. Jemal A, Siegel R, Xu L, et al. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300.
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342–350.
3. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009; 114: Abs. No. 1126.
4. Faber E, Indrák K. Chronická myeloidní leukémie. Praha: Galén 2010: 234.
5. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–6051.
6. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
7. Zackova D, Klamova H, Dusek L, et al. Imatinib as the first-line treatment of patients with chronic myeloid leukemia diagnosed in the chronic phase: Can we compare real life data to the results from clinical trials? *Am J Hematol* 2011; 86(3): 318–321.
8. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24): 2260–2270.
9. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24): 2251–2259.
10. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6): 872–884.
11. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 548–556.
12. 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 STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116(19): 3758–3765.
13. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26(9): 2096–2102.
14. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, et al. Significance of increasing levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous

leukemia in complete cytogenetic response. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3659–3663.

15. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Definition and treatment of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2014; 7(3): 397–406.
16. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2014; 123(9): 1309–1318.
17. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010; 95 (2): 232–240.
18. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117(4): 1141–1145.
19. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013; 369(19): 1783–1796.
20. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118(17): 4567–4576.
21. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103(12): 4396–4407.
22. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. A pilot study of imatinib, low-dose cytarabine and idarubicin for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast phase. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(2): 283–289.
23. Mahon FX, Réa 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(11): 1029–1035.
24. 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(4): 515–522.

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 3. 2015

MUDr. Daniela Žáčková, Ph. D.

Interní hematologická a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

dzackova@fnbrno.cz